



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2139334 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.11.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.03
(86)	Europeisk søknadsnr	08742430.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.03.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.01.06
(30)	Prioritet	2007.04.17, US, 925109 P 2008.01.08, US, 10512 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Evotec AG, Manfred Eigen Campus Essener Bogen 7, 22419 Hamburg, DE-Tyskland
(72)	Oppfinner	WEI, Zhi-Liang, 888 Foster City Blvd, E4, Foster City, CA 94404, US-USA DUNCTON, Matthew, Alexander, James, One St. Francis PlaceApt. 3502, San Francisco, CA 94107, US-USA KINCAID, John, 4451-A 24th Street, San Francisco, CA 94114, US-USA KELLY, Michael G., 790 San Doval Place, Thousand Oaks, CA 91360, US-USA O'MAHONY, Donogh, 820 North Delaware Street 304, San Mateo, CA 94401, US-USA WANG, Zhan, 580 Arastradero Road 204, Palo Alto, CA 94306, US-USA
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	2-cyanofenylfusjonerte heterosykliske forbindelser og sammensetninger og anvendelser derav
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2006 217 448 US-A1- 2006 258 689 WO-A1-2005/066171 WO-A1-2008/123963

Beskrivelse

OMRÅDE

[0001] Gitt heri er fusjonerte heterosykliske forbindelser av klassen tetrahydropyrido-
5 [4,3-d]pyrimidiner og farmasøytiske sammensetninger som innbefatter slike
forbindelser. Forbindelsen tilveiebringes også for anvendelse i metoder for å forebygge
og/eller behandle tilstander hos pattedyr, så som (men ikke begrenset til), artritt,
Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, astma, hjerteinfarkt, smertesyndromer (akutte
og kroniske eller nevropatiske), nevrodegenerative forstyrrelser, schizofreni, kognitive
10 forstyrrelser, angst, depresjon, inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune
forstyrrelser, og fremming av nevrobeskyttelse, ved hjelp av de sammenfusjonerte
heterosykliske forbindelsene og farmasøytiske sammensetningene som er beskrevet
heri.

BAKGRUNN

[0002] Terapeutiske strategier for effektiv håndtering av smerte- og sentralnerve-
systemforstyrrelser eller sykdommer er søkt.

[0003] Internasjonal patentsøknad, publikasjonsnummer WO 02/08221 beskriver
diarylpiperazin og beslektede forbindelser som er sagt å være anvendelige ved
20 behandling av kroniske og akutte smertetilstander, kløe og urininkontinens.

[0004] WO02/053558 beskriver visse kinazolonderivater i form av alfa-1A/B-
adrenerge reseptorantagonister og WO03/076427 og WO04/041259 beskriver begge
forbindelser av samme klasse for anvendelse i behandlingen av kvinnelig seksuell
dysfunksjon. WO04/56774 beskriver visse substituerte bifenyl-4-karboksylysyre-
25 arylamidanaloger som har mulig anvendelse som reseptormodulatorer. Dessuten
beskriver WO03/104230 visse bisykliske pyrimidinderivater, og US publiserte
patentsøknad med serienr. 20030092908 og WO02/087513 beskriver fusjonerte
heterosykliske PDE7-inhibitorer.

[0005] US patent nr. 3 424 760 og 3 424 761 beskriver begge en serie av
30 3-ureidopyrrolidiner som er sagt å fremvise smertestillende, sentralnervesystem- og
psykofarmakologiske aktiviteter. Disse patentene offentliggjør spesielt forbindelsene
henholdsvis 1-(1-fenyl-3-pyrrolidinyl)-3-fenylurea og 1-(1-fenyl-3-pyrrolidinyl)-3-(4-
metoksyfenyl)urea. Internasjonale patentsøknader, publikasjonsnr. WO 01/62737 og
WO 00/69849 offentliggjør en serie pyrazolderivater som angis å være anvendelige ved
35 behandling av forstyrrelser og sykdommer forbundet med NPY-reseptorundertype Y5,
så som fedme. WO 01/62737 offentliggjør spesifikt forbindelsen 5-amino-N-
isokinolin-5-yl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid. WO 00/69849
offentliggjør spesifikt forbindelsene 5-metyl-N-kinolin-8-yl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-
1H-pyrazol-3-karboksamid, 5-metyl-N-kinolin-7-yl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-

pyrazol-3-karboksamid, 5-metyl-N-kinolin-3-yl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid, N-isokinolin-5-yl-5-metyl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid, 5-metyl-N-kinolin-5-yl-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid, 1-(3-klorfenyl)-N-isokinolin-5-yl-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid, N-isokinolin-5-yl-1-(3-metoksyfenyl)-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid, 1-(3-fuorofenyl)-N-isokinolin-5-yl-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid, 1-(2-klor-5-trifluormetylfenyl)-N-isokinolin-5-yl-5-metyl-1H-pyrazol-3-karboksamid, 5-metyl-N-(3-metylisokinolin-5-yl)-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid, 5-metyl-N-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-5-yl)-1-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1H-pyrazol-3-karboksamid.

[0006] Tysk patentsøknadsnummer 2 502 588 offentliggjør en serie piperazinderivater. Denne søknaden offentliggjør spesifikt forbindelsen N-[3-[2-(dietylamino)etyl]-1,2-dihydro-4-metyl-2-okso-7-kinolinyl]-4-fenyl-1-piperazinkarboksamid. US 2006/258689 offentliggjør fusjonerte heterosykliske forbindelser, deriblant tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidiner, som modulatorer for P2X2/3-reseptorer. US 2006/217448 og WO 2005/066171 offentliggjør blant annet bisykliske heteroarylderivater, tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidiner og anvendelsen derav i behandlingen av forskjellige forstyrrelser sentralnervesystemet, inkludert smerte.

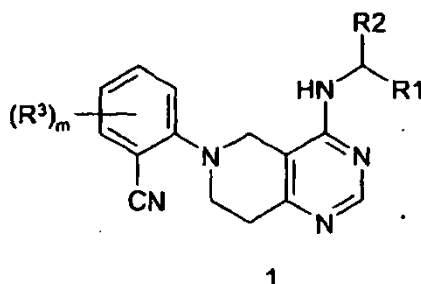
OPPSUMMERING

[0007] Fuserte heterosykliske forbindelser og farmasøytiske sammensetninger derav, som har potens og selektivitet ved forebygging og behandling av sykdommer som har blitt forbundet med nevrologiske og inflammatoriske forstyrrelser og dysfunksjoner, er tilveiebrakt heri.

[0008] Særlig er forbindelser, farmasøytiske sammensetninger som tilveiebringes virksomme til å behandle, forebygge eller lindre en rekke tilstander hos pattedyr, så som, men ikke begrenset til, smerte av forskjellig type eller etiologi, for eksempel akutt, kronisk, inflammatorisk og nevropatisk smerte, dental smerte og hodepine (for eksempel migrene, klasehodepine og spenningshodepine). I noen utførelsesformer er forbindelser, farmasøytiske sammensetninger som tilveiebringes anvendbare for behandlingen av inflammatorisk smerte og assosiert hyperalgesi og allodyni. I noen utførelsesformer er forbindelser, farmasøytiske sammensetninger som tilveiebringes nyttige for behandlingen av nevropatisk smerte og assosiert hyperalgesi og allodynia (f.eks. trigeminal eller herpetisk nevralgi, diabetisk nevropati, kausalgi, sympatisk vedvarende smerte og deafferenteringssyndromer så som brachial plexus avulsjon). I noen utførelsesformer er forbindelser, farmasøytiske sammensetninger som tilveiebringes anvendbare som anti-inflammatoriske midler for behandling av artritt, og som midler for å behandle Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, astma, hjerteinfarkt,

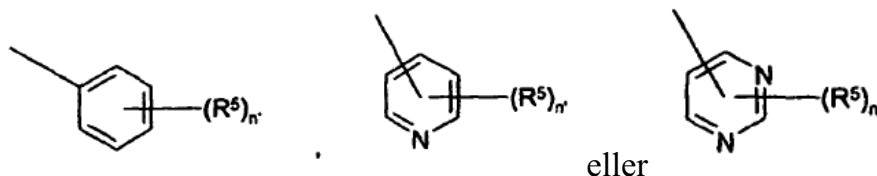
nevrodegenerative forstyrrelser, inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune forstyrrelser, nyreforstyrrelser, fedme, spiseforstyrrelser, kreft, schizofreni, epilepsi, søvnforstyrrelser, kognitive forstyrrelser, depresjon, angst, blodtrykk og lipidforstyrrelser.

- 5 **[0009]** Følgelig, i ett aspekt, er fusjonerte heterosykliske forbindelser tilveiebrakt som har formel 1:



hvor

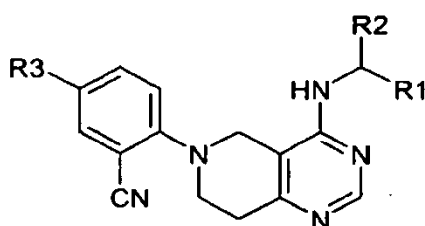
- R^1 er sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl eller heteroaryl usubstituert eller substituert med én eller flere av R^4 -gruppene; eller
- 10 når R^1 er substituert og valgt fra kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl, da er R^1 substituert med Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCBF₂,
- 15 t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl; eller når R^1 er



- da er senkeskrift n' valgt fra 1-1 og R^5 er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert alkylamino, substituert eller usubstituert alkytio, substituert eller usubstituert alkoksy, aryloksy, alkoksykarbonyl, substituert alkoksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkylarylamino, arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfinyll, substituert sulfanyl, azido, substituert eller usubstituert karbamoyl, karboksyl, cyano, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkyl, substituert eller usubstituert dialkylamino, halo, heteroaryloksy, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol;
- 30 R^2 er H, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl eller sykloalkyl;

hver R^3 og R^4 er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, acyl, acylamino, alkylamino, alkytio, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkylarylamino, arylalkyloksy, amino, aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfanyl, substituert sulfanyl, azido, karbamoyl, karboksyl, cyano, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, dialkylamino, halo, heteroaryloksy, heteroaryl, heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol; m er 1, 2, 3 eller 4; eller R^3 er substituert alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer eller isotopisk variant derav.

[0010] I et annet aspekt er fusjonerte heterosykliske forbindelser tilveiebrakt som har formel 2:



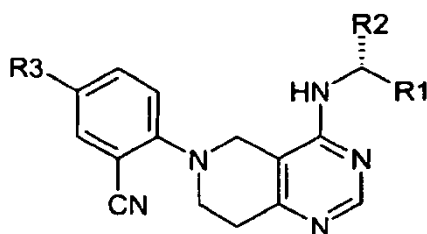
2

hvor R^1 , R^2 og R^4 , R^5 er som beskrevet for formel 1, R^3 er halo, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 alkyl eller sykloalkyl eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer eller isotopisk variant derav.

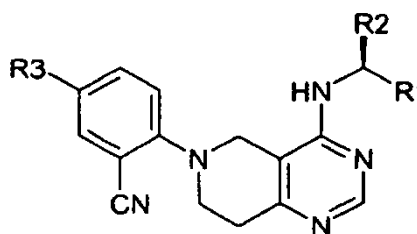
[0011] I ytterligere utførelsesformer er R^3 Cl, F, Me eller CF_3 .

[0012] I visse utførelsesformer er forbindelsene ifølge formlene 1-2 enantiomerisk rene. I visse utførelsesformer tilveiebringes også farmasøytiske sammensetninger omfattende enantiomert rene forbindelser ifølge formlene 1-2. Også beskrevet er metoder for behandling som omfatter administrering av en enantiomer ren forbindelse ifølge formlene 1-2 eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter en enantiomert ren forbindelse ifølge formlene 1-2.

[0013] Følgelig, i ett aspekt, er fusjonerte heterosykliske forbindelser tilveiebrakt som har formel 3a eller 3b:



3a



3b

hvor R^1 , R^2 og R^4 og R^5 er som beskrevet for formel 1; og R^3 er halo, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, en tautomer eller en isotopisk variant derav.

[0014] I visse utførelsesformer er forbindelsene ifølge formel 3a eller 3b enantiomert rene. I visse utførelsesformer er farmasøytiske sammensetninger tilveiebrakt

omfattende enantiomert rene forbindelser ifølge formel **3a** eller **3b**. Også beskrevet er metoder for behandling som omfatter administrering av en enantiomert ren forbindelse ifølge formel **3a** eller **3b** eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter en enantiomert ren forbindelse ifølge formel **3a** eller **3b**.

5 **[0015]** I et annet aspekt er farmasøytiske sammensetninger tilveiebrakt omfattende en fusjonert heterosyklisk forbindelse tilveiebrakt heri, og en farmasøytisk bærer, hjelpestoff eller fortyner. Den farmasøytiske sammensetningen kan omfatte ett eller flere av de fusjonerte heterosykliske forbindelsene som er beskrevet heri.

[0016] Det vil forstås at fusjonerte heterosykliske forbindelser beskrevet heri er
10 nyttige i de farmasøytiske sammensetningene og behandlingsmetodene som er beskrevet heri, kan være farmasøytisk akseptable som fremstilt og anvendt.

[0017] Det er også beskrevet metoder for prevensjon, behandling eller lindring av en tilstand fra blant de som er angitt heri, og spesielt, en slik tilstand som kan være forbundet med, for eksempel, leddgikt, astma, hjerteinfarkt, lipidforstyrrelser, kognitive
15 forstyrrelser, angst, schizofreni, depresjon, hukommelsesdysfunksjoner, som for eksempel Alzheimers sykdom, inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune forstyrrelser, der metoden omfatter administrering til et pattedyr som har behov for dette av en mengde av én eller flere av forbindelsene som er angitt heri, eller en farmasøytisk sammensetning derav, som er effektivt til å forebygge, behandle eller
20 lindre tilstanden.

[0018] Også beskrevet er metoder for forebyggelse, behandling eller lindring av en tilstand som gir opphav til smerteresponser eller som angår ubalanser i opprettholdelsen av den basale aktiviteten til sensoriske nerver i et pattedyr. De fusjonerte heterosykliske forbindelsene tilveiebrakt heri har anvendelse som smertestillende
25 midler for behandling av smerte av forskjellige typer eller etiologi, for eksempel akutt, inflammatorisk smerte (for eksempel smerte forbundet med osteoartritt og revmatoid artritt), en rekke nevropatiske smertesyndromer (så som post-herpetisk nevralgi, trigeminal nevralgi, refleks-sympatetisk dystrofi, diabetisk nevropati, Guillian Barre-syndrom, fibromyalgi, fantom-lemsmerte, post-masektomismerte, perifer nevropati,
30 HIV-nevropati og kjemoterapiindusert og andre iatrogeniske nevropatier), visceral smerte, (slik som den som er forbundet med gastroøsofag reflukssykdom, irritabelt tarmsyndrom, inflammatorisk tarmsykdom, pankreatitt og forskjellige gynekologiske og urologiske forstyrrelser), dental smerte og hodepine (for eksempel migrene, klasehodepine og spenningshodepine).

35 **[0019]** Det er også beskrevet metoder for forebyggelse, behandling eller lindring av en neurodegenerativ sykdom eller forstyrrelse hos et pattedyr. En neurodegenerativ sykdom eller forstyrrelse kan for eksempel være Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og multippel sklerose, sykdommer og forstyrrelser som er mediert av, eller resulterer i nevroinflammasjon, så som for eksempel encefalitt; sentralt-medierte

nevropsykiatriske sykdommer og forstyrrelser, så som for eksempel depresjonsmani, bipolar sykdom, angst, schizofreni, spiseforstyrrelser, søvnforstyrrelser og kognisjonsforstyrrelser; epilepsi- og anfallsforstyrrelser, prostata, blære- og tarmdysfunksjon, så som for eksempel urininkontinens, urinretensjon, rektal hypersensitivitet, fekal inkontinens, benign prostatahypertrofi og inflammatorisk tarmsykdom; respiratorisk og luftveissykdom og forstyrrelser som for eksempel allergisk rhinitt, astma og reaktiv luftveissykdom og kronisk obstruktiv pulmonal sykdom; sykdommer og forstyrrelser som er medierte av, eller resulterer i inflammasjon, slik som for eksempel revmatoid artritt og osteoartritt, myokardialt infarkt, forskjellige autoimmune sykdommer og forstyrrelser; kløe/pruritt, så som for eksempel psoriasis; overvekt; lipidforstyrrelser; kreft; og nyreforstyrrelser. Vanligvis omfatter metodene administrering av en effektiv tilstands-behandlende eller tilstands-forebyggende mengde av én eller flere av forbindelsene som er tilveiebrakt heri, eller en farmasøytisk sammensetning derav, til pattedyret som har behov for dette.

[0020] I tillegg til metodene for behandling som angitt ovenfor, strekker den foreliggende oppfinnelsen seg til anvendelse av en hvilken som helst av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av medikamenter som kan administreres for slike behandlinger, så vel som til slike forbindelser for behandling angitt og spesifisert.

[0021] I ytterligere aspekter tilveiebringes metoder for å syntetisere de fusjonerte heterosykliske forbindelsene er beskrevet heri, med representative syntetiske protokoller og reaksjonsveier som er beskrevet nedenfor. I visse utførelsesformer tilveiebringes også metoder for fremstilling av enantiomert rene forbindelser ifølge formel 1 ved hjelp av asymmetrisk syntese. I visse utførelsesformer tilveiebringes også metoder for fremstilling av enantiomert rene forbindelser ifølge formel 1 ved kiral løsning.

[0022] Andre formål og fordeler vil være åpenbare for fagfolk på området ut fra en betraktning av den påfølgende detaljerte beskrivelsen.

DETALJERT BESKRIVELSE AV DE FORETRUKNE

UTFØRELSIFORMENE

[0023] De følgende begrepene er ment å ha betydningen som presenteres nedenfor og er nyttige for å forstå beskrivelsen og omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

[0024] Ved omtale av forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger inneholdende slike forbindelser og metoder for anvendelse av slike forbindelser og sammensetninger, har følgende begrep de følgende betydninger med mindre annet er angitt. Det vil videre forstås at begrepene "grupper" og "radikaler" kan vurderes om hverandre når de anvendes heri.

[0025] Artiklene "en" og "et" kan anvendes heri for å referere til én eller flere enn en (dvs. minst én) av de grammatiske objektene til av artikkelen. Som eksempel betyr "en analog" en analog eller flere enn en analog.

[0026] "Acyl" refererer til et radikal $-C(O)R^{20}$, der R^{20} er hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl som definert heri. Representative eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, formyl, acetyl, sykloheksylkarbonyl, sykloheksylmetylkarbonyl, benzoyl, benzylkarbonyl og lignende.

[0027] "Acylamino" refererer til et radikal $-NR^{21}C(O)R^{22}$, der R^{21} er hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl og R^{22} er hydrogen, alkyl, alkoksy, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl eller heteroarylalkyl, som definert heri. Representative eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, formylamino, acetylamino, sykloheksylkarbonylamino, sykloheksylmetyl-karbonylamino, benzoylamino, benzylkarbonylamino og lignende.

[0028] "Acyloksy" refererer til gruppen $-OC(O)R^{23}$ der R^{23} er hydrogen, alkyl, aryl eller sykloalkyl.

[0029] "Substituert alkenyl" refererer til de gruppene som angis i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en alkenylgruppe som har 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og arylS(O)₂-.

[0030] "Alkoksy" refererer til gruppen $-OR^{24}$ der R^{24} er alkyl, for eksempel alkoksy innbefatter metoksy, etoksy, n-propoksy, i-propoksy, n-butoksy og heptoksy. Særlige alkoksygrupper er lavere alkoksy, dvs. med fra 1 til 6 karbonatomer.

[0031] "Substituert alkoksy" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en alkoksygruppe som har 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, heteroaryl, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂-aryl og -S(O)₂-.

[0032] "Alkoksykarbonylamino" refererer til gruppen $NR^{25}C(O)OR^{26}$, der R^{25} er hydrogen, alkyl, aryl eller sykloalkyl, og R^{26} er alkyl eller sykloalkyl.

[0033] "Alkyl" refererer til mettede enverdige alkanradikale grupper som særlig har opptil omtrent 11 karbonatomer, mer foretrukket fra 1 til 8 karbonatomer og særlig foretrukket fra 1 til 6 karbonatomer. Hydrokarbonkjeden kan være enten rettkjedet eller forgrenet. Dette begrepet er eksemplifisert ved grupper så som metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-heksyl, *n*-oktyl, *tert*-oktyl og lignende. Begrepet "lavere alkyl" refererer til alkylgrupper som har 1 til 6 karbonatomer.

[0034] "Substituert alkyl" refererer til de gruppene som angis i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en alkylgruppe som har én eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, substituert heteroaryl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0035] "Alkylen" refererer til toverdige mettede alkenradikalgrupper som har 1 til 11 karbonatomer og mer særlig 1 til 6 karbonatomer som kan være rettkjedede eller forgrenede. Dette begrepet er eksemplifisert med grupper så som metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), propylenisomerer (*f.eks.* -CH₂CH₂CH₂- og -CH(CH₃)CH₂-) og lignende.

[0036] "Substituert alkylen" refererer til gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en alkylengruppe som har 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent og særlig fra 1 til 3 substituent valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, amino-karbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0037] "Alkenyl" refererer til enverdige olefinisk umettede hydrokarbylgrupper som fortrinnsvis har 2 til 11 karbonatomer, spesielt 2 til 8 karbonatomer, og mer spesielt 2 til 6 karbonatomer, som kan være rettkjedede eller forgrenede og som har minst én og spesielt fra 1 til 2 olefinisk umettede seter. Særlige alkenylgrupper omfatter etenyl (-CH=CH₂), *n*-propenyl (-CH₂CH=CH₂), isopropenyl (-C(CH₃)=CH₂), vinyl og substituert vinyl og lignende.

[0038] "Alkenylen" refererer til toverdige olefinisk umettede hydrokarbylgrupper som særlig har opptil omtrent 11 karbonatomer og mer spesielt 2 til 6 karbonatomer som kan være rettkjedet eller forgrenet og ha minst 1 og spesielt fra 1 til 2 olefinisk umettede seter. Dette begrepet er eksemplifisert ved grupper så som etenylen (-CH=CH-), propenylenisomerer (*f.eks.* -CH=CHCH₂- og -C(CH₃)=CH- og

-CH=C(CH₃)-) og liknende.

[0039] "Alkynyl" refererer til acetyleniske eller alkyniske umettede hydrokarbylgrupper som særlig har 2 til 11 karbonatomer, og mer særlig 2 til 6 karbonatomer som kan være rettkjedede eller forgrenede og ha minst én og særlig fra 1 til 2 alkynylumettede seter. Særlige ikke-begrensede eksempler på alkynylgrupper inkluderer acetylenisk, etynyl (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH) og lignende.

[0040] "Substituert alkynyl" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri og særlig refereres det til en alkynylgruppe som har 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og arylS(O)₂-.

[0041] "Alkanoyl" og "acyl" som anvendt heri refererer til gruppen R²⁷-C(O)-, der R²⁷ er hydrogen eller alkyl som definert ovenfor.

[0042] "Aryl" refererer til en enverdig aromatisk hydrokarbongruppe avledet fra fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom i et opphavelig aromatisk ringsystem. Arylgruppene kan være monosykliske eller en bisyklisk fusjonert ringstruktur der minst én av ringene er en aromatisk ringstruktur som særlig inneholder 6 karboner. Typisk inkluderer arylgrupper, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra aceantrylen, acenaftylen, acefenantrylen, antracen, azulen, benzen, krysen, koronen, fluoranten, fluoren, heksacen, heksafen, heksalen, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naftalen, oktacen, oktafen, oktalen, ovalen, penta-2,4-dien, pentacen, pentalen, pentafen, perylen, fenalen, fenantren, picen, pleiaden, pyren, pyrantren, rubicen, trifenylen, trinaftalen og lignende. Særlig innbefatter en arylgruppe fra 6 til 14 karbonatomer. Særlig kan arylgruppen inneholde 6 karbonatomer. Eksempler på arylgrupper inkluderer fenyl og indan-1-on.

[0043] "Substituert aryl" inkluderer de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri og særlig henviser det til en arylgruppe som eventuelt kan være substituert med 1 eller flere substituent, for eksempel 1 til 5 substituent, særlig 1 til 3 substituent valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkenyl, substituert alkenyl, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkyl, substituert alkyl, alkynyl, substituert alkynyl, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0044] "Fusert aryl" refererer til et aryl som har to av dets ringkarboner til felles med en annen arylring eller med en alifatisk ring.

[0045] "Alkaryl" refererer til en arylgruppe, som definert ovenfor, substituert med én eller flere alkylgrupper, som definert ovenfor.

5 **[0046]** "Aralkyl" eller "arylalkyl" refererer til en alkylgruppe, som definert ovenfor, substituert med én eller flere arylgrupper, som definert ovenfor.

[0047] "Aryloksy" refererer til -O-aryl-grupper hvori "aryl" er som definert ovenfor.

[0048] "Alkylamino" refererer til gruppen alkyl-NR²⁸R²⁹, hvori hver av R²⁸ og R²⁹ er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen og alkyl.

10 **[0049]** "Arylamino" refererer til gruppen aryl-NR³⁰R³¹, hvori hver av R³⁰ og R³¹ er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen, aryl og heteroaryl.

[0050] "Alkoksyamino" refererer til et radikal -N(H)OR³² der R³² representerer en alkyl- eller sykloalkylgruppe som definert heri.

15 **[0051]** "Alkoksykarbonyl" refererer til et radikal -C(O)-alkoksy der alkoksy er som definert heri.

[0052] "Alkylarylamino" refererer til et radikal -NR³³R³⁴ der R³³ representerer en alkyl- eller sykloalkylgruppe og R³⁴ er et aryl som definert heri.

20 **[0053]** "Alkylsulfonyl" refererer til et radikal -S(O)₂R³⁵ der R³⁵ er en alkyl- eller sykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl og lignende.

[0054] "Alkylsulfinyl" refererer til et radikal -S(O)R³⁵ der R³⁵ er en alkyl- eller sykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl og lignende.

25 **[0055]** "Alkyltio" refererer til et radikal-SR³⁵ der R³⁵ er en alkyl- eller sykloalkylgruppe som definert heri som eventuelt kan være substituert som definert heri. Representative eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, metyltio, etyltio, propyltio, butyltio og lignende.

[0056] "Amino" refererer til radikalet -NH₂.

30 **[0057]** "Substituert amino" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til gruppen -N(R³⁶)₂ der hver R³⁶ er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av hydrogen, alkyl, substituert alkyl, alkenyl, substituert alkenyl, alkynyl, substituert alkynyl, aryl, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, og der begge R-gruppene er sammenføyet for å danne en alkylengruppe. Når begge R-gruppene er hydrogen er -N(R³⁶)₂ en aminogruppe.

35 **[0058]** "Aminokarbonyl" refererer til gruppen -C(O)NR³⁷R³⁷ der hver R³⁷ er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, aryl og sykloalkyl, eller der R³⁷-gruppene er sammenføyet for å danne en alkylengruppe.

[0059] "Aminokarbonylamino" refererer til gruppen $-NR^{38}C(O)NR^{38}R^{38}$ der hver R^{38} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, aryl eller sykloalkyl, eller der to R-grupper er sammenføyet for å danne en alkylengruppe.

[0060] "Aminokarbonyloksy" refererer til gruppen $-OC(O)NR^{39}R^{39}$ der hver R^{39} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, aryl eller sykloalkyl, eller der R-gruppene er sammenføyet for å danne en alkylengruppe.

[0061] "Arylalkyloksy" angir en $-O$ -arylalkylradikal der arylalkyl er som definert heri.

[0062] "Arylamino" betyr et radikal $-NHR^{40}$ der R^{40} representerer en arylgruppe, som definert heri.

[0063] "Aryloksykarbonyl" refererer til et radikal $-C(O)-O$ -aryl der aryl er som definert heri.

[0064] "Arylsulfonyl" refererer til et radikal $-S(O)_2R^{41}$ der R^{41} er en aryl- eller heteroarylgruppe som definert heri.

[0065] "Azido" refererer til radikalet $-N_3$.

[0066] "Bisykloaryl" refererer til en enverdig aromatisk hydrokarbongruppe avledet fra fjerningen av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom fra et opphavelig bisykloaromatisk ringsystem. Typisk inkluderer bisykloarylgrupper, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra indan, inden, naftalen, tetrahydronaftalen og lignende. Særlig innbefatter en arylgruppe fra 8 til 11 karbonatomer.

[0067] "Bisykloheteroaryl" refererer til en enverdig bisykloheteroaromatisk gruppe avledet fra fjerningen av et hydrogenatom fra et enkelt atom fra et opphavelig bisykloheteroaromatisk ringsystem. Typiske bisykloheteroarylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra benzofuran, benzimidazol, benzindazol, benzdioksan, kromen, kroman, cinnolin, ftalazin, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isokromen, isoindol, isoindolin, isokinolin, benzotiazol, benzoksazol, naftyridin, benzoksadiazol, pteridin, purin, benzopyran, benzpyrazin, pyridopyrimidin, kinazolin, kinolin, kinolizin, kinoksalin, benzomorfan, tetrahydroisokinolin, tetrahydrokinolin og lignende. Fortrinnsvis er bisykloheteroarylgruppen mellom 9-11-leddet bisykloheteroaryl, der 5-10-leddet heteroaryl er særlig foretrukket. Særlige bisykloheteroarylgrupper er de som er avledet fra benzotiofen, benzofuran, benzotiazol, indol, kinolin, isokinolin, benzimidazol, benzoksazol og benzdioksan.

[0068] "Karbamoyl" refererer til radikalet $-C(O)N(R^{42})_2$, der hver R^{42} -gruppe er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, sykloalkyl eller aryl, som definert heri, som eventuelt kan være substituert som definert heri. I en spesifikk utførelsesform refererer begrepet "karbamoyl" til $-C(O)-NH_2$ -. I en alternativ utførelsesform betyr "karbamoyl lavere alkyl" radikalet NH_2CO -lavere alkyl-. Særlige omfatter karbamoyl-lavere-alkylgrupper karbamoyletyl og karbamoylmetyl.

[0069] "Karboksy" refererer til radikalet $-C(O)OH$.

[0070] "Karboksyamino" refererer til radikalet $-N(H)C(O)OH$.

[0071] "Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen" og ekvivalente uttrykk, er ment å omfatte de forbindelsene som er beskrevet heri tidligere, særlig forbindelsene ifølge en hvilken som helst av formlene heri angitt og/eller beskrevet, der begrepet omfatter promedikamentene den farmasøytisk akseptable salter og solvater, f.eks. hydrater, der sammenhengen tillater dette. Likeledes er henvisning til mellom-

5 produkter, hvorvidt eller ikke de selv er krevet, ment å omfavne saltene og solvatene deres, der sammenhengen tillater dette.

[0072] "Sykloalkylalkyl" refererer til et radikal hvorved en sykloalkylgruppe er substituert for et hydrogenatom i en alkylgruppe. Typiske sykloalkylalkylgrupper omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl, syklpentylmetyl, sykloheksylmetyl, sykloheptylmetyl, syklooktylmetyl, syklopropyletyl, syklobutyletyl, syklpentyletyl, sykloheksyletyl, sykloheptyletyl og syklooktyletyl og lignende.

10

[0073] "Heterosykloalkylalkyl" refererer til et radikal der en heterosykloalkylgruppe er substituert for et hydrogenatom i en alkylgruppe. Typiske heterosykloalkylalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, pyrrolidinylmetyl, piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morfolinylmetyl, pyrrolidinyetyl, piperidinyetyl, piperazinyletyl, morfolinyletyl og lignende.

15

[0074] "Halo" eller "halogen" betyr fluor (F), klor (Cl), brom (Br) eller jod (I).

[0075] "Hydrogen" betyr i denne forbindelse en substituent som -H er til stede i forbindelsesposisjonen og inkluderer også dens isotop, deuterium.

20

[0076] "Lavere alkanoyl amino" betyr en aminogruppe med en organisk funksjonell gruppe R-CO-, der R representerer en lavere alkylgruppe.

[0077] "Lavere alkoksy" betyr 1 til 6 karbonatomer i en lineær alkylkjede som kan være rettkjedet eller forgrenet, og som er bundet av et oksygenatom.

25

[0078] "Lavere alkylsulfonamid" refererer til et lavere alkylamid av sulfonamid med formelen $-SO_2NR^*R^*$, der R^* er hydrogen eller lavere alkyl, og minst én R^* er lavere alkyl.

[0079] "Sykloalkyl" refererer til sykliske hydrokarbylgrupper som har fra 3 til omtrent 10 karbonatomer og har en enkelt syklisk ring eller flere fusjonerte ringer, inkludert fusjonerte og brobygde ringsystemer, som eventuelt kan være substituert med fra 1 til 3 alkylgrupper. Slike sykloalkylgrupper omfatter, ved hjelp av eksempel, enkle ringstrukturer, så som syklopropyl, syklobutyl, syklpentyl, syklooktyl, 1-metylsyklopropyl, 2-metylsyklpentyl, 2-metylsyklooktyl og lignende, og flere ringstrukturer, slik som adamantanyl og lignende. Særlige sykloalkylgrupper har mellom 4 og 7 karbonringmedlemmer, for eksempel syklopropyl, syklobutyl, syklpentyl, sykloheksyl og sykloheptyl.

30

35

[0080] "Substituert sykloalkyl" omfatter de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en sykloalkylgruppe som har én eller flere

substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0081] "Sykloalkoksy" refererer til gruppen -OR⁴³ der R⁴³ er sykloalkyl. Slike sykloalkoksygrupper omfatter, som eksempel, syklopentoksy, sykloheksoksy og lignende.

[0082] "Sykloalkenyl" refererer til sykliske hydrokarbylgrupper som har fra 3 til 10 karbonatomer og har en enkelt syklisk ring eller flere fusjonerte ringer, inkludert fusjonerte og brodannede ringsystemer og som har minst én og særlig fra 1 til 2 seter av olefinisk umettethet. Slike sykloalkenylgrupper omfatter, ved hjelp av eksempel, enkle ringstrukturer, så som sykloheksenyl, syklopentenyl, syklopropenyl og lignende.

[0083] "Substituert sykloalkenyl" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og særlig refereres det til en sykloalkenylgruppe som har jeg 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0084] "Fusert sykloalkenyl" refererer til et sykloalkenyl som har to av sine ringkarbonatomer til felles med en annen alifatisk eller aromatisk ring, og som har sin olefiniske umettethet plassert for å bibringe aromatisitet til sykloalkenylringen.

[0085] "Cyanato" refererer til radikalet -OCN.

[0086] "Cyano" refererer til radikalet -CN.

[0087] "Dialkylamino" betyr radikalet NR⁴⁴R⁴⁵ der R⁴⁴ og R⁴⁵ uavhengig av hverandre representerer en alkyl-, substituert alkyl-, aryl-, substituert aryl-, sykloalkyl-, substituert sykloalkyl-, sykloheteroalkyl-, substituert sykloheteroalkyl-, heteroaryl- eller substituert heteroarylgruppe som definert heri.

[0088] "Etenyl" refererer til substituert eller usubstituert -(C=C)-.

[0089] "Etylen" refererer til substituert eller usubstituert -(CC)-.

[0090] "Etynyl" refererer til -C≡C-.

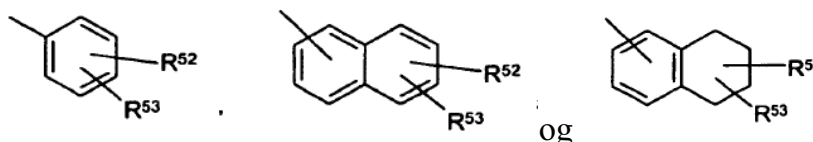
[0091] "Halo" eller "halogen" refererer til fluor, klor, brom og jod. Foretrukne halogrupper er enten fluor eller klor.

[0092] "Hydroksy" refererer til radikalet -OH.

[0093] "Nitro" refererer til radikalet $-\text{NO}_2$.

[0094] "Substituert" refererer til en gruppe hvorved ett eller flere hydrogenatomer er hver uavhengig av hverandre erstattet med de(n) samme eller forskjellige substituenten(e). Typiske substituenten omfatter, men er ikke begrenset til, $-\text{X}$, $-\text{R}^{46}$, $-\text{O}^-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{46}$, $-\text{SR}^{46}$, $-\text{S}^-$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $=\text{NR}^{46}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{46}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{46}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{46})(\text{O}^-)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{46})(\text{OR}^{47})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{46}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{46}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{46}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{46}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{NR}^{48}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{NR}^{48})\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ og $-\text{C}(\text{NR}^{48})\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$, der X er uavhengig halogen; hver R^{46} , R^{47} , R^{48} og R^{49} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, substituert alkyl, aryl, substituert aryl, arylalkyl, substituert alkyl, sykloalkyl, substituert alkyl, sykloheteroalkyl, substituert sykloheteroalkyl, heteroalkyl, substituert heteroalkyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroarylalkyl, substituert heteroarylalkyl, $-\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{50}$ eller $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{50}$ eller eventuelt R^{50} og R^{51} sammen med atomet hvortil de er bundet danner en sykloheteroalkyl- eller substituert sykloheteroalkylring; og R^{50} og R^{51} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, substituert alkyl, aryl, substituert alkyl, arylalkyl, substituert alkyl, sykloalkyl, substituert alkyl, sykloheteroalkyl, substituert sykloheteroalkyl, heteroalkyl, substituert heteroalkyl, heteroaryl, substituert heteroaryl, heteroarylalkyl eller substituert heteroarylalkyl.

[0095] Eksempler på representative substituerte aryler omfatter følgende



[0096] I disse formlene kan én av R^{52} og R^{53} være hydrogen og minst én av R^{52} og R^{53} er hver uavhengig av hverandre valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloheteroalkyl, alkanoyl, alkoksy, aryloksy, heteroaryloksy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, $\text{NR}^{54}\text{COR}^{55}$, $\text{NR}^{54}\text{SOR}^{55}$, $\text{NR}^{54}\text{SO}_2\text{R}^{57}$, COO -alkyl, COO -aryl, $\text{CONR}^{54}\text{R}^{55}$, $\text{CONR}^{54}\text{OR}^{55}$, $\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, S-alkyl, S-alkyl, SO-alkyl, SO_2 -alkyl, S-aryl, SO-aryl, SO_2 -aryl; eller R^{52} og R^{53} kan sammenføres for å danne en syklisk ring (mettet eller umettet) fra 5 til 8 atomer, eventuelt inneholdende én eller flere heteroatomer valgt fra gruppen N, O eller S. R^{54} , R^{55} og R^{56} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, perfluoralkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, substituert aryl, heteroaryl, substituert eller heteroalkyl eller lignende.

[0097] "Hetero" når anvendt for å beskrive en forbindelse eller en gruppe til stede i en forbindelse betyr at ett eller flere karbonatomer i forbindelsen eller gruppen har blitt erstattet av et nitrogen-, oksygen- eller svovelheteroatom. Hetero kan anvendes på en hvilken som helst av hydrokarbylgruppene som er beskrevet ovenfor, som for eksempel alkyl, f.eks. heteroalkyl, sykloalkyl, f.eks. heterosykloalkyl, aryl, f.eks. heteroaryl,

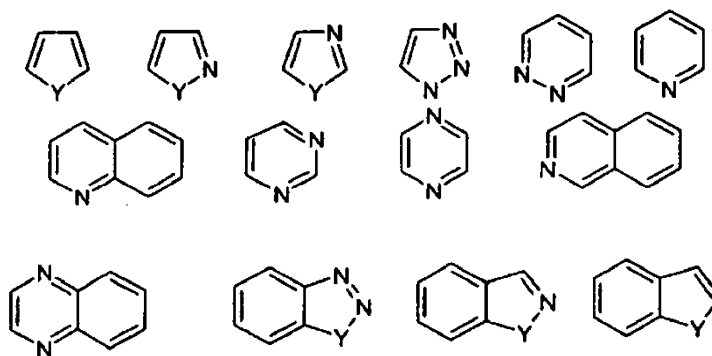
sykloalkenyl, heterosykloalkenyl og lignende som har fra 1 til 5, og særlig fra 1 til 3 heteroatomer.

[0098] "Heteroaryl" refererer til en enverdig heteroaromatisk gruppe avledet ved fjerningen av et hydrogenatom fra et enkelt atom av et opphavelig heteroaromatisk ringsystem. Heteroarylgruppen kan være en monosyklisk gruppe (i hvilket tilfelle den typisk vil være en 5- til 7, mer typisk en 5- eller 6-leddet ring), alternativt kan heteroarylgruppen være en bisykloheteroarylgruppe, særlig et fusjonert ringsystem som omfatter 2 fusjonerte 5-leddede ringer, en fusjonert 5- og 6-leddet ring eller to fusjonerte 6-leddede ringer, der heteroarylgruppen omfatter fusjonerte ringer der minst én av de ringene bør inneholde et heteroatom og minst én av ringene bør være aromatisk (begge krav kan eller kan ikke oppfylles i den samme ringen).

Heteroarylgruppen kan være, for eksempel, en fem- eller seks-leddet monosyklisk ring som kan inneholde opptil omtrent fire heteroatomer typisk valgt fra nitrogen, svovel og oksygen. Vanligvis vil heteroarylringen inneholde opptil 4 heteroatomer, mer typisk opptil 3 heteroatomer, mer typisk opptil 2, for eksempel et enkelt heteroatom. I en utførelsesform inneholder heteroarylringen minst ett ringnitrogenatom.

Nitrogenatomene i heteroarylringene kan være grunnleggende, som i tilfellet av et imidazol eller pyridin, eller i det vesentlige ikke-grunnleggende som i tilfellet med et indol- eller pyrrolnitrogen. Generelt vil antallet grunnleggende nitrogenatomer til stede i heteroarylgruppen, inkludert hvilke som helst aminogruppesubstituenten av ringen, være mindre enn fem. Typisk inkluderer heteroarylgrupper, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra akridin, arsindol, karbazol, β -karbolin, kroman, kromen, cinnolin, furan, imidazol, indazol, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isokromen, isoindol, isoindolin, isokinolin, isotiazol, isoksazol, naftyridin, oksadiazol, oksazol, perimidin, fenantridin, fenantrolin, fenazin, ftalazin, pteridin, purin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrrol, pyrrolizin, kinazolin, kinolin, kinolizin, kinoksalin, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofen, triazol, xanten og lignende. Særlig er heteroarylgruppen mellom 5-15-leddet heteroaryl, der 5-10-leddet heteroaryl er foretrukne grupper. Særlige heteroarylgrupper er de som er avledet fra tiofen, pyrrol, benzotiofen, benzofuran, indol, pyridin, kinolin, imidazol, oksazol og pyrazin. Særlig inkluderer eksempler på fem-leddede heteroarylgrupper, men er ikke begrenset til, pyrrol-, furan-, tiofen-, imidazol-, furazan-, oksazol-, oksadiazol-, oksatriazol-, isoksazol-, tiazol-, isotiazol-, pyrazol-, triazol- og tetrazolgrupper. Særlig inkluderer eksempler på seks-leddede heteroarylgrupper, men er ikke begrenset til, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin og triazin.

[0099] Eksempler på representative heteroaryler omfatter følgende:

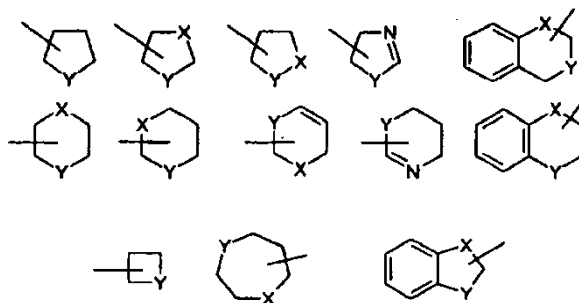


5

hvor i hver Y er valgt fra karbonyl, N, NR⁵⁸, O og S; og R⁵⁸ er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl eller lignende.

[0100] Som anvendt heri refererer begrepet "sykloheteroalkyl" til en stabil ikke-aromatisk heterosyklisk ring og fusjonerte ringer inneholdende ett eller flere heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra N, O og S. Et fusjonert heterosyklisk ringsystem kan inkludere karbonykliske ringer og trenger bare å inkludere én heterosyklisk ring. Eksempler på heterosykliske ringer inkluderer, men er ikke begrenset til, piperazinyl, homopiperazinyl, piperidinyl og morfolinyl, og er vist i de følgende illustrerende eksemplene:

15



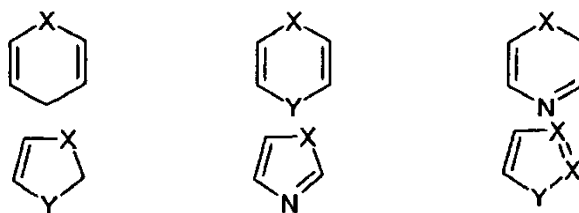
20

hvor i hver X er valgt fra CR⁵⁸, CR₂⁵⁸, NR⁵⁸, O og S; og hver Y er valgt fra NR⁵⁸, O og S; og R⁵⁸ er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl eller lignende. Disse sykloheteroalkylringene kan eventuelt være substituert med én eller flere grupper valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy, substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-. Substituerende grupper innbefatter karbonyl eller tiokarbonyl som tilveiebringer, for eksempel, laktam- og ureaderivater.

25

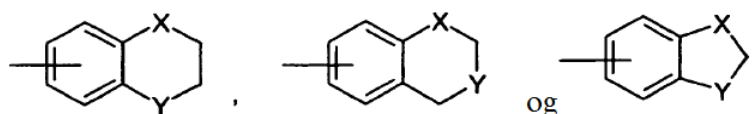
30

[0101] Eksempler på representative sykloheteroalkenyler omfatter følgende:



5 hvori hver X er valgt fra CR^{58} , CR^{58}_2 , NR^{58} , O og S; og hver Y er valgt fra karbonyl, N, NR^{58} , O og S; og R^{58} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl eller lignende.

[0102] Eksempler på representative aryler som har heteroatomer inneholdende substitusjon inkluderer følgende:



10

hvor i hver X er valgt fra CR^{58} , CR^{58}_2 , NR^{58} , O og S; og hver Y er valgt fra karbonyl, NR^{58} , O og S; og R^{58} er uavhengig av hverandre hydrogen, alkyl, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl, heteroaryl, heteroalkyl eller liknende.

15 **[0103]** "Hetero-substituent" refererer til en halo-, O-, S- eller N-atomholdig funksjonalitet som kan være til stede som en R^4 i en R^4C -gruppe til stede som substituent direkte på et ringatom av forbindelsene tilveiebrakt heri eller kan være til stede som en substituent i de "substituerte" aryl- og alifatiske gruppene til stede i forbindelsene.

Eksempler på heterosubstituentene innbefatter:

20

-halo,
 $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{59}$, $-N(R^{59})_2$,
 $-NRCOR$, $-NR^{59}SOR^{59}$, $-NR^{59}SO_2R^{59}$, OH, CN,
 $-CO_2H$,
 $-R^{59}-OH$, $-O-R^{59}$, $-COOR^{59}$,
 25 $-CON(R^{59})_2$, $-CONROR^{59}$,
 $-SO_3H$, $-R^{59}-S$, $-SO_2N(R^{59})_2$,
 $-S(O)R^{59}$, $-S(O)_2R^{59}$

25

30

hvor i hver R^{59} er uavhengig av hverandre et aryl eller alifatisk, eventuelt med substitusjon. Blant heterosubstituentene inneholdende R^{59} -gruppene foretrekkes de materialene som har aryl- og alkyl- R^{59} -grupper som definert heri. Foretrukne heterosubstituentene er de som er oppramset ovenfor.

[0104] "Hydrogenbindingsdonor"-gruppe refererer til en gruppe inneholdende O-H- eller N-H-funksjonalitet. Eksempler på "hydrogenbindingsdonor"-grupper inkluderer $-OH$, $-NH_2$ og $-NH-R^{59a}$ og hvori R^{59a} er alkyl, acyl, sykloalkyl, aryl eller heteroaryl.

35

[0105] "Dihydroksyfosforyl" refererer til radikalet $-PO(OH)_2$.

[0106] "Substituert dihydroksyfosforyl" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og refererer særlig til et dihydroksyfosforylradikal hvori én eller begge hydroksylgruppene er substituert. Egnede substituent er beskrevet i detalj nedenfor.

5 **[0107]** "Aminohydroksyfosforyl" refererer til radikalet $-PO(OH)NH_2$.

[0108] "Substituert aminohydroksyfosforyl" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og refererer særlig til et aminohydroksyfosforyl hvori aminogruppen er substituert med én eller to substituent. Egnede substituent er beskrevet i detalj nedenfor. I visse utførelsesformer kan hydroksylgruppen også være

10 substituert.

[0109] "Nitrogenholdig heterosykloalkyl"-gruppe betyr en 4- til 7-leddet ikke-aromatisk syklisk gruppe inneholdende minst ett nitrogenatom, for eksempel, men uten begrensning, morfolin, piperidin (f.eks. 2-piperidinyl, 3-piperidinyl og 4-piperidinyl), pyrrolidin (f.eks. 2-pyrrolidinyl og 3-pyrrolidinyl), azetidin, pyrrolidon, imidazolin,

15 imidazolidinon, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin og N-alkyl-piperaziner så som N-metylpiperazin. Særlige eksempler omfatter azetidin, piperidon og piperazon.

[0110] "Tioalkoksy" refererer til gruppen $-SR^{60}$ der R^{60} er alkyl.

[0111] "Substituert tioalkoksy" refererer til de gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" heri, og refererer særlig til en tioalkoksygruppe som har én eller flere

20

substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, valgt fra gruppen bestående av acyl, acylamino, acyloksy, alkoksy, substituert alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino, amino, substituert amino, aminokarbonyl, aminokarbonylamino, aminokarbonyloksy, aryl, aryloksy, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, substituert sykloalkyl, halogen, hydroksyl, keto, nitro, tioalkoksy,

25

substituert tioalkoksy, tioaryloksy, tioketo, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)₂- og aryl-S(O)₂-.

[0112] "Sulfanyl" refererer til radikale HS-. "Substituert sulfanyl" refererer til et radikal, så som RS- hvori R er en hvilken som helst substituent som er beskrevet heri. Særlig er R substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert aryl eller

30

substituert eller usubstituert heteroaryl. **[0113]** "Sulfinyl" refererer til det divalente radikalet $-S(O)-$. "Substituert sulfinyl" refererer til et radikal, så som SOR^{61a} , hvori R^{61a} er en hvilken som helst substituent som er beskrevet heri. Særlig er R^{61a} substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert heteroaryl.

35 **[0114]** "Aminosulfonyl" eller "sulfonamid" refererer til radikalet $H_2N(O_2)S-$ og "substituert aminosulfonyl", "substituert sulfonamid" refererer til et radikal så som $R^{62}N(O_2)S-$ hvori hver R^{62} er uavhengig av hverandre en hvilken som helst substituent som beskrives heri.

[0115] "Sulfonyl" refererer til det divalente radikalet $-S(O_2)-$. "Substituert sulfonyl" refererer til et radikal, så som $-S(O_2)R^{61}$, hvori R^{61} er en hvilken som helst substituent som er beskrevet heri. Særlig er R^{61} substituert eller usubstituert alkyl eller substituert eller usubstituert aryl.

5 **[0116]** "Aminosulfonyl" eller "sulfonamid" refererer til radikalet $H_2N(O_2)S-$, og "substituert aminosulfonyl", "substituert sulfonamid" refererer til et radikal så som $R^{62}_2N(O_2)S-$ hvori hver R^{62} er uavhengig av hverandre en hvilken som helst substituent som beskrives heri.

10 **[0117]** "Sulfonamid" refererer til en gruppe forbindelser som inneholder den kjemiske gruppen $-SO_2NH_2$.

[0118] "Sulfon" refererer til gruppen $-SO_2R^{63}$. I særlige utførelsesformer er R^{63} valgt fra lavere alkyl, alkyl, aryl og heteroaryl.

[0119] "Sulfo" eller "sulfonsyre" refererer til et radikal så som $-SO_3H$.

15 **[0120]** "Substituert sulfo" eller "sulfonsyreester" refererer til et radikal så som $-SO_3R^{61b}$ hvori R^{61b} er substituert eller usubstituert alkyl eller substituert eller usubstituert aryl.

[0121] "Tioaryloksy" refererer til gruppen $-SR^{64}$ der R^{64} er aryl.

[0122] "Tioketo" refererer til gruppen $=S$.

[0123] "Tiol" refererer til gruppen $-SH$.

20 **[0124]** En med vanlig fagkunnskap på området organisk syntese vil forstå at det maksimale antallet heteroatomer i en stabil, kjemisk mulig heterosyklisk ring, hvorvidt den er aromatisk eller ikke-aromatisk, er bestemt av størrelsen på ringen, graden av umettethet og valensen av heteroatomene. Generelt kan en heterosyklisk ring ha en til fire heteroatomer så lenge som den heteroaromatiske ringen er kjemisk gjennomførbar og stabil.

25 **[0125]** "Farmasøytisk akseptabel" betyr godkjent av en ansvarlig myndighet for de føderale eller statlige myndighetene eller oppført i U.S. Pharmacopeia eller andre generelt anerkjent pharmacopoeia for anvendelse på dyr, og mer særlig hos mennesker.

30 **[0126]** "Farmasøytisk akseptabel vehikkel" refererer til et fortynningsmiddel, en adjuvans, et hjelpestoff eller bærer med hvilken en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres.

35 **[0127]** "Farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til de ikke-toksiske, uorganiske og organiske syreaddisjonssaltene, og baseaddisjonssaltene, av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, særlig er de farmasøytisk akseptable og besitter den ønskede farmakologiske aktiviteten til opphavsforbindelsen. Disse saltene kan fremstilles in situ under den endelige isoleringen og rensingen av forbindelser som er nyttige i den foreliggende oppfinnelsen. Slike salter omfatter: (1) syreaddisjonssalter, dannet med uorganiske syrer, så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller dannet med organiske syrer, så som eddiksyre,

propionsyre, heksansyre, syklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, 1,2-etan-disulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-klorbensensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 4-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre, 4-metylbisyklo[2,2,2]-okt-2-en-1-karboksylysyre, glukohheptonsyre, 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tertiær butyleddiksyre, laurylsvovelsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydroksynaftosyre, salisylysyre, stearinsyre, mukonsyre og lignende; eller (2) salter dannet når et surt proton til stede i opphavsforbindelsen enten blir erstattet med et metallion, f.eks. et alkalimetallion, et jordalkaliion eller et aluminiumion; eller koordinerer med en organisk base, så som etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin og lignende. Salter innbefatter videre, ved hjelp av kun eksempel, natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium, tetraalkylammonium og lignende; og når forbindelsen inneholder en basisk funksjonalitet, salter av ikke-toksiske organiske eller uorganiske syrer, så som hydroklorid, hydrobromid, tartrat, mesylat, acetat, maleat, oksalat og lignende. Begrepet "farmasøytisk akseptabelt kation" refererer til et ikke-giftig, akseptabelt kation mot en sur funksjonell gruppe. Slike kationer er eksemplifisert ved natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, ammonium- og tetraalkylammoniumkationer og lignende.

[0128] "Promedikamenter" refererer til forbindelser, inkludert derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som har spaltbare grupper og blir til ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser ifølge forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som er farmasøytiske aktive *in vivo*. Slike eksempler omfatter, men er ikke begrenset til, kolinesterderivater og lignende, N-alkylmorfolinestere og lignende. "Solvat" betyr en fysisk forbindelse av en forbindelse som er nyttig i denne oppfinnelsen med én eller flere løsningsmolekyler. Denne fysiske assosieringen omfatter hydrogenbinding. I visse tilfeller vil solvatet være i stand til isolering, for eksempel når ett eller flere solventmolekyler inkorporeres i krystallgitteret til det krystallinske faste stoffet. "Solvat" omfatter både løsningsorientert fase og isolerbare solvater. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles f.eks. i krystallinsk form og kan være solvatisert eller hydratisert. Egnede solvater inkluderer farmasøytisk akseptable solvater, så som hydrater og omfatter ytterligere både støkiometriske solvater og ikke-støkiometriske solvater. Konvensjonelle solvater innbefatter vann, etanol, eddiksyre og lignende, og derfor omfatter representative solvater hydrater, etanolater og metanolater.

[0129] "Individ" refererer til mennesker og ikke-humane pattedyr. I visse utførelsesformer er individet et menneske.

[0130] "Terapeutisk effektiv mengde" betyr den mengden av en forbindelse som, når den administreres til et individ for behandling av en sykdom, er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling for sykdommen. Den "terapeutisk effektive mengden" kan

varierte avhengig av forbindelsen, sykdommen og alvorligheten, og alderen, vekten, osv., til individet som skal behandles.

[0131] Andre derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen har aktivitet i både deres syre- og syrederivatformer, men når de er i den syresensitive formen gir de ofte fordeler når det gjelder løselighet, vevskompatibilitet eller forsinket frigjøring i pattedyrorganismen (se Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Promedikamenter innbefatter syrederivater som er velkjent for fagpersoner på området, så som, for eksempel estere fremstilt ved reaksjon av opphavssyren med en egnet alkohol, eller amider fremstilt ved reaksjon av opphavssureforbindelsen med et substituert eller usubstituert amin eller syreanhydrid, eller blandede anhydrider. Enkle alifatiske eller aromatiske estere, amider og anhydrider avledet fra syregrupper vedhengt på forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er særlige promedikamenter. I noen tilfeller er det ønskelig å fremstille doble estertypepromedikamenter, så som (acyloksy)alkylestere eller ((alkoksykarbonyl)oksy)alkylestere. Særlig C₁ til C₈ alkyl, C₂-C₈-alkenyl, aryl, C₇-C₁₂-substituert aryl og C₇-C₁₂-arylalkylestere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0132] "Isotopisk variant" refererer til en forbindelse som inneholder unaturlige proporsjoner til isotoper i ett eller flere av atomene som utgjør en slik forbindelse. For eksempel kan en "isotopisk variant" av en forbindelse inneholde én eller flere ikke-radioaktive isotoper, så som for eksempel deuterium (²H eller D), karbon 13 (¹³C), nitrogen-15 (¹⁵N) eller lignende. Det vil forstås at, i en forbindelse der en slik isotopisk substitusjon er gjort, kan de følgende atomene, når de er til stede, variere, slik at for eksempel et hvilket som helst hydrogen kan være 2H/d, et hvilket som helst karbon kan være ¹³C, eller et hvilken som helst nitrogen kan være ¹⁵N, og at tilstedeværelsen og plasseringen av slike atomer kan bestemmes innenfor ferdigheter innen teknikken. Likeledes kan oppfinnelsen inkludere fremstillingen av isotopvarianter med radioisotoper, i tilfellet av for eksempel der de resulterende forbindelsene kan anvendes for medikament- og/eller substratvevsfordelingsstudier. De radioaktive isotopene tritium, dvs. ³H og karbon -14, dvs. ¹⁴C, er særlig egnet for dette formål i lys av deres enkle inkorporering og lette tilgjengelighet for deteksjon. Videre kan forbindelsene fremstilles som er substituert med positronemitterende isotoper, så som ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁴O og ¹³N, og vil være anvendbare i positronemisjonstopografi (PET)-studier for undersøkelse av substratreseptorbelegg. Alle isotopiske varianter av forbindelsene tilveiebrakt heri, radioaktive eller ikke, er ment å være omfattet innenfor omfanget av oppfinnelsen.

[0133] Det skal også forstås at forbindelser som har samme molekylformel, men avviker i egenskapen eller sekvensen av binding av deres atomer eller arrangementet av deres atomer i rommet er betegnet "isomerer". Isomerer som avviker i arrangementet av atomene deres i rommet betegnes "stereoisomerer".

[0134] Stereoisomerer som ikke er speilbilder av hverandre betegnes

"diastereomerer", og de som er ikke-superimposable speilbilder av hverandre betegnes

"enantiomerer". Når en forbindelse har et asymmetrisk senter, for eksempel når den er

bundet til fire ulike grupper, er et par av enantiomerer mulig. En enantiomer kan

5 karakteriseres ved den absolutte konfigurasjon av sitt asymmetriske senter og beskrives

av R- og S-sekvensreglene til Cahn og Prelog, eller ved måten hvorved molekylet

dreier planet av polarisert lys og betegnes som høyredreieende eller venstre-dreieende

(dvs. som henholdsvis (+)- eller (-)-isomerene). En kiral forbindelse kan eksistere som

enten individuell enantiomer eller som en blanding derav. En blanding inneholdende

10 like andeler av enantiomerene kalles en "racemisk blanding".

[0135] Som anvendt heri er en ren enantiomerforbindelse i det vesentlige fri for andre enantiomerer eller stereoisomerer av forbindelsen (dvs. i enantiomert overskudd). Med

andre ord er en "S"-form av forbindelsen i det vesentlige fritt for "r"-formen av forbindelsen og er således i enantiomert overskudd av "r"-formen. Begrepet

15 "enantiomert ren" eller "ren enantiomer" angir at forbindelsen omfatter mer enn

75 vekt-%, mer enn 80 vekt-%, mer enn 85 vekt-%, mer enn 90 vekt-%, mer enn

91 vekt-%, mer enn 92 vekt-%, mer enn 93 vekt-%, mer enn 94 vekt-%, mer enn

95 vekt-%, mer enn 96 %, mer enn 97 vekt-%, mer enn 98 vekt-%, mer enn

98,5 vekt-%, mer enn 99 vekt-%, mer enn 99,2 vekt-%, mer enn 99,5 vekt-%, mer enn

20 99,6 vekt-%, mer enn 99,7 vekt-%, mer enn 99,8 vekt-% eller mer enn 99,9 vekt-%, av enantiomerer.

I visse utførelsesformer er vektene basert på totalvekten av alle enantiomerene eller stereoisomerene av forbindelsen.

[0136] Som anvendt heri, og med mindre annet er angitt, refererer begrepet

"enantiomer ren R-forbindelse" til minst omtrent 80 vekt-% R-forbindelse og minst

25 omtrent 20 vekt-% S-forbindelse, minst omtrent 90 vekt-% R-forbindelse og minst

omtrent 10 vekt-% S-forbindelse, minst omtrent 95 vekt-% R-forbindelse og høyst

omtrent 5 vekt-% S-forbindelse, minst omtrent 99 vekt-% R-forbindelse og høyst

1 vekt-% S-forbindelse, minst omtrent 99,9 vekt-% R-forbindelse eller høyst omtrent

0,1 vekt-% S-forbindelse. I visse utførelsesformer er vektene basert på totalvekten av

30 forbindelsen.

[0137] Som anvendt heri, og med mindre annet er angitt, refererer begrepet

"enantiomer rent S-forbindelse" eller "S-forbindelse" til minst omtrent 80 vekt-%

S-forbindelse og minst omtrent 20 vekt-% R-forbindelse, minst omtrent 90 vekt-%

S-forbindelse og høyst omtrent 10 vekt-% R-forbindelse, minst omtrent 95 vekt-%

35 S-forbindelse og høyst omtrent 5 vekt-% R-forbindelse, minst omtrent 99 vekt-%

S-forbindelse og høyst 1 vekt-% R-forbindelse eller minst omtrent 99,9 vekt-%

S-forbindelse og høyst omtrent 0,1 vekt-% R-forbindelse. I visse utførelsesformer er

vektene basert på totalvekten av forbindelsen.

[0138] I sammensetningene som er tilveiebrakt heri kan en enantiomer ren forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat derav være til stede sammen med andre aktive eller inaktive bestanddeler. For eksempel kan en farmasøytisk sammensetning omfattende enantiomer ren R-forbindelse omfatte f.eks. omtrent 90 % eksipient og omtrent 10 % enantiomer ren R-forbindelse. I visse utførelsesformer kan den enantiomert rene R-forbindelsen i slike sammensetninger for eksempel omfatte minst omtrent 95 vekt-% R-forbindelse og høyst ca. 5 vekt-% S-forbindelse per totalvekt av forbindelsen. For eksempel kan en farmasøytisk sammensetning omfattende enantiomer ren S-forbindelse omfatte f.eks. omtrent 90 % vehikkel og omtrent 10 % enantiomer ren S-forbindelse. I visse utførelsesformer kan den enantiomert rene S-forbindelsen i slike sammensetninger for eksempel omfatte minst omtrent 95 vekt-% S-forbindelse og høyst omtrent 5 vekt-% R-forbindelsen per totalvekt av forbindelsen. I visse utførelsesformer kan den aktive bestanddelen formuleres med liten eller uten vehikkel eller bærer.

[0139] "Tautomerer" refererer til forbindelser som er utskiftbare former av en spesifikk forbindelsesstruktur, og som varierer når det gjelder forskyvning av hydrogenatomer og elektroner. Således kan to strukturer være i likevekt ved bevegelsen av π -elektroner og et atom (vanligvis H). For eksempel er enoler og ketoner tautomerer fordi de er raskt ombyttbare ved behandling med enten syre eller base. Et annet eksempel på tautomeri er aci- og nitro-former av fenylnitrometan, som likeledes dannes ved behandling med syre eller base.

[0140] Tautomere former kan være relevante for oppnåelsen av den optimale kjemiske reaktiviteten og biologiske aktiviteten av en forbindelse av interesse.

[0141] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan inneha ett eller flere asymmetriske sentere; slike forbindelser kan derfor fremstilles som individuelle (*R*)- eller (*S*)-stereoisomerer eller som blandinger derav. Med mindre annet er angitt er beskrivelsen eller benevnelsen av en spesifikk forbindelse i beskrivelsen og kravene ment å inkludere både individuelle enantiomerer og blandinger, racemiske eller på annen måte, derav. Metodene for bestemmelsen av stereokjemi og separeringen av stereoisomerer er velkjente innen teknikken.

[0142] "Individ" omfatter mennesker. Begrepene "menneske", "pasient" og "individ" anvendes om hverandre heri.

[0143] "Profylakse" betyr et tiltak tatt for forebygging av en sykdom.

[0144] "Forebyggelse" eller "forebygging" refererer til en reduksjon i risikoen for å få en sykdom eller lidelse (dvs. bevirke minst ett av de kliniske symptomene på sykdommen slik at den ikke utvikles hos et individ som kan være eksponert for eller predisponert for sykdommen, men ikke ennå har erfart eller fremviser symptomer på sykdommen).

[0145] "Behandle" eller "behandling" av en sykdom eller forstyrrelse refererer, i en utførelsesform, til lindring av sykdommen eller forstyrrelsen (dvs. arrest eller reduksjon av utviklingen av sykdommen eller minst ett av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til lindring av minst én fysisk parameter, som kanskje ikke er ønskelig hos individet. I enda en annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til å modulere sykdommen eller forstyrrelsen, enten fysisk, (f.eks. stabilisering av et merkbart symptom), fysiologisk, (f.eks. stabilisering av en fysisk parameter) eller begge deler. I enda en annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til forsinkelse av starten av sykdommen eller forstyrrelsen.

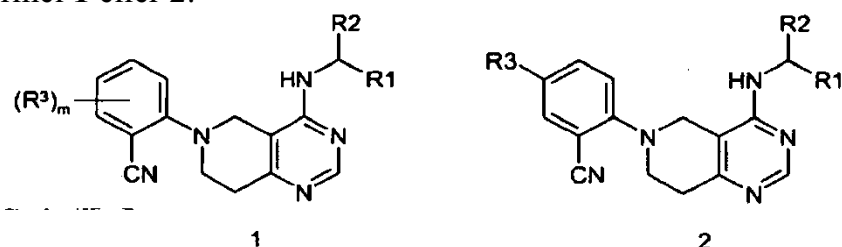
[0146] "Terapeutisk effektiv mengde" betyr mengden av et medikament eller farmasøytisk middel som vil lindre den biologiske eller medisinske responsen hos individet som søkes av en lege eller annen kliniker. Den "terapeutisk effektive mengden" kan variere avhengig av forbindelsen, sykdommen og alvorligheten av denne, og alderen, vekten, osv., til individet som skal behandles.

[0147] Andre derivater av forbindelsene tilveiebrakt heri kan ha aktivitet i både sin sure- og syrederivatform, men i den syresensitive formen gir den ofte fordeler med hensyn til løselighet, vevskompatibilitet eller forsinket frigjøring hos pattedyrorganismen (se Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Promedikamenter innbefatter syrederivater velkjent for fagpersoner innen teknikken, så som for eksempel estere fremstilt ved reaksjon av opphavssyren med en egnet alkohol, eller amider fremstilt ved reaksjon av opphavssyreforbindelsen med et substituert eller usubstituert amin eller syreanhydrid eller blandede anhydrider. Enkle alifatiske eller aromatiske estere, amider og anhydrider avledet fra syregruppene til stede i forbindelsene beskrevet heri, er foretrukne promedikamenter. I noen tilfeller er det ønskelig å fremstille doble estertypepromedikamenter, så som (acyloksy)alkylestere eller ((alkoksykarbonyl)oksy)alkylestere. Foretrukket er C₁- til C₈-alkyl, C₂-C₈-alkenyl, aryl, C₇-C₁₂-substituert aryl og C₇-C₁₂-arylalkylestere av forbindelsene tilveiebrakt heri.

FORBINDELSENE

[0148] I visse aspekter er det tilveiebrakt heri fusjonerte heterosykliske forbindelser som er anvendbare for forebygging og/eller behandling av et bredt spekter av tilstander, blant dem, artritt, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom, slag, uveitt, astma, hjerteinfarkt, behandling og profylakse av smertesyndromer (akutte og kroniske eller nevrologiske), traumatisk hjerneskade, akutt ryggmargsskade, nevrodegenerative forstyrrelser, alopeci (hårtap), inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune sykdommer eller tilstander hos pattedyr.

[0149] I ett aspekt er det tilveiebrakt heri fusjonerte heterosykliske forbindelser i henhold til formel 1 eller 2:



hvor

5 R^1 er sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl eller heteroaryl usubstituert eller substituert med én eller flere av R^4 -grupper;

R^2 er H, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl;

10 hver R^3 og R^4 i formel 1 er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, acyl, acylamino, alkylamino, alkytio, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkylarylamino, arylalkyloksy, arylalkyloksy, amino, aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfanyl, substituert sulfanyl, azido, karbamoyl, karboksyl, cyano, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, dialkylamino, halo, heteroaryloksy, heteroaryl, heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol;

R^3 i formel 2 er valgt fra halo, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl;

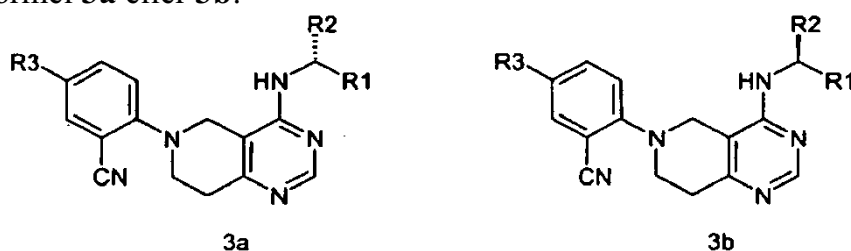
15 R^4 i formel 2 er som beskrevet ovenfor for formel 1;

m er 1, 2 3 eller 4; eller

et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, stereoisomer, tautomer eller isotopisk variant derav.

20 [0150] I visse utførelsesformer er R^3 halo, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl.

[0151] I et annet aspekt tilveiebrakt heri er fusjonerte heterosykliske forbindelser i henhold til formel 3a eller 3b:



hvor

25 R^1 er sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl eller heteroaryl substituert eller substituert med én eller flere av R^4 -grupper;

R^2 er H, substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl;

hver R^3 og R^4 er som definert ovenfor for formel 2; m er 1, 2, 3 eller 4; eller

30 et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, stereoisomer, tautomer eller isotopisk variant derav.

[0152] I visse utførelsesformer er forbindelsen i henhold til formel 1, 2, 3a eller 3b.

[0153] I en utførelsesform, med hensyn til formlene 1-3b er R^2 H.

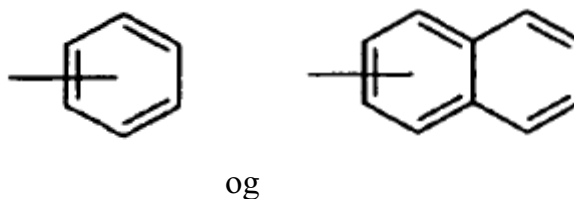
[0154] I en annen utførelsesform, med hensyn til formlene 1-3b, er R^2 forskjellig fra H.

[0155] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^2 substituert eller usubstituert C_1 - C_6 -alkyl eller sykloalkyl; og forbindelsene er enantiomerisk rene. I visse utførelsesformer tilveiebringes farmasøytiske sammensetninger omfattende enantiomerisk rene forbindelser i henhold til formlene **1**, **2**, **3a** eller **3b**. I visse utførelsesformer er det tilveiebrakt metoder for behandling som omfatter administrering av en enantiomerisk ren forbindelse ifølge formel **1**, **2**, **3a** eller **3b** eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en enantiomerisk ren forbindelse i henhold til formel **1**, **2**, **3a** eller **3**.

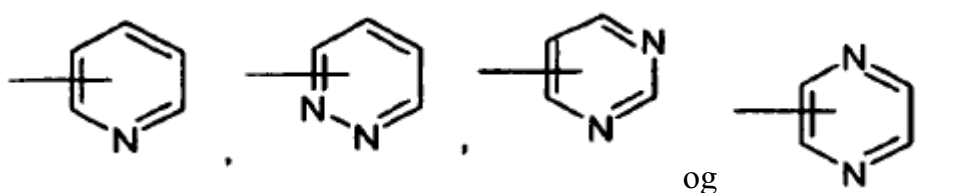
[0156] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 en aryl- eller heteroarylgruppe.

[0157] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 en sykloalkyl- eller sykloheteroalkylgruppe.

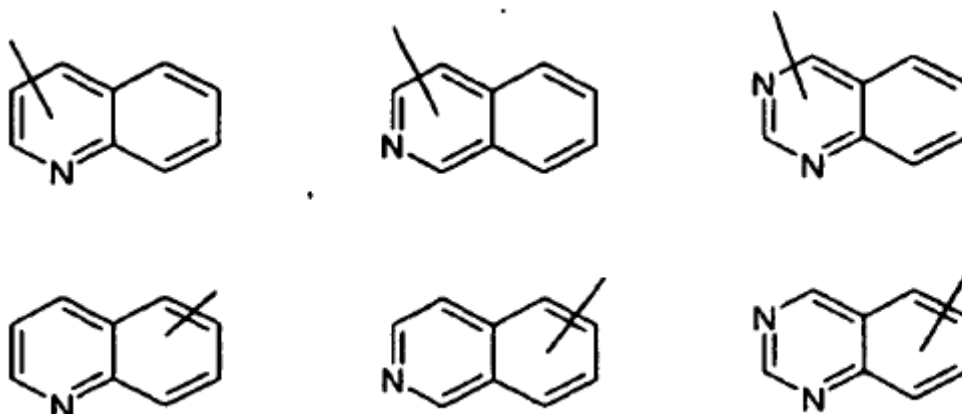
[0158] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 valgt fra substituert eller usubstituert



[0159] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 er valgt fra substituert eller usubstituert



[0160] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 valgt fra substituert eller usubstituert



og

[0161] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 valgt fra substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkyl, substituert eller usubstituert sykloalkenyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkenyl, substituert eller usubstituert bisykloalkyl, substituert eller usubstituert bisykloheteroalkyl, substituert eller usubstituert bisykloalkenyl, substituert eller usubstituert bisykloheteroalkenyl, substituert eller usubstituert bisykloaryl og substituert eller usubstituert bisykloheteroaryl.

[0162] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 valgt fra substituert eller usubstituert kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl.

[0163] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 valgt fra usubstituert kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl.

[0164] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 valgt fra usubstituert kinolinyl, isokinolinyl og kinoksalin.

[0165] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 valgt fra kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl, substituert med halo, haloalkyl, alkoksy, cyano, amino, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, sulfonamid og sykloalkyl.

[0166] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 valgt fra kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl, substituert med Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, C₆H₅, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl.

[0167] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et fenyl. I visse utførelsesformer er R^1 substituert fenyl.

[0168] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et mono-substituert fenyl.

[0169] I andre utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et di-substituert fenyl.

5 [0170] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et substituert fenyl der substituenten på fenyl er valgt fra halo, amido, alkyl, alkoksy, sulfonyl, sulfonamidyl, haloalkyl og trihaloalkyl. I foretrukne utførelsesformer er substitusjonen på R^1 fenyl valgt fra Cl, F, CF_3 , Me, OMe, $SO_2R^{2'}$, $NR^{2'}R^{2'}$ og $SO_2NR^{2'}R^{2'}$. I mer foretrukne utførelsesformer er substitusjonen på R^1 fenyl valgt fra H, Cl, Me og

10 SO_2Me .
[0171] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et disubstituert fenyl, og de to substitusjonene er valgt fra substituert sulfonyl, halo og alkyl.

[0172] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et disubstituert fenyl og en substitusjon er SO_2Me og den andre substitusjonen er Cl, Me, eller CF_3 .

15 [0173] I utførelsesformer, der med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 substituert fenyl, én eller flere substituent er på fenylet i 2 (*orto*)-, 3 (*meta*)- og/eller 4 (*para*)posisjonen i forhold til karbonet festet til nitrogenatomet i det fusjonerte heterosykliske stillaset i formel 1, 1a eller 1b.

[0174] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et heteroaryl.

20 [0175] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 en substituert pyridyl- eller pyrimidingruppe.

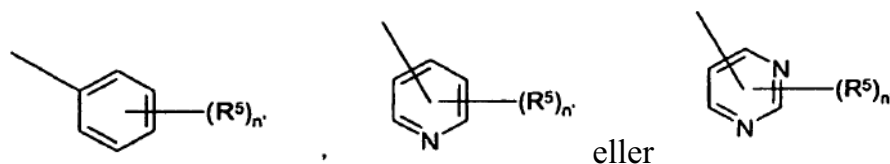
[0176] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 substituert pyridyl.

[0177] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R^1 et substituert pyrid-3-yl. I visse utførelsesformer er R^1 pyrid-2-ylet di-substituert. I foretrukne

25 utførelsesformer er R^1 pyrid-3-ylet monosubstituert.
[0178] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b, er R^1 substituert pyrid-3-yl og substituenten på R^1 pyrid-3-ylet er valgt fra halo, amido, alkyl, alkoksy, sulfonyl, sulfonamidyl, haloalkyl og trihaloalkyl.

[0179] I foretrukne utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er substitusjonen på R^1 pyrid-3-ylet valgt fra Cl, F, CF_3 , Me, OMe, $SO_2R^{2'}$, $NR^{2'}R^{2'}$ og $SO_2NR^{2'}R^{2'}$. I mer foretrukne utførelsesformer er substitusjonen på R^1 pyrid-3-ylet valgt fra Cl, Me og

30 SO_2Me .
[0180] I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra



hvor i senket n' er valgt fra 1-5 og hver av R⁵ er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert alkylamino, substituert eller usubstituert alkytio, substituert eller usubstituert alkoksy, aryloksy, 5 alkoksykarbonyl, substituert alkoksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkylarylamino, arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfinyl, substituert sulfanyl, azido, substituert eller usubstituert karbamoyl, karboksyl, cyano, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkyl, substituert 10 eller usubstituert dialkylamino, halo, heteroaryloksy, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol.

[0181] I visse utførelsesformer er senket skrift n' 1, 2 eller 3.

[0182] I ytterligere utførelsesformer er senket n' 1 eller 2.

[0183] I visse utførelsesformer er hver R⁵ H.

15 **[0184]** I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre alkyl eller substituert alkyl.

[0185] I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre Cl eller F.

[0186] I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre alkoksy eller substituert alkoksy.

20 **[0187]** I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre amino eller substituert amino.

[0188] I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre karbamoyl.

[0189] I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre sulfo eller substituert sulfo.

25 **[0190]** I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre sulfonyl eller substituert sulfonyl.

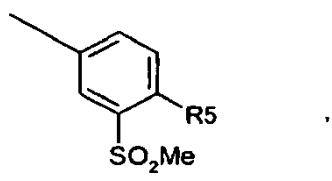
[0191] I visse utførelsesformer er hvert R³ uavhengig av hverandre aminosulfonyl eller substituert aminosulfonyl.

[0192] I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre SO₂NH₂.

30 **[0193]** I visse utførelsesformer er hvert R⁵ uavhengig av hverandre valgt fra Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl, triazolyl, morfolinyl og pyridyl.

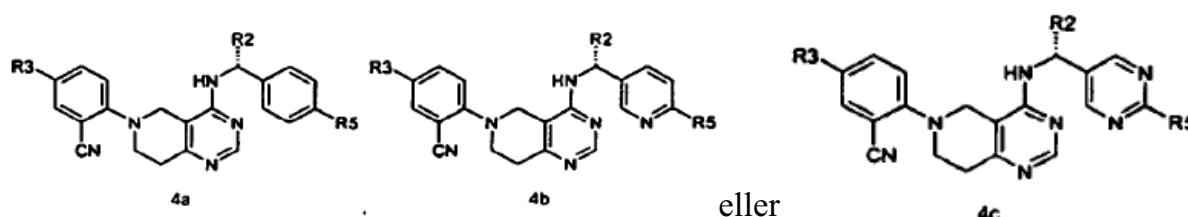
35 **[0194]** I visse utførelsesformer er senket n' 1 og R⁵ er valgt fra Me, Cl, F, OMe og CF₃.

[0195] I noen utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-3b er R¹



og R⁵ er halo eller alkyl. I en utførelsesform er R⁵ Cl eller Me.

[0196] Med hensyn til formel 1, i visse utførelsesformer, er en forbindelse i henhold til formlene 4a, 4b eller 4c:



hvor R² er som beskrevet for formel 3a-3b og R⁵ er som beskrevet ovenfor. I visse utførelsesformer, når R² er forskjellig fra H, er forbindelsene i henhold til formel 4a, 4b eller 4c enantiomert rene. I visse utførelsesformer er farmasøytiske sammensetninger tilveiebrakt omfattende enantiomert rene forbindelser i henhold til formel 4a, 4b eller 4c. I visse utførelsesformer er metoder for behandling tilveiebrakt som omfatter administrering av en enantiomert ren forbindelse i henhold til formlene 4a, 4b eller 4c eller en farmasøytisk sammensetning omfattende en enantiomert ren forbindelse i henhold til formel 4a, 4b eller 4c.

[0197] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 4a-4c er R⁵ H.

[0198] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 4a-4c er R⁵ Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SO₂Me, SO₂CF₃ og SO₃Me.

[0199] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 4a-4c er R⁵ Cl, F, Me, CF₃ eller OMe.

[0200] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-4c er R² valgt fra H, Me, Et, n-Pr, t-Bu, CF₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OAc, CH₂(CH₂)₂OH, CH₂CH₂NHMe, CH₂NMe₂, CH₂CH₂NMe₂, CH₂CONH₂, CH₂CONMe₂, CH₂COOH, CH₂CH₂COOH, CH₂(CH₂)₂COOH, CH₂OMe og CH₂CH₂OMe.

[0201] I ytterligere utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-4c er R² valgt fra CH₂NR^{2'}R^{2''}, CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''}, CH₂CH₂CH₂NR^{2'}R^{2''} og hvori R^{2'} og R^{2''} kan kobles sammen for å danne en heterosyklisk ring.

[0202] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-4c, er R² valgt fra syklopropyl, syklobutyl eller sykloheksyl.

[0203] I særlige utførelsesformer, med hensyn til formlene 1-4c er R² Me eller Et.

[0204] I mer særlige utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-4c** er R^2 CH_2OH eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

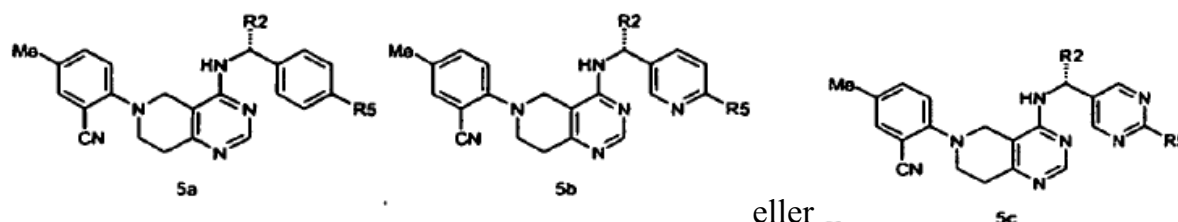
[0205] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-4c** er R^3 H.

[0206] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-4c** er R^3 valgt fra syklpropyl, syklobutyl eller sykloheksyl.

[0207] I særlige utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-4c** er R^3 , Me, Cl, F eller CF_3 .

[0208] I mer særlige utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-4c** er R^3 Cl.

[0209] I mer særlige utførelsesformer, med hensyn til formel **1**, er forbindelsen i henhold til formel **5a**, **5b** eller **5c**:



eller ..

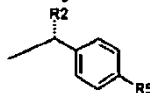
og hvori R^2 er som beskrevet for formel **1**; og R^5 er som beskrevet ovenfor.

[0210] I visse utførelsesformer, med hensyn til formel **5a**, **5b** eller **5c** er R^2 H.

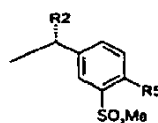
[0211] I visse utførelsesformer, med hensyn til formel **5a**, **5b** eller **5c** er R^2 Me, Et eller CH_2OH . I særlige utførelsesformer er R^2 Me, CH_2OH eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

[0212] I visse utførelsesformer, med hensyn til formel **5a**, **5b** eller **5c** er R^5 H, Cl, F, Me, CF_3 eller OMe. I særlige utførelsesformer er R^5 Cl, F eller CF_3 eller OMe.

[0213] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a** er

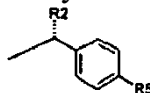


gruppen erstattet med

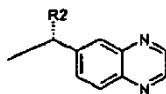


og hvori R^5 er H, Cl, Me eller CF_3 .

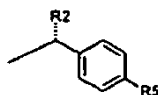
[0214] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a** er



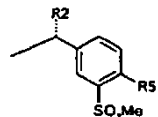
gruppen erstattet med



[0215] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a** er

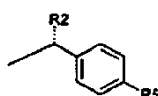


gruppen erstattet med

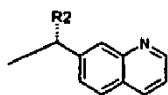


5 og hvori R^5 er H, Cl, Me, OMe eller CF_3 .

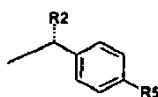
[0216] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a**, er
[0217]



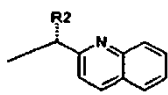
10 gruppen erstattet med



[0218] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a**, er
[0219]

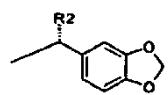
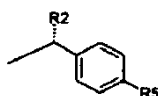


15 gruppen erstattet med

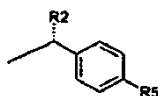


[0220] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a**, er
[0221]

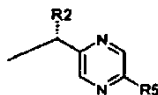
20 gruppen erstattet med



25 **[0222]** I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **4a** eller **5a**, er
[0223]



gruppen erstattet med



og hvori R^5 er H, Cl, Me, OMe eller CF_3 .

[0224] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^2 Me.

[0225] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^2 Et.

5 [0226] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^2 CH_2OH .

[0227] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^2 CH_2CH_2OH .

[0228] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^5 H.

[0229] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^5 Cl.

[0230] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^5 CF_3 .

10 [0231] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^5 Me.

[0232] I visse utførelsesformer, med hensyn til formlene **1-5c** er R^5 OMe.

[0233] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er alkyl; er alkylgruppen C_1 - C_8 -alkyl. I en annen utførelsesform er alkylgruppen C_1 - C_6 -alkyl. I en ytterligere utførelsesform er alkylgruppen C_1 - C_4 -alkyl.

15 [0234] I en utførelsesform er alkylgruppen eventuelt substituert med én eller flere grupper (så som 1 til 3 substituent, særlig en substituentgruppe der substituentgruppen kan uavhengig av hverandre være valgt fra halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, $-NR^{10}SO_2R^9$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-(CR^{10}R^{11})_mOR^{10}$ og hvori m er et

20 heltall fra 1 til 5.

[0235] I en utførelsesform er hver R^9 uavhengig av hverandre valgt fra H, C_1 - C_8 alkyl, $-(CH_2)_t$ (C_6 - C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$ (C_5 - C_{10} heteroaryl), $-(CH_2)_t$ (C - C_{10} sykloalkyl) og $-(CH_2)_t$ (C_5 - C_{10} heterosykloalkyl), hvori t er et heltall mellom 0 og 4.

25 [0236] I en utførelsesform er hver R^9 som beskrevet ovenfor og en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe til stede kan i seg selv være substituert med C_1 - C_4 alkyl, halo, C_1 - C_4 -alkoksy, C_{1-4} -haloalkyl, C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

[0237] I en utførelsesform er hver R^9 som beskrevet ovenfor, og hver R^{10} og R^{11} representerer uavhengig av hverandre H eller C_1 - C_6 -alkyl.

30 [0238] I en utførelsesform er hver R^9 som beskrevet ovenfor, og hver R^{12} og R^{13} representerer uavhengig av hverandre H eller C_1 - C_4 -alkyl.

[0239] I en utførelsesform representerer hver av R^{10} og R^{11} uavhengig av hverandre H eller C_1 - C_6 -alkyl.

[0240] I en utførelsesform er hver R^9 forskjellig fra H.

35 [0241] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er alkoksy; er alkoksygruppen $-OR^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene; forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0242] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er acyl; er acylgruppen $-C(O)R^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene.

[0243] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er alkoksykarbonyl; er alkoksykarbonylgruppen $-C(O)OR^9$ og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene, forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0244] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er acylamino er acylaminogruppen $-NR^{10}C(O)R^9$; og R^9 og R^{10} er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene, forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0245] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er acyloksy; er acyloksygruppen $-OC(O)R^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene, forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0246] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er sulfo; er sulfogruppen $-SO_3R^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene.

[0247] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er sulfonyl; er sulfonylgruppen $-SO_2R^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene, forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0248] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er sulfinyl; er sulfinylgruppen $-SOR^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene, forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0249] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er aminosulfonyl; er aminosulfonylgruppen $-SO_2NR^9R^{10}$; og R^9 og R^{10} er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene.

[0250] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er amino; er aminogruppen $-NR^9R^{10}$; og R^9 og R^{10} er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene.

[0251] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er karbamoyl er karbamoylgruppen $CO_2NR^9R^{10}$; og R^9 og R^{10} er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene.

[0252] I visse utførelsesformer, når R^3 , R^4 eller R^5 er alkyltio er alkyltiogruppen $-SR^9$; og R^9 er som beskrevet i de ovennevnte utførelsesformene forutsatt at R^9 er forskjellig fra H.

[0253] Med hensyn til formel 1, i visse utførelsesformer, er forbindelsen valgt fra gruppen bestående av

5-metyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

5-brom-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

5-syklopropyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

5-klor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

5-trifluormetyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

- 5-brom-2-{4-[(*R*)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-metyl-2-14-[(*R*)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl-benzonitril;
- 5 5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-fluor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 10 5-klor-2-{4-[(2-metyl-6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(6-dimetyl-amino-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 15 5-klor-2-{4-[(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-brom-2-{4-[(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-{4-[(6-metoksy-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 20 5-klor-2-{4-[(3-klor-5-trifluormetyl-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(5-trifluormetyl-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 25 (*R*)-3-[6-(4-klor-2-cyano-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl-amino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre tert-butylester;
- (*R*)-3-[6-(4-klor-2-cyano-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl-amino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre;
- 5-klor-2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 30 2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-metyl-pyridin-3-yl)-propyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*R*)-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-3-hydroksy-propyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 35 2-{4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

- 2-{4-(3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*S*)-2-metoksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5 2-{4-[(6-klor-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(5-klor-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-metyl-2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 10 2-{4-[(5-syklopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(4-amino-2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 15 2-{4-[(3,5-diklor-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(6-etyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 20 5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-[4-(3-cyano-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metylbenzonitril;
- 25 2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(benzooksazol-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-metyl-2-{4-[(2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 30 5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre;
- 35 (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionamid;
- (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-*N,N*-dimetyl-propionamid;

- 5-klor-2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5 2-{4-[(*S*)-2-hidroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hidroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-[4-(3-fluor-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-
10 metyl-benzonitril;
- s5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-metylsulfanyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 2-[4-(4-klor-3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 15 5-klor-2-[4-(3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 5-klor-2-[4-(4-klor-3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 5-metyl-2-[4-(3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-
20 d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 2-{4-[(4-amino-2-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-[4-(3-jod-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-
metylbenzonitril;
- 25 5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-[4-(3-metansulfonyl-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-
30 6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*S*)-2-hidroksy-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(2-isopropyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-
d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 35 5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-3-hidroksy-propyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-morfolin-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;

- 2- {4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;
- 2- {4-[(*S*)-3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;
- 5 5-metyl-2- {4-[(*R*)-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 5-metyl-2- {4-[(*S*)-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 2- {4-[(2-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;
- 10 5-klor-2- {4-[(2-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 2- {4-[(*S*)-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;
- 15 2-[4-(4-klor-3-metansulfonyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2- {4-[(*S*)-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-2-hydroksy-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 5-klor-2- {4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 20 2- {4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2- {4-[(*R*)-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 25 5-klor-2-[4-(3-metansulfonyl-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- Eddiksyre (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylester;
- 5-klor-2- {4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 30 5-metyl-2- {4-[(kinoksalin-6-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 5-metyl-2- {4-[(kinolin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -benzonitril;
- 35 2- {4-[(1H-indol-6-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metylbenzonitril;
- 2- {4-[(benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl} -5-metyl-benzonitril;

2-[4-(1-benzo[1,3]dioksol-5-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;

5-klor-2-{4-[(kinoksalin-6-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

5-metyl-2-[4-(1-pyrazin-2-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;

5-metyl-2-[4-(1-kinoksalin-6-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;

2-{4-[(*S*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

2-{4-[1-(4-klor-3-metansulfonyl-fenyl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

2-[4-(*R*)-1-benzo[1,3]dioksol-5-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;

2-[4-(*S*)-1-benzo[1,3]dioksol-5-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;

2-{4-[1-(3-metansulfonyl-4-metyl-fenyl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

5-metyl-2-{4-[(kinolin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

2-{4-[(*R*)-1-(4-klor-3-metansulfonyl-fenyl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

2-{4-[(*S*)-1-(4-klor-3-metansulfonyl-fenyl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;

5-metyl-2-[4-(*R*)-1-kinoksalin-6-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril; og

5-metyl-2-[4-(*S*)-1-kinoksalin-6-yl-etyl-amino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;

[0254] Ytterligere utførelsesformer innenfor omfanget er tilveiebrakt heri og er angitt på en ikke-begrensende måte andre steder heri og i eksemplene. Det bør forstås at disse eksemplene er kun ment som illustrerende formål og skal ikke betraktes som begrensende på noen måte.

[0255] Det er også beskrevet promedikamenter og derivater av forbindelsene i henhold til formlene ovenfor. Promedikamenter er derivater av forbindelsene tilveiebrakt heri som har metabolsk spaltbare grupper og blir ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser til forbindelsene tilveiebrakt heri, som er farmasøytisk aktive *in vivo*. Slike eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kolinesterderivater og lignende, N-alkylmorfolinestere og lignende.

[0256] Visse forbindelser tilveiebrakt heri har aktivitet i både deres syre- og syrederivatformer, men den syresensitive formen tilveiebringer ofte fordeler når det gjelder løselighet, vevskompatibilitet eller forsinket frigjøring i en pattedyrorganisme (se Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

5 Promedikamenter innbefatter syrederivater som er velkjent for fagpersoner innenfor dette området, så som for eksempel estere fremstilt ved reaksjon av den opphavssyren med en egnet alkohol, eller amider fremstilt ved reaksjon av opphavssyreforbindelsen med et substituert eller usubstituert amin, eller syreanhydrider eller blandede anhydrider. Enkle alifatiske eller aromatiske estere, amider og anhydrider avledet fra
10 syregruppene vedhengt på forbindelsene beskrevet heri er foretrukne promedikamenter. I noen tilfeller er det ønskelig å fremstille doble estertypepromedikamenter, så som (acyloksy)alkylestere eller ((alkoksykarbonyl)oksy)alkylestere. Foretrukket er C₁- til C₈-alkyl-, C₂-C₈-alkenyl-, aryl-, C₇-C₁₂-substituert aryl- og C₇-C₁₂-arylalkylestere av forbindelsene tilveiebrakt heri.

15 FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER

[0257] Når de anvendes som farmasøytiske midler, administreres de fusjonerte heterosykliske forbindelsene tilveiebrakt heri vanligvis i form av en farmasøytisk sammensetning. Slike sammensetninger kan fremstilles på en måte som er velkjent
20 innen den farmasøytiske teknikken og omfatter minst én aktiv forbindelse.

[0258] Generelt administreres forbindelsene tilveiebrakt heri i en terapeutisk effektiv mengde. Mengden av forbindelsen som faktisk administreres vil typisk bestemmes av en lege, i lys av de relevante forhold, deriblant tilstanden som skal behandles, den valgte administreringsveien, den faktiske forbindelsen som administreres, alder, vekt
25 og respons hos den individuelle pasienten, alvorligheten av pasientens symptomer og lignende.

[0259] De farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri kan administreres forskjellige veier, inkludert oralt, rektalt, transdermalt, subkutant, intravenøst, intramuskulært og intranasalt. Avhengig av den påtenkte administreringsveien,
30 formuleres forbindelsene tilveiebrakt heri fortrinnsvis enten som injiserbare eller orale sammensetninger eller som salver, som lotioner eller som plaster, alt for transdermal administrering.

[0260] Sammensetningene for oral administrering kan ta form av væskemasse-løsninger eller suspensjoner eller bulkpulvere. Mer vanlig presenteres imidlertid
35 sammensetningene i enhetsdoseformer for å fremme nøyaktig dosering. Begrepet "enhetsdoseform" refererer til fysisk diskrete enheter som er egnet som enhetsdoseringsformer for humane individer og andre pattedyr, der hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av det aktive materialet beregnet å produsere den ønskede terapeutiske effekten, sammen med en egnet farmasøytisk eksipient. Typiske

enhetsdoseformer inkluderer forhåndsfylte, forhåndsmålte ampuller eller sprøyter av de flytende sammensetningene, eller piller, tabletter, kapsler eller lignende i tilfellet faste sammensetninger. I slike sammensetninger er den furansulfonsyreforbindelsen vanligvis en mindre komponent (fra omtrent 0,1 til omtrent 50 vekt-% eller fortrinnsvis fra omtrent 1 til omtrent 40 vekt-%) der det resterende er ulike vehikler eller bærere og prosesshjelpemidler nyttige for å danne den ønskede doseformen.

[0261] Flytende former egnet for oral administrering kan innbefatte en egnet vandig eller ikke-vandig vehikkel med buffere, suspensjons- og dispenseringmidler, fargemidler, smaksstoffer og lignende. Faste former kan omfatte, for eksempel en hvilken som helst av følgende bestanddeler, eller forbindelser med lignende egenskaper: et bindemiddel så som mikrokrySTALLinsk cellulose, tragantgummi eller gelatin, en eksipient, så som stivelse eller laktose, et desintegreringsmiddel, så som alginsyre, Primogel eller maisstivelse; et smøremiddel, så som magnesiumstearat, et glidemiddel, så som kolloidalt silisiumdioksid; et søtningsmiddel, så som sukrose eller sakkarin; eller et smaksstoff, så som peppermynte, metylsalisylat eller appelsinsmak.

[0262] Injiserbare sammensetninger er vanligvis basert på injiserbar steril saltløsning eller fosfatbufret saltløsning eller andre injiserbare bærere kjent innenfor teknikken. Som før, er den aktive forbindelsen i slike sammensetninger vanligvis en mindre komponent, ofte fra 0,05 til 10 vekt-% der resten er den injiserbare bæreren og lignende.

[0263] Transdermale sammensetninger formuleres vanligvis som en topisk salve eller krem inneholdende den(de) aktive bestanddelen(e), vanligvis i en mengde som varierer fra omtrent 0,01 til omtrent 20 vekt-%, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 20 vekt-%, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 10 vekt-% og mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 15 vekt-%. Når formulert som en salve, vil de aktive bestanddelene vanligvis kombineres med enten en parafinisk eller en vann-blandbar salvebase. Alternativt kan de aktive bestanddelene formuleres i en krem, med for eksempel en olje-i-vann-krembase. Slike transdermale formuleringer er velkjente innen teknikken og inkluderer generelt ytterligere bestanddeler for å fremme den dermale penetreringen med hensyn på stabilitet av de aktive bestanddelene eller formuleringen. Alle slike kjente transdermale formuleringer og bestanddeler er inkludert innenfor omfanget angitt heri.

[0264] Forbindelsene tilveiebrakt heri kan også administreres ved hjelp av en transdermal anordning. Følgelig kan transdermal administrering utføres ved anvendelse av et plaster enten av reservoar- eller porøs membrantype eller av en fast matriks-variant.

[0265] De ovenfor beskrevne komponentene for oral administrering, injeksjon eller topisk administrerbare sammensetninger er kun representative. Andre materialer samt

behandlingsteknikker og lignende er angitt i del 8 i Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

[0266] De ovenfor beskrevne komponentene for oral administrering, injeksjon eller topisk administrerbare sammensetninger er bare representative. Andre materialer samt
5 behandling teknikker og lignende er angitt i del 8 av Remingtons The Science and Practice of Pharmacy, 21. utgave, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins.

[0267] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres i former med vedvarende frigjøring eller fra medikamentoverføringsystemer med vedvarende frigjøring. En beskrivelse av representative materialer med vedvarende frigjørelse kan
10 finnes i Remington 's Pharmaceutical Sciences.

[0268] De følgende formuleringseksempelene illustrerer representative farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen. Den foreliggende oppfinnelsen er imidlertid ikke begrenset til de følgende farmasøytiske sammensetningene.

15 **Formulering 1 - Tabletter**

[0269] En forbindelse ifølge oppfinnelsen blandes som et tørt pulver med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig 1:2 vektforhold. En mindre mengde magnesiumstearat tilsettes som smøremiddel. Blandingen formes til
20 240-270 mg tabletter (80-90 mg aktiv amidforbindelse per tablett) i en tablettpresse.

25 **Formulering 2 - Kapsler**

[0270] En forbindelse ifølge oppfinnelsen blandes i form av et tørt pulver med et stivelsesfortynningsmiddel i et omtrentlig 1:1 vektforhold. Blandingen fylles i 250 mg kapsler (125 mg aktiv amidforbindelse per kapsel).

30 **Formulering 3 - Væske**

[0271] En forbindelse ifølge oppfinnelsen (125 mg), sukrose (1,75 g) og xantangummi (4 mg) blandes, føres gjennom en nr. 10 mesh US-sikt og blandes deretter med en forhåndsdannet løsning av mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumkarboksymetyl-
30 cellulose (11:89, 50 mg) i vann. Natriumbenzoat (10 mg), smak og farge fortynnes med vann og tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for å tilveiebringe et totalt volum på 5 ml.

Formulering 4 - Tabletter

35 [0272] En forbindelse ifølge oppfinnelsen blandes i form av et tørt pulver med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig 1:2 vektforhold. En mindre mengde magnesiumstearat tilsettes som smøremiddel. Blandingen formes inn i 450-900 mg tabletter (150-300 mg aktiv amidforbindelse) i en tablettpresse.

Formulering 5 - Injeksjon

[0273] En forbindelse ifølge oppfinnelsen løses eller suspenderes i et vandig, bufret, sterilt saltløsningsinjiserbart medium til en konsentrasjon på ca. 5 mg/ml.

5 Formulering 6 - Aktuelt

[0274] Stearylalkohol (250 g) og et hvitt petrolatum (250 g) smeltes ved omtrent 75 °C og deretter løses en blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (50 g) metylparaben (0,25 g), propylparaben (0,15 g), natriumlaurylsulfat (10 g) og propylenglykol (120 g) i vann (ca. 370 g) tilsettes og den resulterende blandingen
10 omrøres inntil den størkner.

BEHANDLINGSMETODER

[0275] De foreliggende fusjonerte heterosykliske forbindelsene er anvendelige som terapeutiske midler for behandling av tilstander hos pattedyr. Følgelig finner
15 forbindelsene og de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen anvendelse som terapeutiske midler for forebyggelse og/eller behandling av nevrodegenerative, autoimmune og inflammatoriske tilstander hos pattedyr inkludert mennesker. Således, og som angitt tidligere, omfatter den foreliggende oppfinnelsen i sitt omfang og utstrekning, forbindelsene for anvendelse i slike metoder, og for
20 fremstillingen av medikamenter som er nyttige i slike metoder.

[0276] Også beskrevet er en metode for behandling av et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av en tilstand som er forbundet med leddgikt, astma, hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune forstyrrelser, der metoden omfatter administrering av en effektiv mengde av én eller flere av de farmasøytiske
25 sammensetningene som nettopp ble beskrevet.

[0277] Også beskrevet er en metode for behandling av et pattedyr som er mottagelige for eller rammet av en tilstand som gir opphav til smerteresponser eller som vedrører ubalanser i opprettholdelsen av den basale aktiviteten hos sensoriske nerver. De foreliggende forbindelsene har anvendelse som analgetiske midler for behandling av
30 smerte av forskjellige typer eller etiologier, for eksempel akutt, inflammatorisk smerte (så som smerte forbundet med osteoartritt og revmatoid artritt), forskjellige nevropatiske smertesyndromer (så som post-herpetisk nevralki, trigeminusnevralki, refleks-sympatetisk dystrofi, diabetisk nevropati, Guillian Barre-syndrom, fibromyalgi, fantomlemsmerte, post-masektomismerte, perifer nevropati, HIV-nevropati og
35 kjemoterapi-indusert og andre iatrogene nevropatier), visceral smerte, (så som den som er forbundet med gastroøsofageal reflukssykdom, irritabelt tarmsyndrom, inflammatorisk tarmsykdom, pankreatitt og forskjellige gynekologiske og urologiske forstyrrelser), dental smerte og hodepine (så som migrene, klasehodepine og spenningshodepine).

[0278] Også beskrevet er metoder for behandling av et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av nevrodegenerative sykdommer og forstyrrelser, så som for eksempel Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og multippel sklerose; sykdommer og forstyrrelser som medieres av, eller resulterer i nevroinflammasjon, så som f.eks. encefalitt; sentralmedierte nevropsykiatriske sykdommer og forstyrrelser, så som for eksempel depresjonsmani, bipolar sykdom, angst, schizofreni, spiseforstyrrelser, søvnforstyrrelser og kognisjonsforstyrrelser; epilepsi- og anfallsforstyrrelser, prostata-, blære- og tarmdysfunksjon, så som for eksempel urininkontinens, urinretensjon, rektal hypersensitivitet, fekal inkontinens, benign prostatahypertrofi og inflammatorisk tarmsykdom; respiratoriske og luftveissykdommer og forstyrrelser, så som for eksempel allergisk rhinitt, astma og reaktiv luftveissykdom og kronisk obstruktiv pulmonal sykdom; sykdommer og forstyrrelser som medieres av eller resulterer i inflammasjon, så som for eksempel revmatoid artritt og osteoartritt, myokardialt infarkt, forskjellige autoimmune sykdommer og forstyrrelser, kløe/pruritus, så som for eksempel psoriasis; overvekt; lipidforstyrrelser; kreft; nyre-forstyrrelser og metoden omfatter administrering av en effektiv tilstandsbehandlende eller tilstandsforebyggende mengde av ett eller flere av de farmasøytiske sammensetningene som nettopp er beskrevet.

[0279] Som et ytterligere aspekt er det tilveiebrakt foreliggende fusjonerte heterosykliske forbindelser for anvendelse som et farmasøytisk middel, særlig for behandling eller forebyggelse av de ovennevnte tilstandene og sykdommene. Søkeren tilveiebringer også anvendelsen av de foreliggende forbindelsene i fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av én av de ovennevnte tilstandene og sykdommene.

[0280] Injeksjonsdosenivåer i området fra omtrent 0,1 mg/kg/time til minst 10 mg/kg/time, alle fra omtrent 1 til omtrent 120 timer og særlig 24 til 96 timer. En forbelastningsbolus på fra omtrent 0,1 mg/kg til omtrent 10 mg/kg eller mer kan også administreres for å oppnå tilstrekkelige nivåer i stabil tilstand. Maksimal total dose forventes ikke å overstige omtrent 2 g/dag for et menneske med vekt 40-80 kg.

[0281] For forebygging og/eller behandling av langvarige tilstander, så som nevrodegenerative og autoimmune tilstander, strekker regimet for behandling seg vanligvis over mange måneder eller år så oral dosering er å foretrekke for pasientens bekvemmelighet og toleranse. Med oral dosering er en til fem og særlig 2 til 4 og vanligvis tre orale doser per dag representative regimer. Ved hjelp av disse dosemonsterne tilveiebringer hver dose fra omtrent 0,01 til omtrent 20 mg/kg av forbindelsen angitt heri, med foretrukne doser der hver gir fra omtrent 0,1 til omtrent 10 mg/kg og særlig omtrent 1 til omtrent 5 mg/kg.

[0282] Transdermale doser er vanligvis valgt for å gi tilsvarende eller lavere blodnivåer enn det som er oppnådd ved anvendelsen av injeksjonsdoser.

[0283] Når de anvendes for å hindre starten av en nevrodegenerativ, autoimmun eller inflammatorisk tilstand, vil forbindelsene tilveiebrakt heri administreres til en pasient med risiko for å utvikle tilstanden, vanligvis etter råd og under tilsyn av en lege, i dosenivåene beskrevet ovenfor. Pasienter med risiko for å utvikle en bestemt tilstand omfatter generelt de som har en familiehistorie av tilstanden, eller de som har blitt 5 identifisert ved hjelp av genetisk testing eller screening for å være spesielt utsatt for å utvikle tilstanden.

[0284] Forbindelsene tilveiebrakt heri kan administreres som det eneste aktive midlet, eller de kan administreres i kombinasjon med andre midler, inkludert andre aktive 10 aminer og derivater. Administrering i kombinasjon kan foregå ved en hvilken som helst teknikk som fremkommer for fagfolk innen teknikken, inkludert for eksempel separat, sekvensiell, samtidig og alternerende administrering.

GENERELLE SYNTESPROSEDYRER

[0285] De fusjonerte heterosykliske forbindelsene tilveiebrakt heri kan fremstilles fra 15 lett tilgjengelige utgangsmaterialer ved å anvende de følgende generelle metodene og prosedyrene. Se for eksempel figur 1 og de syntetiske skjemaene 1 og 2 nedenfor. Det vil forstås at der vanlige eller foretrukne prosessbetingelser (det vil si reaksjonstemperaturer, tider, molforhold av reaktanter, løsningsmidler, trykk osv.) er angitt, kan andre prosessbetingelser også anvendes med mindre annet er angitt. 20 Optimale reaksjonsbetingelser kan variere med de spesielle reaktanter eller løsemidlene som anvendes, men slike betingelser kan bestemmes av en fagmann på området ved hjelp av rutinemessige optimaliseringsprosedyrer.

[0286] I tillegg, slik det vil være åpenbart for fagfolk innen teknikken, kan vanlige 25 beskyttelsesgrupper være nødvendige for å forebygge visse funksjonelle grupper fra å gjennomgå uønskede reaksjoner. Valget av en egnet beskyttende gruppe for en bestemt funksjonell gruppe, så vel som egnede betingelser for beskyttelse og avbeskyttelse, er velkjente innen teknikken. For eksempel er mange beskyttelsesgrupper og deres innføring og fjerning beskrevet i T.W. Greene og P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991, og referanser angitt deri. 30

[0287] Forbindelsene tilveiebrakt heri kan for eksempel fremstilles ved reaksjonen av et klorderivat med et egnet substituert amin og produktet isoleres og renses ved kjente standardmetoder. Slike prosedyrer inkluderer (men er ikke begrenset til) 35 omkrystallisering, kolonnekromatografi eller HPLC. De følgende skjemaene er presentert med detaljer med hensyn til fremstillingen av representative, fusjonerte heterosykliske forbindelser som har blitt oppført ovenfor. Forbindelsene tilveiebrakt heri kan fremstilles fra kjente eller kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer og reagenser av en fagmann på området innen organisk syntese.

[0288] De enantiomert rene forbindelsene tilveiebrakt heri kan fremstilles i henhold til en hvilken som helst teknikk som er kjent for fagfolk innen teknikken. For eksempel kan de fremstilles ved kiral eller asymmetrisk syntese fra en egnet optisk ren forløper eller oppnås fra et racemat ved hjelp av en hvilken som helst vanlig teknikk, for eksempel ved kromatografisk oppløsning ved hjelp av en kiral kolonne, TLC eller ved fremstilling av diastereoisomerer, separering av disse og regenerering av den ønskede enantiomeren. Se f.eks. "Enantiomers, Racemates and Resolutions", av J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J. Jacques, Tetrahedron, 2725 (1977); E.L. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); og S.H. Wilen Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E.L. Eliel utg., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972, Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen and Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons, Inc.), og Stereoselective Synthesis A Practical Approach, Mihály Nógrádi (1995 VCH Publishers, Inc., NY, NY).

[0289] I visse utførelsesformer kan en enantiomerren forbindelse med formel 1 oppnås ved reaksjon av racematet med en egnet optisk aktiv syre eller base. Egnede syrer eller baser inkluderer de som er beskrevet i Bighley et al., 1995, Salt Forms of Drugs and Adsorption, i Ensyklopedia of Pharmaceutical Technology, bind 13, Swarbrick & Boylan, utg., Marcel Dekker, New York; ten Hoeve & H. Wynberg, 1985, Journal of Organic Chemistry 50:4508-4514; Dale & Mosher, 1973, J. Am. Chem. Soc. 95:512; og CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation.

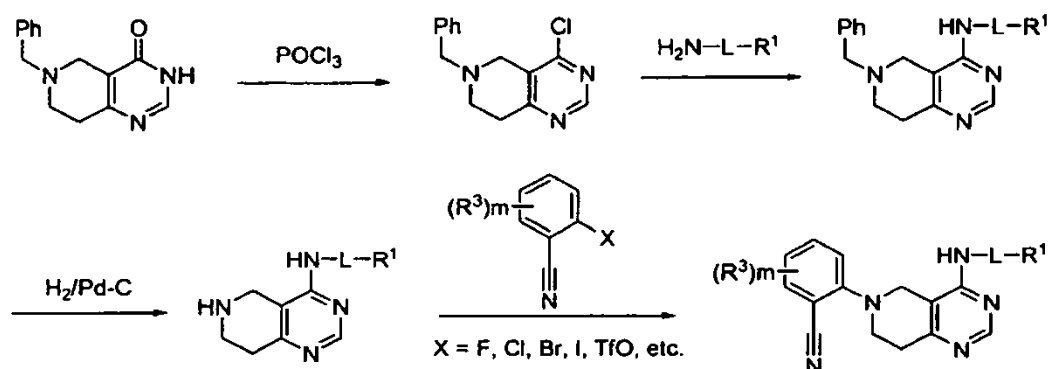
[0290] Enantiomert rene forbindelser kan også utvinnes enten fra den krystalliserte diastereomeren eller fra moderluten, avhengig av løselighetsegenskapene til det bestemte syreløsende midlet som anvendes og den spesifikke syreenantiomeren som anvendes. Identiteten og den optiske renheten til den bestemte forbindelsen som så utvinnes kan bestemmes ved polarimetri eller andre analytiske metoder som er kjent innen teknikken. Diastereoisomerene kan deretter separeres, for eksempel ved kromatografi eller fraksjonell krystallisering og den ønskede enantiomeren regenereres ved behandling med en egnet base eller syre. Den andre enantiomeren kan oppnås fra racematet på en lignende måte eller opparbeides fra væskene fra den første separeringen.

[0291] I visse utførelsesformer kan enantiomert ren forbindelse separeres fra racemisk forbindelse ved hjelp av kiral kromatografi. Forskjellige kirale kolonner og elueringsmidler for anvendelse ved separeringen av enantiomerene er tilgjengelige og egnede betingelser for separeringen kan bestemmes empirisk ved metoder kjent av en fagperson innen teknikken. Eksempler på kirale kolonner som er tilgjengelige for anvendelse ved separering av enantiomerene tilveiebrakt heri inkluderer, men er ikke begrenset til CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD,

CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ og CHIRALCEL® OK.

Synteseskjema 1: Generell syntese av N-substituerte 2-(4-(amino)-7,8-dihydropyridio[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitriler

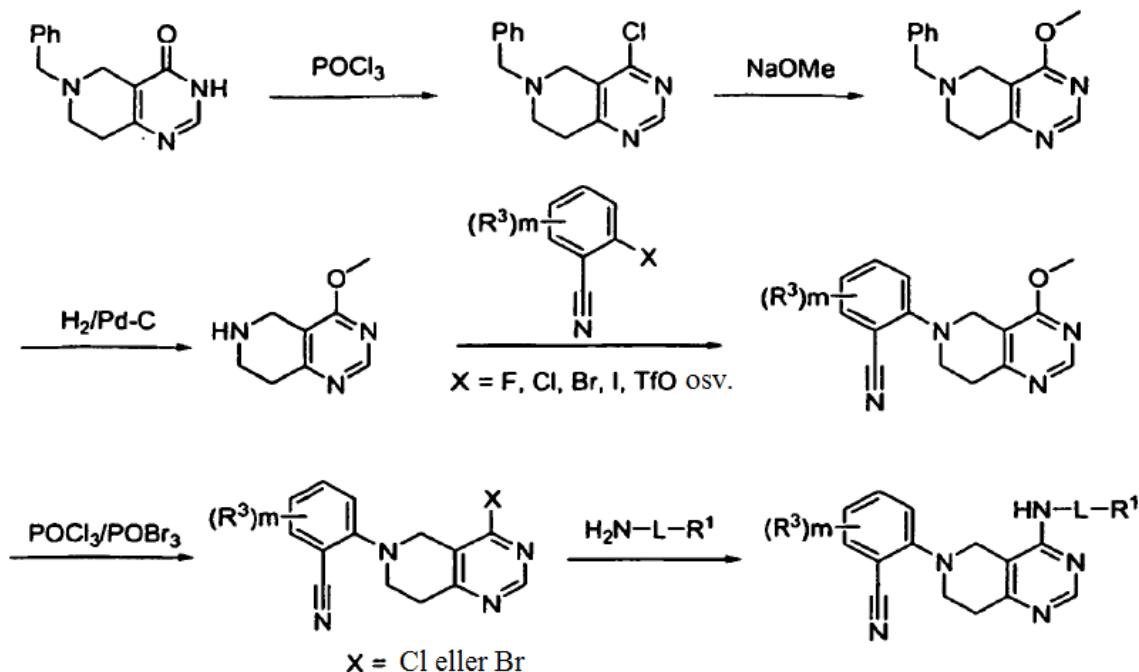
5



L = R² substituert metylen, og R¹ = substituert eller usubstituert sykloalkyl-, sykloheteroalkyl-, aryl- eller heteroarylgruppe.

- 10 **[0292]** Substituerte 2-(4-(alkylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitrilderivat fremstilles ved å først reagere 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-on med POCl₃ og reagere produktet med et egnet substituert amin for å gi N-substituert 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin som utsettes for fjerning av benzylgruppen etterfulgt av kondensering med en egnet
- 15 2-halo-benzonitril ved anvendelse av S_NAr- eller Buchwald-koblingsreaksjonen for å gi det egnede N-substituerte 2-(4-amino-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitrilet. Den generelle syntesemetoden er angitt i skjema 1.

Synteseskjema 2: Alternativ syntese av N-substituerte 2-(4-amino-7,8-dihydropyridio[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotriler



5

L = R² substituert metylen og R¹ = substituert eller usubstituert sykloalkyl-, sykloheteroalkyl-, aryl- eller heteroarylgruppe.

10 **[0293]** En rekke N-substituerte 2-(4-amino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotriler fremstilles ved anvendelse av en generell prosedyre vist ovenfor (skjema 2). 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on behandles med POCl₃ for å gi 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin som behandles med natriummetoksid for å gi 6-benzyl-4-metoksy-5,6,7,8-

15 tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin. Debenzylering og reaksjon av produktet med et egnet 2-halo-benzonitril under S_NAr- eller Buchwald-koblingsreaksjonsbetingelser ga 2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotriler som reageres med POCl₃ eller POBr₃. Fortrengning av den resulterende 4-klor-eller 4-bromgruppen ved hjelp av egnede substituerte aminer via S_NAr-forskyvningen gir forskjellige 2-(4-

20 amino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotriler.

[0294] De følgende syntetiske og biologiske eksemplene ble gitt for å illustrere forbindelsene, de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri og skal ikke på noen som helst måte tolkes som begrensede for omfanget gitt her. I eksemplene nedenfor er alle temperaturene i grader Celsius (med mindre annet er angitt). Syntesene

25 av disse representative forbindelsene utføres i overensstemmelse med metodene som er

angitt ovenfor og ved anvendelse av egnede reagenser, utgangsmaterialer og rensningsmetoder som er kjent for fagfolk innen teknikken.

Eksempelforbindelser tilveiebrakt heri

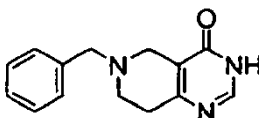
[0295] De følgende forbindelsene kan fremstilles i henhold til metodene som er tilveiebrakt heri. Med mindre annet er angitt ble reaksjonene i mikrobølge utført i en Biotage Initiator mikrobølgesyntesemaskin fremstilt av Biotage AB, Inc. eller Emrys Optimizer-mikrobølgemodell, fremstilt av Personal Chemistry, Inc.

SYNTESE AV MELLOMPRODUKTER

MELLOMPRODUKT 1

6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on

[0296]



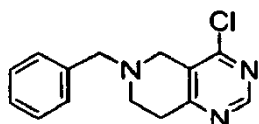
[0297] En blanding av etyl-1-benzyl-4-oksopiperidin-3-karboksylathydroklorid (50,0 g, 0,168 mol), formamidinacetat (16,2 g, 0,201 mol), 4,37 M natriummetoksid i metanol (190 ml) og metanol (200 ml) ble oppvarmet til 85 °C i 16 timer i et 350 ml forseglet reaksjonskar. Blandingen fikk avkjøles og ble konsentrert *under vakuum*.

Resten ble oppløst i 1 N NaOH (150 ml) og helt over is. Iseddiksyre ble tilsatt til blandingen inntil pH-verdien i blandingen var 7 og et brunt fast stoff ble utfelt. Det faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og kald eter og tørket på høyvakuum for å gi tittelforbindelsen i form av et gyldenbrunt fast stoff (26,2 g, 61,4 %).

LC-MS: 242,2[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,29 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 2,61 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,26 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,21-7,36 (m, 6H), 7,96 (s, 1H).

MELLOMPRODUKT 2

6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin



[0299] En blanding av 6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (5,0 g, 0,02 mol), fosforylchlorid (3,30 ml, 0,035 mol) og acetonitril (80 ml) og DMF (katalytisk mengde) ble oppvarmet til 70 °C i 1 time. Blandingen ble konsentrert *under vakuum* og den gjenværende sorte resten ble tatt opp i diklormetan (250 ml) og helt over is. Blandingen ble forsiktig nøytralisert ved tilsetning av fast natriumbikarbonat.

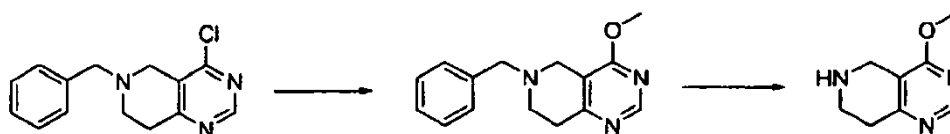
Det organiske laget ble separert og tørket over natriumsulfat og konsentrert *under vakuum*. Blandingen ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi med EtOAc/heksan (0-100 %), for å gi tittelforbindelsen i form av en gul olje (3 g, 57,8 %).

LC-MS: 260[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,80 (s, 1H), 7,40-7,24 (m, 5H), 3,76 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,80 (t, 2H).

MELLOMPRODUKT 3

4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin

[0300]



[0300]

A) 6-benzyl-4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin

[0301] En 1 l kolbe ble fylt med 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-

d]pyrimidin (39,6 g, 0,152 mol) og metanol (300 ml), og blandingen ble oppvarmet for å oppløse klorpyrimidinet. 4,37 M natriummetoksid i metanol (105 ml) ble langsomt tilsatt til den varme blandingen, og den omrørte blandingen ble raskt grumsete. Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet under tilbakesløp i 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert *under vakuum* til ca. 100 ml. Resten ble helt i vann (600 ml) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (200 ml x 2). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning (400 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert *under vakuum* for å gi en lysebrun olje (38,9 g, 100 %).

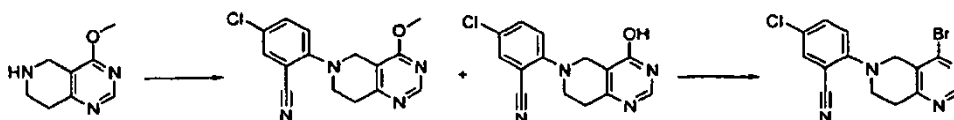
LC-MS: 256,1 [M+H]⁺

B) 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin

[0302] En 250 ml kolbe ble fylt med 6-benzyl-4-metoksy-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (4,08 g, 16,0 mmol), 10 % palladium på trekull (400 mg) og metanol (100 ml). Reaksjonen ble evakuert og spylt med hydrogen tre ganger, og hydrogenert (1 atm) over natten. Blandingen ble filtrert gjennom et "Dry disk"-membranfilter og konsentrert *under vakuum* for å gi en oransje olje (2,56 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,57 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,18 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 6,9 Hz).

MELLOMPRODUKT 4**2-(4-brom-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzonitril
[0303]****A) 5-klor-2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-benzonitril
og 5-klor-2-(4-hydroksey-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-benzonitril**

10 **[0304]** En 20 ml mikrobølgeampulle ble fylt med 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (1,88 g, 11,4 mmol), 5-klor-2-fluorbenzonitril (2,8 g, 18 mmol), N,N-diisopropyletylamin (3,0 ml) og acetonitril (5 ml). Blandingen ble underkastet mikrobølgebestråling ved 200 °C i 3,5 t. Blandingen ble fortynnet med kloroform (50 ml), vasket med 0,3 M vandig NaH₂PO₄ (75 ml), deretter ekstrahert med

15 2 M KOH (20 ml x 2). Det organiske laget som inneholder metoksyprymidinet ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til et brun-rødt fast stoff, som ble rensed ved hjelp av silikagelkolonne (0-4 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi en brun olje (0,43 g). De kombinerte vandige KOH-ekstraktene ble surgjort med 1M vandig H₂SO₄ og ekstrahert med kloroform (30 ml x 2), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert for å gi det urene

20 hydroksey-pyrimidinet i form av et brunt fast stoff (0,84 g).

LC-MS: 287,3 [M+H]⁺

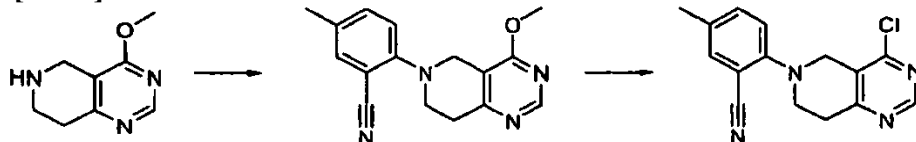
B) 2-(4-brom-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzonitril

25 **[0305]** POBr₃ (1,61 g, 5,6 mmol) ble tilsatt porsjonsvis i løpet av 2 minutter til en blanding av 5-klor-2-(4-hydroksey-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-benzonitril (0,82 g, 2,8 mmol), N,N-dimetylanilin (0,7 ml) og N,N-dimetylformamid (0,02 ml) i acetonitril (10 ml) og anisol (10 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 2,5 timer og LC-MS viste at reaksjonen var fullstendig. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med kloroform (20 ml) og helt over i en omrørt blanding av is

30 (50 g) og 50 % KOH (8 ml) og kloroform (100 ml). Det organiske laget ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med kloroform (25 ml x 2). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning (100 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved hjelp av silikagelkolonne for å gi et brunt, fast stoff (0,35 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (s, 1 H), 7,61 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,34 (s, 2H), 3,68 (t, 2H, J=5,6 Hz), 3,27 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

35

MELLOMPRODUKT 5**2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril
[0306]****A) 2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril
[0307]**

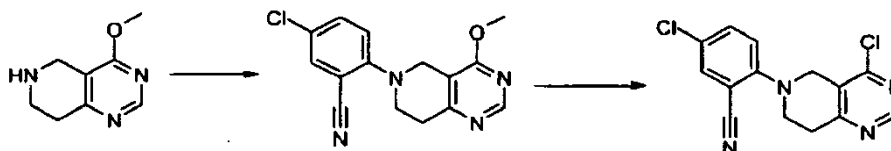
En 100 ml kolbe ble fylt med 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (2,78 g, 16 mmol), 2-brom-5-metylbenzonitril (4,18 g, 19,2 mmol), bis (dibenzylidenacetone)palladium (0) (372 mg, 0,64 mmol), xantfos (529 mg, 0,896 mmol) og natrium tert-butoksid (2,33 g, 24 mmol), korket med et septum og spylt med nitrogen. Tørr argon-oversprøytet toluen (50 ml) ble tilsatt. Den heterogene blandingen ble plassert i et oljebad ved 100 °C og oppvarmet under argon over natten. Etter 14 timer viste TLC at reaksjonen var fullstendig. Blandingene ble fjernet fra oppvarmingen, fortynnet med etylacetat (50 ml), filtrert og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensert ved hjelp av silikagelkolonne (0-100 % EtOAc/heksan) for å tilveiebringe et lyseoransje fast stoff.

**B) 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril
[0308]**

En blanding av 2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (4,15 g, 14,1 mmol), N,N-dimetylanilin (0,18 ml, 1,4 mmol), N,N-dimetylformamid (0,21 ml, 2,7 mmol) og acetonitril (35 ml) ble oppvarmet for oppløsning ved 105 °C. Fosforylchlorid (5,3 ml, 56 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 3 minutter, og reaksjonen ble oppvarmet til tilbakeløp ved 110 °C. Etter 40 minutter ble ytterligere fosforylchlorid (5,3 ml, 0,056 mol) tilsatt dråpevis i løpet av 3 minutter. Etter ytterligere 20 timer viste ¹H-NMR at reaksjonen var ca. 70 % fullført og reaksjonsblandingene ble avkjølt og helt over is (200 g) og 45 % vandig NaOH (75 ml) ble tilsatt. Blandingene ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkolonne (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi en brun olje som ble et fast stoff i fryseren.

LC-MS: 285,5 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,34 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,29 (s, 2 H), 3,60 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,23 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,32 (s, 3H).

MELLOMPRODUKT 6**5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril [0309]****A) 5-klor-2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril****[0310]** En blanding av 4-metoksy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin

(12,88 g, 0,078 mol), 5-klor-2-fluorbenzonitril (40 g, 0,2 mol) og 1,8-

10 diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (60 ml, 0,4 mol) ble oppvarmet til 80 °C i 3 timer. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med CH₂Cl₂ (300 ml), vasket med vann, tørket og konsentrert for å gi et brunt fast stoff som ble rensert med silikagelkromatografi (0-50 % EtOAc/heksan) for å tilveiebringe et fast stoff (19,33 g, 78,3 %).

B) 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-benzonitril**[0311]** En blanding av 5-klor-2-(4-metoksy-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-

6(5H)-yl)-benzonitril (4,15 g, 13,1 mmol), N,N-dimetylanilin (0,18 ml, 1,4 mmol),

N,N-dimetylformamid (0,21 ml, 2,7 mmol) og acetonitril (35 ml) ble oppvarmet for å

oppløses ved 105 °C. Fosforylklorid (5,3 ml, 56 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av

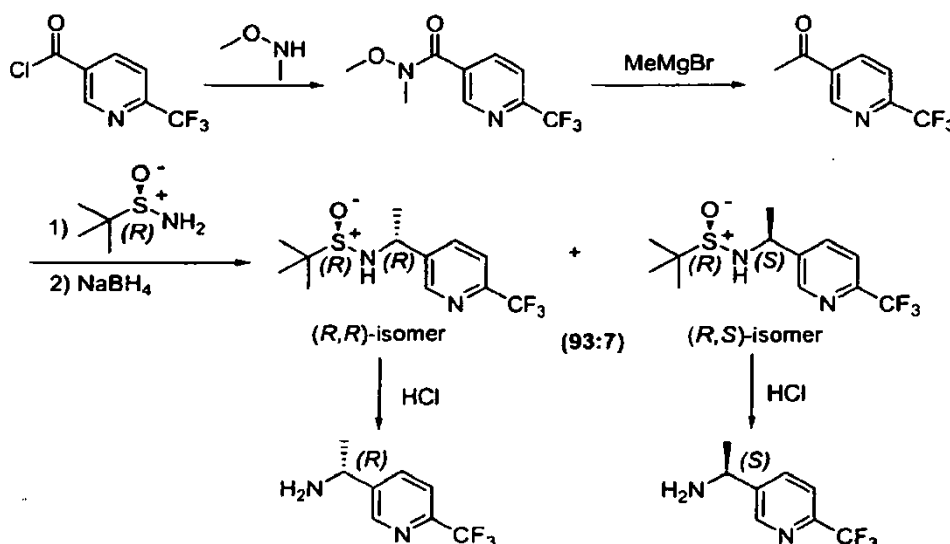
20 3 minutter, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp ved 110 °C. Etter ytterligere 20 timers tilbakeløp ble reaksjonsblanding avkjølt og helt over is (200 g) og deretter ble 45 % NaOH (75 ml) tilsatt. Blanding ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble rensert ved hjelp av silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi en gul olje

25 som ble et fast stoff i fryseren.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 4,32 (s, 2 H), 3,66 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,25 (t, 2H, J = 5,7 Hz).

MELLOMPRODUKTENE 7 og 8**(R)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanamin og (S)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanamin**

5 [0312]

**A) N-metoksy-N-metyl-6-(trifluormetyl)nikotinamid**

10 [0313] Til en omrørt blanding av N,O-dimetylhydroksylaminhydroklorid (9,47 g, 97,1 mmol) og pyridin (18,6 ml, 230 mmol) i CH₂Cl₂ (100 ml) ble det tilsatt en løsning av 6-(trifluormetyl)nikotinoylklorid (18,50 g, 88,28 mmol) i CH₂Cl₂ (250 ml) i løpet av 3-5 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og deretter forsiktig quenchet med 150 ml mettet vandig NaHCO₃-løsning og omrørt i

15 omtrent 1 time. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ (50 ml) og den organiske fasen ble separert og vasket med vandig NaHCO₃-løsning (100 ml) og saltløsning (50 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og fordampet. Resten ble gjenopløst i toluen (omtrent 50 ml) og fordampet igjen for å azeotrope pyridinet av. Dette ble gjentatt med toluen (omtrent 50 ml). Produktet ble isolert som en fargeløs olje (med en liten mengde krystallinsk

20 materiale) (19,1 g, 92 %). LC-MS: 235,4 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H).

B)1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanon

25 [0314] N-metoksy-N-metyl-6-(trifluormetyl)nikotinamid (19,1 g, 81,6 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (410 ml). Systemet ble spylt med N₂ og deretter avkjølt til 0 °C. 1,4 M metylmagnesiumbromid i toluen/THF (75:25) (87,4 ml, 122,4 mmol) ble tilsatt dråpevis ved hjelp av en ytterligere trakt. Ved slutten av tilsetningen ble blandingen grumsete off-white. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og forsiktig

quenched ved dråpevis tilsetning av 1 M vandig HCl (150 ml) og fortynnet med etyleter (300 ml) og EtOAc (100 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med 0,1 M vandig NaOH (200 ml) og saltløsning (2 x 50 ml), tørket (Na₂SO₄) og konsentrert for å gi et lysegult fast stoff (15,04 g, 98 %).

5 LC-MS: 190,2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,25 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,42 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 2,70 (s, 3H).

C) (R)-2-metyl-N-((R)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)propan-2-sulfinamid og (R)-2-metyl-N-((S)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)propan-2-sulfinamid

10 **[0315]** Til en løsning av 1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanon (15,0 g, 79,3 mmol) i tetrahydrofuran (450 ml) under N₂ ble det tilsatt tetraetoksyttitanium (28,8 ml, 132 mmol). Fast (R)-(+)-2-metylpropan-2-sulfinamid (8,01 g, 66,1 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble oppvarmet under tilbakeløp over natten. Den resulterende iminløsningen ble avkjølt til -45 til -50 °C og kanylert inn i kolben

15 inneholdende natriumtetrahydroborat (12,5 g, 330 mmol) og tetrahydrofuran (100 ml) som ble avkjølt til -45 til -50 °C. Den resulterende grumsete oransjefargede løsningen ble omrørt ved -40 °C i 4 timer og deretter langsomt oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Etter avkjøling til 0 °C ble reaksjonsblandingen forsiktig quenched ved dråpevis tilsetning av MeOH (100 ml) etterfulgt av dråpevis

20 tilsetning av vann (40 ml). Blandingen ble omrørt i omtrent 20 minutter og deretter "rotovappet" til tørrhet. EtOAc (500 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i omtrent 1 time og deretter ble saltløsning (50 ml) tilsatt porsjonsvis. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og filterkaken ble vasket med EtOAc (3 x 100 ml). Filtratet ble vasket med mettet vandig NaHCO₃, vann og saltløsning, tørket (Na₂SO₄), konsentrert for å gi

25 et lysegult, voksaktig fast stoff (22,40 g, 96 %). ¹H NMR av råproduktet indikerte omtrent 93:7 forhold av to diastereomerer. Produktet ble omkrystallisert fra EtOAc (150 ml) og vasket med kald EtOAc (3 x 20 ml) for å gi et hvitt krystallinsk fast stoff (12,22 g, 52,5 %) som (R,R)-isomeren. Moderlutten ble konsentrert og renses ved silikagelkolonnekromatografi for å gi ytterligere (R,R)-isomer (5 g, 21 %) og

30 (R,S)-isomeren (1,1 g) som ble omkrystallisert fra metylsykloheksan for å gi et off-white fast stoff. ¹H NMR (CDCl₃ og DMSO-d₆) av hver omkrystalliserte fraksjon (R,R og R,S) indikerte mindre enn 1 % av den andre isomeren og gode renheter i alle tilfeller.

(R,R)-isomer: LC-MS: 295,4[M+1]⁺;

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,68 (m, 1H), 3,53 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,59 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,25 (s, 9H). ¹H NMR (d₆-DMSO): 8,80 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,94 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,57 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 1,46 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,13 (s, 9H).

(R,S)-isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,73 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,72 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 1,60 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,23 (s, 9H). ^1H NMR (d_6 -DMSO): 8,77 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,06 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,67 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,62 (p, 1H, $J = 6,4$ Hz), 1,52 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,12 (s, 9H).

D) (R)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanamin.

[0316] (*R*)-2-metyl-N-((*R*)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)propan-2-sulfinamid (12,75 g, 43,32 mmol) ble tilsatt til en 200 ml kolbe etterfulgt av tilsetning av

1,4-dioksan (58 ml). 6,0 M vandig HCl (28,9 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 1,5 timer for å sikre at alt sulfinylklorid ble ødelagt.

Løsningsmidlet ble fordampet og resten ble behandlet med CH_2Cl_2 (200 ml) og 1M vandig NaOH (200 ml). Det organiske laget ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). De organiske lagene ble kombinert og tørket med

Na_2SO_4 , og konsentrert for å gi en klar fargeløs væske (8,30 g). Kiral HPLC-analyse (ChiralPac AD-H-kolonne 250 x 4,6 mm, heksan/ i PrOH/ Et_2NH : 95/5/0,05):

97,8 % R-isomer (10,69 min), 0,63 % S-isomer (9,63 min).

LC-MS: 191,2[M+1] $^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,30 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,62 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

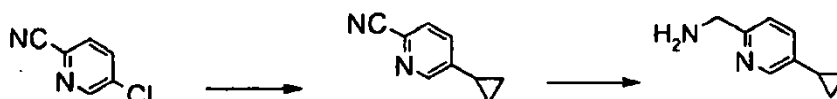
E) (S)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanamin.

[0317] Til (*R*)-2-metyl-N-((*S*)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)propan-2-sulfinamid (355 mg, 1,21 mmol) i en 20 ml scintilleringsflaske ble det tilsatt

1,4-dioksan (1,6 ml) og 6,0 M vandig HCl (0,80 ml). Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i omtrent 2 timer og deretter ble dioksanet fordampet. Vann (3 ml) ble tilsatt og 1M vandig NaOH ble tilsatt inntil pH > 12 ble oppnådd. Den basiske, vandige løsningen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (5 ml x 2). De kombinerte organiske lagene ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og fordampet for å oppnå en klar lysegul væske (123 mg, 54 %). Kiral HPLC-analyse (ChiralPac AD-H-kolonne 250 x 4,6 mm, heksan/ i PrCH/ Et_2NH : 95/5/0,05): 97 % S-isomer (9,61 min), ingen signifikante bevis på R-isomer ved 10,7 min.

LC-MS: 191,2[M+1] $^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,92 (dd, 1H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,30 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (s, 2H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

MELLOMPRODUKT 9**(5-syklopropylpyridin-2-yl)metanamin****[0318]**

5

A) 2-cyano-5-syklopropylpyridin**[0319]** Til en blanding av 5-klor-2-cyanopyridin (1,25 g, 9,02 mmol),

syklopropylboronsyre (1,00 g, 11,7 mmol), kaliumfosfat (6,70 g, 31,6 mmol),

10 trisykloheksylfosfin (380 mg, 1,4 mmol), toluen (200 ml) og vann (2 ml) under argon

ble det tilsatt palladiumacetat (150 mg, 0,68 mmol). Blandingen ble oppvarmet til

100 °C natten over og deretter avkjølt til rt. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og

filterkaken ble vasket med EtOAc. Filtratet ble vasket med vann, tørket (Na₂SO₄) og

konsentrert. Resten ble rensert ved hjelp av silikagelkolonne (EtOAc/heksan: 0-50 %)

15 for å gi en lysegul olje som ble fast under henstand ved romtemperatur.

LC-MS: 145,3 [M+H]⁺¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,0,2,4 Hz), 1,97 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 0,83 (m, 2H).**B) (5-syklopropylpyridin-2-yl)metanamin****[0320]** Til en løsning av 2-cyano-5-syklopropylpyridin (210 mg, 1,4 mmol) i

20 ml 7,0 M ammoniakk i MeOH ble det tilsatt en liten skje Raney Ni-oppslemming.

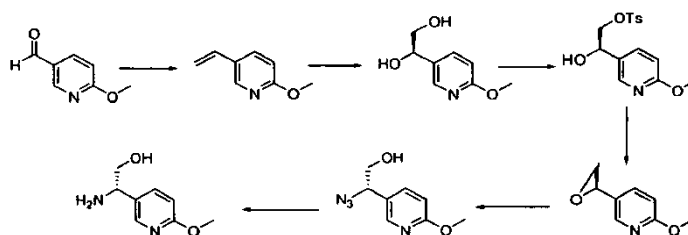
Blandingen ble hydrogenert ved 50 psi over natten. Katalysatoren ble avfiltrert og

filtratet ble konsentrert for å gi en mørk olje som ble anvendt for neste trinns reaksjon

25 uten ytterligere rensing.

LC-MS: 149,2 [M+H]⁺**MELLOMPRODUKT 10****(S)-2-amino-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etanol****[0321]**

30



A) 2-metoksy-5-vinylpyridin.

[0322] Til en suspensjon av trifenylmetylfosfoniumbromid (31,2 g, 0,0875 mol) i THF (150 ml) ved -78 °C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt 2,5 M n-BuLi (38,0 ml, 0,0948 mol) i heksan i løpet av en periode på 30 min. Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur for å gi en dyp rød ylid-løsning. Til ylideløsningen, avkjølt på is, ble det innført 6-metoksynikotinaldehyd (10,0 g, 0,0729 mol) i THF (30 ml). Reaksjonen ble tillatt å nå romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble den resulterende suspensjonen oppvarmet til 60 °C i løpet av 30 minutter og oppvarmet ved 60 °C i 1 time. Etter avkjøling ble reaksjonen fortynnet med vann (500 ml). Produktet ble ekstrahert i etyleter, vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble rensed ved hjelp av silikagelkolonne (0-40 % EtOAc/heksan) for å gi en lysegul olje.

LC-MS: 136,0[M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,70 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 17,6, 11,2 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,22 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,94 (s, 3H).

B) (R)-1-(6-metoksypyridin-3-yl)etan-1,2-diol.

[0323] En 500 ml kolbe ble fylt med tert-butylalkohol (130 ml), vann (130 ml) og AD-blanding-β (36,5 g). Omrøring ved romtemperatur ga to klare faser, den nedre vandige fasen fremstår som lysgul. Blandingen ble avkjølt til 0 °C hvorefter noe av de oppløste saltene utfeltes. 2-metoksy-5-vinylpyridin (3,5 g, 26 mmol) ble tilsatt på en gang og den heterogene oppslemmingen ble omrørt kraftig ved 0 °C i 6 timer.

LC-MS indikerte fullførelsen av reaksjonen. Mens blandingen ble omrørt ved 0 °C ble fast natriumsulfitt (39 g) tilsatt og blandingen ble tillatt å oppvarmes til rt og omrørt i 1 time. EtOAc (250 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og etter separering av lagene ble den vandige fasen ytterligere ekstrahert med EtOAc (3 x 100 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt MgSO₄ og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensed ved silikagelkolonne (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi diolen i form av et hvitt, fast stoff (2,76 g, 63 %).

LC-MS: 170,2 [M+1]⁺.

C) (R)-2-hydroksey-2-(6-metoksypyridin-3-yl)etyl 4-metylbenzenesulfonat.

[0324] Til en omrørt løsning av (R)-1-(6-metoksypyridin-3-yl)etan-1,2-diol (2,7 g, 0,016 mol) og pyridin (10 ml) i CH₂Cl₂ (100 ml) ved 0 °C ble det tilsatt p-toluensulfonylchlorid (3,6 g, 0,019 mol) i små porsjoner. Blandingen ble langsomt oppvarmet til rt og omrørt i 24 timer og deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (100 ml). Den organiske fasen ble vasket med vandig NaHCO₃, saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert for å gi et fast stoff (6,0 g).

LC-MS: 324,0 [M+H]⁺.

D) (R)-2-metoksy-5-(oksiran-2-yl)pyridin.

[0325] Til en omrørt løsning av (R)-2-hydroksy-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etyl 4-metylbenzensulfonat i MeOH (150 ml) ved 0 °C ble det tilsatt kaliumkarbonat

(4,4 g, 0,032 mol) og blandingen ble omrørt ved rt over natten. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og filterkaken ble vasket med MeOH. Filtratet ble konsentrert og resten ble behandlet med EtOAc (150 ml) og vandig Na₂CO₃. Det organiske laget ble separert og vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkolonne for å gi det ønskede epoksidet i form av en farveløs olje

(1,02 g, 42 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, *J* = 8,8, 2,4 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,83 (m, 1H).

E) (S)-2-azido-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etanol.

[0326] Til en omrørt løsning av (R)-2-metoksy-5-(oksiran-2-yl)pyridin (1,02 g, 6,75 mmol) i acetonitril (100 ml) ble det tilsatt natriumazid (1,8 g, 27 mmol) og litiumperklorat (11 g, 0,10 mol) og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 4 timer. TLC indikerte fullføring av reaksjonen. Etter avkjøling ble blandingen filtrert gjennom Celite og filtratet ble konsentrert. Resten ble behandlet med vann og ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med vandig NaHCO₃ og saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkolonne (0-50 % EtOAc/heksan) for å gi en lysegul olje (0,9 g, 69 %).

LC-MS: 195,2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,79 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,64 (t, 1H, *J* = 6,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,75 (d, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,90 (bs, 1H).

F) (S)-2-amino-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etanol.

[0327] En blanding av (S)-2-azido-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etanol

(0,90 g, 4,6 mmol), EtOAc (50 ml) og 10 % Pd-C (100 mg) ble omrørt under H₂ (1 atm) i 1 time. Katalysatoren ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi en tykk olje (0,78 g, 100 %).

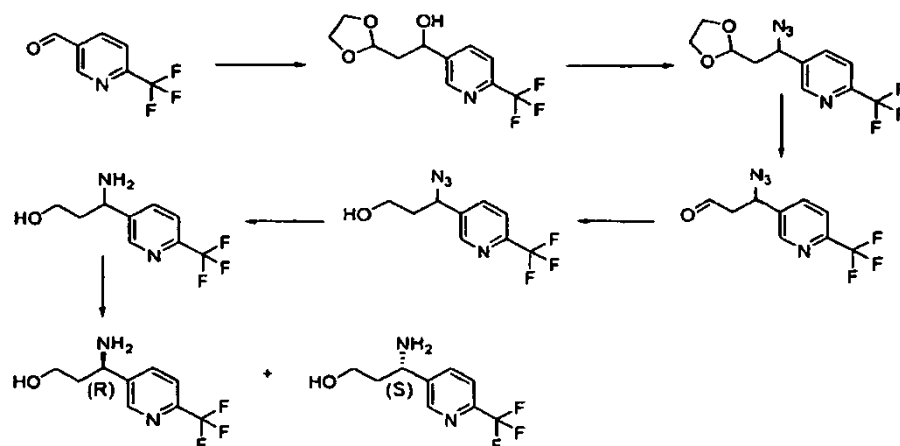
LC-MS: 169,2[M+1]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,08 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,78 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz), 3,85-3,80 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,83 (bs, 2H).

MELLOMPRODUKTENE 11 og 12

(R)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol og (S)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol

5 [0328]

**A) 2-(1,3-dioksolan-2-yl)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanol**

10 [0329] En suspensjon av 6-(trifluormetyl)nikotinaldehyd (23,5 g, 0,134 mol) i tetrahydrofuran (500 ml) ved 0 °C under en atmosfære av nitrogen ble tilsatt 0,5 M (1,3-dioksolan-2-ylmetyl)-magnesiumbromidløsning i tetrahydrofuran (400 ml, 0,20 mol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og deretter tilbakeløpsbehandlet natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og quenchet med vann. Det vandige laget ble ekstrahert med EtOAc og de organiske lagene ble kombinert, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonne (0-50 % EtOAc/heksan) for å gi en gul olje.

15

B) 5-(1-azido-2-(1,3-dioksolan-2-yl)etyl)-2-(trifluormetyl)pyridin

20 [0330] En blanding av 2-(1,3-dioksolan-2-yl)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanol (18,54 g, 0,070 mol) og difenylfosfonazid (36 ml, 0,17 mol) i toluen (40 ml) ble avkjølt til 0 °C og ren 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (25 ml, 0,17 mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og deretter ved 20 °C over natten. Blandingen ble vasket med vann og 5 % HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske lagene ble konsentrert *under vakuu*m og resten ble rensed ved silikagelkolonne (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi en fargeløs olje.

25

C) 3-azido-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propanal

30 [0331] En løsning av 5-(1-azido-2-(1,3-dioksolan-2-yl)etyl)-2-(trifluormetyl)pyridin (7,44 g, 25,8 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) ble behandlet med 20 % vandig HCl (60 ml) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Etter fullføring

av reaksjonen ble etyleter tilsatt og det organiske laget ble separert, tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi en uren olje uten ytterligere rensing.

D) 3-azido-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol

[0332] Til en omrørt løsning av uren 3-azido-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propanal (5,0 g, 20,5 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ved 0 °C ble tilsatt natriumtetrahydroborat (1,52 g, 40,1 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etter fullføring av reaksjonen ble saltløsning tilsatt og blandingen ble ekstrahert med eter. Det organiske laget ble tørket og konsentrert for å gi en uren olje som ble rensed ved silikagelkromatografi for å gi en lysegul olje.

E) 3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol

[0333] En blanding av 3-azido-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (7,29 g, 29,6 mmol), etylacetat (320 ml) og 10 % Pd-C (3,2 g) ble omrørt under H₂ (1 atm) over natten. Katalysatoren ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi tittelproduktet.

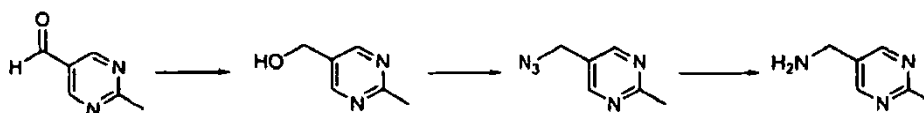
F) (S)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol og (R)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol

[0334] Racemisk 3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (1,10 g, 5,00 mmol) ble oppløst ved kiral HPLC (betingelser: Chiralpak AD-H-kolonne, 20 x 250 mm, heksan/EtOH [88:12] ved 20 ml/min, UV ved 230 nm) for å gi (S)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol og (R)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol. Analytisk kiral HPLC: CHIRALPAK AD-H-kolonne, 250 x 4,6 mm, heksan/EtOH [90:10] ved 1,0 ml/min. UV ved 230 nm); retensjonstid for (S)-isomer: 18,68 min (> 99 % ee), retensjonstid for (R)-isomer: 23,56 min (> 99 % ee).

MELLOMPRODUKT 13

(2-metylpyrimidin-5-yl)metanamin

[0335]



A) 2-metylpyrimidin-5-karbaldehyd

[0336] Til en omrørt oppslemming av acetamidinhydroklorid (19,4 g, 0,20 mol) og vinamidiniumsalt (48,91 g, 0,183 mol) i acetonitril (240 ml) ble det tilsatt en løsning av 40 vekt-% NaOH i vann (27,4 g, 0,274 mol) i løpet av en 30 minutters periode. Etter at tilsetningen var fullført ble den resulterende reaksjonsblanding omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble konsentrert *under vakuum* og fortynnet med

vann (250 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 250 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensert ved silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/heksaner) for å gi et hvitt fast stoff.

5 B) (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol

[0337] En løsning av 2-metylpyrimidin-5-karbaldehyd (6,48 g, 53,1 mmol) i metanol (320 ml) ble avkjølt til 0 °C og behandlet med natriumtetrahydroborat (2,9 g, 77 mmol). Etter 30 minutter ble reaksjonen behandlet med H₂O (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (250 ml x 15). De organiske lagene ble kombinert og tørket over
10 MgSO₄ og konsentrert for å gi et hvitt fast stoff.

C) 5-(azidometyl)-2-metylpyrimidin

[0338] En løsning av (2-metylpyrimidin-5-yl)metanol (0,82 g, 6,6 mmol) i toluen (30 ml) og metylenklorid (40 ml) ved 0 °C ble behandlet med difenylfosfonsyre
15 (2,8 ml, 13 mmol) etterfulgt av 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en (2,0 ml, 13 mmol) og omrørt ved 0 °C i 2 timer. Etter ytterligere omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (50 ml) og metylenklorid (50 ml). Det organiske laget ble separert og vasket med saltløsning, tørket (Mg₂SO₄), filtrert og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkolonne for å gi en fargeløs olje.

20 D) (2-metylpyrimidin-5-yl)metanamin

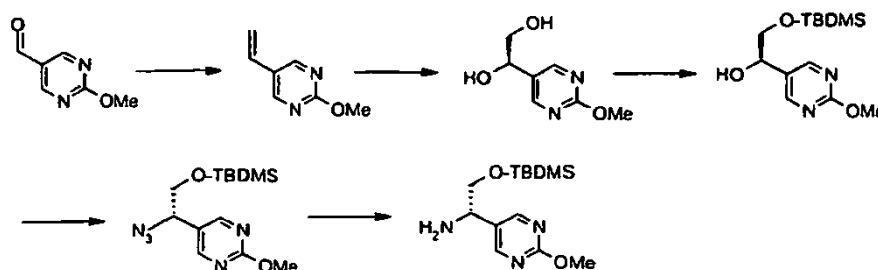
[0339] En blanding av 5-(azidometyl)-2-metylpyrimidin (2,0, 13,4 mmol) i etylacetat (100 ml) og 10 % Pd-C (4,0 g) ble omrørt under H₂ (1 atm) i 1,5 timer. Katalysatoren ble filtrert fra og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et hvitt fast stoff.
25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,67 (s, 2 H), 3,81 (s, 2H), 2,66 (s, 3H).

MELLOMPRODUKT 14

(S)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksyprymidin-5-yl)etanamin

[0340]

30



A) 2-metoksyprymidin-5-karbaldehyd

[0341] Til en omrørt oppslemming av O-metylisoureaehemisulfat (1,08 g, 4,13 mmol), vinamidiniumsalt (3,00 g, 8,26 mmol), 1-metyletylacetat (16,0 ml, 137 mmol) ble det
35 tilsatt en løsning av kaliumbikarbonat (1,17 g, 11,6 mmol) i vann (5,0 ml) i løpet av en

10 minutters periode. Etter endt tilsetning ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 40 timer. Blandingen ble fortynnet med vann (20 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert for å gi et hvitt fast stoff.

5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)δ: 4,11 (s, 3 H), 8,97 (s, 2 H), 10,00 (s, 1 H).

B) 2-metoksy-5-vinylpyrimidin

[0342] En suspensjon av metyltrifenylfosfoniumbromid (24,8 g, 69,4 mmol) i THF (150 ml) ved -78 °C under en atmosfære av nitrogen ble det tilsatt

10 2,5 M n-butyllitium i heksan (28 ml, 70 mmol) i løpet av en periode på 12 minutter. Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur for å gi en dyp rød ylideløsning. Til ylideløsningen, avkjølt på is, ble det innført 2-metoksy-5-vinylpyrimidin-5-karbaldehyd (8 g, 65,6 mmol) i THF (50 ml). Reaksjonen ble tillatt å nå romtemperatur og omrørt i 3 timer. Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet til 60 °C i løpet av 30 minutter
15 og deretter oppvarmet til 60 °C i 1 time. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (400 ml) og ekstrahert med EtOAc (2 x 150 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi (EtOAc/heksan 0-30 %) for å gi tittelforbindelsen.

C) (R)-1-(2-metoksy-5-vinylpyrimidin-5-yl)etan-1,2-diol

[0343] En kolbe på 100 ml ble fylt med tert-butylalkohol (39 ml), vann (39 ml) og AD-blanding-β (11,0 g). Omrøring ved romtemperatur ga to klare faser; og den lavere vandige fasen var lysegul. Blandingen ble avkjølt til 0 °C hvorefter noe av de oppløste saltene utfeltes. 2-metoksy-5-vinylpyrimidin (1,07 g, 7,86 mmol) ble tilsatt på en gang
25 og den heterogene oppslemmingen ble omrørt kraftig ved -20 °C over natten. TLC indikerte fullstendig reaksjonen. Mens blandingen ble omrørt ved 0 °C ble fast natriumsulfitt (12 g, 94 mmol) tilsatt og blandingen ble tillatt oppvarming til rt og omrørt i 1 time. EtOAc (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og etter separering av lagene ble den vandige fasen ytterligere ekstrahert med EtOAc (2 x 100 ml). De
30 kombinerte organiske lagene ble tørket over vannfritt MgSO₄ og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensset ved silikagelkolonne (EtOAc/heksan: 50-100 %) for å gi diolet i form av et hvitt fast stoff.

D) (R)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksy-5-vinylpyrimidin-5-yl)etan-1,2-diol

[0344] En blanding av (R)-1-(2-metoksy-5-vinylpyrimidin-5-yl)etan-1,2-diol (3,46 g, 20,3 mmol) og imidazol (3,08 g, 44,7 mmol) ble oppløst i metylenklorid (40 ml). Blandingen ble avkjølt til 0 °C og tert-butyldimetylsilylklorid (3,48 g, 22,4 mmol) oppløst i metylenklorid (40 ml) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 30 minutter ved 0 °C og deretter reagert ved romtemperatur over natten. Blandingen

ble behandlet med vann (200 ml) og ekstrahert med metylenklorid (2 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. Resten ble renset ved silikagelkromatografi (0-50 % EtOAc/heksan) for å gi en fargeløs olje.

E) (S)-5-(1-azido-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-metoksyprymidin

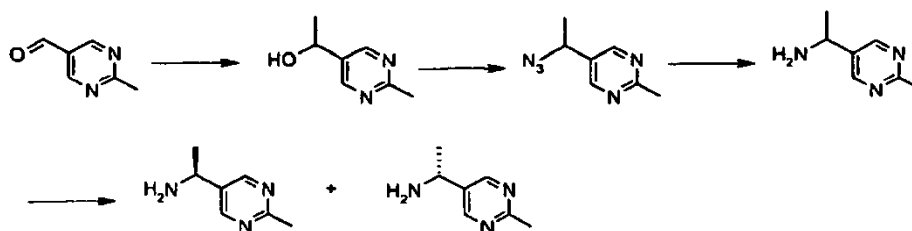
[0345] En blanding av (*R*)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksyprymidin-5-yl)etanol (4,4 g, 15 mmol) og difenylfosfonsyre (16,7 ml, 77,3 mmol) ble oppløst i toluen (53 ml). Blandingen ble avkjølt til 0 °C og ren 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (11,8 ml, 77,3 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 30 minutter ved 0 °C og deretter reagert ved 60 °C over natten. Blandingen ble vasket med vann (50 ml) og 5 % HCl (50 ml). Det organiske laget ble konsentrert *under vakuu*m og renset ved silikagelkromatografi (0-25 % EtOAc/heksan) for å gi en fargeløs olje.

F) (S)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksyprymidin-5-yl)etanamin

[0346] En blanding av (*S*)-5-(1-azido-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)etyl)-2-metoksyprymidin (11,7 g, 37,7 mmol) i etylacetat (300 ml) og 10 % Pd-C (70 mg) ble omrørt under H₂ (1 atm) over natten. Katalysatoren ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert for å gi en lys olje. Resten ble renset ved silikagelkromatografi (0-50 % MeOH/ EtOAc) for å gi en fargeløs olje.

MELLOMPRODUKTENE 15 og 16

(S)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin og (R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin
[0347]



A) 2-metylpyrimidin-5-karbaldehyd

[0348] Til en omrørt oppslemming av acetamidinhydroklorid (19,4 g, 0,20 mol) og vinamidiniumsalt (48,91 g, 0,183 mol) i acetonitril (240 ml) ble det tilsatt en løsning av 40 vekt-% NaOH i vann (27,4 g, 0,274 mol) i løpet av en 30 minutters periode. Etter at tilsetningen var fullført ble den resulterende reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble konsentrert *under vakuu*m og fortynnet med vann (250 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 250 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *under vakuu*m. Resten ble renset ved silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/heksaner) for å gi et hvitt fast stoff.

B) 1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanol

[0349] Til en omrørt oppløsning av 2-metylpyrimidin-5-karbaldehyd

(5,00 g, 38,9 mmol) i tetrahydrofuran (85 ml) ble det langsomt tilsatt

5 33 ml 1,4 M metylmagnesiumbromidløsning i tetrahydrofuran ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter quenched med vann (50 ml) og ekstrahert med EtOAc (3 x 200 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi en fargeløs olje.

10

C) 5-(1-azidoetyl)-2-metylpyrimidin

[0350] Til en omrørt blanding av 1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanol (2,48 g, 17 mmol)

og difenylfosfonsyre (9,3 ml, 41 mmol) i toluen (54,5 ml) ved 0 °C ble tilsatt ren

1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (6,2 ml, 41 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt

15 ved 0 °C i 30 minutter og deretter omrørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med vann (100 ml x 2). Det organiske laget ble konsentrert *under vakuum* og rensset ved silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/heksan) for å gi en fargeløs olje.

D) 1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin

[0351] En blanding av 5-(1-azidoetyl)-2-metylpyrimidin (2,20 g, 12,8 mmol),

etylacetat (170 ml) og 10 % palladium på karbon (1,32 g) ble omrørt under hydrogen

(1 atm) over natten. Blandingen ble filtrert og konsentrert. Resten ble rensset ved

silikagelkolonne (0-50 % MeOH/EtOAc med 10 % Et₃N) for å gi en fargeløs olje.

25 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,71 (s, 2 H), 4,12 (q, 1H, *J* = 6,6 Hz), 2,67 (s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

E) (S)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin og (R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin

30 [0352] Racemisk 1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (2,78 g, 20,3 mmol) ble løst ved kiral HPLC (prøvefremstilling: prøven ble oppløst i 4 ml EtOH (oppvarmet) og 8 ml heksan ble lagt til). HPLC-betingelser:

CHIRALPAK AD-H-kolonne ved 0 °C[isbad], 20 x 250 mm,

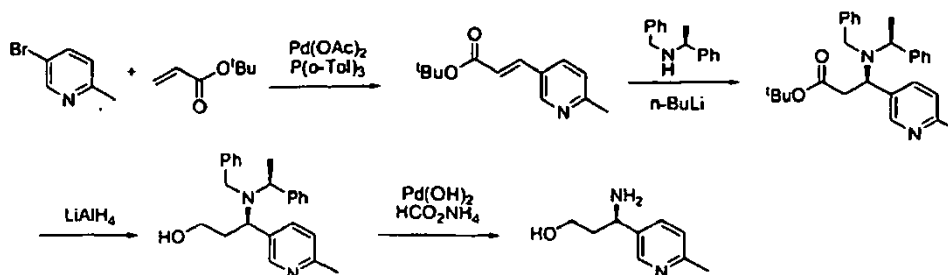
heksan/EtOH/Et₂NH[85:15:0,03] ved 20 ml/min, UV-deteksjon ved 230 nm) for å gi

35 (S)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (1,19 g, > 99 % ee) og

(R)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (1,16 g, >99 % ee).

MELLOMPRODUKT 17**(R)-3-amino-3-(6-metylpyridin-3-yl)propan-1-ol
[0353]**

5

**A) (E)-tert-butyl 3-(6-metylpyridin-3-yl)akrylat**

[0354] Til en oppløsning av 5-brom-2-metylpyridin (5 g, 29,06 mmol) i NMP (60 ml) ble det tilsatt Pd(OAc)₂ (0,325 g, 1,45 mmol) og P(o-tol)₃ (0,883 g, 2,9 mmol). Deretter ble en løsning av *tert*-butylakrylat (13,02 g, 101,7 mmol) i Et₃N (16,1 ml, 116,2 mmol) tilsatt under N₂ til den ovennevnte blandingen og omrørt ved 90 °C. Etter 16 timer ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen og ekstrahert med Et₂O (3x). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og konsentrert *under vakuum* for å gi en rest. Rensing av resten ved kolonnekromatografi (SiO₂, 100-200 mesh, Et₂O/Pet.eter 1:9) ga tittelforbindelsen.

MS: 220 [M+H]⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,6 (s, 1 H), 7,7 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 7,5 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 7,1 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,4 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 2,6 (s, 3 H) og 1,5 (s, 9 H).

B) (R)-tert-butyl 3-(benzyl ((S)-1-fenyletyl)amino-3-(6-metylpyridin-3-yl)propanoat

[0355] Til en oppløsning av (*S*)-*N*-benzyl-1-fenyletanamin (3,64 g, 17,26 mmol) i THF (40 ml) ved -70 °C, ble det tilsatt dråpevis *n*-BuLi (1,6 M, 14,7 mmol) i løpet av en periode på 30 min og omrørt ytterligere. Etter 1 time ble en løsning av (E)-tert-butyl 3-(6-metylpyridin-3-yl)akrylat (2,7 g, 12,3 mmol) i THF langsomt tilsatt til blandingen ovenfor og omrørt videre. Etter 2 timer ble mettet NH₄Cl-løsning tilsatt til reaksjonsblandingen og ekstrahert med EtOAc (3 x). Den kombinerte organiske fasen ble tørket over vannfritt Na₂SO₄ og konsentrert *under vakuum* for å gi en rest. Rensing av resten ved kolonnekromatografi (nøytral Al₂O₃, Et₂O/Pet.eter 5:95) ga tittelforbindelsen.

MS: 431,6 [M+H]⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,5 (dd, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,2-8,7 (m, 13 H), 6,4 (d,

$J = 16,0$ Hz, 1 H), 3,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,9 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 3,6 (s, 2 H), 2,4-2,6 (m, 5 H), 1,6 (s, 2 H) og 1,2 (s, 9 H).

C) (R)-3-(benzyl((S)-1-fenyletyl)amino)-3-(6-metylpyridin-3-yl)propan-1-ol

[0356] Til en løsning av LiAlH_4 (1,24 g, 32,79 mmol) i THF (80 ml) ved 0°C ble det dråpevis tilsatt en løsning av (*R*)-tert-butyl 3-(benzyl((*S*)-1-fenyletyl)amino)-3-(6-metylpyridin-3-yl)propanoat (4,7 g, 10,93 mmol) i THF og ble oppvarmet til 75°C . Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen quenchet med EtOAc og filtrert. Filtratet ble vasket med overskytende EtOAc og tørket under høyvakuum for å gi en rest. Rensing av resten ved kolonnekromatografi (nøytralt Al_2O_3 , $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pet.eter}$ 15:85) ga tittelforbindelsen.

MS: 361,5 ($[\text{M}-\text{H}]^+$);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,2-8,5 (m, 13 H), 4,0-4,1 (m, 2 H), 3,4-3,6 (m, 3 H), 3,3-3,4 (m, 1 H), 2,6-2,7 (m, 3 H), 2,0-2,2 (m, 3 H) og 1,1 (d, $J = 5,6$ Hz, 3 H).

D) (R)-3-amino-3-(6-metylpyridin-3-yl)propan-1-ol

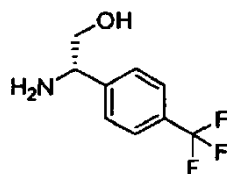
[0357] Til en løsning av (*R*)-3-(benzyl((*S*)-1-fenyletyl)amino)-3-(6-metylpyridin-3-yl)propan-1-ol (2,1 g, 5,83 mmol) i HPLC-MeOH (40 ml) ble det tilsatt AcOH (0,34 ml, 5,8 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,42 g) og HCOONH_4 (1,8 g, 29,16 mmol) og dette ble oppvarmet til tilbakeløp. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom en Celite-pute og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi en rest. Rensing av resten ved hjelp av kolonnekromatografi (nøytralt Al_2O_3 , vandig $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:20:80) ga tittelforbindelsen.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,2-8,4 (m, 3 H), 4,2 (t, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,8 (t, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 2,6 (s, 3 H), 2,2 (br, 3 H) og 1,7-1,8 (m, 2 H).

MELLOMPRODUKT 18

(S)-2-amino-2-(4-(trifluormetyl)fenyl)etanol

[0358]

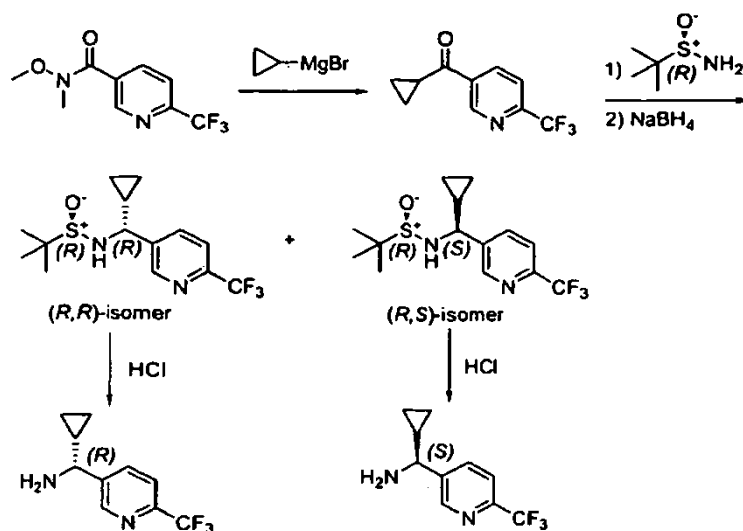


[0359] Litiumtetrahydroaluminat (0,62 g, 0,016 mol) ble tilsatt langsomt, i små porsjoner, til en isavkjølt blanding av 4-(trifluormetyl)-L-fenylglysin (1,8 g, 8,2 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml). Blandingen ble langsomt oppvarmet til rt i løpet av en periode på 1 time og deretter oppvarmet til tilbakeløp over natten. Oppløsningen ble avkjølt til 0°C og quenchet med 2,0 M vandig NaOH-løsning. Bunnfallet ble avfiltrert og filterkaken ble vasket med THF. Filtratet ble konsentrert og ekstrahert med CH_2Cl_2

(50 ml x 3). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *under vakuum* for å gi et lysegult, fast stoff (0,9 g, 59 %).
LC-MS: 206,2[M+1]⁺.

5 **MELLOMPRODUKTER 19 og 20**

**(R)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin og
(S)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin
[0360]**



10

A) Syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanon.

[0361] Til en omrørt løsning av N-metoksy-N-metyl-6-(trifluormetyl)nikotinamid (1,00 g, 4,27 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml) ved 0 ° C ble det tilsatt 0,5 M i
15 syklopropylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran (20 ml, 0,01 mol) dråpevis i løpet av 15 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0 ° C i 30 minutter og deretter ved romtemperatur natten over. Reaksjonen ble quenched med 1N HCl. Løsningsmiddel ble fjernet og det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble kombinert og tørket med MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det urene produktet ble rensed
20 ved silikagelkolonne (0-60 % etylacetat/heksan), for å oppnå et lysegult, fast stoff.

B) (R)-N-((R)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamid og (R)-N-((S)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfinamid.

[0362] Til en omrørt oppløsning av Ti(OEt)₄ (1,1 ml, 5,5 mmol) og syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanon (0,84 g, 3,9 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) under N₂ ble det tilsatt (R)-2-metylpropan-2-sulfinamid (0,57 g, 4,7 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 70 ° C og oppvarmet over natten. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter til -78 ° C og kanylert sakte inn i en -78 ° C løsning av

25

natriumtetrahydroborat (0,49 g, 13 mmol) i 20 ml THF. Reaksjonen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur og omrørt natten over, og deretter quenched med metanol. Løsningen ble filtrert gjennom Celite og filterkaken ble vasket med etylacetat. Filtratet ble vasket med saltløsning, tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert. NMR viste omtrent 10 % S-isomer i det urene materialet (0,77 g, 62 %). Diastereomerene ble separert ved silikagelkolonne (0-80 % etylacetat/heksan). R,R-isomeren (hoveddelen) var mindre polar, mens R,S-isomeren var mer polar.

C) (*R*)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin.

[0363] (*R*)-N-((*R*)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (0,245 g, 0,000765 mol), etanol (2,7 g, 0,059 mol) og 4,0 M hydrogenklorid i dioksan (2,7 ml, 0,011 mol) ble kombinert og omrørt over natten. Reaksjonen ble konsentrert ned til olje og deretter gjenopløst og vasket med etanol 3 ganger og konsentrert. Resten ble tørket på høyt vakuum over natten for å oppnå tittelforbindelsen.

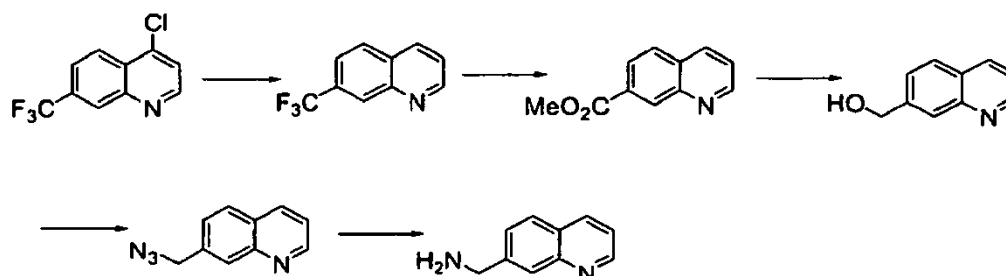
D) (*S*)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin.

[0364] (*S*)-N-((*R*)-syklopropyl(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (0,245 g, 0,000765 mol), etanol (2,7 g, 0,059 mol), og 4,0 M hydrogenklorid i dioksan (2,7 ml, 0,011 mol) ble kombinert og omrørt i 30 minutter. Blandingen ble tillatt omrøring over natten. Løsningsmidlet ble fjernet og resten ble oppløst i etanol. Etter vasking med etanol 3 ganger ble blandingen konsentrert og resten ble tørket under høyt vakuum over natten for å oppnå tittelforbindelsen.

MELLOMPRODUKT 21

Kinolin-7-ylmetanamin

[0365]



A) 7-(Trifluormetyl)kinolin

[0366] 4-klor-7-(trifluormetyl)kinolin (9,35 g, 0,0404 mol) ble hydrogenert i nærværet av 5 % palladium på karbon (4 g) i metanol (180 ml) i nærværet av trietylamin (6 ml). Løsningen ble omrørt i 3,5 timer og deretter filtrert gjennom Celite. Filtratet ble

konsentrert under redusert trykk og resten ble behandlet med etylacetat og vann. Det organiske laget ble separert, vasket med vann (2 x 75 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et gult fast stoff.

5 **B) Metylkinolin-7-karboksylat**

[0367] 7-(trifluormetyl)kinolin (1 g, 5 mmol) ble oppløst i 80 % oleum (80:20, svovelsyre:vann, 50 ml), og blandingen ble oppvarmet til 150 °C over natten. Oppløsningen ble avkjølt til 0 °C og metanol (50 ml) ble langsomt tilsatt, og blandingen ble tilbakeløpsbehandlet over natten. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert under redusert trykk til en olje og nøytralisert med mettet vandig Na₂CO₃ og ekstrahert med EtOAc (30 ml x 3). De samlede organiske lagene ble tørket med MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkolonne for å gi tittelforbindelsen.

15 **C) Kinolin-7-ylmetanol**

[0368] Metylkinolin-7-karboksylat (5 g, 0,01 mol) ble oppløst i tetrahydrofuran (40 ml) ved -20 °C under en atmosfære av nitrogen. 60 % REDAL (60:40, Red-Al (R):toluen, 6,53 ml, 0,0201 mol) ble tilsatt og tillatt omrøring ved -20 °C i 4 timer. Etter oppvarming til romtemperatur ble reaksjonen quenched langsomt med vann, konsentrert under redusert trykk, fordelt mellom EtOAc og vann, og filtrert gjennom Celite. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske lagene ble tørket med MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonne for å gi tittelforbindelsen.

25 **D) 7-(azidometyl)kinolin**

[0369] En blanding av kinolin-7-ylmetanol (1,2 g, 7,2 mmol) og difenylfosfonazid (3,8 ml, 17 mmol) ble oppløst i toluen (20 ml) og metylenklorid (6 ml). Blandingens ble avkjølt til 0 °C og ren 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (2,6 ml, 17 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt i 30 minutter ved 0 °C og deretter reagert ved romtemperatur i 2 timer. Blandingens ble fortynnet med CH₂Cl₂ (100 ml) og vasket med vann (100 ml x 2). Det organiske laget ble konsentrert *under vakuum* og rensset ved silikagelkromatografi (0-100 % EtOAc/ heksan) for å gi en fargeløs olje.

E) Kinolin-7-ylmetanamin

35 [0370] 7-(azidometyl)kinolin (1,1 g, 5,7 mmol) ble hydrogenert (1 atm) i nærværet av Raney-nikkel (1,5 g, 26 mmol) i metanol (30 ml) inntil reaksjonen var fullstendig. Katalysatoren ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk til en gul olje som ble oppløst i EtOAc (32 ml) og ekstrahert med 1 N saltsyre (3 x 32 ml). De kombinerte sure vandige fasene ble justert til pH ~ 10 med 1N natriumhydroksidløsning

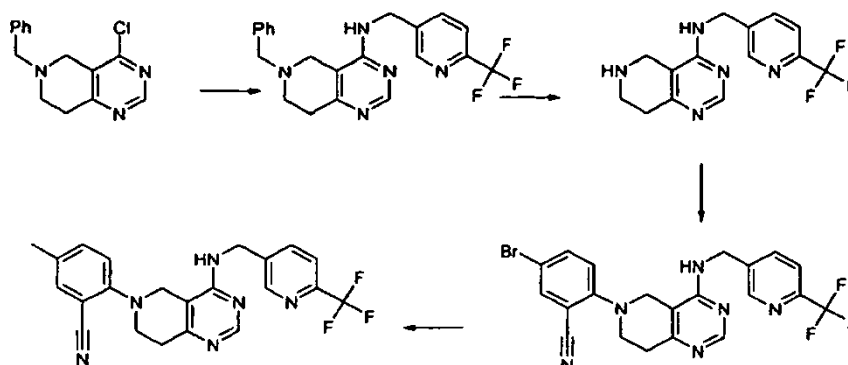
og ekstrahert med EtOAc (3 x 35 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et hvitt fast stoff (0,89 g, 94 %).

¹H NMR (300MHz, CD₃OD) 8,83 (d, J = 4,2Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 7,3, 4,2 Hz, 1 H), 4,05 (s, 2H).

REPRESENTATIVE METODER

Metode A (Forbindelse 1)

5-metyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)metyl]-amino}-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-benzonitril [0371]



A) 6-benzyl-N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin [0372]

To 20 ml mikrobølgeampuller ble hver fylt med en halv del 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (5,62 g, 21,6 mmol),

(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin (5,0 g, 28 mmol), N, N-diisopropyletylamin

(7,6 ml, 44 mmol) og acetonitril (10 ml) og blandingen ble underkastet en

mikrobølgebestråling ved 200 °C i 3,5 timer. LC-MS-analysene viste at reaksjonen var fullført for begge prøvene. Prøvene ble slått sammen og fordelt mellom

CH₂Cl₂ (150 ml) og 0,5 M NaH₂PO₄ (pH 4, 120 ml). Det organiske laget ble ekstrahert med 2M HCl (60 ml, 30 ml). De kombinerte syreekstraktene ble gjort basisk med

50 % KOH (25 ml), ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert for å gi en lysebrun olje, som ble absorbert på silika (40 g) og renset ved kolonne (120 g silikagel, 0-7,5 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi et lysegult skum (7,42 g, 86 %).

LC-MS: 400,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 8,45 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,62 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,39-7,27 (m, 5H), 4,79 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 4H).

B) N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin

[0373] En blanding 6-benzyl-N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (7,41 g, 18,6 mmol), metanol (300 ml) og 10 % palladium på trekull (1,0 g) ble evakuert og spylt med hydrogen tre ganger og deretter hydrogenert (1 atm) ved romtemperatur i 2 dager. Blandingen ble filtrert gjennom en pute av Celite og filterkaken ble vasket med MeOH. Filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et lysegult skum (4,8 g). LC-MS: 310,4 [M+H]⁺

C) 5-brom-2-(4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0374] En blanding av N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (1,0 g, 3,2 mmol), 5-brom-2-fluorbenzonitril (0,97 g, 4,8 mmol), N, N-diisopropyletylamin (1,7 ml, 9,7 mmol) og acetonitril (10 ml) ble underkastet mikrobølgebestråling ved 180 °C i 2 timer. Mer 5-brom-2-fluorbenzonitril (1,0 g) ble tilsatt, og blandingen ble utsatt for mikrobølgestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Deretter ble ytterligere 5-brom-2-fluorbenzonitril (1,0 g) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med vandig Na₂CO₃-løsning og saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonne (100 % EtOAc) for å gi et lysegult, fast stoff (0,90 g, 57 %).

LC-MS: 491,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,76 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,99 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,88 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,64 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,25 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 4,76 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,08 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

D) 5-metyl-2-(4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0375] Til en blanding av 5-brom-2-(4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (120 mg, 0,24 mmol), metylboronsyre (19 mg, 0,32 mmol), kaliumfosfat (182 mg, 0,86 mmol), trisykloheksylfosfin (6,9 mg, 0,024 mmol), toluen (5 ml) og vann (0,5 ml) under argon ble det tilsatt palladiumacetat (2,8 mg, 0,012 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 100 °C i 20 timer og deretter avkjølt til rt. Blandingen ble filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved semi-preparativ HPLC for å gi et off-white fast stoff (75 mg, 71 %).

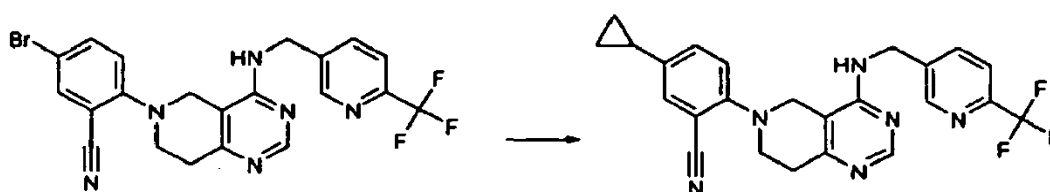
LC-MS: 425,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,75 (s, 1H), 8,29 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,84 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,61 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,04 (s, 2H), 3,50 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

Metode B (forbindelse 3)

5-syklopropyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril

[0376]

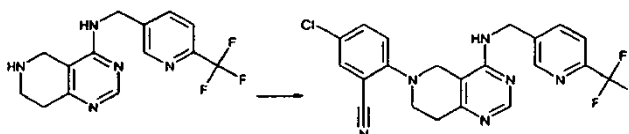


[0377] Til en blanding av 5-brom-2-(4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metylamino)-

7,8-dihydropyrido [4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (13 mg, 0,026 mmol), sykklopropylboronsyre (3,0 mg, 0,034 mmol), kaliumfosfat (20 mg, 0,093 mmol), trisykloheksylfosfin (2,5 mg, 0,0090 mmol), toluen (2,0 ml) og vann (0,04 ml) under argon ble det tilsatt palladiumacetat (1,0 mg, 0,0044 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 100 °C i 3 timer og deretter avkjølt til rt. Vann (10 ml) og EtOAc (100 ml) ble tilsatt. Det organiske laget ble separert og vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensert ved semi-preparativ HPLC for å gi et hvitt fast stoff (7 mg, 58 %).

LC-MS: 451,0 [M+H]⁺

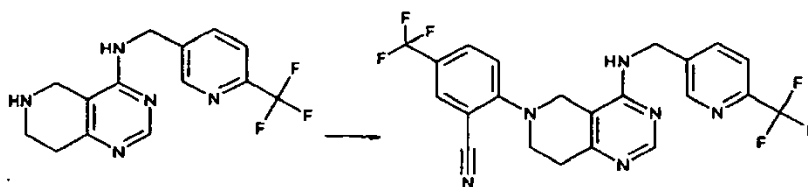
¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,75 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,84 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,61 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 7,48 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,40 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,03 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,94 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

Metode C (forbindelse 4)**5-klor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril****[0378]**

[0379] En 2 ml mikrobølgeampulle ble fylt med N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d] pyrimidin-4-amin (50 mg, 0,16 mmol), 5-klor-2-fluorbenzonitril (150 mg, 0,97 mmol), acetonitril (0,4 ml) og N,N-diisopropyletylamin (84 μ l, 0,48 mmol). Blandingen ble underkastet en mikrobølgebestråling ved 200 °C i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med kloroform (7 ml) og vasket med 0,1 M NaH_2PO_4 (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonne for å gi et lysegult, fast stoff (32 mg).

LC-MS: 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 8,76 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,94 (d, 1 H, $J = 2,8$ Hz), 7,84 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,63 (t, 1 H, $J = 5,6$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 4,76 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,09 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz), 2,87 (t, 2H, $J = 5,6$ Hz).

Metode D (forbindelse 5)**5-trifluormetyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril****[0380]**

[0381] En 2 ml mikrobølgeampulle ble fylt med N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d] pyrimidin-4-amin (40 mg, 0,13 mmol), 2-fluor-5-(trifluormetyl)benzonitril (150 mg, 0,78 mmol), acetonitril (0,4 ml) og N, N-diisopropyletylamin (68 μ l, 0,39 mmol). Blandingen ble underkastet mikrobølgebestråling ved 200 °C i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med kloroform (7 ml) og vasket med 0,1 M NaH_2PO_4 (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonne for å gi et lysebrunt, fast stoff.

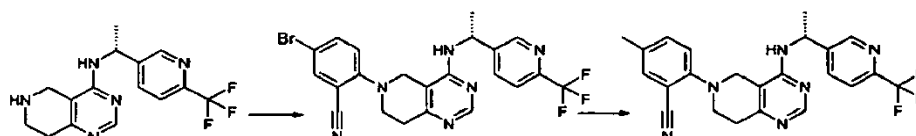
LC-MS: 479,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,72 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,98 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,86 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,02 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

Metode E (forbindelse 7)

5-metyl-2-{4-[(R)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril

[0382]



A) (R)-5-brom-2-(4-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl-amino)-7,8-dihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0383] En blanding av (R)-N-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (300 mg, 0,93 mmol), 5-brom-2-fluorbenzonitril (560 mg, 2,8 mmol), N,N-diisopropyletylamin (480 µl, 2,8 mmol) og acetonitril (4 ml) ble underkastet mikrobølgebestråling ved 180 ° C i 2 timer. Mer 5-brom-2-fluorbenzonitril (500 mg) ble tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 ° C i ytterligere 2 timer. Ytterligere 5-brom-2-fluorbenzonitril (500 mg) ble tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 ° C i ytterligere 2 timer. LC-MS indikerte at aminet var nesten fullstendig oppbrukt. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert *under vakuum* og resten ble rensset ved silikagelkolonne (100 % EtOAc) for å gi et lysegult, fast stoff (255 mg, 54 %).

LC-MS: 505,0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,82 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,17 og 4,07 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,56 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

B) (R)-5-metyl-2-(4-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl-amino)-7,8-dihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0384] Til en blanding av (R)-5-brom-2-(4-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl-amino)-7,8-dihydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

(240 mg, 0,48 mmol), metylboronsyre (37,0 mg, 0,619 mmol), kaliumfosfat (354 mg, 1,67 mmol), trisykloheksylfosfin (25 mg, 0,089 mmol), toluen (10 ml) og vann (0,6 ml) under argon ble det tilsatt palladiumacetat (10 mg, 0,04 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 100 ° C i 3 timer og deretter avkjølt til rt. Blandingen ble filtrert og

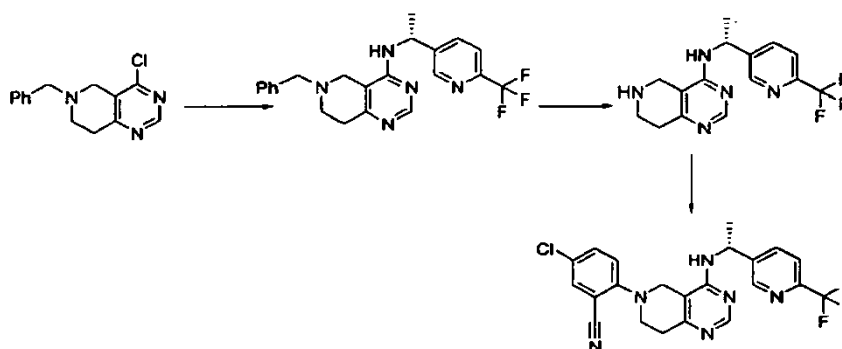
konsentrert. Resten ble renset ved semi-preparativ HPLC for å gi et lysegult, fast stoff (145 mg, 69 %).

LC-MS: 439,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,81 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,13 og 4,03 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,48 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

10 Metode F (forbindelse 8)

(R)-5-klor-2-(4-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonnitril [0385]



15

A)(R)-6-benzyl-N-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin

[0386] 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (5,00 g, 19,2 mmol),

20 (R)-1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanamin (4,76 g, 25,0 mmol),

N,N-diisopropyletylamin (6,71 ml, 38,5 mmol) og acetonitril (15 ml) ble delt likt

mellom to 20 ml mikrobølgeampuller. Reaksjonene ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 200 °C i 3,5 timer. De to reaksjonene ble blandet sammen og fordampet

acetonitrilet av. Resten ble oppløst på nytt i CH₂Cl₂ (150 ml) og vasket med

25 1 M NaH₂PO₄ (2 x 50 ml). Produktet ble ekstrahert med 1 M HCl (2 x 50 ml). De

vandige ekstraktene ble gjort basiske til pH 14 og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 50 ml).

De kombinerte organiske lagene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og fordampet for å gi

et gult til oransje fast stoff (7,21 g). Det urene produktet ble vasket med eter (25 ml)

ved å røre de faste stoffene i omtrent 30 min. De faste stoffene ble filtrert fra eteren og

30 vasket med eter (2 x 5 ml) for å oppnå et lysegult pulver (3,55 g, 45 % utbytte).

Eterfiltratet ble absorbert på silika og renset ved kolonne med MeOH/CH₂Cl₂ (0-10 %) for å gi mer produkt (2,38 g, 30 % utbytte; 75 % kombinert utbytte).

LC-MS: 414,5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,47 (m, 1H), 4,43 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 3,79 og 3,75 (AB, 2H, J = 13,2 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 14,8 Hz), 2,88-2,76 (m, 4H), 1,62 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

5

B) (R)-N-(1-(6-trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin

[0387] En blanding av (R)-6-benzyl-N-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (3,55 g, 8,59 mmol), 10 % palladium på trekull (740 mg) og metanol (60 ml) ble omrørt under hydrogen (1 atm) i 15 timer. Katalysatoren ble filtrert fra gjennom Celite og filterkaken ble vasket med MeOH (3 x 30 ml). Filtratet ble konsentrert for å oppnå et off-white skum (2,74 g, 98 % utbytte).

10

LC-MS: 324,5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,48 (m, 1H), 4,55 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 3,74 (s, 2H), 3,17 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,75 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 1,64 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

15

C) (R)-5-klor-2-(4-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotrill

[0388] En blanding av (R)-N-(1-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (500 mg, 1,55 mmol), 5-klor-2-fluorbenzotrill (360 mg, 2,3 mmol), N,N-diisopropyletylamin (540 µl, 3,1 mmol) og acetonitril (3,0 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 2 timer. Deretter ble mer 5-klor-2-fluorbenzotrill (360 mg) tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Etter dette ble ytterligere 5-klor-2-fluorbenzotrill (360 mg) tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen konsentrert *under vakuum* og resten ble rensed ved silikagelkolonne (0-100 % EtOAc/heksan) og det oppnådde faste stoffet ble vasket med eter for å gi et off-white fast stoff (370 mg, 51 %).

20

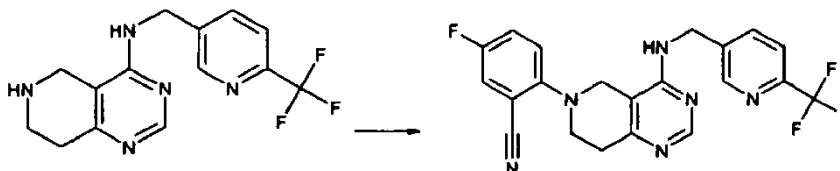
25

30

LC-MS: 459,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,82 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,50 (m, 1H), 4,18 og 4,08 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,57 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,58 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

35

Metode G (forbindelse 9)**5-fluor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril****[0389]**

[0390] En 2 ml mikrobølgeampulle ble fylt med N-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (50 mg, 0,16 mmol), 2,5-difluorbenzonitril (130 mg, 0,97 mmol), acetonitril (0,4 ml) og

N,N-diisopropyletylamin (84 μ l, 0,48 mmol). Blandingen ble underkastet

mikrobølgebestråling ved 200 °C i 4 timer. Etter avkjøling ble blandingen fortennet

med kloroform (7 ml) og vasket med 0,1 M NaH₂PO₄ (10 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert

og konsentrert. Resten ble rensert ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm,

C18-kolonne, 20-90 % MeCN/H₂O [10 mM dietylamin]) for å gi et off-white fast stoff (8 mg).

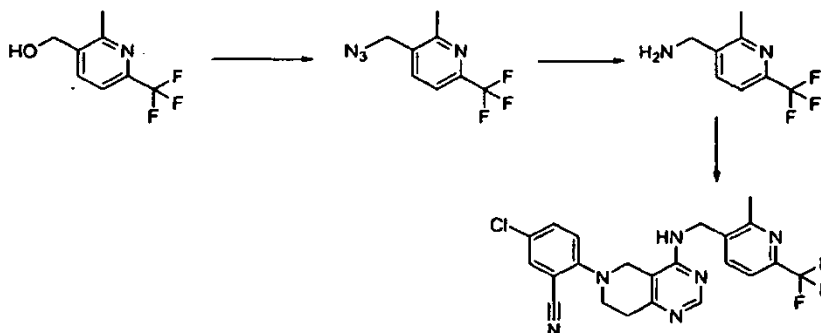
LC-MS: 429,6 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz),

7,75 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,0, 2,8 Hz), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,34 (dd,

1H, J = 9,2, 4,8 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,98 (t, 2H,

J = 5,6 Hz).

Metode H (forbindelse 11)**5-klor-2-(4-((2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril****[0391]**

A) 3-(azidometyl)-2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin

[0392] En 25 ml kolbe ble fylt med (2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanol (287 mg, 1,50 mmol), tetrahydrofuran (5 ml) og difenylfosfonazid (356 ml, 1,65 mmol), spylt med nitrogen og avkjølt i is. En løsning av 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (236 μ l, 1,57 mmol) i THF (1 ml) ble dråpevis tilsatt til den resulterende blandingen og etter 1,5 t ble blandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Ytterligere difenylfosfonazid (100 μ l, 0,3 ekv.) ble tilsatt etterfulgt av ytterligere 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (90 μ l, 0,4 ekv.) og blandingen ble igjen omrørt over natten. Reaksjonen ble quenched med 1M NaOH (20 ml) og helt i kloroform (20 ml). Det organiske laget ble vasket med 1 M Na₂HPO₄ (pH 8, 2 x 15 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til en gul olje som ble renses ved silikagelkolonne (0-25 % etylacetat/heksan) for å gi en fargeløs olje (301 mg, 93 %).

B) (2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin

[0393] Til en omrørt løsning av 3-(azidometyl)-2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin (292 mg, 1,35 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble det tilsatt trifenylfosfin (710 mg, 2,7 mmol) og blandingen ble omrørt til løsning. Etter 5 min ble blandingen plassert i et oljebad ved 50 °C og omrørt over natten. Blandingens ble hydrolysert med 2 M HCl (3 ml) i 0,5 timer og deretter fordelt mellom etylacetat (30 ml) og 0,5 M NaH₂PO₄ (30 ml). Den organiske fasen ble ekstrahert med 0,5 M NaH₂PO₄ (10 ml) og de sammenslåtte sure vandige ekstraktene ble gjort basiske med 50 % KOH og ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). De kombinerte CH₂Cl₂-lagene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til et svakt gult halvfast stoff (0,53 g). NMR og LC-MS viste at materialet bare delvis spaltet til det frie aminet (40 %) der det resterende 60 % var fosfiniminet. Blandingens ble løst i MeOH (10 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp i 2 timer. Blandingens ble konsentrert *under vakuum* og resten ble behandlet med vann (10 ml) og 6N HCl til pH <1 og eter (20 ml). Den vandige fasen ble separert og ekstrahert med eter (20 ml). Det vandige laget ble innstilt til pH > 13 med 2N vandig KOH og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert for å gi en olje som ble anvendt i neste trinn i reaksjonen uten ytterligere rensing.
LC-MS: 191,0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,80 (s, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,95 (bs, 2H).

C) 5-klor-2-(4-((2-metyl-6-trifluormetyl)pyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotrill

[0394] En blanding av 2-metyl-6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metanamin (39,2 mg, 0,206 mmol), 2-(4-brom-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzotrill (60 mg, 0,17 mmol), N,N-diisopropyletylamin (60 μ l, 0,34 mmol) i

acetonitril (2,2 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 6 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert ned til en olje og rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 20-80 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å oppnå et hvitt fast stoff (35 mg).

5 LC-MS: 459,0 [M+H]⁺

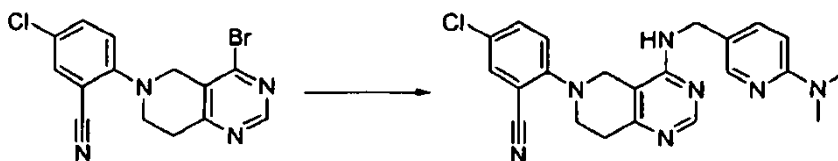
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,70 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,11 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,61 (s, 3H).

10

Metode I (forbindelse 12)

5-klor-2-(4-((6-(dimetylamino)pyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril [0395]

15



[0396] En blanding av 5-(aminometyl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin

(24 mg, 0,16 mmol), 2-(4-brom-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-

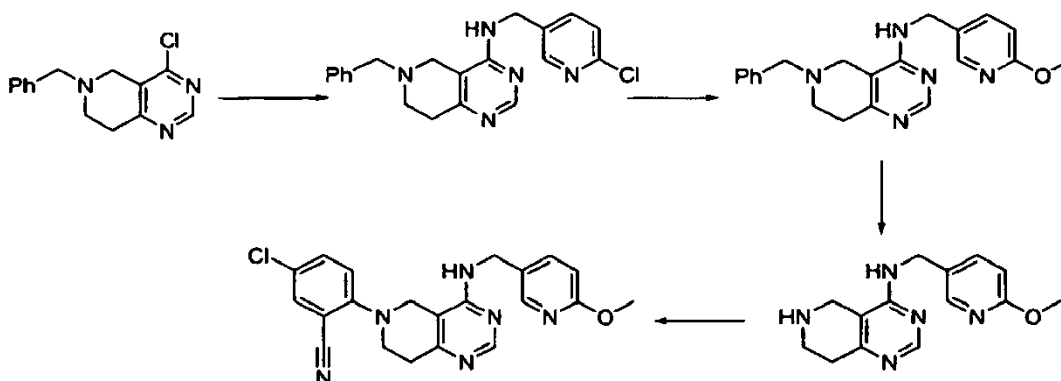
20 klorbenzonitril (50 mg, 0,14 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (62 µl, 0,36 mmol) i acetonitril (1,9 ml) ble utsatt for mikrobølgestråling ved 180 °C i 6 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert til en olje som ble rensset ved silikagelkolonne (0-15 % MeOH/CH₂Cl₂) for å oppnå et lysegult fast stoff.

LC-MS: 420,5 [M+H]⁺

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,35 (br, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,99 (s, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,97 (s, 6H), 2,84 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

30

Metode J (forbindelse 13)**5-klor-2-(4-((6-metoksypridin-3-yl)metylamino-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzotrill**
[0397]**A) 6-benzyl-N-((6-klorpyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin**

[0398] En blanding av 6-benzyl-4-klor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d] pyrimidin (2,5 g, 9,6 mmol), 2-klor-5-aminometylpriidin (2,7 g, 19 mmol), acetonitril (10 ml) og N,N-diisopropyletylamin (3,4 ml, 19 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 2 timer. Etter henstand ved rt over natten ble de utfelte faste stoffene oppsamlet ved filtrering og vasket med kald acetonitril (5 ml x 2) og tørket for å gi et gult pulver (2,8 g, 77 %).

LC-MS: 366,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,34 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,45-7,25 (m, 7H), 4,56 (d, 2H, J = 6,0 Hz), 3,72 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 4H).

B) 6-benzyl-N-((6-metoksypridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin

[0399] En blanding av 6-benzyl-N-((6-klorpyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (2,5 g, 6,8 mmol), MeOH (5 ml) og 15 vekt- % natriummetoksidløsning (10 g, 48 mmol) i MeOH ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 150 °C i 60 min. Blandingen ble konsentrert *under vakuum* og resten ble behandlet med vann (50 ml) og ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkolonne (MeOH/CH₂Cl₂: 0-15 %) for å gi et gult fast stoff (2,0 g, 79 %).

LC-MS: 362,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,62 (dd, 1H,

J = 8,4, 2,4 Hz), 7,40-7,19 (m, 6H), 6,74 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 4,48 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H).

C) N-((6-metoksyppyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin

[0400] En blanding av 6-benzyl-N-((6-metoksyppyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (1,90 g, 5,26 mmol), MeOH (100 ml) og 10 % Pd-C (600 mg) ble hydrogenert ved 1 atm i 3 dager. LC-MS indikerte fullstendig omdanning. Katalysatoren ble avfiltrert og filtratet ble konsentrert *under vakuum* for å gi et lysegult skum.

LC-MS: 272,1 [M+H]⁺

D) 5-klor-2-(4-((6-metoksyppyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

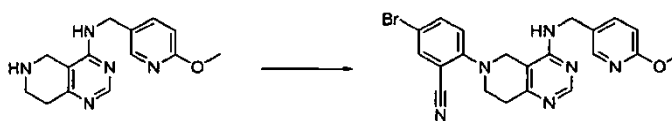
[0401] En blanding av N-((6-metoksyppyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (440 mg, 1,6 mmol), 5-klor-2-fluorbenzonitril (630 mg, 4,0 mmol), N,N-diisopropyletylamin (560 µl, 3,2 mmol) og acetonitril (4,0 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 4 timer. Etter dette ble et ytterligere 5-klor-2-fluorbenzonitril (400 mg) tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen behandlet med vandig NaHCO₃ og EtOAc (100 ml). Det organiske laget ble separert, vasket med saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *under vakuum*. Resten ble rensert ved silikagelkolonne (EtOAc: 100 %) og det oppnådde faste stoffet ble vasket med eter for å gi et off-white fast stoff (290 mg, 44 %).

LC-MS: 407,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,32 (s, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,02 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

Metode K (forbindelse 14)

5-brom-2-(4-((6-metoksyppyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril
[0402]



[0403] En blanding av N-((6-metoksyppyridin-3-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-amin (350 mg, 1,3 mmol), 5-brom-2-

fluorbenzonitril (640 mg, 3,2 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,67 ml, 3,9 mmol) og acetonitril (4 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 3 timer. Etter dette ble ytterligere 5-brom-2-fluorbenzonitril (450 mg) tilsatt og blandingen ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling ble blandingen

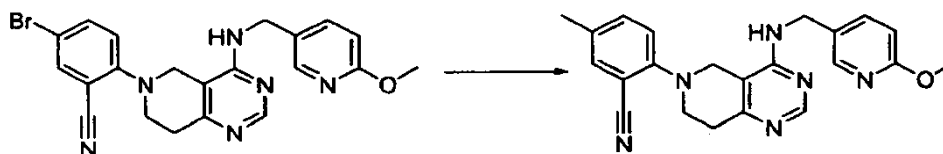
5 fortynnet med EtOAc (100 ml) og vasket med vandig Na₂CO₃-løsning og saltløsning, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert. Resten ble rensert ved silikagelkolonne (EtOAc: 100 %) for å gi et lysegult faststoff.

LC-MS: 453,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,32 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,44 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

Metode L (forbindelse 15)

15 **2-(4-((metoksyppyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbazonitril**
[0404]

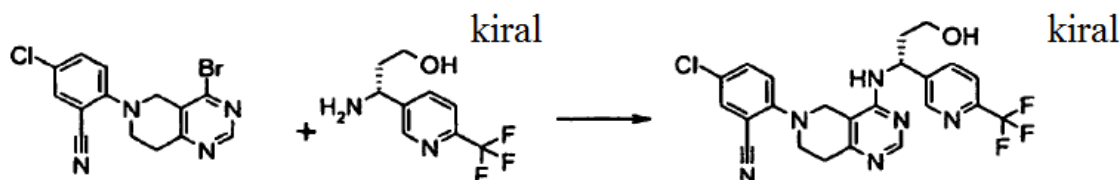


20

[0405] Til en blanding av 5-brom-2-(4-((6-metoksyppyridin-3-yl)metylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (55 mg, 0,12 mmol), metylboronsyre (18 mg, 0,30 mmol), kaliumfosfat (90,6 mg, 0,427 mmol), trisykloheksylfosfin (6,8 mg, 0,024 mmol), toluen (3 ml) og vann (0,2 ml) under argon, ble det tilsatt palladiumacetat (2,7 mg, 0,012 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 100 °C i 3 timer og deretter avkjølt til rt. Blandingen ble filtrert gjennom Celite, og filterkaken ble vasket med EtOAc. Filtratet ble konsentrert og resten ble rensert ved preparativ HPLC for å gi et off-white fast stoff.

LC-MS: 387,1 [M+H]⁺

30 ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,57 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,97 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,48 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,28 (s, 3H).

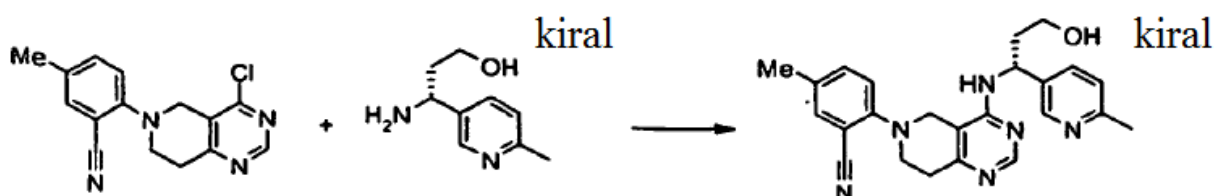
Metode M (forbindelse 20)**5-klor-2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
[0406]**

10 **[0407]** En reaksjonsblanding av 2-(4-brom-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzonitril (35 mg, 0,10 mmol) og (*R*)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (22 mg, 0,10 mmol) i acetonitril (1 ml) og N, N-diisopropyletylamin (0,035 ml, 0,20 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 200 °C i 2 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 x mm, C18-kolonne, 30-70 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et
15 off-white fast stoff.

LC-MS: 489,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,80 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,52 (m, 1H), 4,68 (t, 1H, J = 4,8 Hz),
20 4,18 og 4,07 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

Metode N (forbindelse 21)**2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-metyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metylbenzonitril
[0408]**

30 **[0409]** En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (60 mg, 0,21 mmol) og (*R*)-3-amino-3-(6-metylpyridin-3-yl)propan-1-ol (35 mg, 0,21 mmol) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletylamin (73 µl, 0,42 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 3 timer.

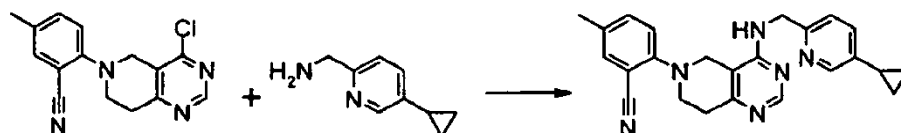
Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved silikagelkolonne (0-30 % MeOH/CH₂Cl₂) etterfulgt av preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 20-50 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et off-white fast stoff (29 mg).

5 LC-MS: 415,5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,45 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,23 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,40 (m, 1H), 4,61 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 4,07 og 3,99 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,53-3,38 (m, 4H), 2,82 (m, 2H),
10 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

Metode O (forbindelse 30)

2-{4-[(5-syklopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-
d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril
15 [0410]



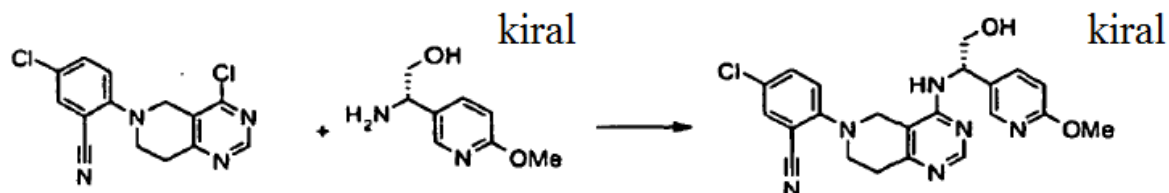
[0411] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-
20 yl)-5-metylbenzonitril (150 mg, 0,53 mmol) og (5-syklopropylpyridin-2-yl)metanamin
(115 mg, 0,78 mmol) i acetonitril (2 ml) og N, N-diisopropyletylamin
(0,14 ml, 0,78 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 2t. Blandingen
ble konsentrert og resten ble renset ved preparativ HPLC (20,2 x 100 mm,
C18-kolonne, 50-70 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et off-white skum.

25 LC-MS: 397,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,67 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,03 (s, 2H), 3,51 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,70-0,65 (m,
30 2H).

Metode P (forbindelse 35)

5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
[0412]



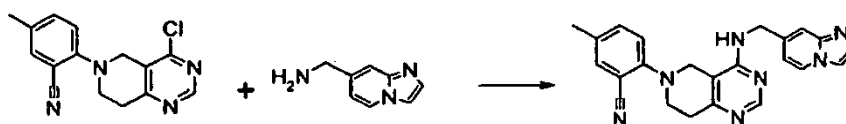
[0413] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (250 mg, 0,82 mmol) og (*S*)-2-amino-2-(6-metoksy-pyridin-3-yl)etanol (110 mg, 0,68 mmol) i acetonitril (3 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (240 μ l, 1,4 mmol) ble underkastet mikrobølgebestråling ved 180 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensert ved silikagelkolonne (0-15 % MeOH/ CH₂Cl₂) for å gi et råprodukt som ble omkrystallisert fra MeOH for å gi fargeløse krystaller.

LC-MS: 437,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,32 (m, 1H), 4,99 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,13 og 4,06 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,63 (m, 2H), 3,56 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,84 (m, 2H).

Metode Q (forbindelse 37)

2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metylbenzonitril
[0414]



[0415] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (300 mg, 1,05 mmol) og imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetanamin (400 mg, 2,31 mmol) i acetonitril (10 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,7 mmol) ble utsatt for mikrobølgestråling ved 185 °C i 2,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved semi-preparativ HPLC

(100 x 20,2 mm, C18-kolonne;

30-60 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 396,4 [M+H]^f

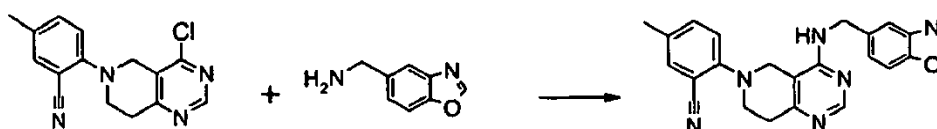
5 it NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,846 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 8,30 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H),
7,59 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,54 (t, 1 H, J = 5,8 Hz), 7,50 (s, 1 H), 7,48 (d, 1H,
J = 1,7 Hz), 7,38 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 6,86 (dd, 1 H, J = 7,0,1,5 Hz), 4,67
(d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,05 (s, 2H), 3,52 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,29
(s, 3H).

10

Metode R (forbindelse 38)

2-{4-[(benzooksazol-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metylbenzonitril
[0416]

15



[0417] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (100 mg, 0,35 mmol) og benzo[d]oksazol-5-ylmetanamin

20 (150 mg, 0,41 mmol) i acetonitril (3 ml) og N,N-diisopropyletylamin

(0,37 ml, 2,1 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 2,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

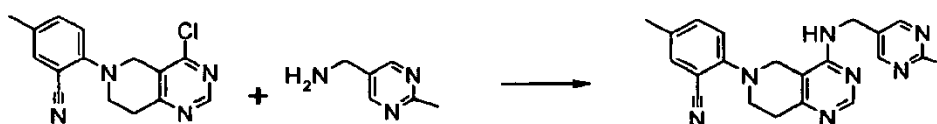
LC-MS: 397,4 [M+H]⁺

25 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,71 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J = 0,9 Hz),
7,70 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 7,49 (dd, 1H,
J = 8,5, 1,7 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 8,4,1,5 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,77 (d, 2H,
J = 5,8 Hz), 4,02 (s, 2H), 3,51 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,29 (s, 3H).

30 Metode S (forbindelse 39)

5-metyl-2-{4-[(2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
[0418]

35



[0419] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-

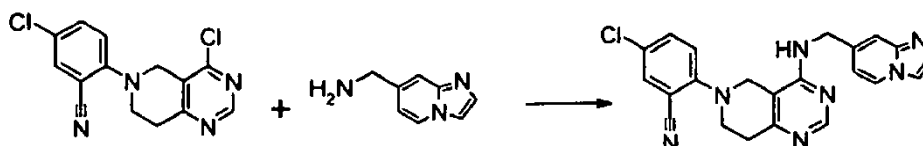
yl)-5-metylbenzonitril (400 mg, 1,41 mmol) og (2-metylpyrimidin-5-yl)metanamin (400 mg, 3,25 mmol) i acetonitril (3 ml) og N,N-diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,6 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 2,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 40-60 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysebrunt fast stoff.
 LC-MS: 372,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,66 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Metode T (forbindelse 44)

5-klor-2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
[0420]



[0421] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (250 mg, 0,82 mmol) og imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetanamin (270 mg, 1,83 mmol) i acetonitril (10 ml) og N,N-diisopropyletylamin (1,0 ml, 5,7 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 4 timer.

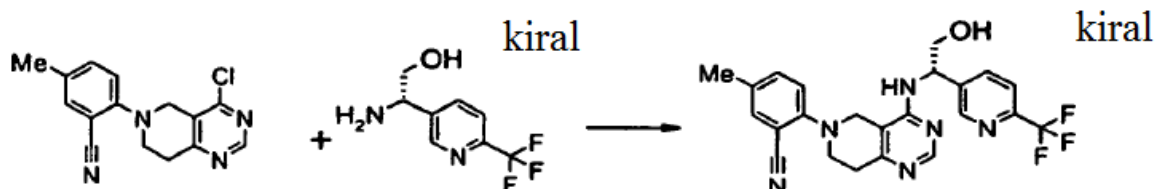
Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 40-60 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 416,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,47 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H J = 8,9, 2,6 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,87 (dd, 1H, J = 7,0, 1,4 Hz), 4,68 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,10 (s, 2H), 3,60 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz).

Metode U (forbindelse 46)

2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril
[0422]



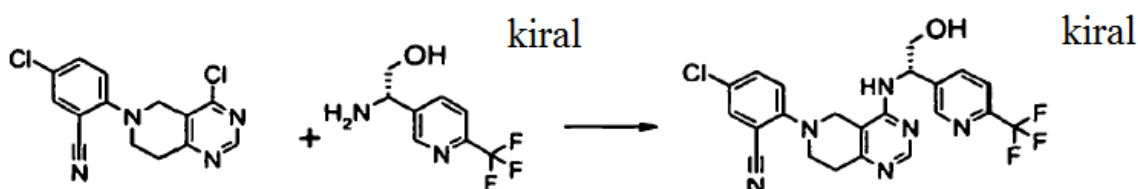
[0423] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (160 mg, 0,56 mmol) og (*S*)-2-amino-2-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanol (118 mg, 0,57 mmol) (fremstilt likeledes metoden i mellomprodukt 10) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,4 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensed ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 40-60 % acetonitril-vann [10 mM dietylamin]) for å gi et lysebrunt fast stoff.

LC-MS: 455,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,81 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,11 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 5,43 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,14 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,15 og 4,06 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,70 (m, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Metode V (forbindelse 47)

5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
[0424]



[0425] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (150 mg, 0,49 mmol) og (*S*)-2-amino-2-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)etanol (150 mg, 0,74 mmol) (fremstilt likeledes metoden i mellomprodukt 10) i acetonitril (3 ml) og N,N-diisopropyletylamin (170 µl, 0,98 mmol) ble utsatt for

mikrobølgebestråling ved 180 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved silikagelkolonne (100 % EtOAc og deretter

0-20 % MeOH/CH₂Cl₂, etterfulgt av semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-70 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult skum

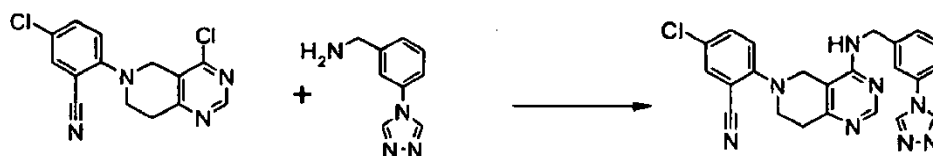
(44 mg).

LC-MS: 475,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,81 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,44 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,15 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,20 og 4,10 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,57 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz).

Metode W (forbindelse 51)

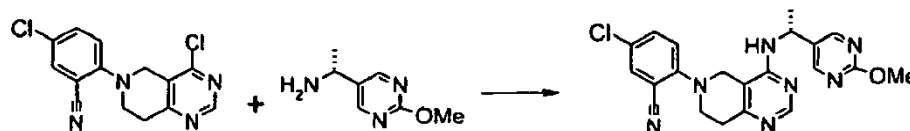
5-klor-2-[4-(3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril
[0426]



[0427] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (80 mg, 0,26 mmol) og (3-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)fenyl)metanamin (120 mg, 0,40 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,6 ml, 4 mmol) ble utsatt for mikrobølgestråling ved 185 °C i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 30-50 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 443,5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8 9,10 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,66 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,73 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 4,09 (s, 2H), 3,59 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,4 Hz).

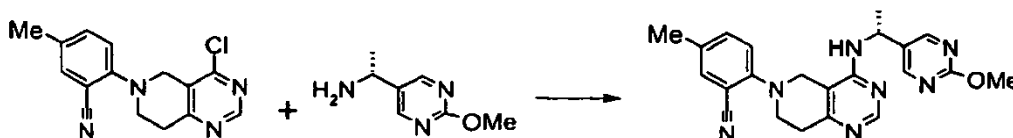
Metode X (forbindelse 57)**5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzoni-tril
[0428]**

[0429] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzoni-tril (130 mg, 0,41 mmol) og (*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)etanamin (85 mg, 0,55 mmol) (fremstilt på lik måte som i metoden for mellomprodukt 16) i acetonitril (3 ml) og N,N-diisopropyletylamin (140 μ l, 0,83 mmol) ble underkastet mikrobølgebe-stråling ved 180 °C i 3 timer.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et hvitt fast stoff.

LC-MS: 422,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,62 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,12 og 4,02 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

Metode Y (forbindelse 58)**2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzoni-tril
[0430]**

[0431] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzoni-tril (430 mg, 1,51 mmol) og (*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)etanamin (238 mg, 1,56 mmol) (fremstilt på lignende måte som ifølge metoden for mellomprodukt 16) i acetonitril (6 ml) og N,N-diisopropyletylamin (2 ml, 9 mmol) ble utsatt for mikrobølgebe-stråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

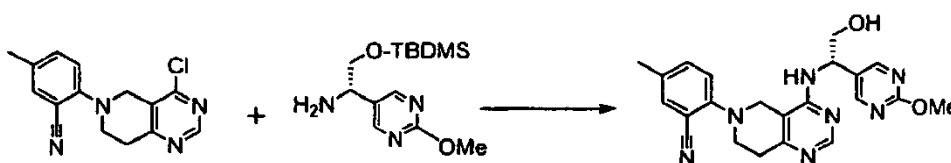
LC-MS: 402,0 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,62 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,07 og 3,98 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,55-3,40 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Metode Z (forbindelse 60)

2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril

[0432]



A) (*S*)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril

[0433] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (500 mg, 1,76 mmol) og (*S*)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)etanamin (800 mg, 2,82 mmol) i acetonitril (10 ml) og N,N-diisopropyletyletamin (1 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved silikagelkolonne for å gi et lysegult fast stoff.

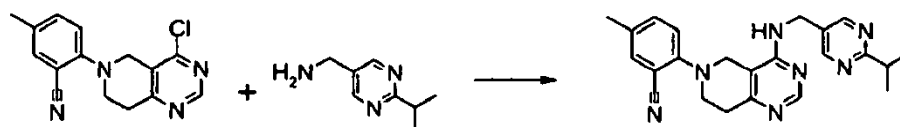
LC-MS: 532,5 [M+H]⁺

B) 2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril

[0434] Til en løsning av (*S*)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(metoksy-pyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (740 mg, 1,39 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt 1 M TBAF i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og deretter behandlet med vann og EtOAc. Det organiske laget ble vasket med vandig NaHCO₃ og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble renset ved semi-preparativ HPLC for å gi et hvitt fast stoff.

LC-MS: 418,4 [M+H]⁺

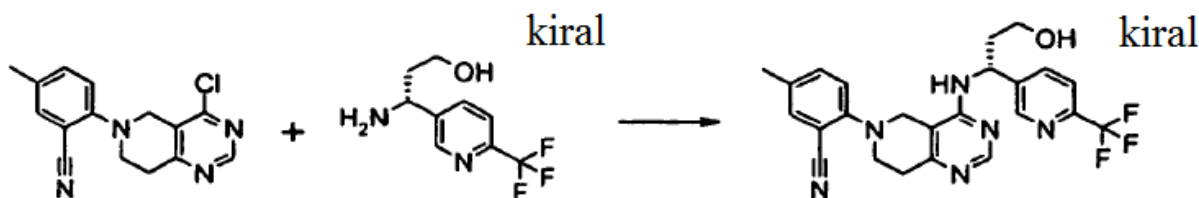
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,62 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 5,31 (q, 1H, J = 6,7 Hz), 5,08 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,11 og 4,01 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

Metode AA (forbindelse 61)**2-{4-[(2-isopropyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril
[0435]**

[0436] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (80 mg, 0,28 mmol) og (2-isopropylpyrimidin-5-yl)metanamin (60 mg, 0,40 mmol) (fremstilt på lik måte ifølge metoden for mellomprodukt 13) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,3 ml, 2 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og renset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 40-60 % CH₃CN-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 400,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,70 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,60 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,00 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,18-3,03 (m, 1H), 2,84 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, J = 6,8 Hz).

Metode AB (forbindelse 64)**2-{4-[(R)-3-hydroksey-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril
[0437]**

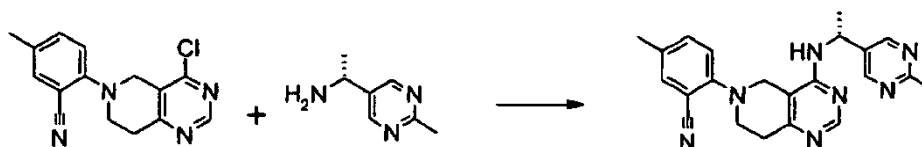
[0438] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (200 mg, 0,70 mmol) og (R)-3-amino-3-(6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)propan-1-ol (180 mg, 0,82 mmol) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,7 ml, 4 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 40-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et off-white fast stoff.

LC-MS: 469,4 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,80 (d, 1H, J = 0,9 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,52 (q, 1H, J = 5,7 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 4,7 Hz), 4,13 og 4,03 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,60-3,40 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H).

Metode AC (forbindelse 66)

5-metyl-2-{4-[(*R*)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril [0439]



[0440] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (350 mg, 1,23 mmol) og (*R*)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (300 mg, 2,19 mmol) i acetonitril (3 ml) og *N,N*-diisopropyletylamin (0,86 ml, 4,9 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 timer.

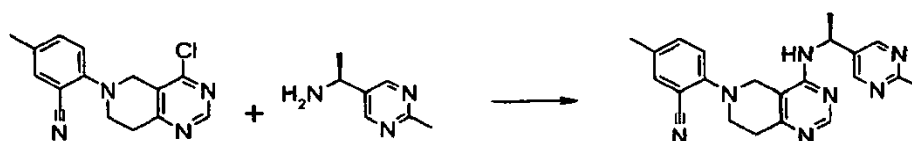
Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-55 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et off-white fast stoff.

LC-MS: 386,1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,39 (m, 1H), 4,09 og 3,99 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,55-3,20 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Metode AD (forbindelse 67)

5-metyl-2-{4-[(*S*)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril [0441]



[0442] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (60 mg, 0,21 mmol) og (*S*)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin

(29 mg, 0,21 mmol) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletylamin (74 μ l, 0,42 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 180 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved semi-preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne; 30-60 % acetonitril-vann

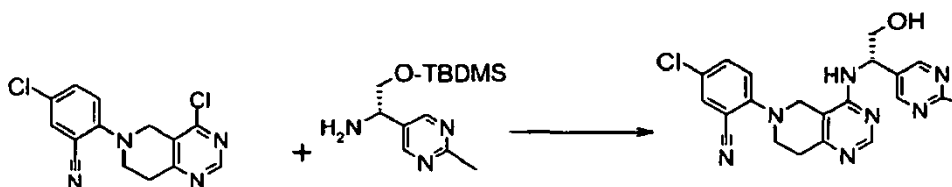
5 [10 mM Et₂NH]) for å gi et off-white fast stoff.

LC-MS: 385,9 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,70 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 5,39 (p, 1H, J = 7,2 Hz), 4,09 og 3,99 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,48 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,55 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

Metode AE (forbindelse 73)

5-klor-2-{4-[(S)-2-hydroksy-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril
 15 [0443]



A) (S)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzonitril

20 [0444] En reaksjonsblanding av 5-klor-2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (150 mg, 0,49 mmol) og (S)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (144 mg, 0,54 mmol) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,5 ml, 3 mmol) ble underkastet mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved semi-preparativ HPLC for å gi produktet i form av et gult, fast stoff.

25 LC-MS: 536,7 [M+H]⁺

B) 5-klor-2-{4-[(S)-2-hydroksy-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril

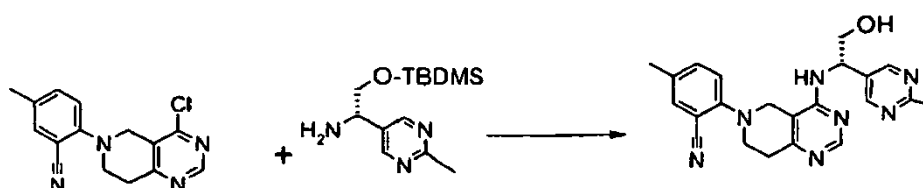
30 [0445] Til en løsning av (S)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-klorbenzonitril (60 mg, 0,11 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt 1 M TBAF i THF (5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter, og deretter behandlet med vann og EtOAc. Det organiske laget ble vasket med vandig NaHCO₃ og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble vasket med etyleter og vann (for 35 å fjerne TBAF fullstendig) og tørket for å gi det endelige produktet i form av et lyst farget fast stoff.

LC-MS: 422,5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,32 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,12 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,18 og 4,08 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,68 (m, 2H), 3,57 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,57 (s, 3H).

Metode AF (forbindelse 74)

2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido (4,3-d)pyrimidin-6-yl}-5-metylbenzonitril [0446]



A) (*S*)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril

[0447] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (420 mg, 1,48 mmol) og (*S*)-2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etanamin (742 mg, 2,78 mmol) i acetonitril (8 ml) og N,N-diisopropyletamin (1 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensert ved silikagelkolonne for å gi produktet som et lysegult, fast stoff.

LC-MS: 516,5 [M+H]⁺

B) 2-{4-[(*S*)-2-hydroksey-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-etylamin]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metylbenzonitril

[0448] Til en løsning av (*S*)-2-(4-(2-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1-(2-metylpyrimidin-5-yl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (630 mg, 1,22 mmol) i THF (10 ml) ble det tilsatt 1 M TBAF i THF (5 ml).

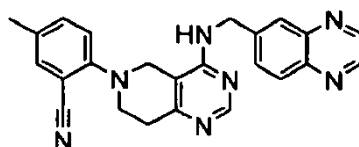
Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter og deretter behandlet med vann og EtOAc. Det organiske laget ble vasket med vandig NaHCO₃ og saltløsning, tørket (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble vasket med etyleter for å gi et lett farget fast stoff.

LC-MS: 402,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,70 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,02 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,32 (q, 1H, J = 6,8 Hz), 5,11 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,13 og 4,02 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,88-3,68 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Metode AG (forbindelse 79)**5-metyl-2-(4-(kinoksalin-6-ylmetylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril
[0449]**

5



[0450] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbzenonitril (100 mg, 0,35 mmol) og kinoksalin-6-ylmetanamin (150 mg, 0,94 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (500 μ l, 3 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved preparativ HPLC (30-60 % acetonitril-vann [10 mM DEA]) for å gi et lysegult fast stoff.

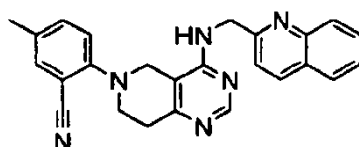
LC-MS: 408,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,91 og 8,90 (AB, 2H, J = 1,8 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 4,91 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 4,08 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,29 (s, 3H).

20

Metode AH (forbindelse 80)**5-metyl-2-(4-(kinolin-2-ylmetylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril
[0451]**

25



[0452] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbzenonitril (150 mg, 0,52 mmol) og kinolin-2-ylmetanaminhydroklorid (206,0 mg, 1,058 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (1 ml, 6 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved preparativ HPLC (30-60 % acetonitril-vann [10 mM DEA]) for å gi et lysegult fast stoff.

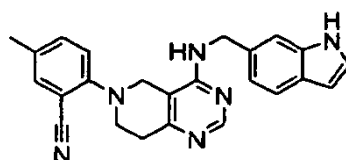
LC-MS: 407,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,74 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,9 Hz),

35

7,44 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 8,4Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 8,4,0,94 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72-6,65 (m, 1H), 4,97 (d, 2H, J = 4,0 Hz), 4,24 (s, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,34 (s, 3H).

5 **Metode AI (forbindelse 81)**
[0453]



10 **2-(4-((1H-indol-6-yl)methylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-methylbenzonitril**

[0454] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-methylbenzonitril (100 mg, 0,35 mmol) og 1-(1H-indol-5-yl)-metylamin (139 mg, 0,95 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (0,4 ml, 2 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og

15 resten ble renset ved preparativ HPLC (30-60 % acetonitril-vann [10 mM DEA]) for å gi et lysegult fast stoff.

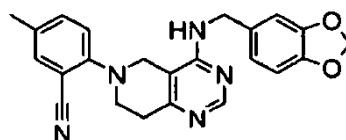
LC-MS: 395,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,61 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,39 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,21 (t, 1H, J = 2,8 Hz), 7,10

20 (dd, 1H, J = 8,1, 1,4 Hz), 6,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,57-6,50 (m, 1H), 4,82 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 4,69 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 3,96 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 3,04 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

Metode AJ (forbindelse 82)

25 **2-(4-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)methylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-methylbenzonitril**
[0455]



30 [0456] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-methylbenzonitril (100 mg, 0,35 mmol) og piperonylamin (120 mg, 0,79 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (400 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og

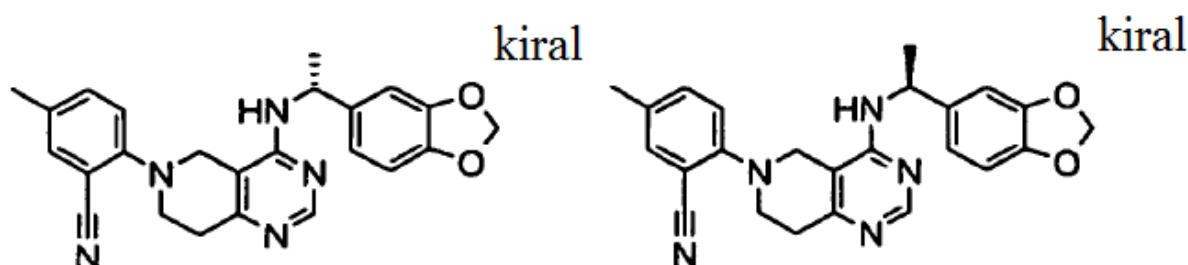
35 resten ble renset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 400,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,30 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,88-6,75 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,55 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 3,98 (s, 2H), 3,49 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,84 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,29 (s, 3H).

Metode AK (forbindelsene 89 og 90)

(R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidino-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril og (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril [0457]



A) 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril [0458]

En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (100 mg, 0,35 mmol) og 1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etanamin (150 mg, 0,91 mmol) i acetonitril (1 ml) og N,N-diisopropyletylamin (400 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensert ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

LC-MS: 413,9 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 og 3,98 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,47 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

B) (R)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril og (S)-2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril [0459]

Racemisk 2-(4-(1-(benzo[d][1,3]dioksol-5-yl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl-5-metylbenzonitril (70 mg, 0,17 mmol) ble løst ved kiral HPLC (CHIRALPAK AD-H-kolonne ved 0 °C [isbad], 20 x 250 mm,

heksan/EtOH/Et₂NH [85:15:0,085] ved 20 ml/min, UV ved 240 nm) for å gi tittelforbindelsene.

(*R*)-isomer:

LC-MS: 414,4 [M+H]⁺;

5 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 og 3,98 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

(*S*)-isomer:

10 LC-MS: 414,4 [M+H]⁺;

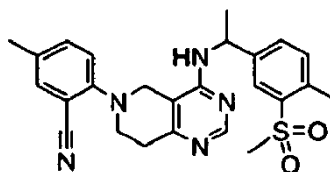
¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 8,25 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,51 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-6,77 (m, 4H), 5,95 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,05 og 3,98 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,55-3,45 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

15

Metode AL (forbindelse 91)

5-metyl-2-(4-(1-(4-metyl-3-(metylsulfonyl)fenyl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril [0460]

20



[0461] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (360 mg, 1,26 mmol) og 1-(4-metyl-3-

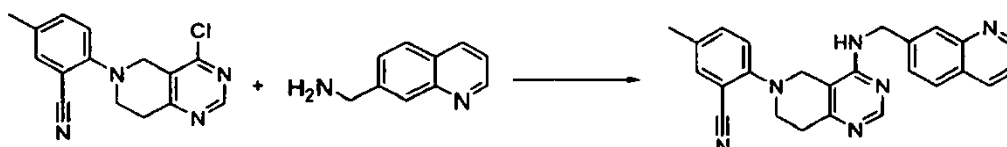
25 (metylsulfonyl)fenyl)etanamin (400 mg, 1,88 mmol) i acetonitril (3 ml) og N,N-diisopropyletylamin (1 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff (290 mg).

30 LC-MS: 462,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,18 (d,1H, J=7,6 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,06 og 4,01 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,59 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (d, 35 3H, J = 7,0 Hz).

Metode AM (forbindelse 92)**5-metyl-2-(4-(kinolin-7-ylmetylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonnitril****[0462]**

5



[0463] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonnitril (480 mg, 1,69 mmol) og kinolin-7-ylmetanamin (400 mg, 2,53 mmol) i acetonitril (5 ml) og N,N-diisopropyletylamin (1,5 ml, 8,6 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t.

10

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved semi-prep HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM dietylamin]) for å gi et off-white fast stoff.

15

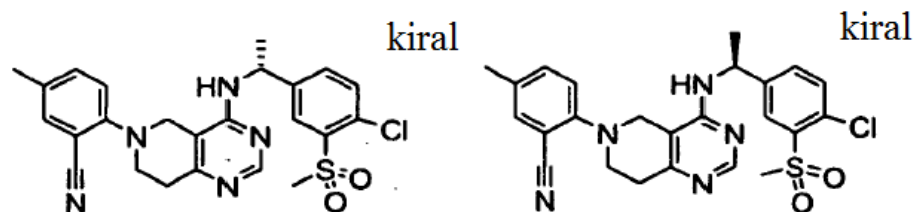
LC-MS: 407,3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,85 (dd, 1H, J = 4,0, 1,6 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,29 (s, 1H), 7,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,65 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,87 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 4,07 (s, 2H), 3,53 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 2,29 (s, 3H).

20

Metode AN (forbindelsene 93 og 94)**(R)-2-(4-(1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonnitril og (S)-2-(4-(1-(4-klor-3-**

25

(metylsulfonyl)fenyl)etyl)amino)-7,8-dihydropyridol[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonnitril**[0464]**

30

A) 2-(4-(1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etyl)amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonnitril

[0465] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonnitril (250 mg, 0,88 mmol) og 1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etanamin (300 mg, 1,28 mmol) i acetonitril (2 ml) og

N,N-diisopropyletylamin (700 ml) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble rensert ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysegult fast stoff.

5 LC-MS: 482,2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 og 4,03 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

B)(R)-2-(4-(1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzotril og (S)-2-(4-(1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-

15 **metylbenzotril**

[0466] Racemisk 2-(4-(1-(4-klor-3-(metylsulfonyl)fenyl)etylamin)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzotril (100 mg, 0,21 mmol) ble løst ved kiral HPLC (CHIRALPAK AD-H- kolonne ved omgivelsestemperatur, 20 x 250 mm, heksan/EtOH/Et₂NH [75:25:0,05] ved 20 ml/min, UV ved 240 nm; 20 100 mg prøve ble løst i 3 ml EtOH og 3 ml heksan; maksimum injeksjon 3 ml) for å gi tittel-forbindelsene.

(R)-isomer:

LC-MS: 482,3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 og 4,03 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

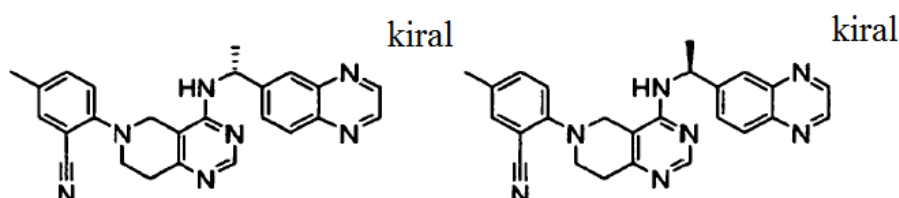
(S)-isomer:

30 LC-MS: 482,3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,52 (dd, 1H, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,52-5,42 (m, 1H), 4,07 og 4,03 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, J = 5,4 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,53 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

Metode AO (Forbindelsene 95 og 96)

(R)-5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril og (S)-5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril
[0467]



A) 5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0468] En reaksjonsblanding av 2-(4-klor-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-5-metylbenzonitril (200 mg, 0,70 mmol) og 1-(kinoksalin-6-yl)etanamin (150 mg, 0,87 mmol) i acetonitril (2 ml) og N,N-diisopropyletyletamin (734 μ l, 4,2 mmol) ble utsatt for mikrobølgebestråling ved 185 °C i 3,5 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og resten ble renset ved preparativ HPLC (100 x 20,2 mm, C18-kolonne, 30-60 % acetonitril-vann [10 mM Et₂NH]) for å gi et lysebrunt fast stoff (45 mg).
 LC-MS: 421,9 (M+H)⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,91 og 8,89 (AB, 2H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,80-5,55 (m, 1H), 4,16 og 4,07 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 4,8 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

B) (R)-5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril og (S)-5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril

[0469] Racemisk 5-metyl-2-(4-(1-(kinoksalin-6-yl)etyl-amino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)benzonitril (40 mg, 0,095 mmol) ble løst ved kiral HPLC (CHIRALPAK AD-H-kolonne ved omgivelsestemperatur, 20 x 250 mm, heksan/EtOH/MeOH [80:10:10] ved 20 ml/min, UV ved 254 nm; 40 mg prøve ble løst i 2 ml EtOH og 2 ml heksan; maksimum injeksjon 1,8 ml) for å gi tittelforbindelsene.
 (R)-isomer:

LC-MS: 422,5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,91 og 8,89 (AB, 2H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,61

(d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,75-5,55 (m, 1H), 4,16 og 4,07 (AB, 2H, J = 15,6 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H), 2,86 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

(S)-isomer:

5 LC-MS: 422,5 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 8,91 og 8,89 (AB, 2H, J = 1,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,7, 1,9 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,53 (dd, 1H, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,72-5,55 (m, 1H), 4,16 og 4,07 (AB, 2H, J = 15,5 Hz), 3,57-3,42 (m, 2H),
10 2,86 (t, 2H, J = 4,6 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

ANALYSER

[0470] Forbindelsene tilveiebrakt heri kan evalueres ved hjelp av celle-baserte analyser, så som kalsiuminnstrømmende eller elektrofysiologiske analyser, ved hjelp
15 av biokjemiske analyser, så som bindingsanalyser til P2X2- og P2X3-reseptorer, eller kan evalueres i dyremodeller for smerte eller urinfunksjon. Eksempler på analyser er beskrevet nedenfor.

[0471] De purinergiske reseptorene P2X2 og P2X3 uttrykkes i forskjellige vev inkludert ulike sensoriske og sympatiske ganglier, så som den dorsale rot (DRG),
20 nodose (ND), trigeminal (TG) og overlegen cervikal ganglia (SCG) og også i glatte muskelceller (Burnstock, Trends Pharmacol. Sci. 27:166-76, 2006). I flere områder co-uttrykkes P2X2- og P2X3-reseptorene og funksjonelle studier har vist tilstedeværelsen av heteromere P2X2/3-reseptorer hvis egenskaper avviker fra de til hver homomerreseptor. I tillegg har de kimære P2X2/3-reseptorene som inneholder det
25 N-terminale cytoplasmatiske domenet til P2X2 fusjonert til det første transmembrane domenet til P2X3 blitt beskrevet; og disse kimere kanalene bevarer den farmakologiske profilen til homomere P2X3-reseptorer, samtidig som de skaffer den ikke-desensibiliserende fenotypen til den homomere P2X2-reseptoren (Neelands et al. Br. J. Pharmacol. 140:202-10, 2003). Den ikke-desensibiliserende oppførselen til den kimære
30 reseptoren er spesielt nyttig for screening.

[0472] Medlemmer av P2X-familien er ligandstyrte ikke-selektive kationkanaler hvis aktivitet kan karakteriseres ved hjelp av elektrofysiologiske metoder, eller ved å måle kalsiumioninnstrømmingen ved anvendelse av kalsium-sensitive fluorescerende fargestoffer. Anvendelser av agonister, så som ATP, eller en ATP-analog, så som α,β -
35 metylenadenosin-5'-trifosfat ($\alpha\beta$ MeATP, Sigma-Aldrich), forårsaker kanalåpningen, som fører til strømgjennomgang og kalsiuminnstrømning (Bianchi et al. Eur. J. Pharmacol. 376:127-38, 1999).

[0473] Forbindelsene tilveiebrakt heri kan testes for antagonistaktivitet til P2X3- og P2X2/3-reseptorer ved å måle deres evne til å påvirke kanalåpning ved hjelp av ATP,

$\alpha\beta$ MeATP eller andre agonister. Funksjonelle tester av reseptoraktivitet inkluderer, men er ikke begrenset til:

- (i) kalsiumioninnstrømning målt ved fluorescensen av et kalsiumfølsomt fargestoff, og
- (ii) ionstrømning som følge av kanalåpning målt ved elektrofysiologiske metoder.

5 Disse metodene kan anvendes til å evaluere kanalfunksjon når den relevante reseptoren heterologt uttrykkes i pattedyr- eller amfibieceller. Disse metodene kan også anvendes for å evaluere forbindelsene tilveiebrakt heri hos gnagerprimære nevroner og andre pattedyrprimære celler og cellelinjer som normalt uttrykker reseptoren av interesse.

10 **[0474]** Forbindelsene kan ytterligere evalueres for deres evne til å binde P2X3- og P2X2/3-reseptorer ved anvendelse av biokjemiske tilnærminger.

[0475] Forbindelsene kan også evalueres for deres evne til å modifisere sensoriske og autonome nervesystemsignaler når reseptorene er kjent å ha en rolle (f.eks. urinblære- afferent signalering, sensorisk nervesmertefølelse). Til slutt kan forbindelsene tilveiebrakt heri testes *in vivo* i relevante dyremodeller kjent for en fagmann på

15 området, så som for eksempel modeller for nevropatisk, inflammatorisk eller visceral smerte eller modeller for urininkontinens.

[0476] De følgende biologiske eksemplene er tilveiebrakt for å illustrere forbindelsene, de farmasøytiske sammensetningene tilveiebrakt heri og skal ikke på noen måte tolkes som begrensende for omfanget derav.

20

Kalsiumopptaksanalyse

Kloner og cellelinjer:

[0477] Human P2X3 (aksesjonsnr. NM_002559), P2X2 (aksesjonsnr. NM_170682) og rotte-P2X3 (aksesjonsnr. NM_031075) og P2X2 (aksesjonsnr. NM_053656) er

25 klonet inn i en pattedyrekspresjonsvektor (f.eks. pcDNA5/TO eller pcDNA3 Invitrogen). Den human P2X2/3-kimere klonen ble skapt som beskrevet av Neelands *et al* og deretter klonet inn i en ekspresjonsvektor som ovenfor. Reseptorer uttrykkes i celler (f.eks. HEK293 eller 1321N1 (opnådd fra ECACC)) via forbigående transfeksjon ved anvendelse av standard lipidmediert transfeksjon, eller ved dannelse

30 av stabile transfektanter for hver reseptor. For ekspresjon av den P2X2/3-heteromere reseptoren ble P2X3-ekspresjonsvektoren stabilt transfektert inn i en cellelinje som allerede stabilt uttrykker P2X2. P2X2/3-heteromer funksjon ble isolert ved anvendelse av farmakologiske metoder. Cellelinjer ble opprettholdt i DMEM + 5 % Glutamax, det egnede nivået av selektivt antibiotika og 10 % varmeinaktivert FBS.

35

P2X-antagonistanalyse:

[0478] Funksjonell aktivitet av forbindelsene ved P2X-reseptoren ble bestemt ved måling av deres evne til å inhibere agonistindusert kalsiuminnstrømning. Forbindelsene ble testet for antagonistaktivitet mot P2X2/3-kimerene, P2X3-homomeren eller

P2X2/3-heteromeren. Ved begynnelsen av hver screeningsdag ble agonist EC₅₀ bestemt. Forbindelses-% inhibering eller IC_{50-ene} ble deretter bestemt ved en forhåndsbestemt agonistkonsentrasjon (EC₅₀₋₉₀ avhengig av cellelinje) som en stimulan. De anvendte agonistene var αβMeATP, ATP eller andre ATP-analoger.

Forbindelsene kunne testes ved konsentrasjoner i området fra 1 pM til 10 μM.

[0479] For å teste antagonistaktivitet ble cellene som uttrykker den egnede reseptoren dyrket på 96- eller 384-brønnplater 18-24 timer før analysen. På dagen for analysen ble cellene tilført kalsium-sensitivt fluorescerende fargestoff (f.eks. Fluo-4 no wash reagent-Invitrogen, katalognummer F36206 eller BD™ PBX Calcium Assay Kit-BD, katalognummer 640175) i Hanks bufrede saltløsning (HBSS) med opptil 10 mm supplert CaCl₂. Platene inkuberes ved 37 °C og ekvilibrerer deretter ved romtemperatur. Antagonisme til agonist-indusert kalsiuminnstrømning måles ved hjelp av en fluorescerende avbildningsplateavleser (f.eks. FLIPR^{TETRA}, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Analysen omfatter to trinn: en forbehandlingsfase etterfulgt av en behandlingsfase. Forbindelsene kunne testes på følgende måte: For forbehandlingsfasen ble 50 μl av 3x konsentrasjonen av testforbindelsen i HBSS tilsatt cellene som inneholder 100 μl av fargestofftilføringsmediet for å oppnå en endelig konsentrasjon på 1 x testforbindelse. For behandlingsfasen ble et satt intervall etter forbehandling (1-30 minutter), 50 μl av 1 x testforbindelse pluss 4x agonistløsning tilsatt, noe som resulterte i en endelig konsentrasjon av 1X forbindelsen og 1X agonisten. Fluorescensen måles ved 0,1-3 sekunders intervaller med en eksitasjonsbølgelengde på 494 nM og en emisjonsbølgelengde på 515 nM. Responsene ble målt som (toppfluorescens etter agonisttilsetning) minus (grunnlinjefluorescens før behandling). Prosent inhibering ble beregnet som følger:

$$\text{Prosent inhibering} = 1 - \frac{(\text{forbindelsesrespons} - \text{kontrollrespons})}{(\text{agonistrespons} - \text{kontrollrespons})} \times 100$$

[0480] IC₅₀-verdiene bestemmes ved å analysere doseresponsdataene i en 4-parameter logistisk tilpasning ved anvendelse av GraphPad Prizm.

Elektrofysiologiske forsøk

Helcelleplasterklemme:

[0481] Registreringer av hele celler ble gjort ved anvendelse av Multiclamp700A patch-clamp-forsterkeren og Clampex-innsamlingsprogrammet (Molecular Devices Corporation). Hel-celleregistreringer ble oppnådd fra 1321N1- eller HEK-celler stabilt

eller forbigående tilført med P2X3- og/eller P2X2-ekspresjonsvektorene. Løsningene ble enten anvendt i perioder på 1 til 3 s ved hjelp av en strømming ved naturlig fall, 8-ventilsleveringssystem, eller i perioder på millisekunder ved hjelp av quick-change Dynaflo-perfusjonssystemet (Celectricon Inc.). Den interne pipette-løsningen kan omfatte 140 mM cesiumklorid, 10 mM EGTA og 5 mM HEPES ved pH 7,2; normal ekstern løsning er 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 25 mM HEPES og 10 mM glukose. Konsentrasjonsresponskurver oppnås ved å ta opp strømmer i respons til korte anvendelser av agonist ved 1-3 minutters intervaller der vanlig ekstern løsning var perfusert under intervallene. For å oppnå inhiberingskurver ble antagonist på forhånd påført cellene for et bestemt tidsrom før en kort anvendelse av agonisten + antagonist. Periodene med antagonist pre-anvendelse og agonist+antagonistprogrammer var konstante i hele testkonsentrasjonsseriene. Agonistfremkalte strømminger ble målt i celler som var spenningsfastklemmt ved -60 eller -80 millivolt. IC₅₀-verdiene ble bestemt ved å analysere doseresponsdataene i en 4 parameter logistisk tilpasning ved hjelp av GraphPad Prizm eller Origin.

Automatisert to-elektrodespenningseklemmeregistrering:

[0482] Xenopus oocytter (Nasco) ble isolert ved enzymatisk dissosiasjon ved hjelp av kollagenase (Worthington, 2 mg/ml). Oocytter ble deretter individuelt injisert med P2X3, P2X2 eller en kombinasjon av P2X2 og P2X3 mRNA. Hver oocytte mottok ~ 64 nl RNA-løsning i vann ved en konsentrasjon på 0,01 ~ µg/µl. Injiserte oocytter ble lagret i standard oocyttinkuberingsløsning, ND96, inneholdende (i mM) 96 NaCl, 2 KCl, 1 mM MgCl₂, 1-5 CaCl₂ og 50 µg/ml Gentamicin ved 16 °C. Agonist-indusert strøm forårsaket av P2X-kanalåpning ble observert i oocyttene 1-5 dager etter injeksjonen. For automatiserte registreringer ble åtte oocytter plassert i registreringskamrene. Hver oocytt ble impalert med to glasselektroder som hadde motstand på 0,5 til 1 MOhm når den var fylt med en 3 M KCl-løsning. Elektrodeavansement og oocyttimpalement var under programvarekontroll (OPUSXPRESS 1,1, Molecular devices Corporation). Løsningene ble fremstilt i 96-brønnplater og robotisk pipettert inn i de oocyttregistrerende kamrene ved hjelp av en 8-kanals pipette. Inhibering av antagonist ble bestemt ved å beregne % strøm som forble når oocyttene ble stimulert med agonist i nærværet av testforbindelsen sammenlignet med toppstrømmen i nærværet av agonisten alene. Sekvensen av løsningsanvendelsen til oocytten var som følger: en bestemt konsentrasjon (f.eks. EC₅₀, EC₈₀ eller EC₉₀) av agonisten ble tilsatt først for å fremkalle maksimal respons. Etter puls ble oocyttene vasket i flere minutter med ND96. Testforbindelsen ble deretter tilsatt i en bestemt konsentrasjon, etterfulgt av forbindelsen ved samme konsentrasjon sammen med agonisten. Konsentrasjoner for forbindelsene kunne variere fra 0,3 til 10 000 nM. IC₅₀-verdiene ble bestemt ved å

analysere doseresponsdataene ved anvendelse av en 4-parameter logistisk tilpasning ved hjelp av GraphPad Prizm- eller Origin-programvare.

Manuell to-elektrodespenningsklemme:

5 **[0483]** Individuelle oocytter ble impalert manuelt med to elektroder og agonist-fremkalt strøm ble målt ved hjelp av en ocyttklemmeforsterker (Warner Instrument Corp.) og Clampex (Molecular Devices Corporation) innsamlingsprogramvare. Løsninger ble levert ved hjelp av gravitasjonsstrømning og anvendt som ovenfor. Den agonistinduserte strømmen ble målt i nærværet og fraværet av antagonist. Antagonister
10 ble testet i en konsentrasjonsserie for å oppnå en inhiberingskurve som beskrevet ovenfor.

Selektivitetsscreeninger:

15 **[0484]** Forbindelsene som inhiberte P2X3- og/eller P2X2/3-aktivering ble testet for aktivitet mot andre P2X-reseptorer for å bestemme deres selektivitet for spesifikke P2X-familiemedlemmer. Listen av reseptorer som ble analysert omfattet, men var ikke begrenset til, P2X1, P2X2, P2X4, P2X5, P2X6, og P2X7. Analysetypene som ble anvendt for selektivitetsbestemmelse kunne omfatte: 1) Agonist-indusert kalsium-
20 innstrømning i celler som heterologt uttrykte den relevante reseptoren, 2) Elektro-fysiologisk bestemmelse av reseptorinhibering i enten pattedyrceller eller Xenopusoocytter som heterologt uttrykte reseptoren av interesse. Metode- og dataanalyse var lik de beskrevet ovenfor for P2X3 og P2X2/3.

Radioligandbinding:

25 **[0485]** Radioligandforsøk ble gjort for å fastslå affiniteten til testforbindelsene med hensyn til P2X3-homomere- og P2X2/3-heteromere reseptorer. Disse studiene tilveiebringer også verdifull innsikt i antagonistvirkningsmekanismen. De generelle metodene som ble anvendt for radioligandbindingsforsøk med hensyn til P2X3- og P2X2/3-reseptorene er beskrevet av Jarvis et al. J. Pharmacol. Exp. Ther: 10:407-16,
30 2004.

[0486] Kort fortalt ble cellemembraner fremstilt fra celler som forbigående eller stabilt uttrykte P2X3- eller P2X2/3-reseptorer. Celler ble dyrket til konfluens, vasket, isolert og lagret i form av pelleter ved -80 °C inntil anvendelse. Noen studier kunne kreve tilsetning av Apyrase eller heksokinase (Sigma-Aldrich) i løpet av membran-
35 fremstillingen for å minimalisere ATP-mediert reseptordesensibilisering under membranfremstillingen. Membranene ble fremstilt ved resuspending av cellepelletten i homogeniseringsbuffer, homogenisering og sentrifugering for å oppnå en membranpellet. Totale proteinkonsentrasjoner ble bestemt ved anvendelse av standardmetoder.

[0487] Forskyvningsbindingsstudier ble utført ved anvendelse av prosedyrene tilpasset fra Jarvis *et al.* Under optimaliserte betingelser ble ligandkonkurransforsøk utført ved anvendelse av radioligand ($[^3\text{H}]$ A-317491, Abbott) eller andre høyaffinitetsradioligander og en rekke forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsene i bindingsbuffer. Ligandmetningsstudier ble utført ved anvendelse av en rekke konsentrasjoner av radioligand. Alle bindingsreaksjonene ble avsluttet ved rask filtrering gjennom et glassfiberfilter. Membranene ble vasket, inkubert i scintillant og tellet i en scintillasjonsteller. IC_{50} -verdier ble bestemt ved hjelp av en fire-parameter logistisk Hill-ligning.

Medikamentmetabolisme og farmakokinetikk

Caco-2 permeabilitet:

[0488] Caco-2-permeabilitet ble målt i henhold til metoden beskrevet i Yee, Pharm. Res. 14:763-6, 1997. Caco-2-celler ble dyrket på filterstøtter (Falcon HTS multiwell insert system) i 14 dager. Kulturmediet ble fjernet fra både de apikale og basolaterale rommene og monolagene ble forhåndsinkubert med forhåndsvarmet 0,3 ml apikalbuffer og 1,0 ml basolateral buffer i 0,75 timer ved 37 °C i et vannristebad ved 50 sykluser/min. Den apikale bufferen bestod av Hanks balanserte saltløsning, 25 mM D-glukosemonohydrat, 20 mM MES biologisk buffer, 1,25 mM CaCl_2 og 0,5 mM MgCl_2 (pH 6,5). Den basolaterale bufferen bestod av Hanks balanserte saltløsning, 25 mM D-glukosemonohydrat, 20 mM HEPES biologiske buffer, 1,25 mM CaCl_2 og 0,5 mM MgCl_2 (pH 7,4). Ved slutten av forhåndsinkuberingen ble mediet fjernet og testforbindelsesløsningen (10 μm) i buffer ble tilsatt til det apikale rommet. Innskuddene ble fjernet fra brønner inneholdende frisk basolateral buffer og inkubert i 1 time. Medikamentkonsentrasjonen i bufferen ble målt ved hjelp av LC/MS-analyser.

[0489] Strømningsmengde (F, masse/tid) ble beregnet fra helningen til det kumulative utseendet til substratet på mottakersiden og tilsynelatende permeabilitetskoeffisient (Papp) ble beregnet fra følgende ligning:

$$\text{Papp (cm/sek.)} = (F * \text{VD}) / (\text{SA} * \text{MD})$$

der SA er overflateområdet for transport (0,3 cm^2), VD var donorummet (0,3 ml), MD var den totale mengden av medikament på donorsiden ved $t = 0$. Alle dataene representerte gjennomsnittet av 2 innsatser. Monolagintegritet ble bestemt ved hjelp av Lucifer Yellow transport.

Human dofetilidbinding:

[0490] Cellepasta av HEK-293-celler som uttrykte HERG-produktet kunne suspenderes i 10 ganger volumet av 50 mM Tris-buffer justert til pH 7,5 ved 25 °C med 2 M HCl inneholdende 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl. Cellene ble homogenisert med en Polytron-homogenisator (ved maksimal kraft i 20 sekunder) og sentrifugert ved 48 000 g i 20 minutter ved 4 °C. Pelleten ble resuspendert, homogenisert og sentrifugert en gang til på samme måte. Den resulterende supernatanten ble kastet og den endelige pelleten ble resuspendert (10-ganger volumet av 50 mM Tris-buffer) og homogenisert ved maksimal kraft i 20 sekunder. Membranhomogenatet ble alikvotert og lagret ved -80 °C inntil anvendelse. En alikvot ble anvendt for proteinkonsentrasjonsbestemmelse ved anvendelse av et Protein Assay Kit og ARVO SX-plateleser (Wallac). All manipulasjonen, bruksløsning og utstyr ble holdt på is til enhver tid. For metningsanalyser ble forsøkene utført i et totalt volum på 200 µl. Metning ble bestemt ved å inkubere 20 µl [³H]-dofetilid og 160 µl membran-homogenater (20-30 µg protein per brønn) i 60 minutter ved romtemperatur i fraværet eller nærværet av 10 µM dofetilid ved endelige konsentrasjoner (20 µl) i henholdsvis total eller ikke-spesifikk binding. Alle inkubasjonene ble stoppet ved hurtig vakuumfiltrering over polyeterimid (PEI)-bløtlagte glassfiberfilterpapirer ved hjelp av Skatron-cellehøster etterfulgt av to vaskinger med 50 mM Tris buffer (pH 7,5 ved 25 °C). Reseptorbundet radioaktivitet ble kvantifisert ved hjelp av væskescintillasjonstelling ved hjelp av Packard LS-teller.

[0491] For konkurranseanalysen ble forbindelser fortynnet i 96-brønnpolypropylenplater i form av 4-punkts fortynninger i semi-log-format. Alle fortynningene ble utført i DMSO først og deretter overført til 50 mM Tris-buffer (pH 7,5 ved 25 °C) inneholdende 1 mM MgCl₂, 10 mM KCl, slik at den endelige DMSO-konsentrasjonen ble lik 1 %. Forbindelsene ble dispensert i triplikat i analysebufferplater (4 ml). Total binding og ikke-spesifikke bindingsbrønner ble satt opp i henholdsvis seks brønner i form av vehikkel og 10 µM dofetilid ved endelig konsentrasjon. Radioliganden ble fremstilt ved 5,6 x endelig konsentrasjon og denne løsningen ble tilsatt til hver brønn (36 µl). Analysen ble initiert ved tilsetning av YSi poly-L-lysin Scintillation Proximity Assay (SPA)-kuler (50 µl, 1 mg/brønn) og membraner (110 µl, 20 µg/brønn). Inkubasjon ble fortsatt i 60 min ved romtemperatur. Platene ble inkubert i ytterligere 3 timer ved romtemperatur for at kulene skulle sette seg. Reseptor-bundet radioaktivitet ble kvantifisert ved å telle WALLAC MICROBETA-platetelleren.

HERG-analyse:

[0492] HEK 293-celler som stabilt uttrykker HERG-kaliumkanalen ble anvendt for elektrofysiologisk undersøkelse. Metodikken for stabil transfeksjon av denne kanalen i

HEK-celler kan finnes andre steder (Zhou et al., Biophys. J. 74:230-41, 1998). Før forsøksdagen ble cellene innhøstet fra dyrkningsflasker og platet ut på glassdekkglass i et standard essensielt medium (MEM)-medium med 10 % føtalt kalveserum (FCS). De platede cellene ble lagret i en inkubator ved 37 °C opprettholdt i en atmosfære av

5 95 % O₂/5 % CO₂. Cellene ble studert mellom 15-28 timer etter innhøsting.

[0493] HERG-strømninger ble studert ved hjelp av standard plasterklemmeteknikker (standard patch clamp techniques) på hel-celle-måte. Under forsøket ble cellene superfusert med en ytre standardløsning av følgende sammensetning (mM), NaCl, 130; KCl, 4; CaCl₂, 2; MgCl₂, 1; glukose, 10; HEPES, 5; pH 7,4 med NaOH. Hel-

10 celleregistreringer ble foretatt ved hjelp av en patch clamp-forsterker og patch-pipetter som hadde en motstand på 1-3 MOhm når de ble fylt med den indre standardløsningen av følgende sammensetning (mM), KCl, 130; MgATP, 5; MgCl₂, 1,0; HEPES, 10; EGTA 5, pH 7,2 med KOH. Bare de cellene med tilgangsmotstand under 15 MOhm og forseglingsmotstand > 1GOhm ble akseptert for ytterligere eksperimentering.

15 Seriemotstandskompensasjon ble anvendt opp til et maksimum på 80 %. Ingen lekkasjesubtraksjon ble foretatt. Imidlertid avhenger akseptabelbar tilgangsmotstand av størrelsen på de registrerte strømningene og nivået av seriemotstandskompensasjon som trygt kunne anvendes. Etter oppnåelsen av helcellekonfigurasjon og tilstrekkelig tid for celledialyse med pipetteløsning (> 5 min) ble en standard spenningsprotokoll

20 anvendt på cellen for å fremkalle membranstrømninger. Spenningsprotokollen var som følger. Membranen ble depolarisert fra et holdepotensiale på -80 mV til +40 mV i 1000 ms. Dette ble fulgt av en synkende spenningsrampe (hastighet 0,5 mV msek⁻¹) tilbake til holdepotensialet. Spenningsprotokollen ble anvendt på en celle kontinuerlig gjennom hele forsøket hvert 4. sekund (0,25 Hz). Amplituden til toppstrømmen som

25 fremkalte rundt -40 mV under rampen ble målt. Når stabile fremkalte strømningss-

responser ble oppnådd i den eksterne løsningen ble vehikkel (0,5 % DMSO i standard ekstern løsning) anvendt i 10-20 min ved anvendelse av en peristaltpumpe. Forutsatt at det var minimale endringer i amplituden på den fremkalte strømningssresponsen i vehikkelkontrolltilstanden ble testforbindelsen på enten 0,3, 1, 3 eller 10 mM anvendt i

30 en 10 min periode. 10 min perioden inkluderte tiden hvorved tilsatt løsning passerte gjennom røret fra løsningsreservoaret til registreringskammeret via pumpen. Eksponeringstid for cellene til forbindelsesløsningen var mer enn 5 minutter etter medikamentkonsentrasjonen i kammerbrønnene som når den ønskede konsentrasjonen. Det var en påfølgende vaskeperiode på 10-20 min for å vurdere reversibiliteten. Til

35 slutt ble cellene eksponert for høye doser av dofetilid (5 mM), en spesifikk IKr-blokkerer, for å evaluere den ufølsomme endogene strømningen.

[0494] Alle forsøkene ble utført ved romtemperatur (23 ± 1 °C). Fremkalte membranstrømninger ble registrert på nettet på en datamaskin, filtrert ved 500-1 KHz (Bessel-3dB) og samlet ved 1-2 KHz ved anvendelse av patch clamp-forsterkeren og

spesifikk dataanalyserende programvare. Toppstrøamplitude, som skjedde ved rundt 40 mV ble målt off line på datamaskinen.

[0495] Det aritmetiske gjennomsnittet av de ti verdiene med amplituden ble beregnet under vehikkelkontrollbetingelser og i nærværet av medikament. Prosent reduksjon av IN i hvert forsøk ble innhentet ved den normaliserte strømningsverdien ved anvendelse av følgende formel: $IN = (1-ID/IC) \times 100$, der ID er gjennomsnittsstrømningsverdien i nærværet av medikament og IC er gjennomsnittsstrømningsverdien under kontrollbetingelser. Separate forsøk ble utført for hver medikamentkonsentrasjon eller tidsavstemmende kontroll og aritmetisk gjennomsnitt i hvert forsøk ble definert som resultatet av undersøkelsen.

Halveringstid i humane levermikrosomer (HLM):

[0496] Testforbindelsene (1 μ M) ble inkubert med 3,3 mM MgCl₂ og 0,78 mg/ml HLM (HL101) i 100 mM kaliumfosfatbuffer (pH 7,4) ved 37 °C på en 96-dypbrønnplate. Reaksjonsblandingen ble delt i to grupper, en ikke-P450- og P450-gruppe. NADPH ble bare tilsatt til reaksjonsblandingen i P450-gruppen. En alikvot av prøver av P450-gruppen ble samlet ved 0, 10, 30 og 60 min tidspunktet, der 0 min tidspunktet indikerer tiden når NADPH ble tilsatt til reaksjonsblandingen av P450-gruppen. En alikvot av prøver fra ikke-P450-gruppen ble samlet ved -10 og 65 min tidspunktet. Oppsamlede alikvoter ble ekstrahert med acetonitrilløsning inneholdende en indre standard. Det utfelte proteinet ble spunnet ned i en sentrifuge (2000 rpm, 15 min). Forbindelseskonsentrasjonen i supernatanten ble målt ved hjelp av LC/MS/MS-systemet. Halveringsverdien ble oppnådd ved å plote den naturlige logaritmen til toppområdeforholdet mellom forbindelser/intern standard versus tid. Skråningen av linjen av beste tilpasning gjennom punktutbytterne ga metabolismegraden (k). Dette ble omdannet til en halveringstidsverdi ved anvendelse av følgende ligning:

$$\text{Halveringstid} = \ln 2/k.$$

***In vivo*-effektivitetsanalyser**

[0497] P2X3- og P2X2/3-antagonister kunne testes i ulike dyremodeller av menneskelige sykdommer, inkludert modeller for nevropatisk, inflammatorisk og visceral smerte og modeller på blærefunksjon. P2X3-antagonister kunne administreres før eller etter induksjon av modellen avhengig av den spesifikke modellen og forbindelse-PK-karakteristika. Administreringsveien kunne omfatte intraperitoneal, (i.p.), subkutan (s.c.), oral (p.o.), intravenøs (i.v.), intratekal (i.t.) eller intraplantar vei. Endepunktene for disse undersøkelsene kunne omfatte mekanisk allodynia, termisk hyperalgesi, kald allodynia, reduserte formalin-induserte smerteresponser, redusert

vridning og sammentreknings eller endret blæremekanosensasjon som egnet for modellen som beskrevet nedenfor.

Formalinmodell:

5 **[0498]** Testforbindelsene ble administrert til forskjellige tider før intraplantar administrering av formalin. En fortynnet løsning av formalin (25-50 μ l av 1-2,5 % formaldehyd/saltløsning) ble administrert s.c. inn i den plantare overflaten av den venstre bakpoten under lett tvang. Umiddelbart etter injeksjonen ble dyrene plassert på en nettoppstilling på innsiden av et klart observasjonskammer stort nok til å tillate fri

10 bevegelse av dyrene i løpet av undersøkelsen. Oppførselen ble scoret ved anvendelse av manuell scoring eller automatisert scoring.

[0499] *Manuell scoring:* Ved hjelp av en "tre-kanalstimer" registrerer observatøren tiden (t i sekunder) av redusert vektbering (t_1), poteløft (t_2), og slikking/biting/risting (t_3). Resultatene ble vektet i henhold til metoden av Dubuisson and Dennis, Pain,

15 4:161-174, 1977, ved anvendelse av formelen $t_1+2t_2+3t_3/180$ der 180 s er evalueringstiden for hver hendelse. Atferd ble ervervet i vekslende 3 min intervaller som startet ved tid = 0 min (dvs. 0-3 min, 6-9 min osv.) og endte på 60 min.

[0500] *Automatisert scoring:* Et lite metallbånd som veide 0,5 g ble plassert på venstre pote. Formalin ble administrert og dyret ble plassert uhemmet på innsiden av

20 observasjonskammeret over et elektromagnetisk detektorsystem (Automated Nociception Analyzer, University of California, San Diego). Antallet poterykninger ble elektronisk registrert.

ATP- og $\alpha\beta$ -metylen ATP ($\alpha\beta$ meATP)-indusert inflammatorisk smerte:

25 **[0501]** Rottene ble administrert opptil 1 μ Mol $\alpha\beta$ meATP, ATP, adenosin eller PBS i et volum opptil 100 ml subkutant inn i den dorsale overflaten av bakpoten. Umiddelbart etter injeksjonen ble dyrene plassert på et stativ på innsiden av et klart observasjonskammer som var stort nok til å tillate fri bevegelse av dyrene. Varigheten av rykningen og slikkingen ble registrert over et 20 minutters intervall for å evaluere

30 nocifensiv oppførsel. Responsene ble målt ved anvendelse av enten de manuelle eller automatiserte metodene beskrevet ovenfor for formalintesten. Ytterligere atferdsmessig testing kunne omfatte vurdering av mekanisk allodynia og termal hyperalgesi. For testing ble forbindelsene administrert før agonistinjeksjon.

Fullstendig Freund's adjuvans modell (CFA):

35 **[0502]** Dyrene mottok en s.c.-injeksjon av 100 μ l fullstendig Freund's adjuvans inneholdende 100 μ g *Mycobacterium tuberculosis*-stamme H37Ra inn i den plantare overflaten av høyre bakpote ved isoflurananestesi. Hevelse og betennelse var synlig

innen 1 time etter administrering. Nociseptiv testing kunne begynne 24 timer etter CFA-administrering. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

Karragenindusert akutt smerte:

5 [0503] Dyr mottok en subkutan injeksjon av 100 µl 2 % karrageenan inn i den plantare overflaten av høyre bakpote under isoflurananestesi. Hevelse og betennelse ble synlig innen 1 time etter administrering. Nociseptiv testing kunne begynne 3-24 timer etter karragenadministrering (Hargreaves et al., Pain, 32:77-88, 1988). Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

10

Kronisk innsnevringsskademodell (CCI- eller Bennetts modell):

[0504] CCI-modellen ble utført i henhold til metoden beskrevet av Bennett and Xie, Pain, 33:87-107, 1988. Kort fortalt, under isoflurananestesi ble høyre isjiasnerve eksponert på et nivå midt på låret via stump disseksjon gjennom biceps femoris. Proksimalt for todelingen av isjiasnerven ble omtrent 7 mm av nerven frigjort fra adherent vev og 4 løse ligaturer på 4,0 krom tarm ble bundet rundt nerven. Mellomrom mellom ligaturene var tilnærmet 1 mm. Såret ble lukket i lag og huden lukket med stifter eller suturer som ikke var av silke. Uekte opererte dyr ble behandlet likt med unntak av at isjiasnerven ikke ble ligert. Nociseptiv testing kunne utføres 7-21 dager etter kirurgi. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

20

Spinalnervetranseksjon (SNT- eller Chung-modell):

[0505] Under pentobarbital anestesi (60 mg/kg, i.p.) ble rottene plassert i en utsatt stilling på en flat, steril overflate. Et midtlinjesnitt fra L4-S2 ble foretatt og de venstre paraspinale musklene ble separert fra spinusprosessene. De L5- og L6-spinale nervene ble tett ligert med en 4-0 silikonbehandlet silkesutur, i henhold til metoden beskrevet av Kim and Chung, Pain, 50:355-363, 1992. L4-spinalnerven ble nøye bevart for å unngå å bli skadet under kirurgi. Huden ble lukket med sårklips og dyrene ble returnert til sine hjembur. Rottene som utviste forlengede postoperative nevrologiske underskudd eller dårlig stell ble ekskludert fra forsøkene. Dyrene ble vurdert med hensyn til nociseptive responser før kirurgi (grunnlinje), deretter ved forskjellige tidspunkter etter administrering av testforbindelsene. Nociseptiv testing ble gjort i 7-21 dager etter kirurgi. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5-12 timer før testing.

30

Kjemoterapi-indusert smertefull nevropati:

[0506] Kjemoterapinevropati ble indusert ved i.p. administrering av 1 mg/kg taksol administrert en gang/dag på fire alternerende dager (total dose = 4 mg/kg) (Polomano et al. Pain, 94:293-304, 2001). Nociseptiv testing kunne utføres 9-30 dager etter start

av taksoladministreringen. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

Nociseptiv testing:

- 5 **[0507]** *Mekanisk allodynia*: Mekanisk allodyniatesting ble utført ved hjelp av opp-
ned-metoden til Dixon, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462,1980, modifisert
for mekaniske terskler av Chaplan et al., J. Neurosci. Methods 53:55-63, 1994. For å
vurdere taktil allodynia ble rottene plassert i klare plexiglassrom med et nettinggulv og
tillatt å venne seg til det i en periode på minst 15 minutter. Etter tilvenning ble en serie
10 av von Frey-monofilamenter presentert for plantar overflate av venstre (operert) fot til
hver rotte. Hver presentasjon varte i en periode på 4-8 sekunder eller inntil en
nociseptiv tilbaketrekningstilferd ble observert. Rykning, potetilbaketrekning eller
slikking av poten anses som nociceptive atferdsmessige responser. 50 %-tilbake-
trekningsterskelen ble beregnet ved hjelp av metoden beskrevet av Chaplan et al., J.
15 Neurosci. Methods 53:55-63, 1994
- [0508]** *Termal hyperalgesi*: Bakpotetilbaketrekningstilferd på en skadelig termisk
stimulans ble bestemt ved hjelp av et plantart testapparat (Ugo Basile) etterfulgt av
teknikken beskrevet av Hargreaves et al., Pain 32: 77-88, 1988. Strålevarmekilden ble
fokuseret på plantaroverflaten av den ipsilaterale poten og potetilbaketrekningstilferden
20 ble bestemt. En økt latens i potetilbaketrekningen viste reversering av hyperalgesi.
Mekanisk hyperalgesi: Potetrykkanalysen kan anvendes til å vurdere mekanisk
hyperalgesi. For denne analysen ble bakpotetilbaketrekningsterskler (PWT) på en
skadelig mekanisk stimulans bestemt ved hjelp av et analgesymeter (Ugo Basile) som
beskrevet i Stein et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 31:451-455, 1988.
- 25 **[0509]** *Mekanisk hyperalgesi*: Potetrykkanalysen kunne anvendes til å vurdere
mekanisk hyperalgesi. For denne analysen ble bakpotetilbaketrekningsterskler (PWT)
til en skadelig mekanisk stimulans bestemt ved anvendelse av et analgesymeter
(Ugo Basile) som beskrevet i Stein et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 31:451-455,
1988. Den maksimale vekten som kan anvendes på bakpoten var satt til 250 g og
30 endepunktet ble tatt som fullstendig tilbaketrekning av poten. PWT ble bestemt én
gang for hver rotte ved hvert tidspunkt og kun den berørte (ipsilaterale) poten ble testet.
- [0510]** *Kald allodynia*: For å måle kald allodynia ble en dråpe aceton påført på den
plantare overflaten av poten gjennom undersiden av gitteret som dyrene stod på ved
anvendelse av en 50 µl Hamilton-sprøyte. Prosessen ble utført 5 ganger med et 3 min
35 intervall mellom hver gang. Kraftig risting ble registrert som en positiv respons, og
tiden anvendt på risting ble registrert. Alternativt kunne kald allodynia bli testet ved
hjelp av kaldt-vannbadmetoden der dyrene ble plassert i et kaldt vannbad med vann i
en dybde på 1,5-2,0 cm og ved en temperatur på 3-4 grader Celsius og antall poteløft
ble tallet.

Kolo-rektal distensjon (CRD):

[0511] Før induksjon av modellen ble dyr fratatt mat, men fikk tilgang til vann ad libitum i 16 timer før induksjon av modellen. En 5 cm lateksballong ble festet til et barostatsystem som omfattet en strømningsmåler og trykkkontrollprogram av en rør- eller slangelengde. Under isoflurananestesi ble ballongen innsatt i den distale kolonen via anus i en avstand på 5 cm fra anus og tapet til haleroten. Etter anestesi ble dyret plassert uhemmet i et rent polypropylenbur og tillatt å akklimatisere seg i 30 minutter. Ballongen ble gradvis oppblåst fra 0-75 mmHg i 5 mm økninger hvert 30. sekund. Kolonreaksjonsterskelen ble definert som trykket som induserer den første abdominale sammentrekningen. Abdominal sammentrekning er indikasjon på visceral smerte som korrelerer med krøking, pukkelrygget stilling, slikking av nedre del av magen, gjentatte bølger av sammentrekning av den ipsilaterale skrå muskulaturen med innovervendning av det ipsilaterale bakbeinet, strekking, klemming av nedre del av magen mot gulvet (Wesselman, *Neurosci. Lett.*, 246:73-76, 1998). Alternativt kan elektrodene plasseres i den ytre skrå muskulaturen for eletromyografiske registreringer av abdominale sammentrekninger. I dette tilfellet ble EMG-aktivitet kvantifisert under kolonballonginflasjon. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

Eddiksyre Writhingtest:

[0512] En 0,6 % løsning av eddiksyre (10 ml/kg) ble administrert i.p. til rotter og antallet abdominale innsnevninger i løpet av 30 min ble tallet. Forbindelsene ble generelt administrert 0,5 til 12 timer før testing.

Blæreafferente nerveregistreringer:

[0513] For å bestemme den nøyaktige rollen til inhibering av P2X3- og P2X2/3-reseptorene i vannlatingssyklusresponsen ble testforbindelsene undersøkt for deres evne til å modulere afferent signalering fra urinblæren. Forbindelsene ble evaluert i urinblæren/bekkennerveforberedelse beskrevet av Vlaskovska et al., *J. Neuroscience*, 21:5670-7 2001, og Cockayne et al., *J. Physiol.* 567:621-39, 2005. Kort fortalt ble hele urinveien festet til de nedre ryggvirvlene og omkringliggende vev isolert *en bloc* og superfusert i et registreringskammer med oksygenert (5 % CO₂ og 95 % O₂) Krebs-løsning. Blæren ble kateterisert gjennom urinrøret for intraluminal infusjon. Et andre dobbelt lumenkateter ble satt inn i blæren for å måle intraluminalt trykk og for å drenere blæren. Etter at blæren ble fremstilt ble bekkennerven som avslutter ryggvirvlene dissekert og impalert med en sugeglas-elektrode. Nerveaktivitet ble målt ved hjelp av standard elektrofysiologiske metoder. Etter en 60 min stabiliseringsperiode ble gjentatte rampedistensjoner utført inntil den afferente responsen ble stabilisert. Denne stabiliserte afferente responsen ble anvendt for å sammenligne mekanosensitiviteten til blæreafferenter mellom ulike behandlingsgrupper.

Isovolumetrisk blæresammentrekningsanalyse:

[0514] Sprague-Dawley-hunnrotter ble bedøvet, trakeotomisert og kanylert i halspulsåren og femoralvenen. Urinblæren ble tilgjengelig via et abdominal snitt og urinlederne ligatisert og transektert. For væskeinfusjon og trykkmålinger ble

5 urinblæren kanylert.

[0515] Etter kirurgi ble blæren fylt med saltløsning før stabile voluminduserte blæresammentrekningsfrekvenser ble fremkalt. Når stabile terskelvolumer og sammen-

trekningsfrekvenser ble oppnådd, ble dyret dosert med forbindelsen og sammentrekningsfrekvensen ble målt.

Påfyll- og blærekatarrmodeller av blærefunksjon:

[0516] Dyrene ble bedøvet og transuretralt lukket cystometri ble utført som beskrevet tidligere (Dmitrieva et al., Neuroscience 78:449-59, 1997; Cockayne et al., Nature 407:1011-5, 2000). Blæren ble kateterisert transuretralt med et PE-10-polypropylen-

15 kateter. Hvert cystometrogram bestod i langsom oppfylling av blæren med normal saltløsning via det transuretrale kateteret og deretter registrering av trykket forbundet med fylling via en trykktransduktor. Sammentrekningene som er større enn en forutbestemt terskelverdi ble tolket som vannlatningssammentrekningsfrekvenser. For hvert cystometrogram ble volumet hvorved aktive sammentrekningsfrekvenser skjedd

20 (vannlatningsterskel) og antallet sammentrekningsfrekvenser per cystometrogram registrert. Effektene av forbindelsene ble deretter bestemt.

[0517] Cystometrogrammer kan også erholdes i dyrecystittmodeller hvorved blærer irriteres ved injeksjon av syklofosamid (150 mg/kg, i.p.) 24 timer før cystometri eller ved infusjon av opptil 1 % eddiksyre i løpet av cystometrien.

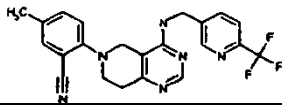
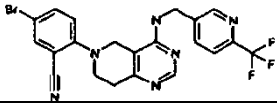
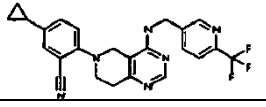
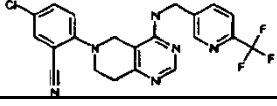
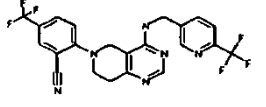
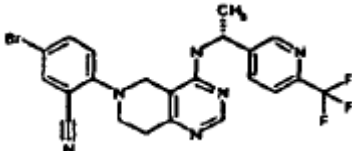
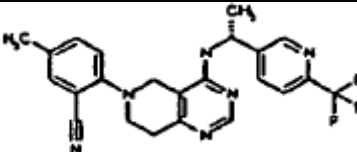
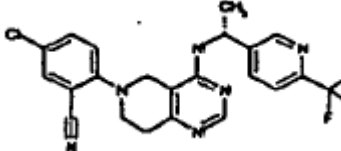
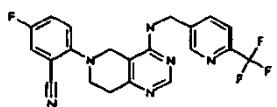
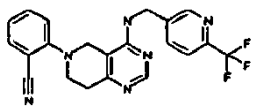
[0518] De syntetiske og biologiske eksemplene som er beskrevet i denne søknaden er ment å illustrere forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger og metoder tilveiebrakt heri og skal ikke på noen som helst måte anses som begrensende for omfanget av disse. I eksemplene er alle temperaturene i grader Celsius (med mindre annet er angitt). Forbindelsene som kunne fremstilles i samsvar med metodene

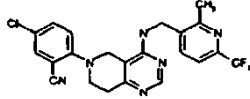
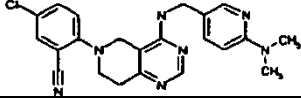
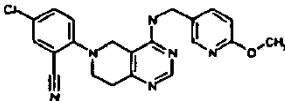
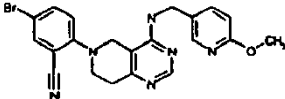
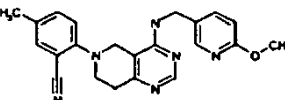
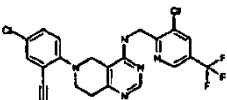
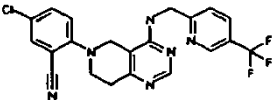
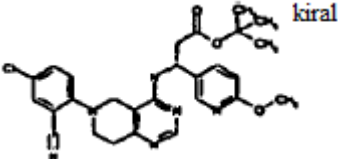
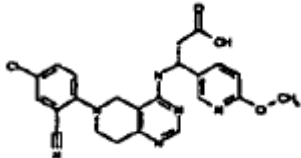
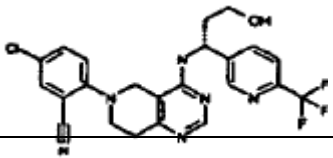
30 tilveiebrakt heri sammen med deres biologiske aktivitetsdata er presentert i den følgende tabellen. Syntesene av disse representative forbindelsene ble utført i samsvar med metodene angitt ovenfor.

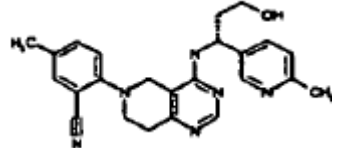
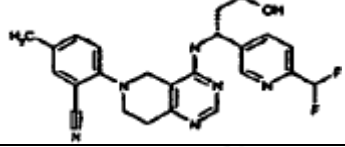
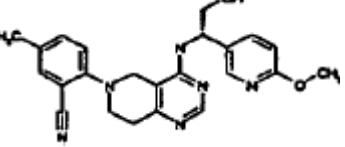
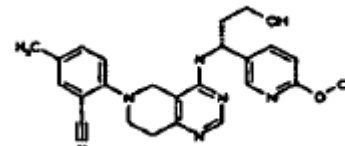
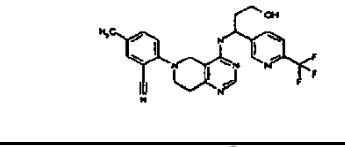
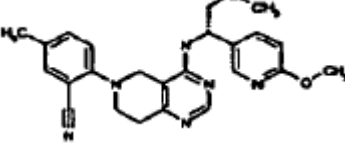
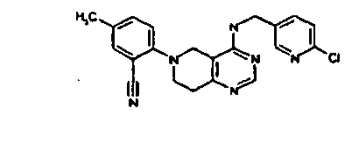
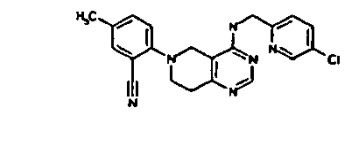
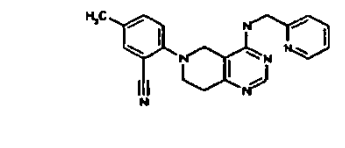
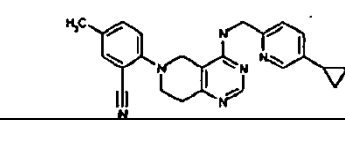
Eksempelforbindelser tilveiebrakt heri

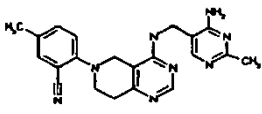
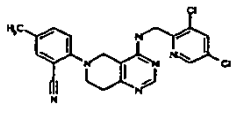
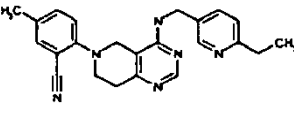
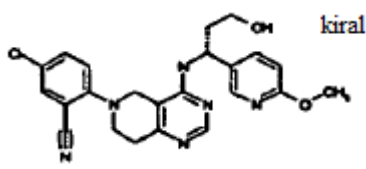
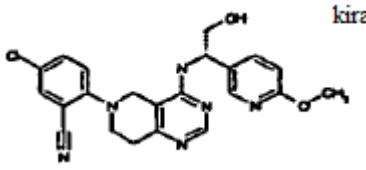
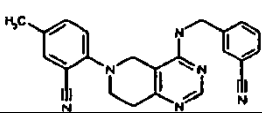
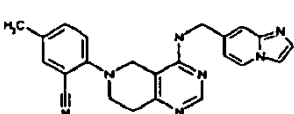
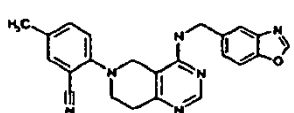
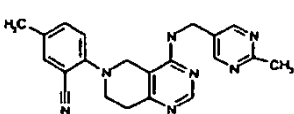
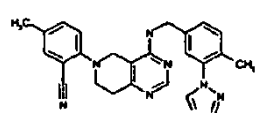
[0519] De følgende forbindelsene kan fremstilles ifølge de syntetiske metodene beskrevet heri. En kalsiumopptaksanalyse ble utført som beskrevet ovenfor og resultatene er vist i tabell 1 hvori aktiviteten til hver forbindelse er uttrykt i tabell 1 som følger:

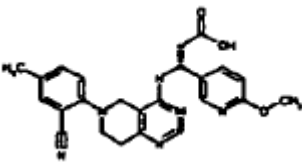
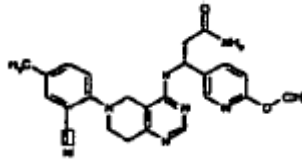
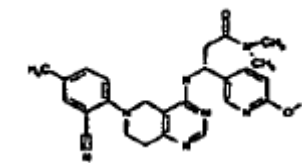
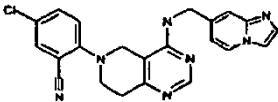
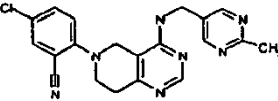
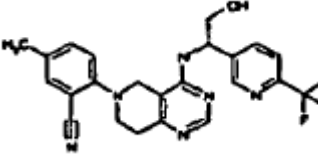
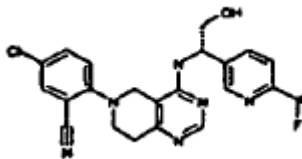
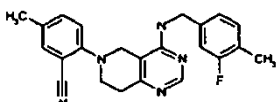
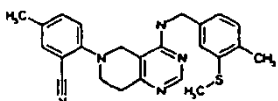
TABELL 1: 2-cyanofenylfuserte heterosykliske eksemplforbindelser

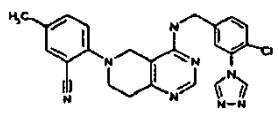
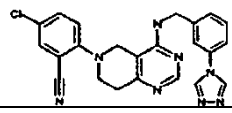
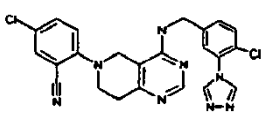
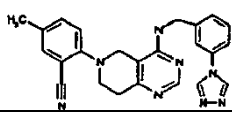
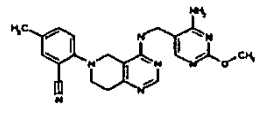
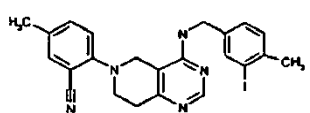
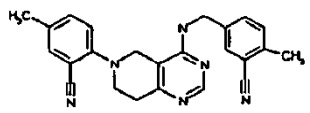
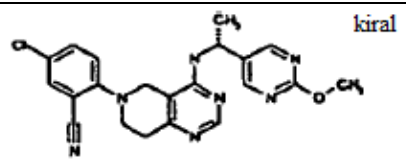
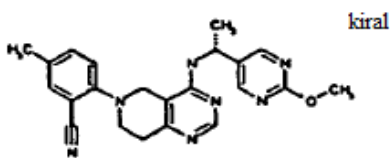
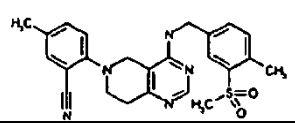
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
1		424,43	425,2	19	92
2		489,3	491,1	80	
3		450,47	451	870	
4		444,85	444,7	37	842
5		478,4	479,3	1840	
6		503,32	505	42	455
7		438,45	439,2	22	42
8		458,87	459,1	25	383
9		428,39	429,6	85	11432
10		410,4	411,2	63	1814

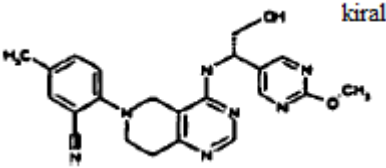
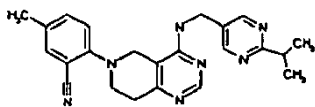
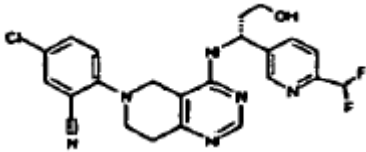
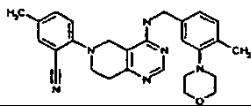
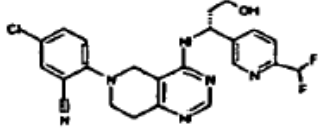
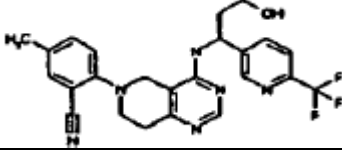
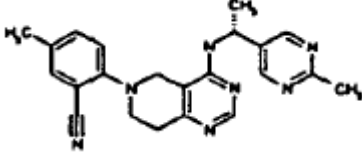
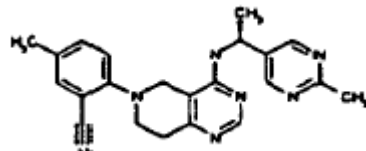
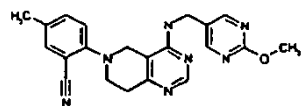
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
11		458,87	459	187	>10000
12		419,92	420,5	628	1190
13		406,88	407,1	59	169
14		451,33	453,1	78	325
15		386,46	387,4	9	27
16		479,29	481,1	91	1128
17		444,85	445,3	118	4886
18		521,02	521,4	>10000	>10000
19		464,91		1379	>10000
20		488,9	489,2	90	903

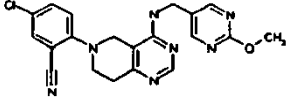
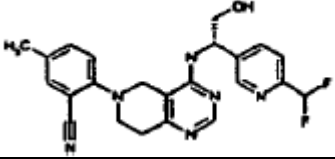
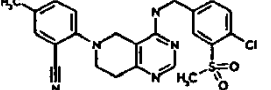
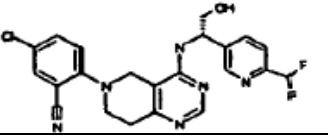
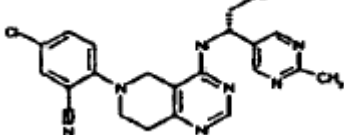
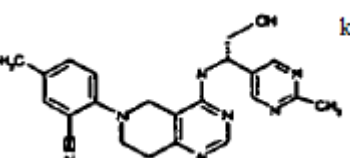
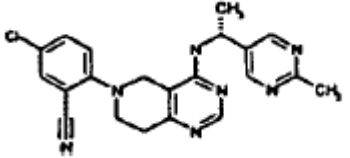
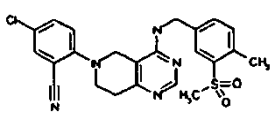
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
21	 kiral	414,51	415,5	12	31
22	 kiral	450,49	451,2	13	43
23	 kiral	416,48	417,5	6	28
24	 kiral	430,51	431,3	14	20
25		468,48	469,4	55	136
26	 kiral	430,51	431,2	43	397
27		390,88	391,4	11	25
28		390,88	391,4	29	152
29		356,43	357,3	196	1674
30		396,5	397,3	236	377

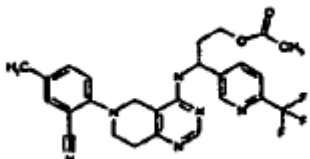
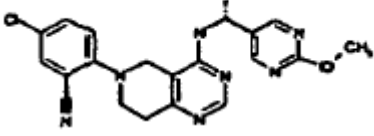
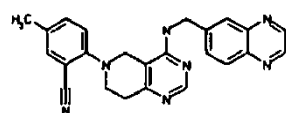
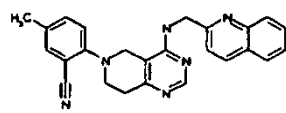
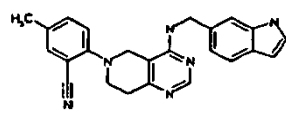
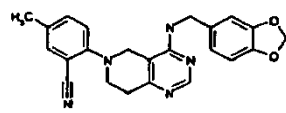
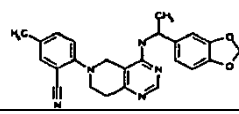
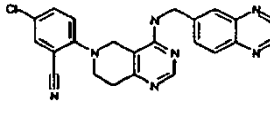
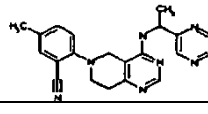
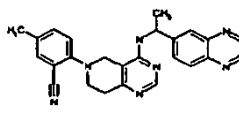
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
31		386,46	387,5	16	92
32		425,32	425,3	41	50
33		384,48	385,3	38	127
34		450,93	451,3	33	105
35		436,9	437,4	23	200
36		380,45	381,3	183	1093
37		395,47	396,4	18	33
38		396,45	397,4	15	45
39		371,45	372,2	12	82
40		436,52	437,4	21	92

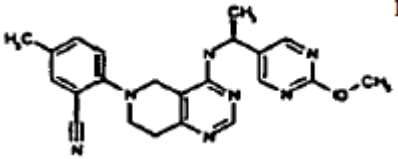
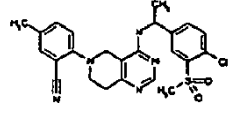
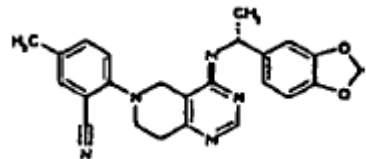
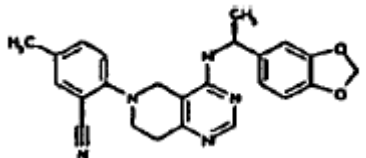
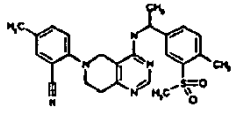
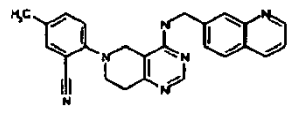
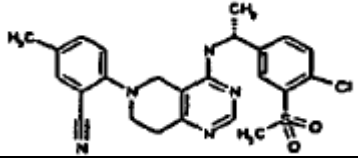
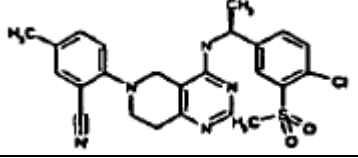
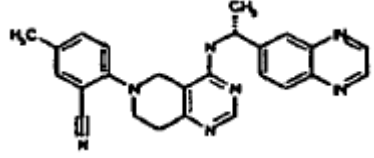
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
41	 kiral	444,49		207	1676
42	 kiral	443,51	444,4	26	174
43	 kiral	471,56	472,5	302	2211
44		415,89	416,4	122	753
45		391,86	392,4	28	246
46	 kiral	454,45	455,2	21	71
47	 kiral	474,87	475,4	54	671
48		387,46	388,1	89	124
49		415,56	416,3	474	925

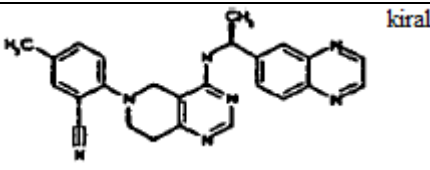
ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
50		456,94	457,1	31	63
51		442,91	443,5	284	1015
52		477,36	476,8	41	286
53		422,49	423,4	65	324
54		402,46	403	32	62
55		495,36	496,4	512	1296
56		394,48	395	63	82
57		421,89	422,4	34	1724
58		401,47	402	10	164
59		447,56	448,6	16	55

ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
60	 kiral	417,47	418,4	14	130
61		399,5	400,4	101	1346
62	 kiral	470,91	471,3	32	273
63		454,58	455,4	96	1121
64	 kiral	468,48	469,4	23	59
65	 kiral	468,48	469,3	806	5419
66	 kiral	385,47	386,1	14	30
67	 kiral	385,47	385,9	486	3797
68		387,44	388,3	13	42

ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
69		407,86	407,8	42	224
70		436,46	437,3	7	33
71		467,98	468,4	37	120
72		456,88	457,2	16	404
73		421,89	422,5	15	225
74		401,47	402,3	7	61
75		405,89	406,3	15	180
76		467,98	468,4	40	241
77		510,52	511,2	130	536

ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
	 kiral				
78	 kiral	437,89	438,2	42	854
79		407,48	408,2	34	67
80		406,49	407,3	156	263
81		394,48	395,3	423	2163
82		399,45	400,3	56	310
83		413,48	413,9	54	125
84		427,9	428,2	125	478
85		371,45	372,2	37	663
86		421,51	421,9	75	276

ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
87	 kiral	401,47	401,8	481	5363
88		482,01	482,2	36	19
89	 kiral	413,48	414,4	15	19
90	 kiral	413,48	414,4	2206	7074
91		461,59	462,3	23	45
92		406,49	407,3	20	24
93	 kiral	482,01	482,3	17	12
94	 kiral	482,01	482,3	430	4546
95	 kiral	421,51	422,5	15	45

ID	STRUKTUR	MW	MS (obs.)	P2X3 IC ₅₀ (nM)	P2X2/3 IC ₅₀ (nM)
96		421,51	422,5	570	>10000

Farmakokinetisk evaluering av forbindelsene etter intravenøs og oral administrering i rotter.

[0520] Sprague-Dawley-hannrotter ble akklimatisert i minst 24 timer før start av forsøket. Under akklimatiseringsperioden mottok alle dyrene mat og vann *ad libitum*. Imidlertid ble mat, men ikke vann fjernet fra dyrenes bur minst 12 timer før start av forsøket. Under de første 3 timene av forsøket mottok dyrene bare vann *ad libitum*. Minst tre dyr hver ble testet med hensyn til intravenøs og oral dose. For intravenøs formulering ble forbindelsene løst (0,25 til 1 mg/ml) i en blanding av 3 % dimetyl-sulfoksid, 40 % PEG 400 og rest-prosentandelen på 40 % Captisol i vann (vekt/volum). Dyrene ble veid før dosering. Den bestemte kroppsvekten ble anvendt til å beregne dosevolumet for hvert dyr.

$$\text{Dosevolum (ml/kg)} = 1 \text{ mg/kg/formuleringskonsentrasjon (mg/ml)}$$

15

[0521] I tilfellene der formuleringskonsentrasjonene var mindre enn 0,5 mg/ml var dosevolumet omtrent 2 ml/kg.

[0522] For oral formulering ble forbindelsene ifølge oppfinnelsen suspendert (0,5 til 0,75 mg/ml) i en blanding av 5 % til 10 % Tween 80 i vann (volum/volum) og 95 % av 0,5 % metylcellulose i vann (vekt/volum). PO-rottene ble typisk dosert via oral sonde etter samme dosevolum som formel IV for å oppnå et dosenivå på 1-5 mg/kg. For IV-dosering ble blodprøver samlet (ved hjelp av en pre-heparinisert sprøyte) via halsvenekateteret ved 2, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 og 1440 minutter etter dosering. For PO-dosering ble blodprøvene samlet (ved hjelp av en pre-heparinisert sprøyte) via halsvenekateteret før dosering og ved 5, 15, 30, 60, 120, 180, 300, 480 og 1440 minutter etter dosering. Omtrent 250 µl blod ble oppnådd ved hvert tidspunkt fra dyret. Like volum på 0,9 % normal saltløsning ble erstattet for å forebygge dehydrering. Hele blodprøver ble opprettholdt på is inntil sentrifugering. Blodprøvene ble deretter sentrifugert ved 14 000 opm i 10 minutter ved 4 °C og det øvre plasmalaget ble overført til en ren flaske og lagret ved -80 °C. De resulterende plasmaprøvene ble deretter analysert ved væskechromatografi-tandemmasse-spektrometri. Etter målingen av plasmaprøver og doseløsningene ble plasma-

30

konsentrasjonstidskurver plottet. Plasmaeksponeringen ble beregnet som området under konsentrasjonstidskurven ekstrapolert mot uendelig tid (AUC_{inf}). AUC_{inf-en} var gjennomsnitte og den orale biotilgjengeligheten (% F) for individuelle dyr ble beregnet som:

5

$$AUC_{inf}(PO)/AUC_{inf}(IV),$$

normalisert til sine respektive dosenivåer.

10 **[0523]** % F kunne rapporteres som gjennomsnittlig % F til alle dyr dosert oralt med forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved det angitte nivået.

Plasmaproteinbinding

15 **[0524]** Plasmaproteinbindingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble målt i henholdsvis human- og rotteplasma. En bruksløsning av testforbindelsen ble fremstilt i 1 mg/ml i DMSO-løsningen. Bruksløsningen ble tilsatt i det blanke plasmaet for å få en endelig forbindelseskonsentrasjon på 1 µg/ml for testing. Ekvilibriumdialyse (likevektsdialyserer -96TM MWCO 5K Daltons, Harvard Apparatus)-metoden ble anvendt for testingsformål.

20 **[0525]** Den forbindelsestilførte plasmaen (ved 1 µg/ml) og fosfatbuffer (0,1 M, pH 7,4), 200 µl hver ble henholdsvis tilsatt til de motsatte sidene av membranen i en 96-brønns likevektdialysemaskin. Dialyseplaten ble dekket og inkubert over natten (16 timer) ved 37 °C i 8-platerotorinkubatoren (Big Shot III 8-plate rotor, Harvard Apparatus). Alikvoter (100 µl) ble tatt fra henholdsvis plasma- og bufferrommene. Matrikseffektene ble eliminert ved å tilsette det samme volumet av det 25 blanke plasmaet til prøvene fra bufferrommene og tilsetning av samme volum av fosfatbuffer i prøvene fra plasmarommene. Prøvene ble ekstrahert ved anvendelse av den vanlige (3:1) proteinpresipiteringsekstraksjonsprosedyren (acetonitril med indre standard). Supernatantene ble tatt for LC/MS/MS-analyse. Prosentandelen av plasma-proteinbinding ble beregnet ved anvendelse av følgende metode:

30

$$\% \text{ fritt} = [\text{fritt medikament}/\text{totalt medikament}] * 100 = [(\text{toppområde})_{\text{buffer}}/(\text{toppområde})_{\text{plasma}}] * 100$$

$$\% \text{ bundet} = 100 - \% \text{ fritt}$$

35 **[0526]** Fra den foregående beskrivelsen vil forskjellige modifikasjoner og endringer i sammensetningene og metodene tilveiebrakt heri være tydelige for fagfolk innen teknikken. Alle slike modifikasjoner som kommer innenfor omfanget av de vedlagte kravene er ment å være innbefattet deri.

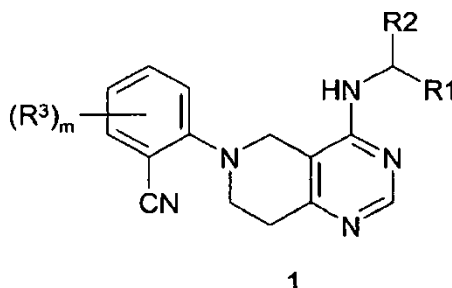
[0527] Minst noen av de kjemiske navnene på forbindelsene ifølge oppfinnelsen som tilveiebrakt og fremsatt i denne søknaden kan ha blitt generert på et automatisk

grunnlag ved anvendelse av en kommersielt tilgjengelig kjemisk navngitt programvare, og har ikke blitt uavhengig verifisert. Representative programmer som utfører denne funksjonen inkluderer Lexichem-navngivingverktøyet, som selges av Open Eye Software, Inc. og the Autonom Software tool, som selges av MDL, Inc. I det tilfellet 5 der det angitte kjemiske navnet og den angitte strukturen avviker, vil den avbildede strukturen være kontroll.

[0528] Kjemiske strukturer vist heri ble fremstilt ved anvendelse av ISIS[®]/DRAW. Enhver åpen valens som vises på et karbon-, oksygen- eller nitrogenatom i strukturene heri angir nærværet av et hydrogenatom. Der et kiralt senter eksisterer i en struktur, 10 men ingen spesifikk stereokjemi er vist i det kirale senteret, er begge enantiomerene forbundet med den kirale strukturen omfattet av strukturen.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse i henhold til formel 1:



5

hvor

R¹ er sykloalkyl, sykloheteroalkyl, aryl eller heteroaryl substituert eller substituert med én eller flere R⁴-grupper; eller

når R¹ er substituert og valgt fra kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin,

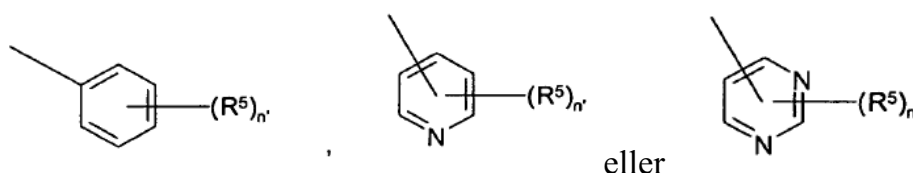
10 metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl, da er R¹ substituert

med Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO₂Me,

CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃,

OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl; eller

15 når R¹ er



da er senket n' valgt fra 1-5, og hver R⁵ er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen,

substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller

20 usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert alkylamino, substituert eller

usubstituert alkytio, substituert eller usubstituert alkoksy, aryloksy, alkoksykarbonyl,

substituert alkoksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkylarylamino,

arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, sulfo,

substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfanyl, substituert sulfanyl, azido,

25 substituert eller usubstituert karbamoyl, karboksyl, cyano, substituert eller usubstituert

sykloalkyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkyl, substituert eller usubstituert

dialkylamino, halo, heteroaryloksy, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert

eller usubstituert heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol;

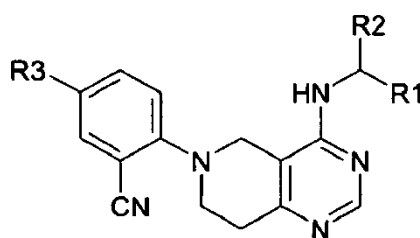
R² er H, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl eller sykloalkyl;

30 hver R³ og R⁴ er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av H, alkyl, acyl,

acylamino, alkylamino, alkytio, alkoksy, alkoksykarbonyl, alkylarylamino,

arylkalkyloksy, amino, aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfinyl, substituert sulfanyl, azido, karbamoyl, karboksyl, cyano, sykloalkyl, sykloheteroalkyl, dialkylamino, halo, heteroaryloksy, heteroaryl, heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol, m er 1, 2, 3 eller 4; eller R³ er substituert alkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer eller isotopisk variant derav.

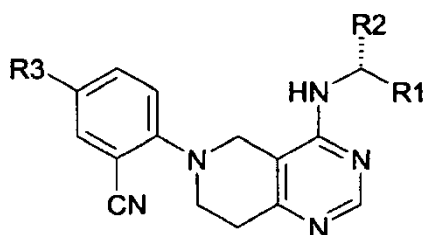
2. Forbindelse i henhold til formel 2:



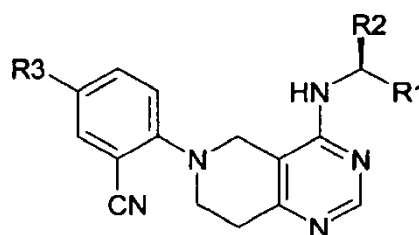
2

hvor R¹, R² og R⁴, R⁵ er som i krav 1; og R³ er halo, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl eller sykloalkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer eller isotopisk variant derav.

3. Enantiomerisk ren forbindelse ifølge krav 2 i henhold til formel 3a eller 3b:



3a



3b

hvor R¹, R² og R⁴, R⁵ er som i krav 1; og R³ er halo, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl eller sykloalkyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, tautomer eller isotopisk variant derav.

4. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R¹ er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl.

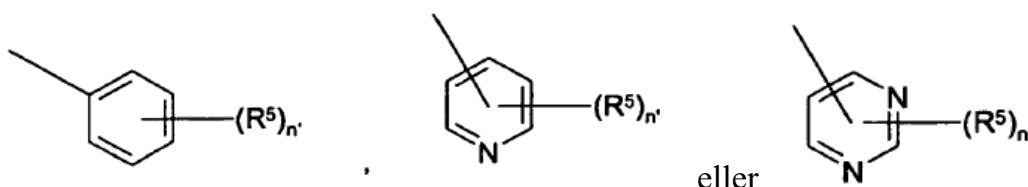
5. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R¹ er substituert eller usubstituert bisykloaryl, bisykloalkyl eller bisykloheteroaryl.

6. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor R¹ er usubstituert fenyl, pyridyl eller pyrimidinyl.

7. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori R^1 er valgt fra usubstituert kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl.

8. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori R^1 er valgt fra kinolinyl, isokinolinyl, kinoksalin, metylendioksyfenyl, imidazopyridyl, benzoksazolyl og indolyl, substituert med Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl.

9. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori R^1 er



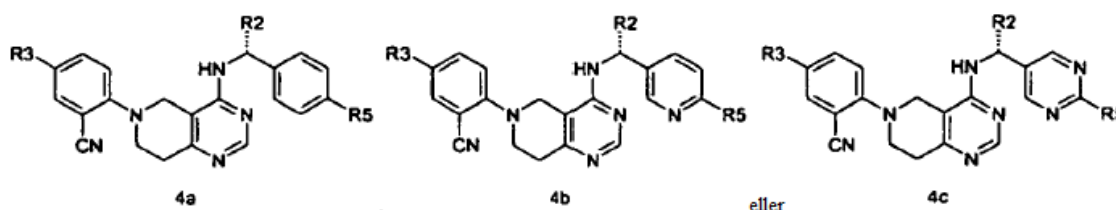
og hvori senket n' er valgt fra 1-5, og hver R^5 er uavhengig av hverandre valgt fra hydrogen, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert alkylamino, substituert eller usubstituert alkyltio, substituert eller usubstituert alkoksy, araloksy, alkoksykarbonyl, substituert alkoksykarbonyl, substituert eller usubstituert alkylarylamino, arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, sulfo, substituert sulfo, substituert sulfonyl, substituert sulfinyl, substituert sulfanyl, azido, substituert eller usubstituert karbamoyl, karboksyl, cyano, substituert eller usubstituert sykloalkyl, substituert eller usubstituert sykloheteroalkyl, substituert eller usubstituert dialkylamino, halo, heteroaryloksy, substituert eller usubstituert heteroaryl, substituert eller usubstituert heteroalkyl, hydroksy, nitro og tiol.

10. Forbindelse i henhold til krav 9, hvori senket n' er 1, 2 eller 3.

11. Forbindelse i henhold til krav 9, hvori senket n' er 1 eller 2.

12. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 9-11, hvori hver R^5 er uavhengig av hverandre valgt fra H, Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, Br, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CPh, CO₂Me, CH₂-N-morfolino, CH₂-N-(4-Me-piperidino), NH₂, CONH₂, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, t-Bu, SMe, CH=CH-CO₂H, SOMe, SO₂Me, SO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃Me, syklopropyl, triazolyl, morfolinyl og pyridyl.

13. Forbindelse i henhold til krav 1, hvori forbindelsen er i henhold til formel 4a, 4b eller 4c:



og hvori R^2 er som i krav 1; R^3 er som i krav 2; og R^5 er som angitt i krav 9.

5

14. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 9-13, hvori hver R^5 er uavhengig av hverandre valgt fra H, Me, Et, Pr, iso-Pr, Ph, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, OPh, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, t-Bu, SO_2Me , SO_2CF_3 og SO_3Me .

10 15. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 9-13, hvori R^5 er H, Cl, F, Me, CF_3 eller OMe.

16. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori R^2 er valgt fra H, Me, Et, n-Pr, t-Bu, CF_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2CH_2OAc , $CH_2(CH_2)_2OH$,
 15 CH_2CH_2NHMe , CH_2NMe_2 , $CH_2CH_2NMe_2$, CH_2CONH_2 , CH_2CONMe_2 , CH_2COOH , CH_2CH_2COOH , $CH_2(CH_2)_2COOH$, CH_2OMe og CH_2CH_2OMe .

17. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori R^2 er valgt fra $CH_2NR^2'R^{2''}$, $CH_2CH_2NR^2'R^{2''}$ og $CH_2CH_2CH_2NR^2'R^{2''}$; og hvori $R^{2'}$ og $R^{2''}$ kan
 20 kobles sammen for å danne en heterosyklisk ring.

18. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori R^2 er valgt fra syklopropyl, syklobutyl eller sykloheksyl.

25 19. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori R^2 er Me.

20. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-15, hvori R^2 er CH_2OH eller CH_2CH_2OH .

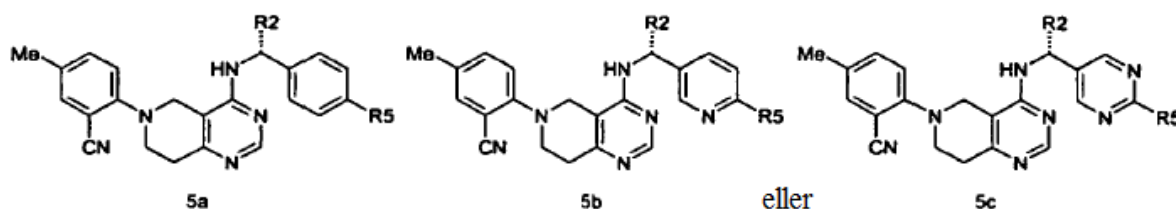
30 21. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori R^3 er substituert eller usubstituert alkyl.

22. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori R^3 er Me eller CF_3 .

23. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori R^3 er halo.

24. Forbindelse i henhold til et hvilket som helst av kravene 1-20, hvori R^3 er Cl.

5 25. Forbindelse i henhold til krav 1, hvori forbindelsen er i henhold til formel 5a, 5b eller 5c:



og hvori R^2 er som i krav 1; og R^5 er som i krav 9.

10 26. Forbindelse i henhold til krav 25, hvori R^2 er H, Me, Et, CH_2OH eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

27. Forbindelse i henhold til krav 25, hvori R^5 er H, Cl, F, Me, CF_3 eller OMe.

15 28. Forbindelse i henhold til krav 1, valgt fra gruppen bestående av:
 5-metyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 5-brom-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 20 5-syklopropyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 5-klor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 5-trifluormetyl-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 25 5-brom-2-{4-[(R)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 5-metyl-2-{4-[(R)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 30 5-klor-2-{4-[(R)-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etyl-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
 5-fluor-2-{4-[(6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

- 2- $\{4-[(6\text{-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 5-klor-2- $\{4-[(2\text{-metyl-6-trifluormetyl-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 5-klor-2- $\{4-[(6\text{-dimetylamino-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 5-klor-2- $\{4-[(6\text{-metoksy-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 5-brom-2- $\{4-[(6\text{-metoksy-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 2- $\{4-[(6\text{-metoksy-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 5-klor-2- $\{4-[(3\text{-klor-5-trifluormetyl-pyridin-2-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 5-klor-2- $\{4-[(5\text{-trifluormetyl-pyridin-2-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 (*R*)-3-[6-(4-klor-2-cyano-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre tert-butylester;
 (*R*)-3-[6-(4-klor-2-cyano-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre;
 5-klor-2- $\{4-[(R)\text{-3-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;
 2- $\{4-[(R)\text{-3-hydroksy-1-(6-metyl-pyridin-3-yl)-propylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(R)\text{-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-3-hydroksy-propylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(S)\text{-2-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(R)\text{-3-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(S)\text{-2-metoksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(6\text{-klor-pyridin-3-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;
 2- $\{4-[(5\text{-klor-pyridin-2-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

- 5-metyl-2-{4-[(pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-{4-[(5-syklopropyl-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5 2-{4-[(4-amino-2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(3,5-diklor-pyridin-2-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(6-etyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-
- 10 5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*R*)-3-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 15 2-[4-(3-cyano-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metylbenzonitril;
- 2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(benzooksazol-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-
- 20 5-metyl-benzonitril;
- 5-metyl-2-{4-[(2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-[1,2,4]triazol-1-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 25 (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionsyre;
- (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3d]pyrimidin-4-ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-propionamid;
- (*R*)-3-[6-(2-cyano-4-metyl-fenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-
- 30 ylamino]-3-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-*N,N*-dimetyl-propionamid;
- 5-klor-2-{4-[(imidazo[1,2-a]pyridin-7-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(2-metyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 35 2-{4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*S*)-2-hydroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

- 2-[4-(3-fluor-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-metylsulfanyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 5 2-[4-(4-klor-3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-[4-(3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 5-klor-2-[4-(4-klor-3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 10 5-metyl-2-[4-(3-[1,2,4]triazol-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 2-{4-[(4-amino-2-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 15 2-[4-(3-jod-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metylbenzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 2-{4-[(*R*)-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 20 2-[4-(3-metansulfonyl-4-metyl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*S*)-2-hidroksy-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 25 2-{4-[(2-isopropyl-pyrimidin-5-ylmetyl)-amino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 5-klor-2-{4-[(*R*)-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-3-hidroksy-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-metyl-2-[4-(4-metyl-3-morfolin-4-yl-benzylamino)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-benzonitril;
- 30 2-{4-[(*R*)-3-hidroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 2-{4-[(*S*)-3-hidroksy-1-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-5-metyl-benzonitril;
- 35 5-metyl-2-{4-[(*R*)-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;
- 5-metyl-2-{4-[(*S*)-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-benzonitril;

2- $\{4-[(2\text{-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

5-klor-2- $\{4-[(2\text{-metoksy-pyrimidin-5-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

5 2- $\{4-[(S)\text{-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-2-hidroksy-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

2- $\{4-(4\text{-klor-3-metansulfonyl-benzylamino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

10 5-klor-2- $\{4-[(S)\text{-1-(6-difluormetyl-pyridin-3-yl)-2-hidroksy-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

5-klor-2- $\{4-[(S)\text{-2-hidroksy-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

2- $\{4-[(S)\text{-2-hidroksy-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

15 5-klor-2- $\{4-[(R)\text{-1-(2-metyl-pyrimidin-5-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

5-klor-2- $\{4-(3\text{-metansulfonyl-4-metyl-benzylamino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

20 Eddiksyre (*R*)-3- $\{6-(2\text{-cyano-4-metyl-fenyl})-5,6,7,8\text{-tetrahydro-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-4-ylamino $\}$ -3-(6-trifluormetyl-pyridin-3-yl)-propylester;

5-klor-2- $\{4-[(S)\text{-2-hidroksy-1-(2-metoksy-pyrimidin-5-yl)-etylamino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

5-metyl-2- $\{4-[(\text{kinoksalin-6-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

25 5-metyl-2- $\{4-[(\text{kinolin-2-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

2- $\{4-[(1\text{H-indol-6-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metylbenzonitril;

30 2- $\{4-[(\text{benzo}[1,3]\text{dioksol-5-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

2- $\{4-(1\text{-benzo}[1,3]\text{dioksol-5-yl-etylamino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -5-metyl-benzonitril;

5-klor-2- $\{4-[(\text{kinoksalin-6-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

35 5-metyl-2- $\{4-(1\text{-pyrazin-2-yl-etylamino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

5-metyl-2- $\{4-(1\text{-kinoksalin-6-yl-etylamino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d}]$ pyrimidin-6-yl $\}$ -benzonitril;

2- $\{4-[(S)-1-(2\text{-metoksy-pyrimidin-5-yl})\text{-etyl-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

2- $\{4-[1-(4\text{-klor-3-metansulfonyl-fenyl})\text{-etyl-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

5 2- $[4-((R)-1\text{-benzo}[1,3]\text{dioksol-5-yl-etyl-amino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}]$ -5-metyl-benzonitril;

2- $[4-((S)-1\text{-benzo}[1,3]\text{dioksol-5-yl-etyl-amino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}]$ -5-metyl-benzonitril;

10 2- $\{4-[1-(3\text{-metansulfonyl-4-metyl-fenyl})\text{-etyl-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

5-metyl-2- $\{4-[(\text{kinolin-7-ylmetyl})\text{-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -benzonitril;

2- $\{4-[(R)-1-(4\text{-klor-3-metansulfonyl-fenyl})\text{-etyl-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

15 2- $\{4-[(S)-1-(4\text{-klor-3-metansulfonyl-fenyl})\text{-etyl-amino}]-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}\}$ -5-metyl-benzonitril;

5-metyl-2- $[4-((R)-1\text{-kinoksalin-6-yl-etyl-amino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}]$ -benzonitril; og

20 5-metyl-2- $[4-((S)-1\text{-kinoksalin-6-yl-etyl-amino})-7,8\text{-dihydro-5H-pyrido}[4,3\text{-d]pyrimidin-6-yl}]$ -benzonitril;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, stereoisomer, tautomer eller isotopisk variant derav.

29. Farmasøytisk sammensetning omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og
25 en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-28.

30. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-28, for anvendelse som et farmasøytisk middel.

30

31. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-28, for anvendelse i en metode for behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand valgt fra: smerte inkludert akutt, inflammatorisk og nevropatisk smerte, kronisk smerte, dental smerte og hodepine inkludert migrene, klasehodepine og spenningshodepine, Parkinsons sykdom og multippel sklerose, sykdommer og forstyrrelser som er medierte av, eller resulterer i
35 nevroinflammasjon, traumatisk hjerneskade og encefalitt; sentralt medierte nevropsykiatriske sykdommer og forstyrrelser, depresjonsmani, bipolar sykdom, angst, schizofreni, spiseforstyrrelser, søvnforstyrrelser og kognisjonsforstyrrelser, prostata, blære- og tarmdysfunksjon, urininkontinens, urinretensjon, rektal overfølsomhet, fekal

inkontinens, benign prostatahyperplasi og inflammatorisk tarmsykdom; respiratoriske og luftveissykdommer og -forstyrrelser, allergisk rhinitt, astma og reaktiv luftveissykdom og kronisk obstruktiv pulmonær sykdom; sykdommer og forstyrrelser som er mediert av eller resulterer i inflammasjon, artritt, revmatoid artritt og

5 osteoartritt, myokardialt infarkt, forskjellige autoimmune sykdommer og forstyrrelser, uveitt og aterosklerose; kløe/pruritus, psoriasis; overvekt; lipidforstyrrelser; kreft; blodtrykk; ryggmargsskadetilstander som følge av eller relatert til immundysfunksjon; og nyreforstyrrelser.

10 32. Forbindelsen for anvendelse i en metode i henhold til krav 31, hvori smerten er visceral smerte.

33. Forbindelsen for anvendelse i en metode i henhold til krav 32, hvori den viscerale smerten er forbundet med gastroøsofag reflukssykdom, irritabelt

15 tarmsyndrom, inflammatorisk tarmsykdom, pankreatitt, gynekologiske eller urologiske forstyrrelser.