



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2215092 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

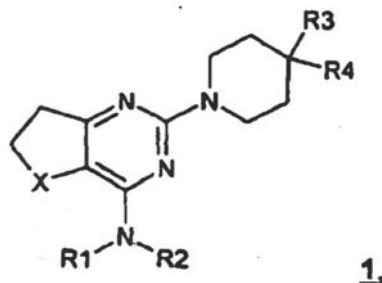
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.06.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.01.25
(86)	Europeisk søknadsnr	08839793.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.10.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.11
(30)	Prioritet	2007.10.19 EP 07118901
(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
	Utpekte samarbeidende stater	BA RS
(60)	Utskilt	11174754.9 / 2 380 891
(73)	Innehaver	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(72)	Oppfinner	POUZET, Pascale, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland ANDERSKEWITZ, Ralf, BoehringerIngelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland DOLLINGER, Horst, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland FIEGEN, Dennis, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland FOX, Thomas, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland GOEGGEL, Rolf, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland HOENKE, Christoph, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland MARTYRES, Domnic, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland NICKOLAUS, Peter, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland KLINDER, Klaus, Boehringer Ingelheim GmbHCD PatentsBinger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tyskland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Substituerte piperidin-dihydrotienpyrimidiner
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 847 543 B1, CHAKRABORTI ET AL.: "3D-QSAR Studies on thieno[3,2-d]pyrimidines as Phosphodiesterase IV Inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 13, Nr. 8, 2003, Seiten 1403-1408, XP002392463 ISSN: 0960-894X, WO-A-2006/111549 B1

Oppfinnelsen vedrører nye piperidin-dihydrotienpyrimidinsulfoksider med formel 1, samt farmakologisk tålbare salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav,



hvor X er SO eller SO₂, fortrinnsvis SO, og hvor R¹, R², R³ og R⁴ kan ha betydningene som angitt i krav 1, samt farmasøytiske sammensetninger som inneholder disse forbindelsene.

Disse nye piperidin-dihydrotienpyrimidinsulfoksider er egnet for behandling av luftveis- eller gastrointestinale lidelser eller sykdommer, betennelsessykdommer i ledd, hud eller øyne, sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet eller kreftsykdommer.

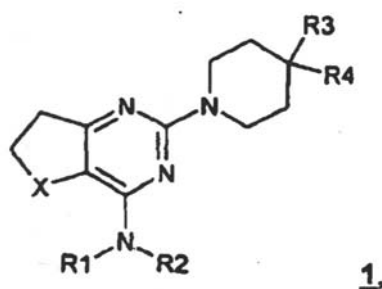
Teknikkens stand

US 3 318 881 og BE 663693 beskriver fremstilling av piperazin-dihydrotieno-[3,2-d]pyrimidiner, som innehar kardiovaskulære og beroligende egenskaper. WO 2006/111549 og EP 06112779.1 (EP 1847543) beskriver dihydrotienpyrimidinsulfoksider som er substituert med piperazin istedenfor piperidin.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Det er overraskende nå oppdaget at ved siden av piperazin-dihydrotienpyrimidinsulfoksider også piperidin-dihydrotienpyrimidinsulfoksider med formel 1, hvor R³ og R⁴ er definert som i krav 1. Av betydning har spesielt slike hvor X betyr SO, som er spesielt egnet for behandling av betennelsessykdommer, og som i forhold til tilsvarende piperazin-dihydrotienpyrimidinsulfoksider fra teknikkens stand er overlegne.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er følgende forbindelser med formel 1



hvor X er SO eller SO₂,

R¹ er H, C₁₋₆-alkyl,

R₂ er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₁₀-alkyl og C₂₋₆-alkenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra halogen og C₁₋₃-fluoralkyl, eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, -het, heteroaryl, en mono- eller bisyklisk -C₃₋₁₀-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

hvor

Het er en tre- til elleveleddet, mono- eller bisyklisk, mettet eller delvis mettet, eventuelt annelert, eller eventuelt brodannet heterosyklus, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvor

Heteroaryl er en fem- til tiledet, mono- eller bisyklisk, eventuelt annelert heteroaryl, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvori

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

hvor R^{2.1} er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-halogenalkyl, mono- eller bisyklisk, -C₁₋₃-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl, C₁₋₆-alkylen, heteroaryl-C₁₋₆-alkylen-, het-C₁₋₆-alkylen-, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen, en mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-aryl, heteroaryl og en -het, dersom eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, O-(C₁₋₃-alkyl), halogen, C₁₋₄-alkyl og C₆₋₁₀-aryl,

hvor $R^{2.2}$ og $R^{2.3}$ uavhengig av hverandre angir H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} -alkyl, mono- eller bisykliske C_{3-10} -sykloalkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkylen, heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, mono- eller bisyklisk C_{6-10} -aryl, het, heteroaryl, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $-CO-N(CH_3)_2$, $SO_2-(C_1-C_2-alkyl)$, $CO-R^{2.1}$ og $COOR^{2.1}$, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og $COOR^{2.1}$,

eller

R^2 angir en mono- eller polysyklisk C_{3-10} -sykloalkyl, som eventuelt kan være brodannet én eller flere ganger via C_{1-3} -alkylgruppen, og som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C_{1-6} -alkanol, C_{1-3} -fluoralkyl, C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$, $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $-SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, het, $-NH-CO-O-(C_{1-6}-alkyl)$, $-NH-CO-(C_{1-6}-alkyl)$, $NH-CO-O-(C_{6-10}-aryl)$, $-NH-CO-(C_{6-10}-aryl)$, $NH-CO-O-heteroaryl$, $-MH-CO-heteroaryl$, $-NH-CO-O-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, $-NH-CO-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{1-6}-alkyl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-heteroaryl$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-heteroaryl$, $N-(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-((C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl))$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, C_{6-10} -aryl, C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkylen, heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, mono- eller bisyklisk C_{3-10} -sykloalkyl og $NR^{2.2}R^{2.3}$, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og $NR^{2.2}R^{2.3}$,

eller

R_2 er en mono- eller polysyklisk C_{6-10} -aryl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10} -sykloalkyl, het, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{6-10} -aryl- C_{1-6} -alkylen, het- C_{1-6} -alkylen, heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, C_{6-10} -aryl, SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ og $SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og $NR^{2.2}R^{2.3}$,

eller

R_2 er en rest valgt fra gruppen bestående av het eller heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, CF_3 , CHF_2 og CH_2F , eller med én eller flere rester valgt fra gruppen $OR^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$, $SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, C_{1-6} -alkanol, mono- eller bisyklisk C_{3-10} -sykloalkyl, C_{6-10} -aryl, C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl-

C_{1-6} -alkylen, heteroaryl- C_{1-8} -alkylen, het, heteroaryl, C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og $NR^{2.2}R^{2.3}$,

eller hvor

NR^1R^2 sammen angir en heterosyklisk C_{4-7} -ring, som eventuelt kan være brodannet, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $O^{R.1}$, okso, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl, $COOR^{2.1}$, $CH_2NR^{2.2}COO-R^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}$, $CH_2-NR^{2.2}-CO-CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}SO_2-C_{1-3}$ -alkyl, $CH_2-NR^{2.2}-SO_2NR^{2.3}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2NR^{2.2}R^{2.3}$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$.

og hvor

R^3 er en C_{6-10} -aryl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stilling, med én, to eller tre rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, $-C_{1-3}$ -alkylen- $OR^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $O-R^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2R^{2.1}$, $-CO-NH-(C_{1-6}$ -alkylen)-heteroaryl, $-CO-NH$ -heteroaryl, $-CO-N(CH_3)$ -het, $-CO-N(CH_3)-(C_{1-3}$ -alkylen)-het, $-CO-N(CH_3)-(C_{1-3}$ -alkylen)-heteroaryl, $-CO-N(C_{3-7}$ -sykloalkyl)-het, $-CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $-CO-NH-(C_{1-6}$ -alkylen)-het, $NR^{2.2}-CO-R^{2.1}$, C_{6-10} -aryl, C_{6-10} -aryl- C_{1-2} -alkylen, het- C_{1-2} -alkylen, -Het, $-CO$ -Het, $CO-N(CH_3)-C_{3-7}$ -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, heteroaryl- C_{1-2} -alkylen og heteroaryl, idet disse restene eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, $-C_{1-3}$ -fluoralkyl, okso, metyl og fenyl, eller hvor

R^3 er en rest valgt fra gruppen bestående av Het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, OH, okso, $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $-O-R^{2.1}$, $SO_2-(CH_3)$, $SO_2-(CH_2-CH_3)$, C_{6-10} -aryl, het, C_{3-7} -sykloalkyl og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, halogen, $-C_{1-3}$ -fluoralkyl, C_{1-4} -alkyl, C_{6-10} -aryl, $-COO(C_{1-3}$ -alkyl) og $O-(C_{1-3}$ -alkyl),

og idet

R^3 er $-O-R^{3.1}$,

idet $R^{3.1}$ er en rest valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{6-10}$ -aryl, $-C_{1-3}$ -alkylen- $-C_{6-10}$ -aryl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, $CO-(C_{1-5}$ -alkyl), $-CO-(C_{1-3}$ -fluoralkyl), $-CO-NH-(C_{1-6}$ -alkylen)-heteroaryl, $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $(C_{1-6}$ -alkylen)-heteroaryl, $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)-het, $-CO-N(C_{3-7}$ -sykloalkyl)-het, $-C_{1-3}$ -alkylen- $OR^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $O-R^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $COOH$, $COO-(C_{1-4}$ -alkyl), $-O-C_{1-3}$ -alkylen- $N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $NR^{2.2}CO-R^{2.1}$, C_{6-10} -aryl, C_{6-10} -aryl- C_{1-2} -alkylen, het- C_{1-2} -alkylen, $-CO$ -het, het, $-CO-C_{3-7}$ -sykloalkyl, $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, heteroaryl- C_{1-2} -alkylen og heteroaryl, som igjen eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CH_2 , og hvori

R^4 er H, CN, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , F, metyl, etyl, $-O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen-OH, $-COO(C_{1-3}$ -alkyl), $-CO$ -het, $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $NH-SO_2-(C_{1-2}$ -alkyl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $SO_2-(C_{1-2}$ -alkyl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $O-(C_{1-2}$ -alkylen)- C_{6-10} -aryl, $-C_{1-3}$ -alkylen- $O-C_{1-3}$ -alkyl, $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $CO-(C_{1-2}$ -alkyl), $-NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $-O-(C_{1-2}$ -alkylen)- $(C_{6-10}$ -aryl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-CO(C_{6-10}$ -aryl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $CO-(C_{1-2}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), idet aryl i overnevnte rester videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, $-O$ -metyl, $-O$ -etyl, $-O$ -propyl, $-O$ -isopropyl, $-O$ -syklopropyl, $-OH$ og CF_3 ,

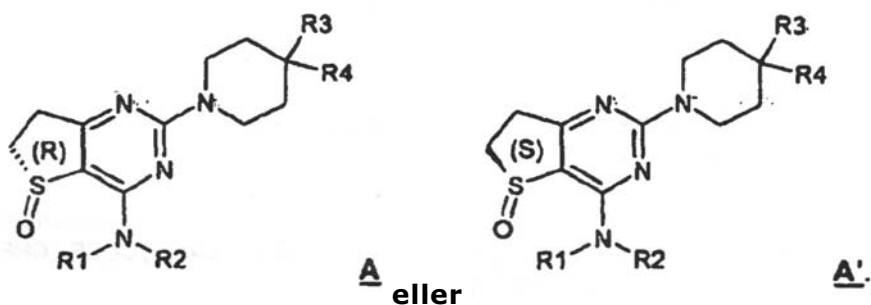
eller hvor

R^3 og R^4 sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosykel, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, C_{1-6} -alkyl, $-O-R^{2.1}$, $-COOR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{6-10} -aryl, C_{3-7} -sykloalkyl, het og heteroaryl,

samt farmakologisk tålbare salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater og solvater derav.

En gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse er uttrykkelig både R-enantiomerene med formel A, og også S-enantiomerer med formel A' med

hensyn til stereosentrumet på sulfoksid-svovel-atomet av forbindelsene med formel 1



Videre er ovennevnte forbindelse med formel 1 foretrukket, hvor

X er SO eller SO₂,

R¹ er H

R² er H eller C₁₋₁₀-alkyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra halogen og C₁₋₃-fluoralkyl, eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenyl, het, heteroaryl, en monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, som videre igjen eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

idet

het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosykel eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre blant gruppen bestående av N, S eller O, og hvori

heteroaryl er en fem- til seksleddet monosyklisk, aromatisk heteroaryl, eller en syv- til elleveleddet bisyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

hvor R^{2.1} er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-haloalkyl, monosyklisk C₃₋₇, sykloalkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, het-C₁₋₆-alkylen, -C₃₋₇-sykloalkyl.C₁₋₆-alkylen, fenyl,

heteroaryl, og en het, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, -O-(C₁₋₃-alkyl) og fenyl,

idet R^{2.2} og R^{2.3} uavhengig av hverandre er H, eller er en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, heteroaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, het, heteroaryl, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl og COOR^{2.1},

eller

R² angir en monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -het, -NH-CO-O-(fenyl), fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og -NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en fenyl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-heterosyklus. C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -het-C₁₋₆-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, -het, -heteroaryl, og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

og hvor

NR¹R² er sammen med en heterosyklisk C₄₋₇-ring som eventuelt kan være brodannet, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-O^{R.1}, okso, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}COO-R^{2.1}, CH₂NR^{2.2}CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}SO₂NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂NR^{2.2}CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

og hvor

R³ er en naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stilling, med én eller to rester uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydrokso, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-NH-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₅-alkylen)-het, -NR^{2.2}CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -het-C₁₋₂-alkylen, -het, -CO-het, -CO-N(CH₃)-het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen og heteroaryl, idet denne resten eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl,

eller hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, het, C₃₋₇-sykloalkyl og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),

og hvor

R³ er -O-R^{3.1},

idet **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para og meta-stillingen, med 1, 2 eller 3 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydrokso, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl)-CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -

C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $O-R^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOH$, $COO-(C_{1-4}-alkyl)$, $-O-C_{1-3}$ -alkylen- $N(C_{1-3}-alkyl)_2$, $CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $NR^{2.2}CO-R^{2.1}$, fenyl, fenyl- C_{1-2} -alkylen, het- C_{1-2} -alkylen, $-CO$ -het, het- $CO-C_{3-7}$ -sykloalkyl, $-CO-N(CH_3)-C_{3-7}$ -sykloalkyl- C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, heteroaryl- C_{1-2} -alkylen og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF_3 ,

og hvor

R⁴ er H, CN, CH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , F, metyl, etyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, $-C_{1-3}$ -alkylen-OH, $-COO(C_{1-3}-alkyl)$, $-CO$ -het, $-(C_{1-2}-alkylen)-NH-SO_2-(C_{1-2}-alkyl)$, $-(C_{1-2}-alkylen)-N(CH_3)-SO_2-(C_{1-2}-alkyl)$, $-(C_{1-2}-alkylen)-O-(C_{1-2}-alkylen)-fenyl$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $O-C_{1-3}$ -alkyl, $-(C_{1-2}-alkylen)(N(CH_3)-CO-(C_{1-2}-alkyl))$, $-NH-CO-(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl)$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}-alkyl)$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}-alkylen)-N-(C_{1-3}-alkyl)_2$, $-O-(C_{1-2}-alkylen)-fenyl-C_{1-3}-alkylen-NH-CO-(C_{1-3}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl)$, $-CO-fenyl$, $-(C_{1-2}-alkylen)-N(CH_3)-CO-(C_{1-2}-alkylen)-O-(C_{1-3}-alkyl)$, idet fenyl i overnevnte rest eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, $-O-metyl$, $-O-etyl$, $-O-propyl$, $-OH$ og CF_3 ,

og hvor

R³ og **R⁴** sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosykel, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, C_{1-6} -alkyl, $-O-R^{2.1}$, $-COOR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, fenyl, C_{3-7} -sykloalkyl, het og heteroaryl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Spesielt foretrukket er dessuten overnevnte forbindelser med formel 1, hvor

X er SO,

R¹ er H,

R² er H eller C_{1-6} -alkyl, som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra F, Cl, CF_3 , CHF_2 eller CH_2F , eller som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $CONR^{2.2}R^{2.3}$, $SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2R^{2.1}$, fenyl, het, heteroaryl, en monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$ som videre eventuelt kan være substituert med én

eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

hvor

Het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, idet 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

Heteroaryl er en fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, hvor R^{2.1} er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, -het-C₁₋₂-alkylen, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, heteroaryl og en het, som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl og fenyl, idet R^{2.2} og R^{2.3} uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, monosyklisk C₃₋₇, sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, heteroaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, -het, -heteroaryl, Co-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1},

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og COOR^{2.1},

eller

R² er en monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₂-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -het, -NH-CO-O-(fenyl), metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en fenyl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH, F, Cl eller Br, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, -het, metyl, etyl, propyl, isopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenyl-C₁₋₂-alkylen, het-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂-CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, -het, -heteroaryl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

og hvor

R³ er en naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én eller to rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃, SO₂-CH₃, SO-CH₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-NH-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het-CO-N-(CH₃)-(metylen)-het, -CO-N(CH₃)-(etylen)-het, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-hetaryl, -CO-N(syklopropyl)-het, CO-NH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, -CO-NH-(metylen)-het, -CO-NH-(etylen)-het, -NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, -NH-CO-propyl, NCH₃-CO-propyl, -NH-CO-isopropyl, NCH₃-CO-isopropyl, fenyl, fenyl-metylen, fenyl-etylen, het-metylen, het-etylen, -het, -CO-het, -CO-N(CH₃)-het, CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-metylen, C₃₋₇-sykloalkyl-etylen, heteroaryl-metylen, heteroaryl-etylen, -heteroaryl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) og -N(CH₃)₂, idet denne resten eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -CF₂, CHF₂, CH₂F, okso, metyl og fenyl,

eller hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av en het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₂)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂. Het og heteroaryl som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

eller hvor

R³ er -O-R^{3.1},

hvor **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₃-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, heteroaryl, og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(syklopropyl)-het, -CO-N(C₅₋₇sykloalkyl)-het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -propylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -propylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃, -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-NH₂, -etylen-NHCH₃, -etylen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, -O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, O-butyl, O-isobutyl, -SO-CH₃, SO-etyl, -SO-propyl, -SO-isopropyl, SO₂-metyl, -SO₂-etyl, SO₂-propyl, SO₂-isopropyl, COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-M(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metyl, -NCH₃.CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, het-metylen-, het-etylen-, -CO-het, het, -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl-metylen, C₅₋₇-sykloalkyl-etylen, syklopropyl-metylen, syklopropyl-etylen, heteroaryl-metylen, heteroaryl-etylen og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av

hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

og hvor

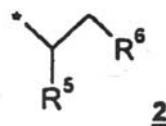
R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl), -COO(isopropyl), -CO-het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metylen), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-(metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-metyl-etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl)-(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl)-(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl, idet fenyl i ovenfor angitte rester eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, eller hvor

R³ og **R⁴** danner sammen en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt blant N, O og S, og som kan eventuelt være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), So-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenyl, C₅₋₇-sykloalkyl, het og heteroaryl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater.

En ytterligere foretrukket gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter videre overnevnte forbindelser med formel 1, hvor

R² er en rest ifølge formel 2



og

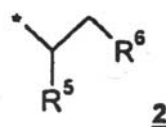
hvor **R⁶** er OH eller NH₂, og

hvor **R⁵** er en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, en fem- til seksleddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer fra gruppen S, O og N og fenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Br, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

En ytterligere foretrukket gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter videre overnevnte forbindelser med formel 1, hvor

R² er en rest ifølge formel 2



hvor **R⁶** er OH eller NH₂ og

hvor **R⁵** er metyl, etyl, propyl, isopropyl

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

En ytterligere foretrukket gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse er videre overnevnte forbindelser med formel 1, hvor

R² er en monosyklisk tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet sykloalkylring, som eventuelt kan være substituert i spiroposisjonen med en rest valgt fra gruppen bestående av -CH₂-OR^{2.1}, forgrenet eller uforgrenet C₂₋₆-alkylen-OR^{2.1}, metyl,

etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, $-\text{CF}_3$, CHF_2 , CH_2F og C_{2-4} -fluoralkyl, idet

$\text{R}^{2.1}$ er valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl,

samt farmasøytisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Likeledes foretrukket er de ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R^2 er en syklopropyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av $-\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, $-\text{NH-CO-(tert-butyl)}$, $-\text{NH-CO-O-(tert-butyl)}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CO-(tert-butyl)}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CO-O-(tert-butyl)}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, CH_2F , F, Cl og Br,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Videre foretrukket er de ovenfor angitte forbindelsene med formel 1, hvor

R^2 er en fenyl, som eventuelt kan være substituert i én eller i begge metaposisjonene, med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, F, Cl, Br, OH, $\text{OR}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_3)$ og $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, idet $\text{R}^{2.1}$ kan være H, metyl eller etyl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukket er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R^2 er en rest valgt fra gruppen bestående av monosyklisk, mettet, tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet heterosyklus med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen fluor, klor, brom, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH og okso, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen $\text{OR}^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $\text{OR}^{2.1}$, $\text{SR}^{2.1}$, $\text{SO-R}^{2.1}$, $\text{SO}_2\text{-R}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, $\text{COR}^{2.1}$, C_{1-6} -alkanol, C_{3-10} -sykloalkyl, fenyl, C_{1-6} -alkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, C_{6-10} -heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, C_{5-10} -heterosyklus, C_{5-10} -heteroaryl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, fenyl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$,

og hvor **R^{2.1}**, **R^{2.2}** og **R^{2.3}** er definert som ovenfor, samt farmkologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av en monosyklisk, mettet seksleddet heterosyklus med et heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, okso, NH₂, NHCH₃ og N(CH₃)₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, metoksy og etoksy,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av piperidin eller tetrahydropyran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, okso, metyl og metoksy,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R³ er naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃, SO₂-CH₂CH₃, COOCH₃ og CO-O-CH₂-CH₂,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl,

isobutyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, het og heteroaryl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl og O-metyl, O-etyl, O-propyl og O-isopropyl,

og hvori

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl,

hvori

Het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, annellert, mettet eller delvis mettet heterosyklus, idet 1, 2 eller 3 heteroatomer er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

Heteroaryl er en fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, annellert, aromatisk heteroaryl, og som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående N, S eller O,

og hvori

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere spesielt foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R³ er en rest valgt fra en bisyklisk, syv- til elleveleddet, mettet eller delvis mettet heterosyklus, eller en bisyklisk, syv- til elleveleddet heteroaryl, som er valgt fra gruppen bestående av indol, dihydroindol, kinazolin, dihydrokinazolin, tetrahydrokinazolin, benzoisoksazol, dihydrobenzoisoksazol, benzooksazin, dihydrobenzooksazin, benzotiazol, dihydrobenzotiazol, triazolopyridin, dihydrotriazolopyridin, benzofuran, dihydrobenzofuran, isobenzofuran og

dihydroisobenzofuran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl, COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere spesielt foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R³ er en rest valgt fra en monosyklisk, mettet eller delvis mettet, tre- til syvleddet heterosyklus, eller en monosyklisk fem- til seksleddet heteroaryl, som er valgt fra gruppen bestående av imidazol, dihydroimidazol, oksadiazol, oksadiazolidin, pyrazol, pyridin og dihydropyrazol, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere spesielt foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovennevnte forbindelser med formel 1, hvor

R³ og **R⁴** sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet eller delvis mettet, tre- til elleveleddet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -

COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, en mettet eller delvis mettet fem- til seksleddet heterosyklus, og en fem- til seksleddet heteroaryl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere spesielt foretrukne gjenstander ifølge foreliggende oppfinnelse er ovenfor angitte forbindelser med formel 1, hvor

R³ og **R⁴** danner sammen en bisyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av tetrahydrokinazolin, tetrahydrobenzoksazin og dihydroindol, dihydroisobenzofuran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, en mettet eller delvis mettet, fem- eller seksleddet heterosyklus, og en fem- eller seksleddet heteroaryl,

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Oppfinnelsen vedrører videre fortrinnsvis slike forbindelser ifølge formel 1, hvor

R³ er -O-R^{3.1},

idet R^{3.1} er en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, -fenyl, -metylen-fenyl, -etylen-fenyl, -propylen-fenyl, -isopropylen-fenyl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), CO-(butyl), CO-(isobutyl), -CO-(CF₃), -CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-NH-(propylen)-heteroaryl, -CO-NH-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃, -etylen-NHCH₃,

-metylen-N-(CH₃)₂, -etylen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, NH-CO-etyl, N(CH₃)-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, het-metylen-, het-etylen-, -CO-het, het, -CO-C₄₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₄₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₄₋₇-sykloalkyl-metylen-, syklopropyl-metylen-, C₄₋₇-sykloalkyl-etylen-, syklopropyl-etylen-, heteroaryl-, metylen-, heteroaryl-etylen- og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester valgt uavhengig av hverandre av gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

og hvor de øvrige variablene er definert som angitt ovenfor, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Ytterligere foretrukket innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse er forbindelsene med formel 1, hvor

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl), -COO(isopropyl), -CO-het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen-O-metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-metyl-etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -

(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl,

idet fenyl i de ovenfor angitte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃,

og hvor de ovenfor angitte variablene er definert som ovenfor, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

Videre er slike forbindelser med formel 1 innenfor rammen av oppfinnelsen foretrukket, hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av oksazol, imidazol og tiazol, idet denne resten eventuelt kan være substituert med én, to eller tre ytterligere rester uavhengig av hverandre, valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenyl, heteroaryl og C₃₋₆-sykloalkyl,

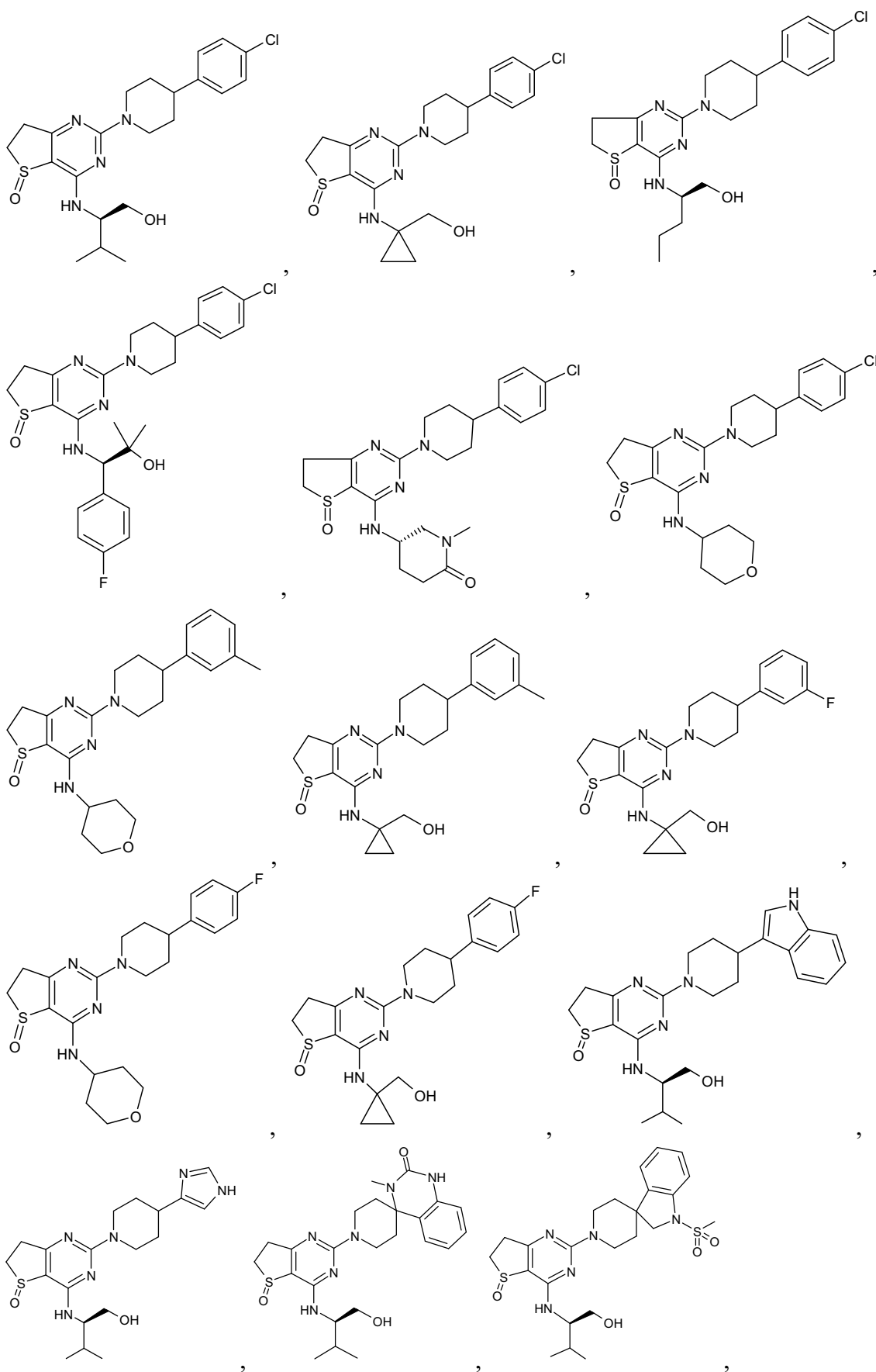
og hvor de ovenfor angitte variablene er definert som ovenfor, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

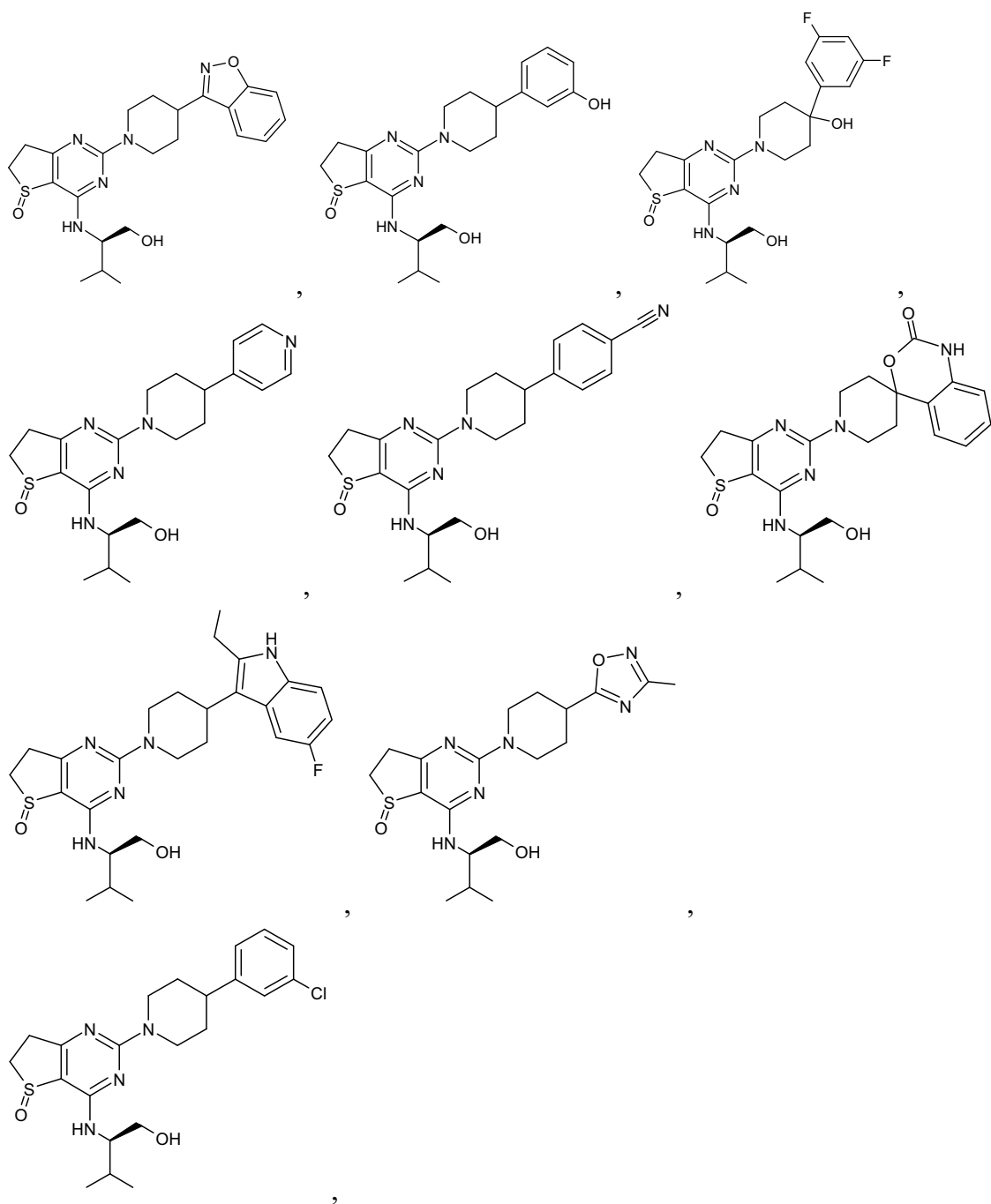
En ytterligere foretrukket gjenstand ifølge foreliggende oppfinnelse er de ovenfor angitte forbindelsene med formel 1,

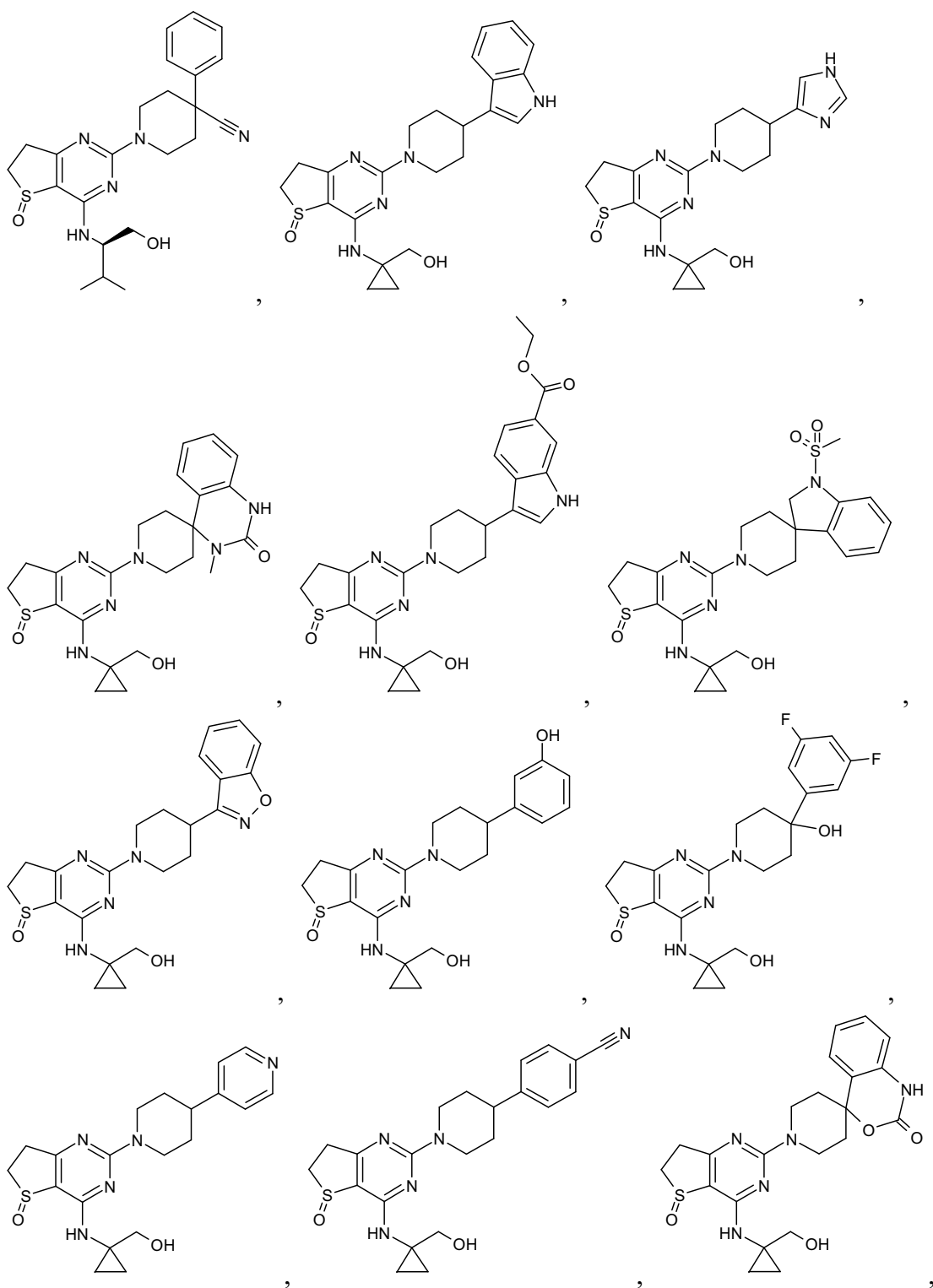
hvor **X** er SO₂,

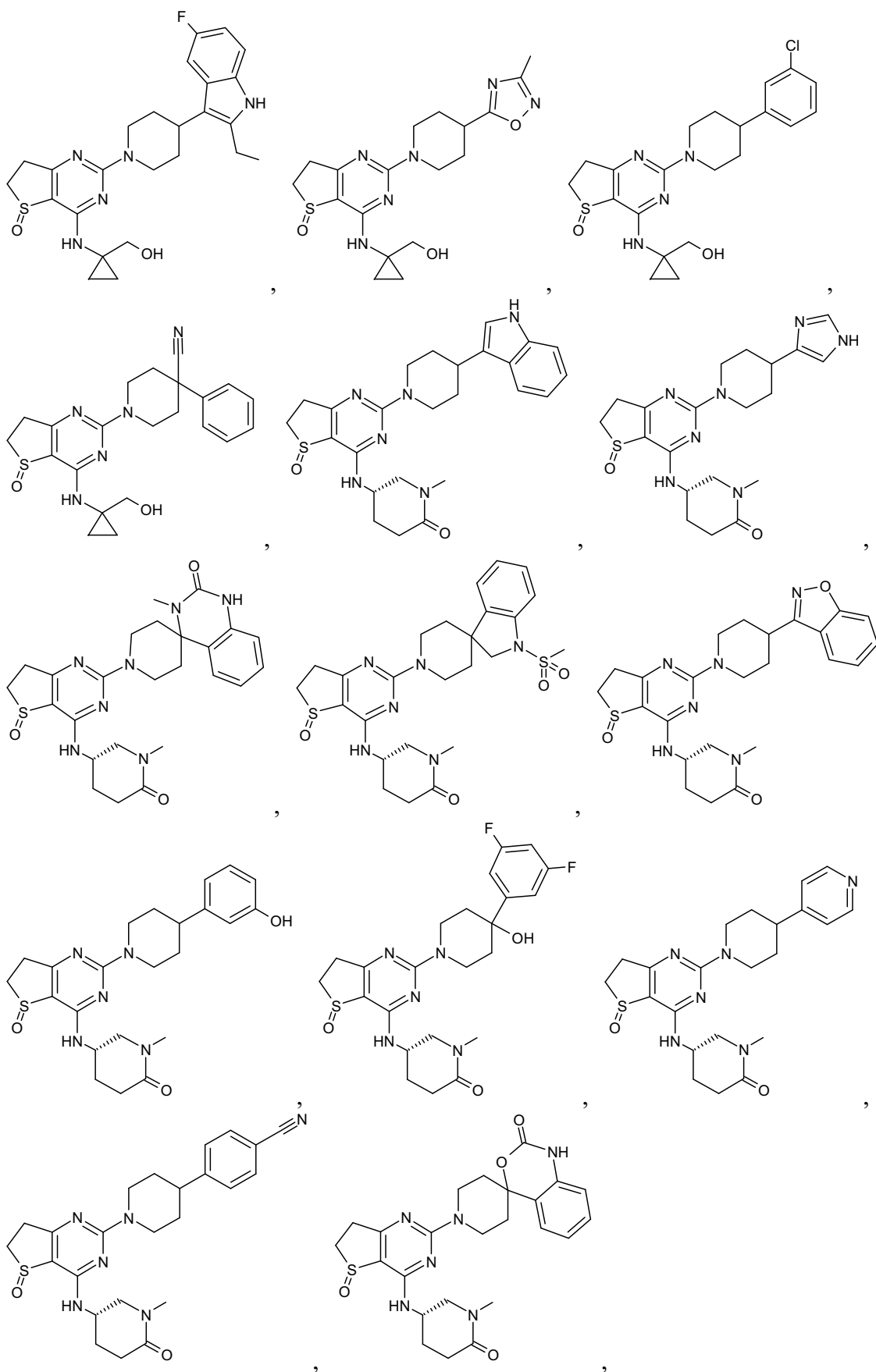
og hvor de øvrige variablene er definert som ovenfor, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

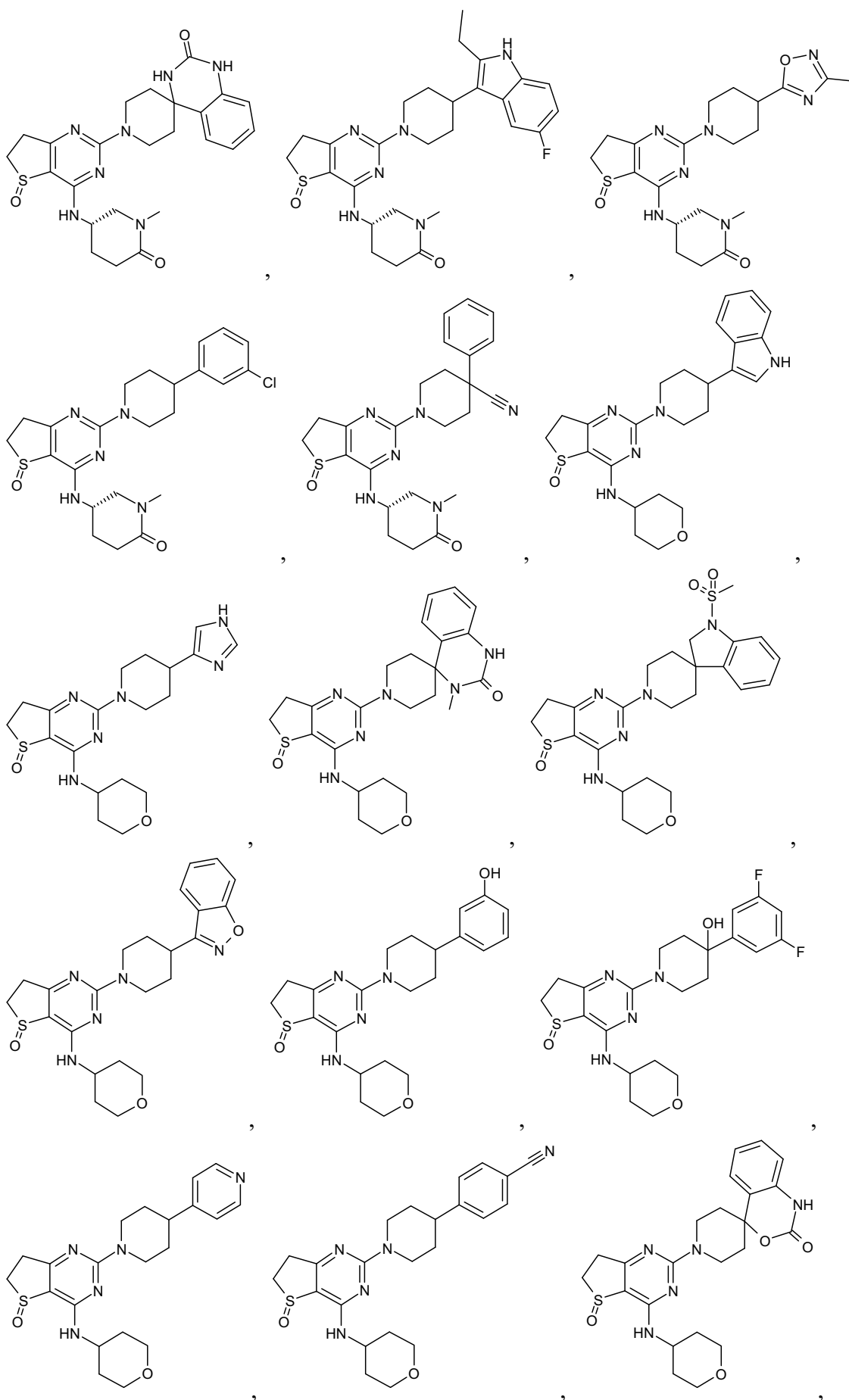
Oppfinnelsen vedrører spesielt forbindelser ifølge formel 1, som er valgt fra gruppen bestående av

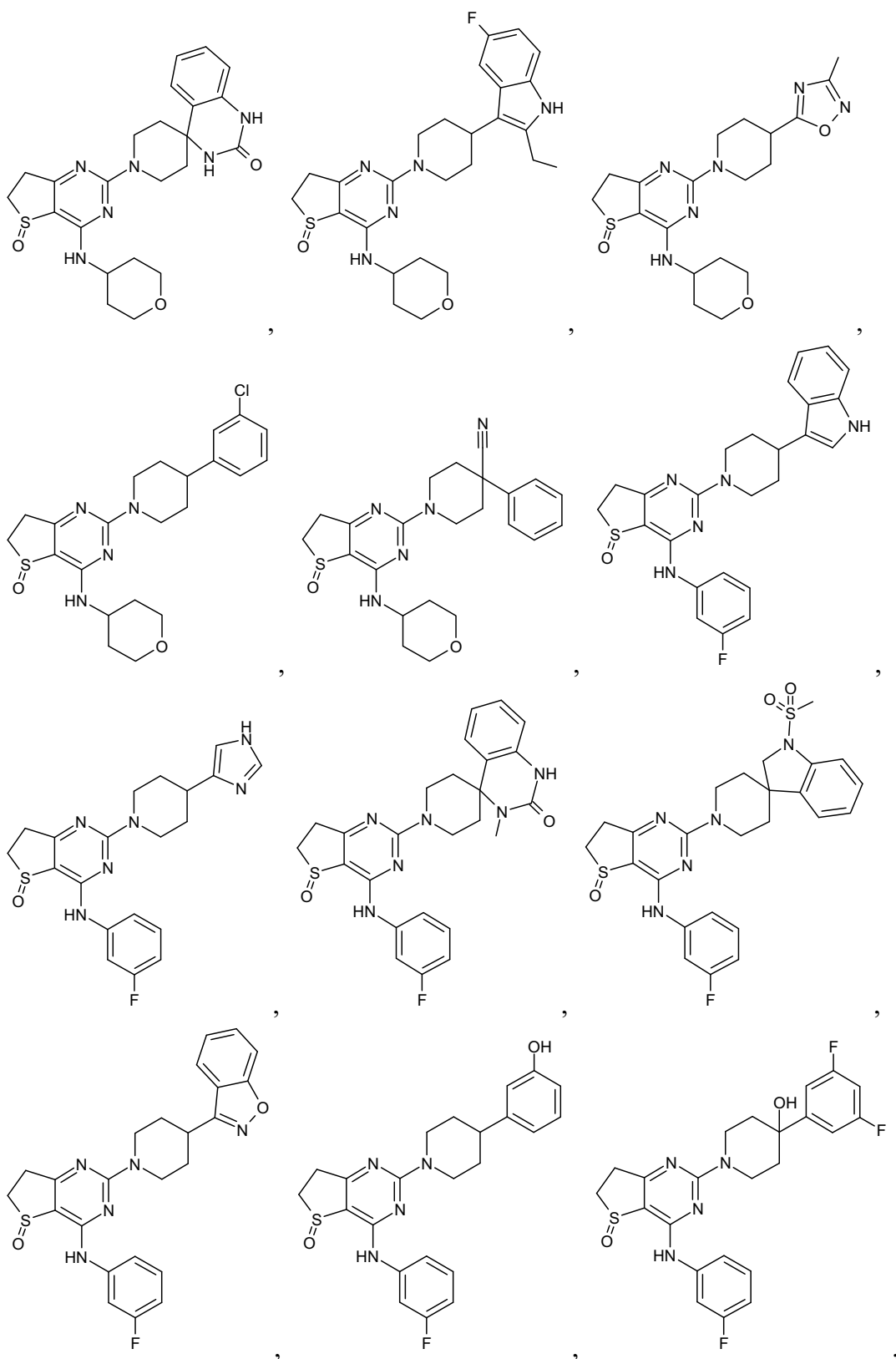


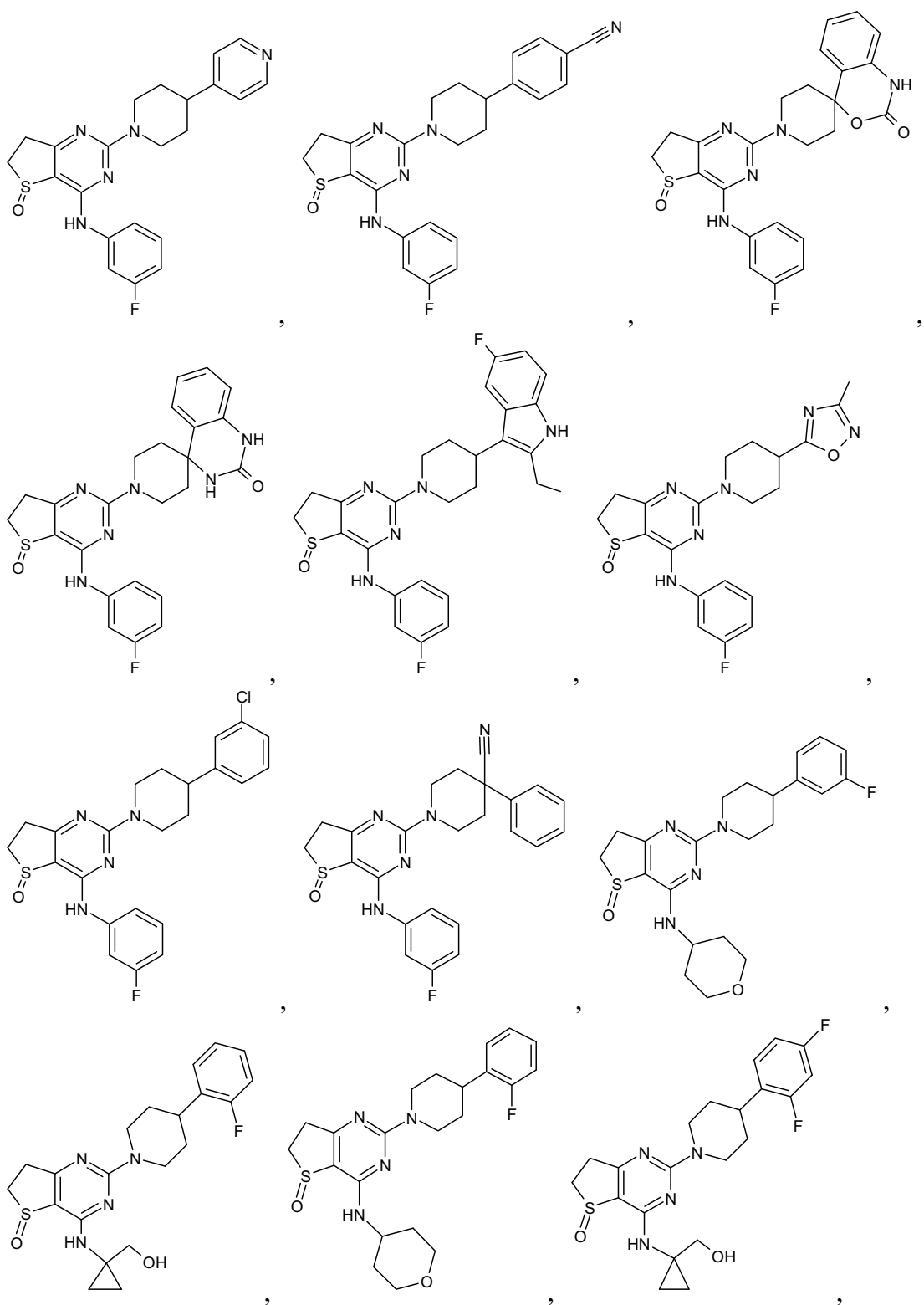


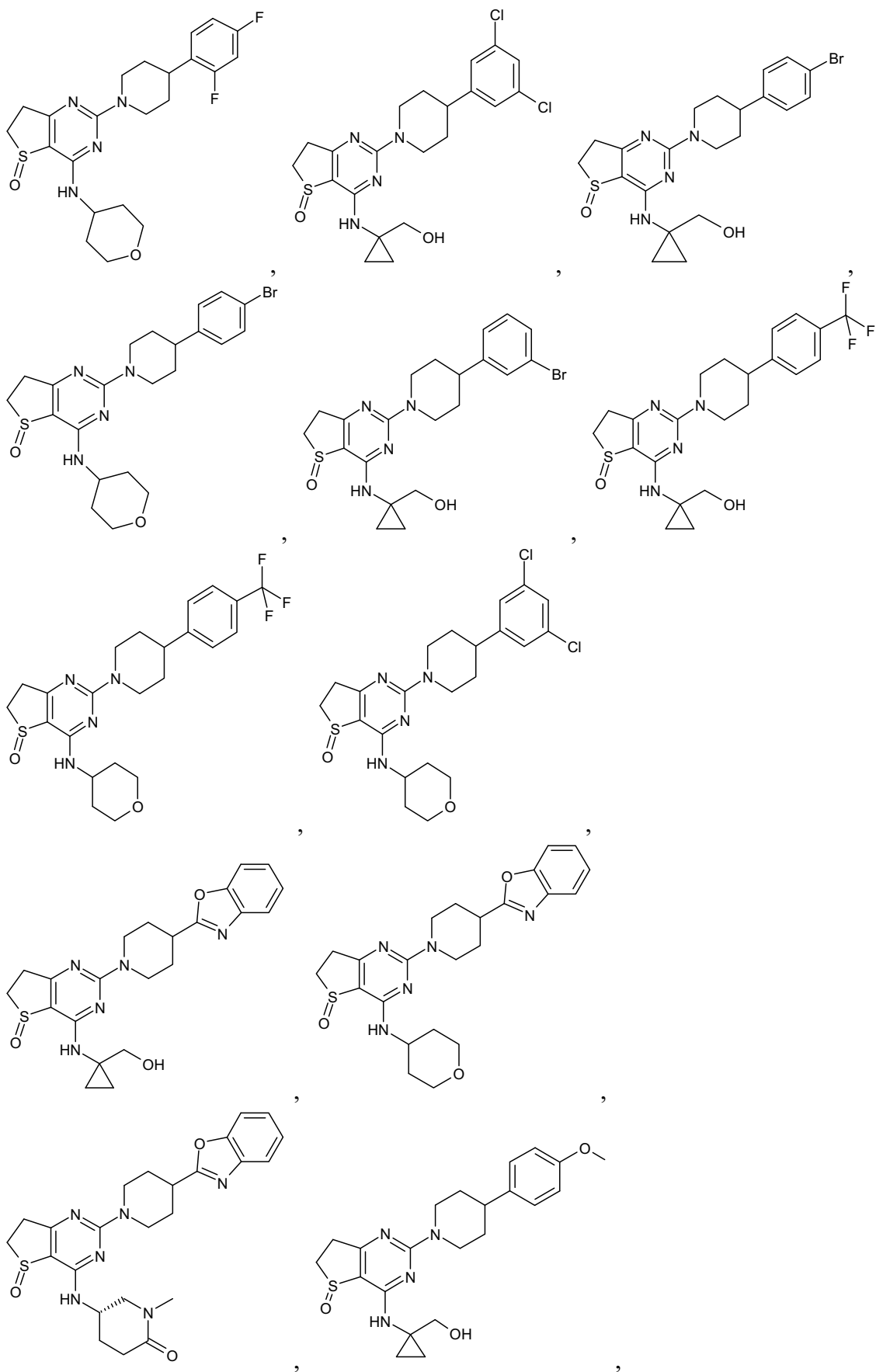


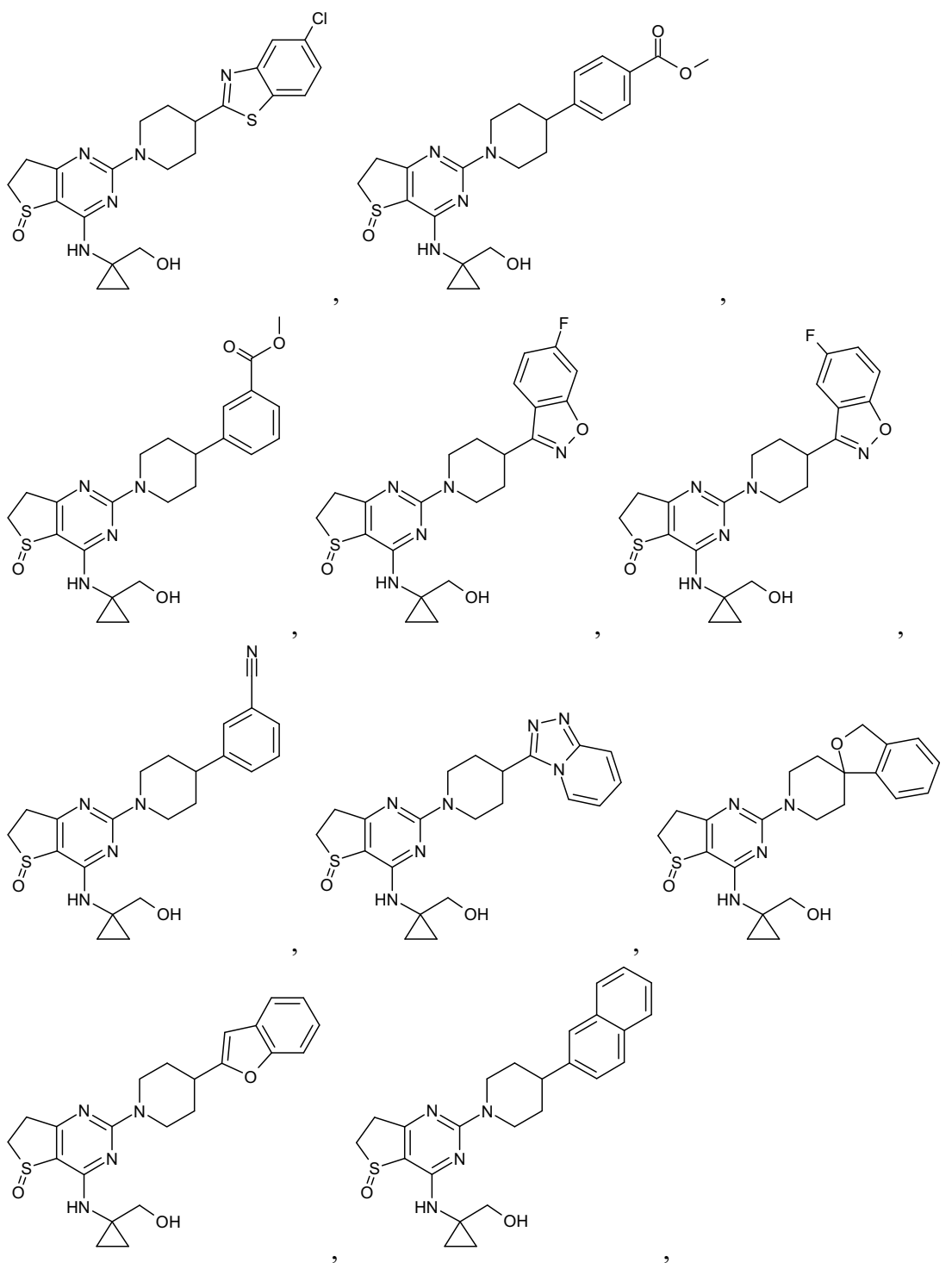


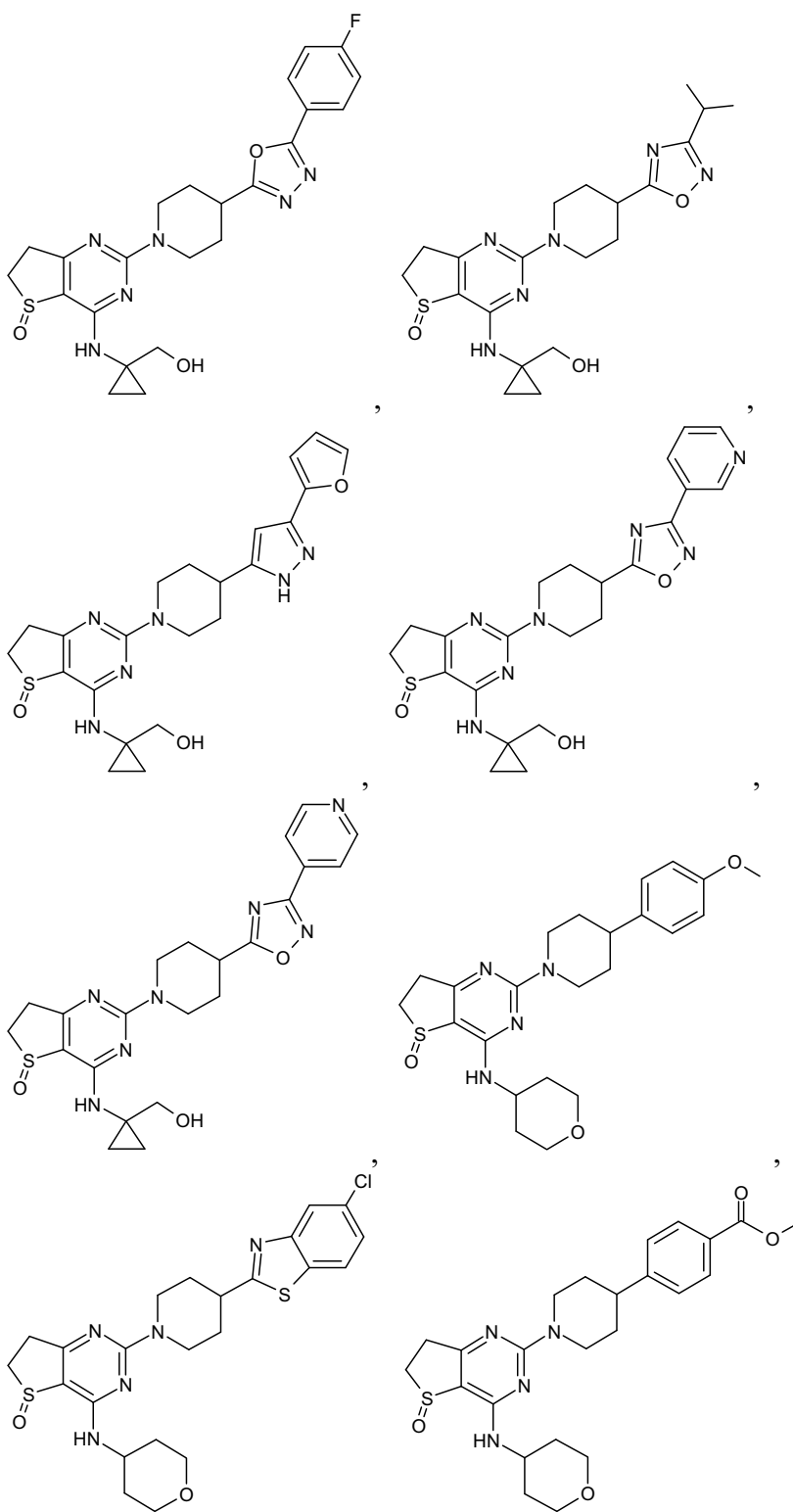


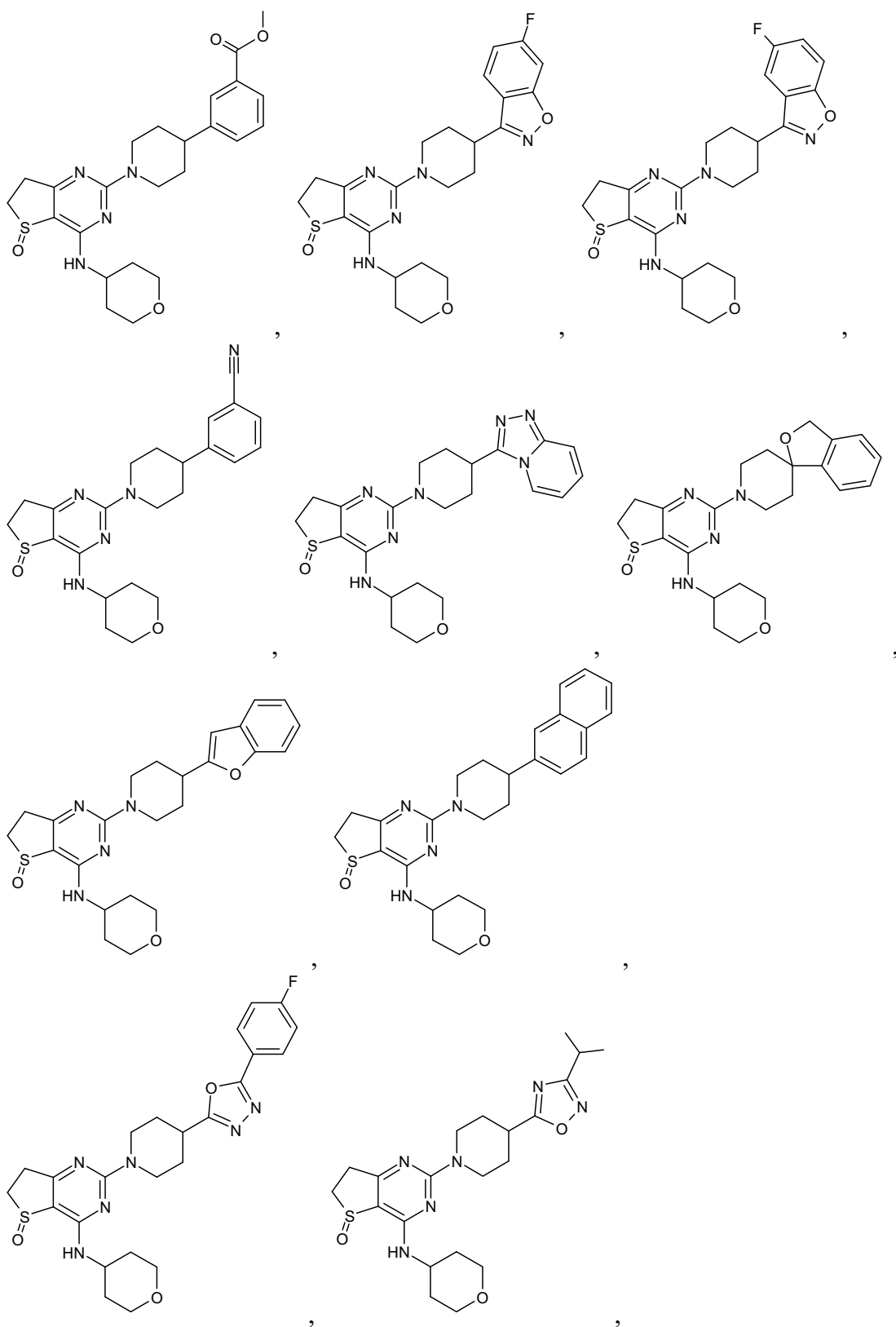


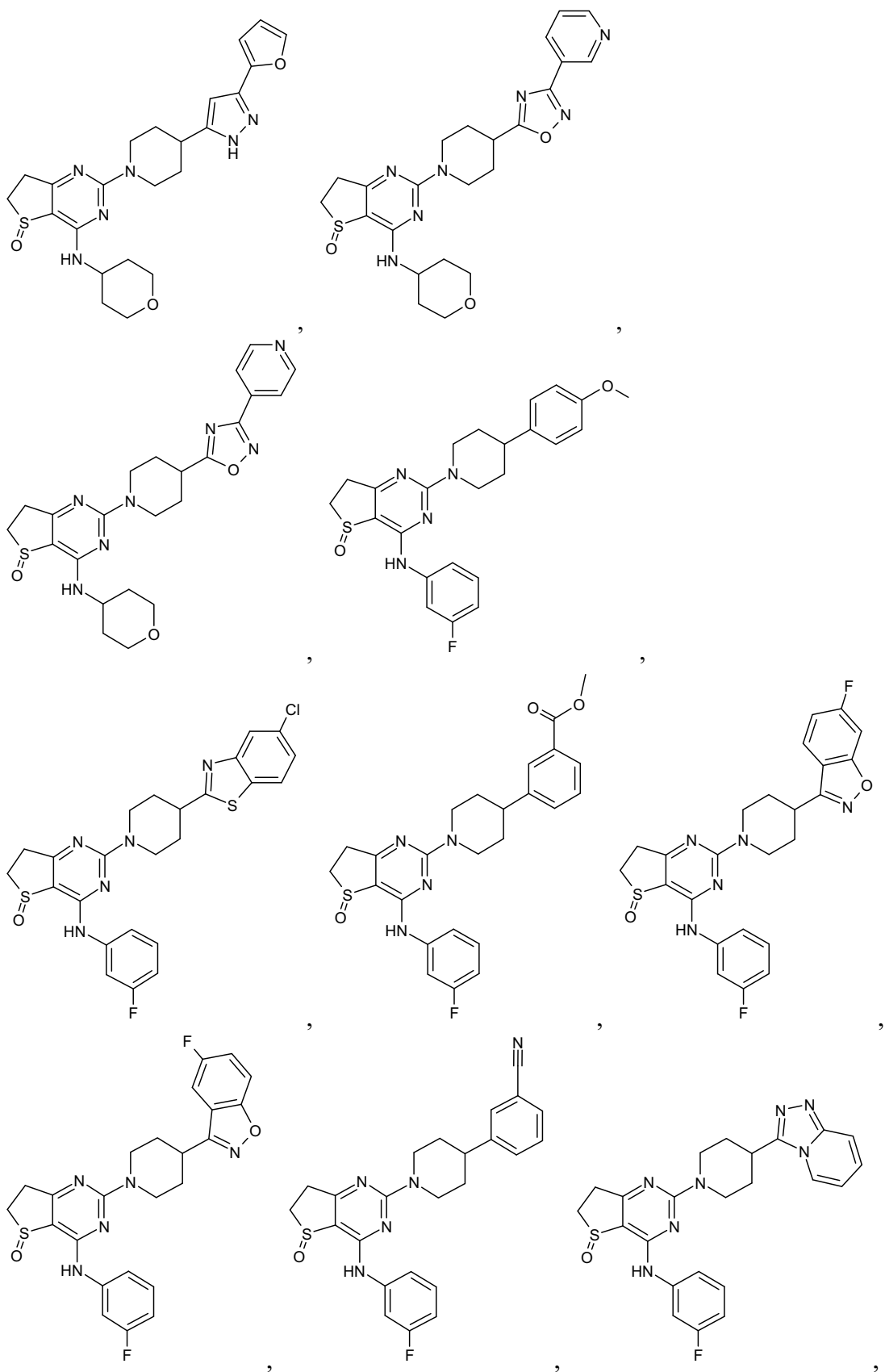


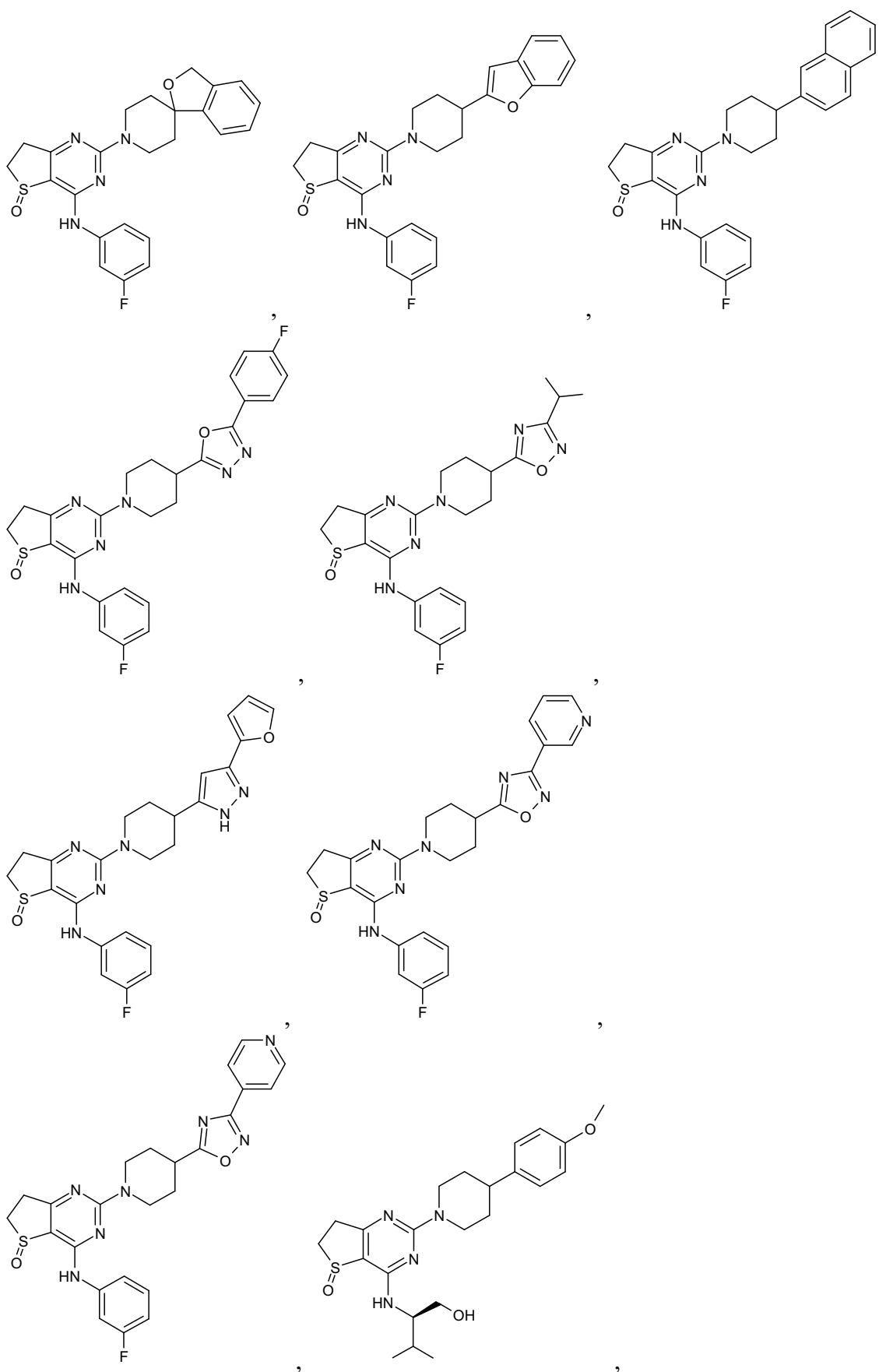


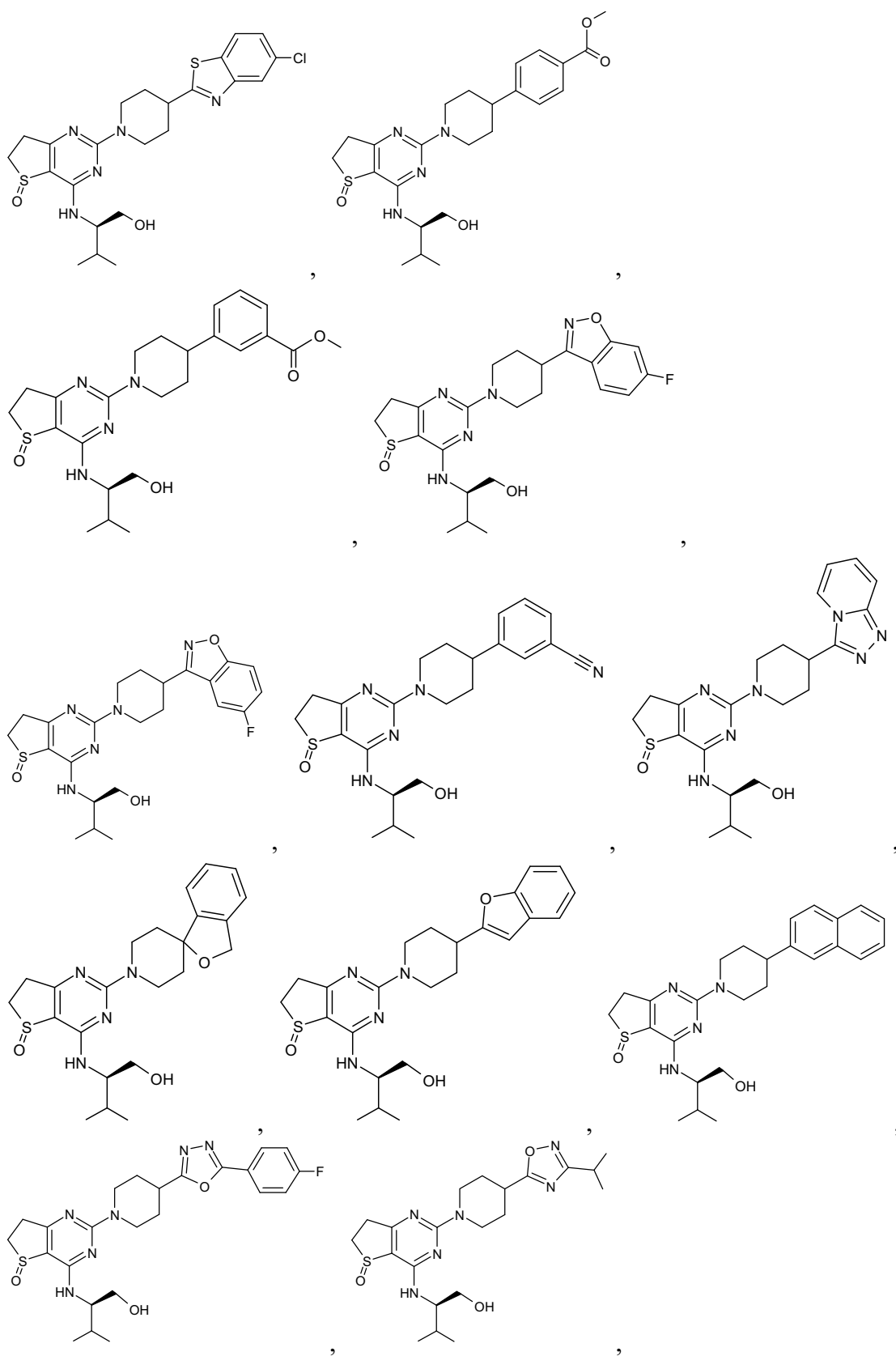


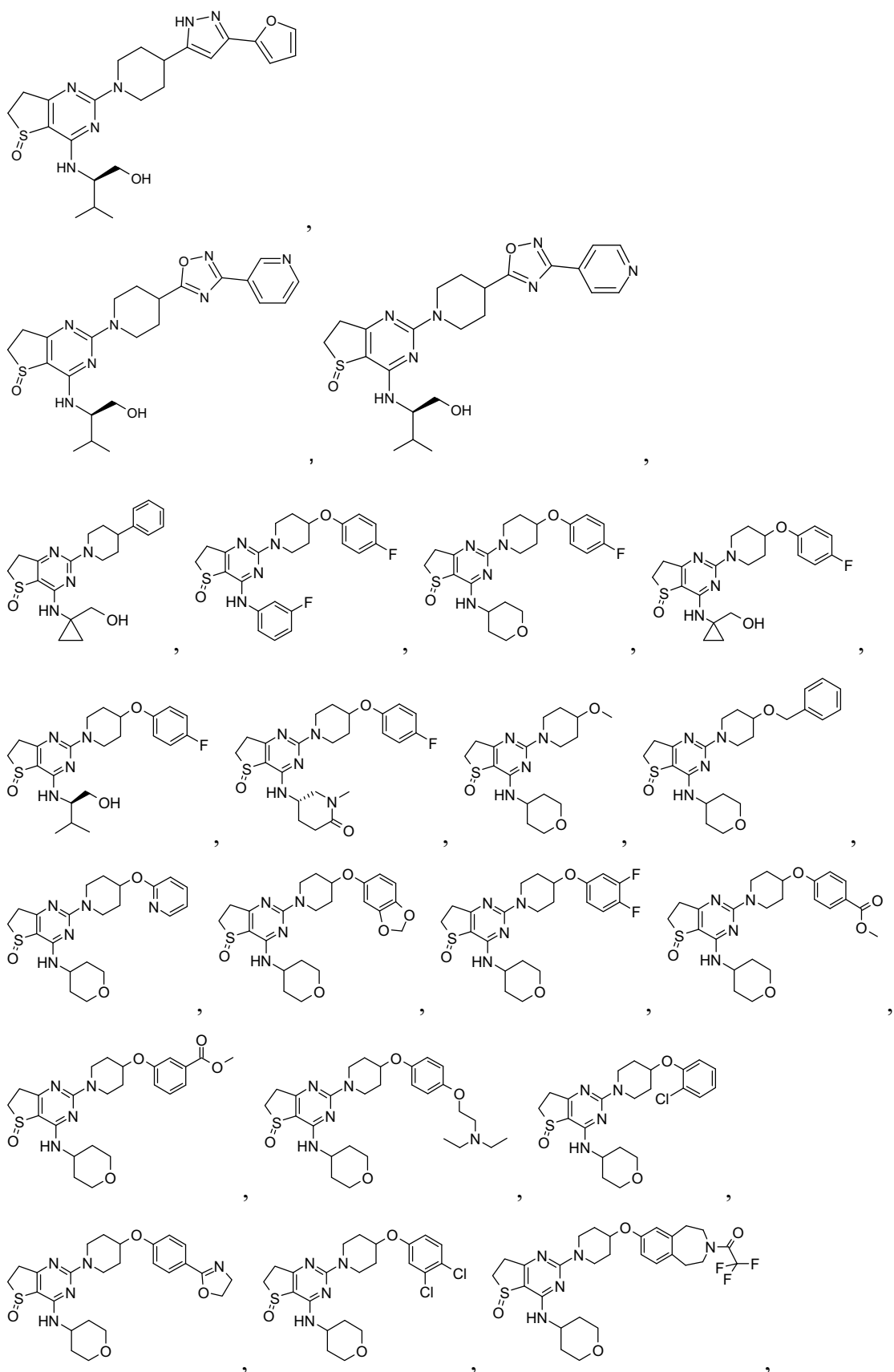


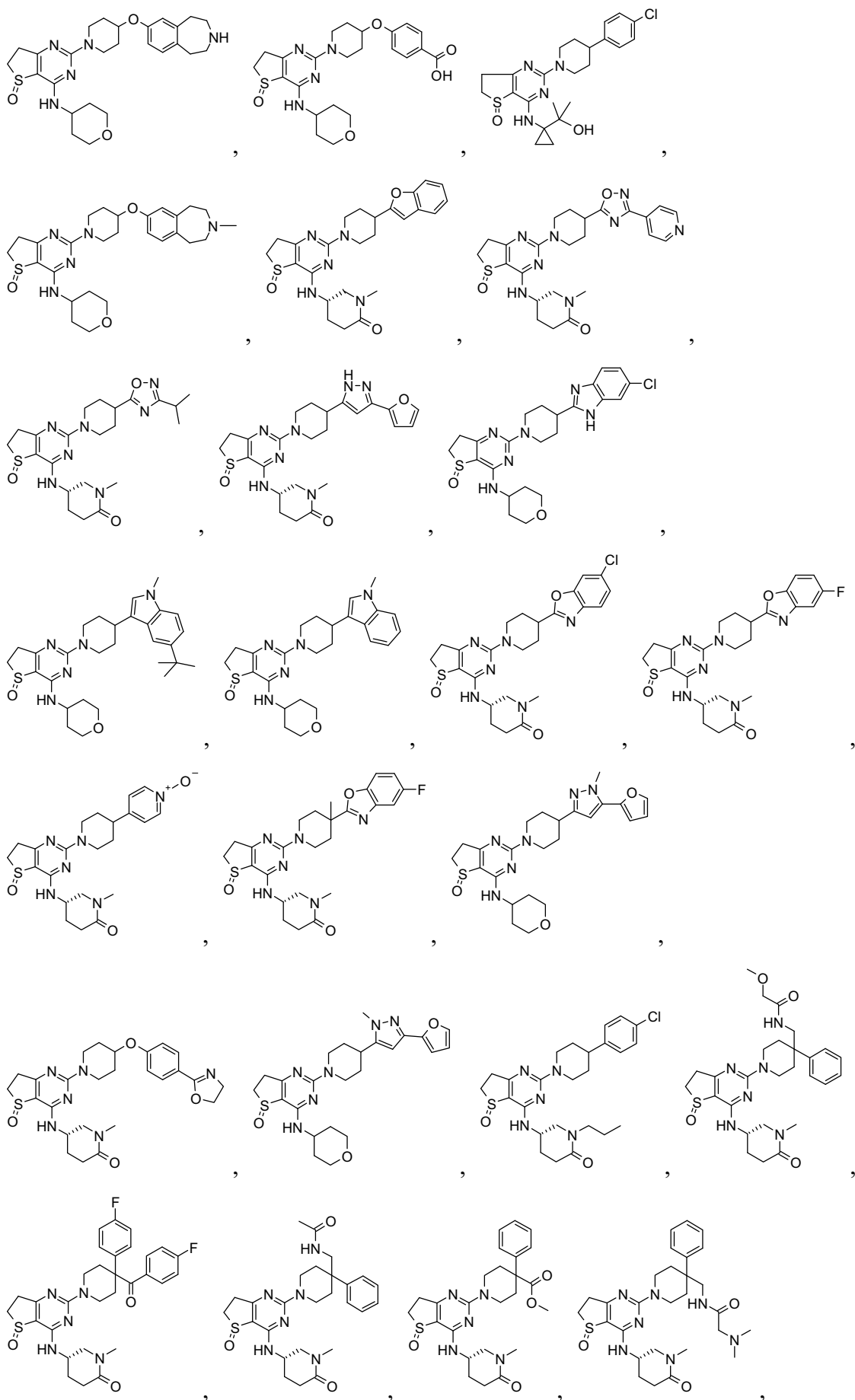


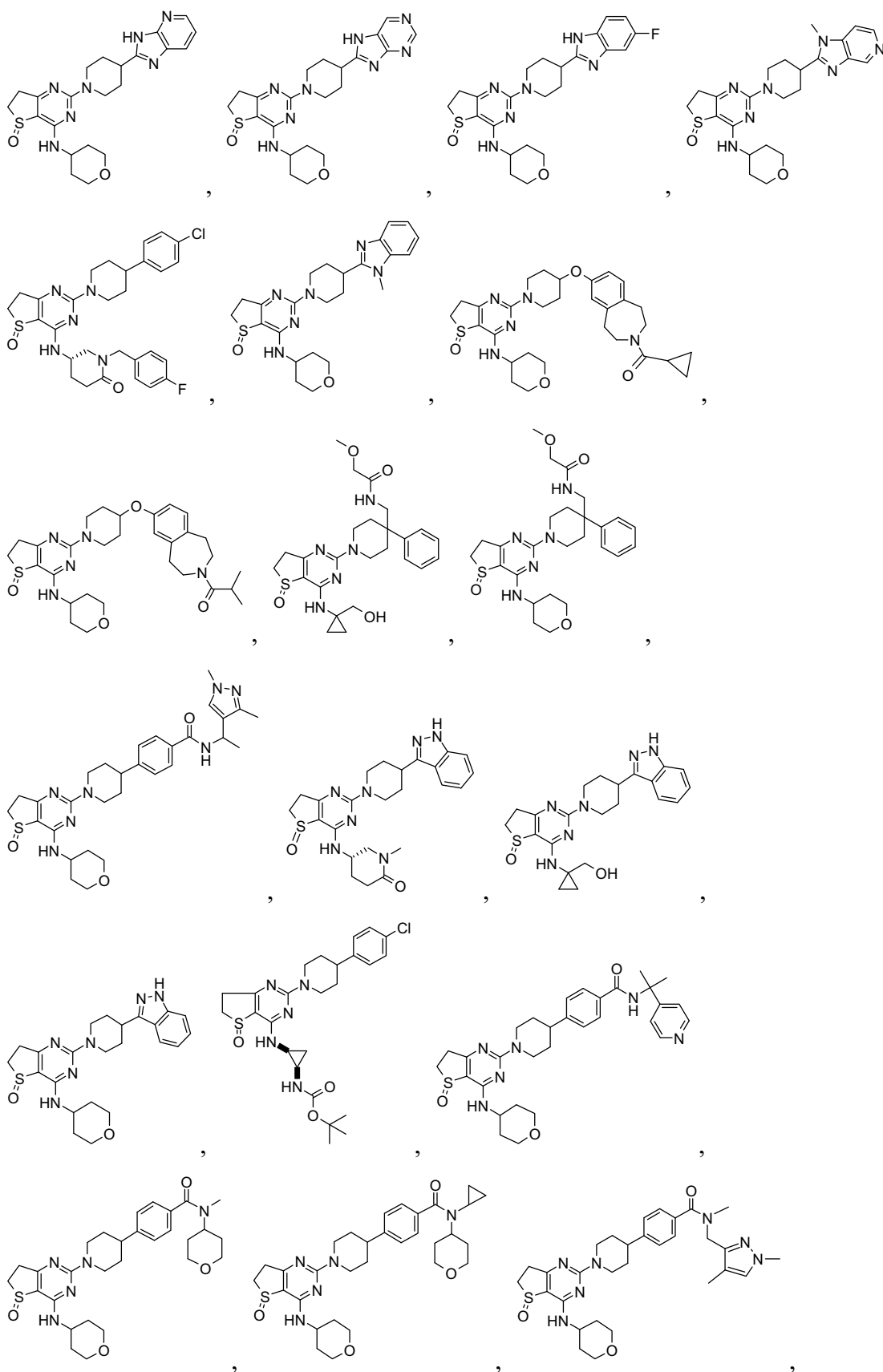


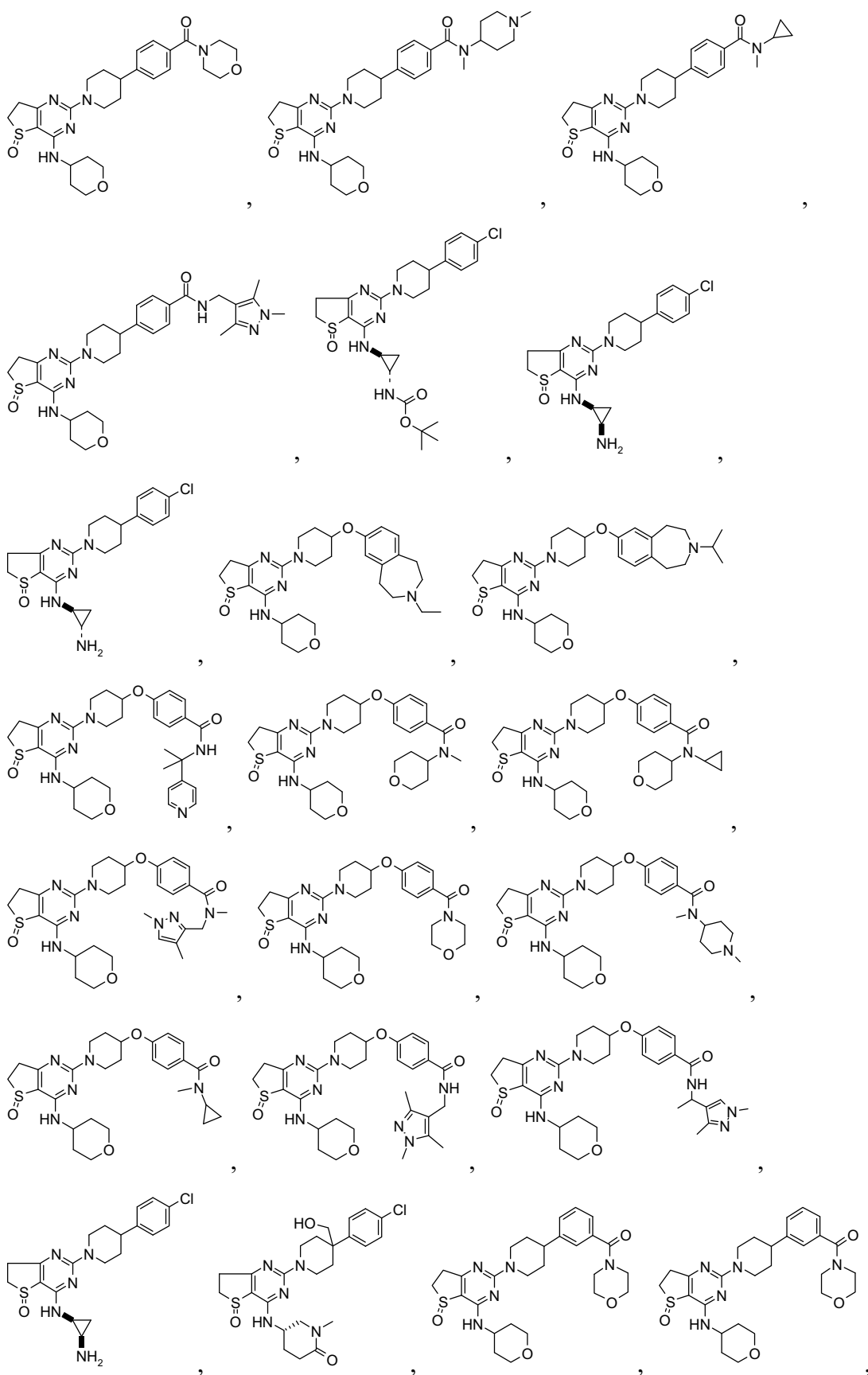


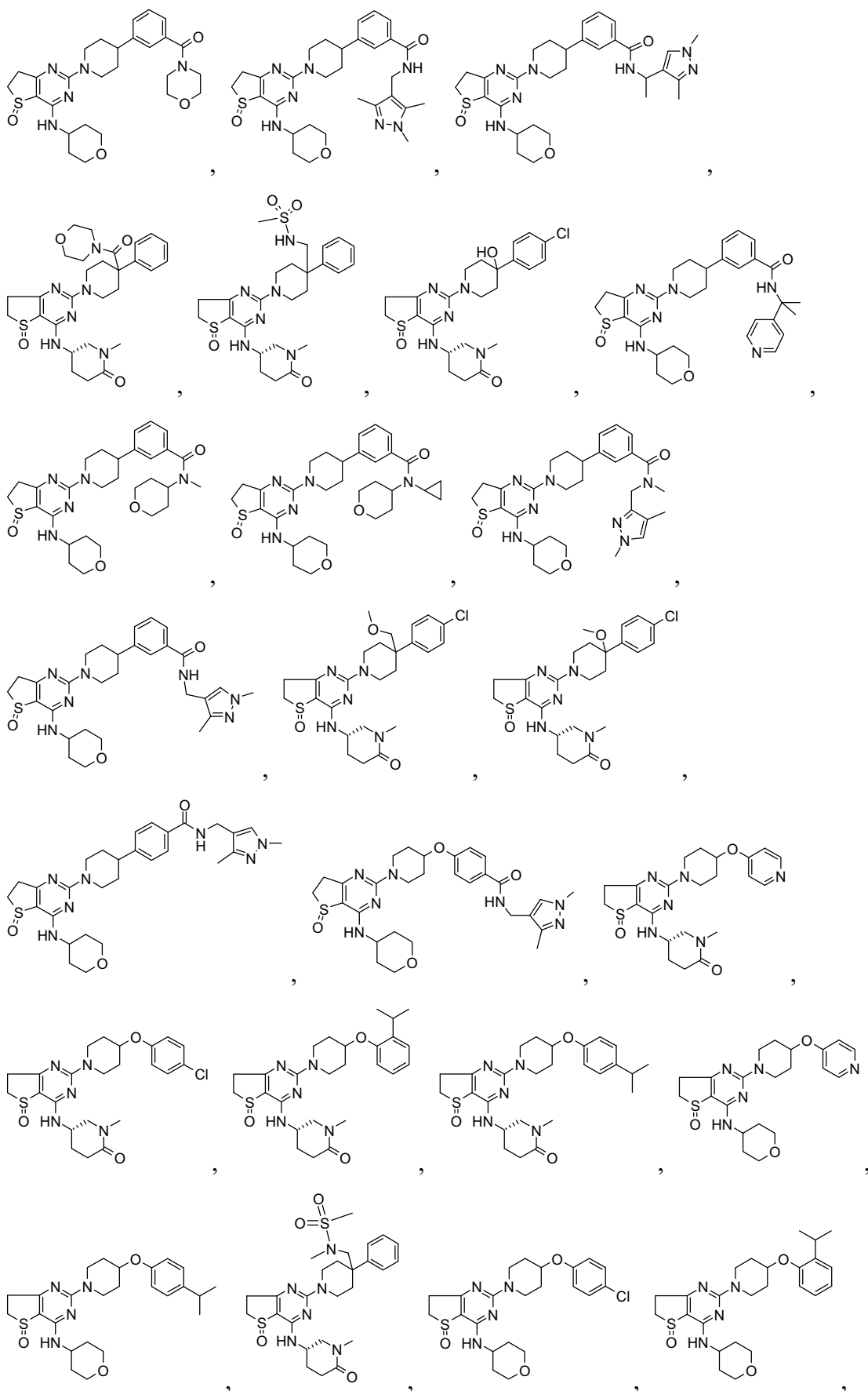


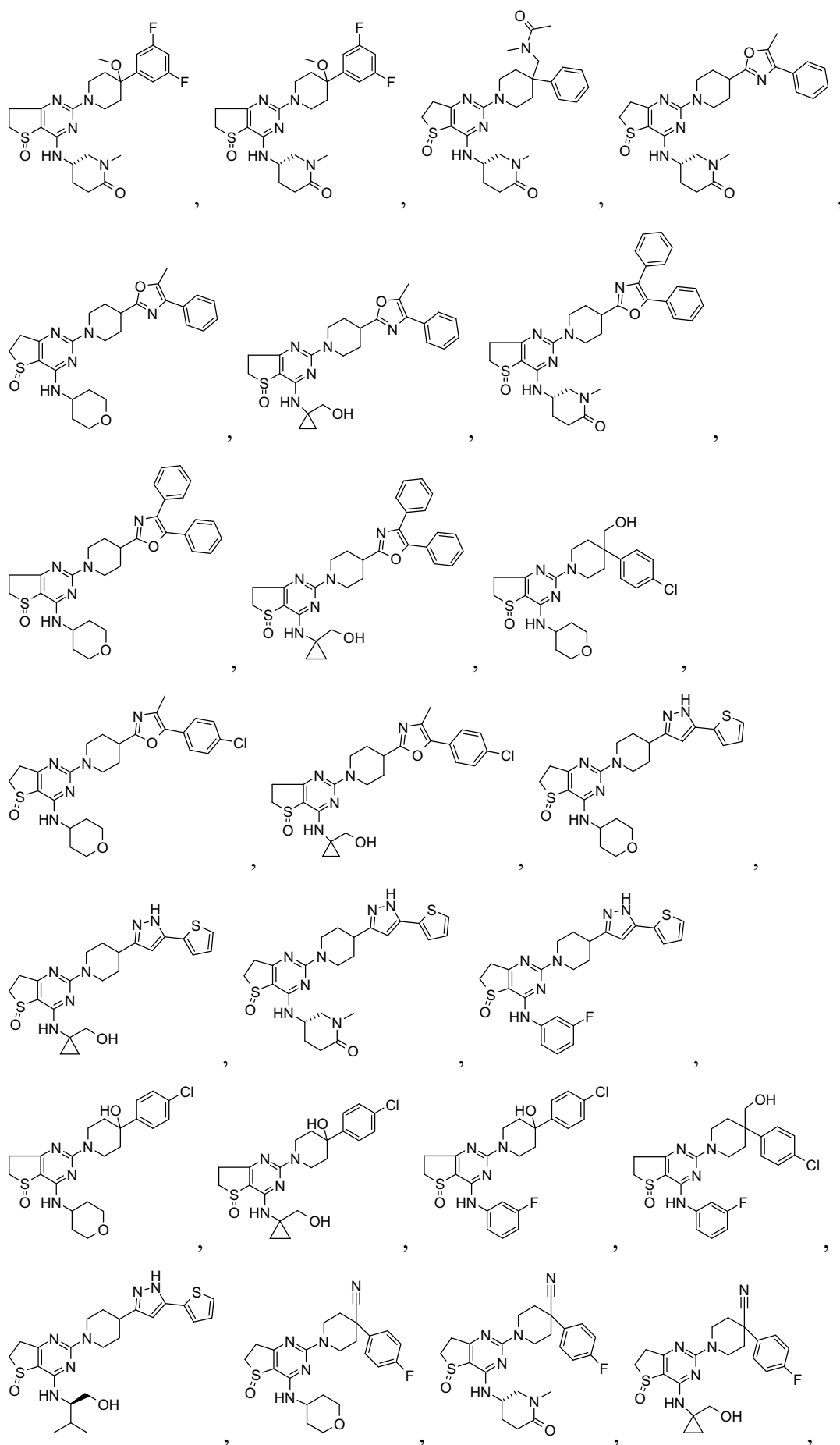


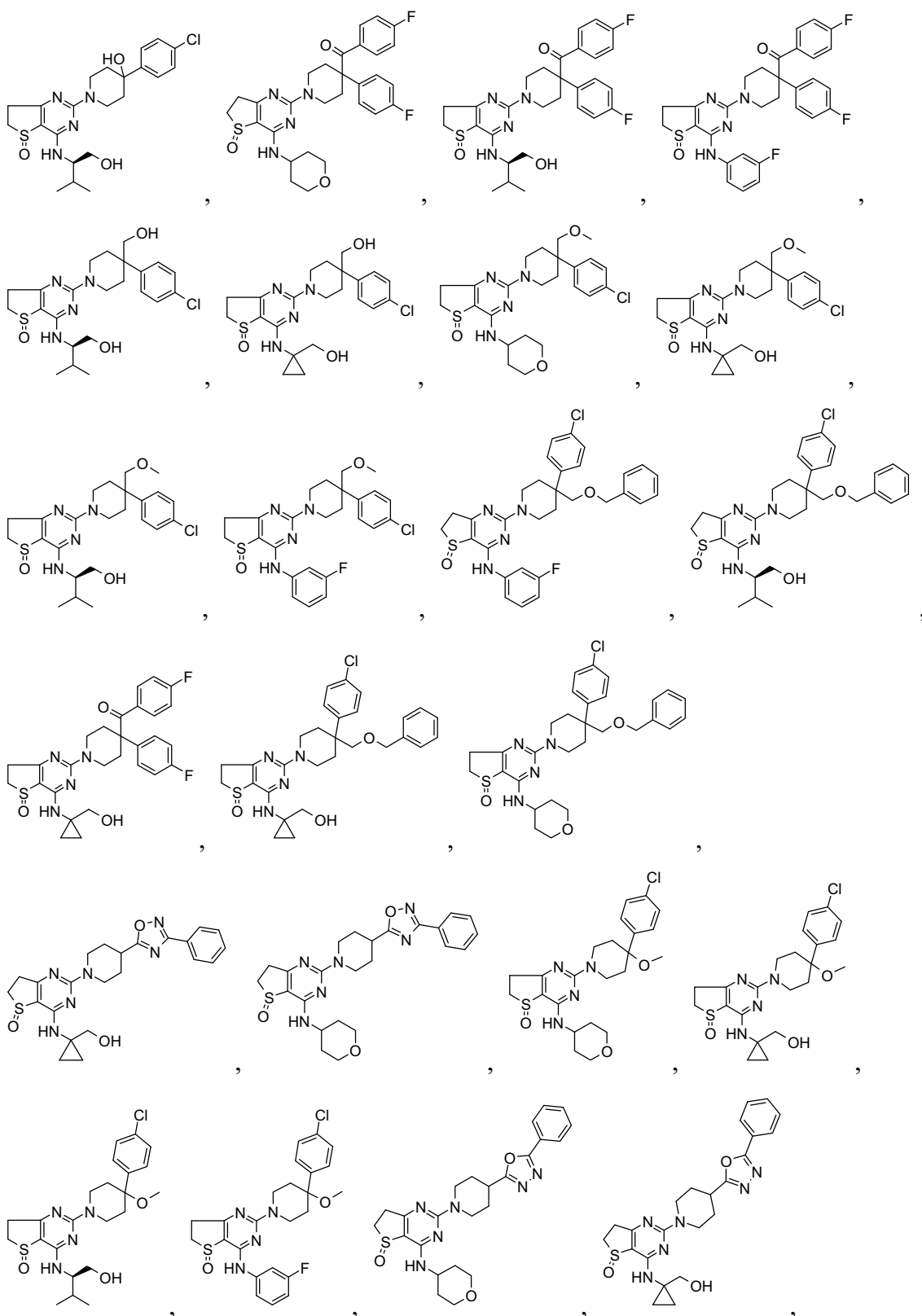


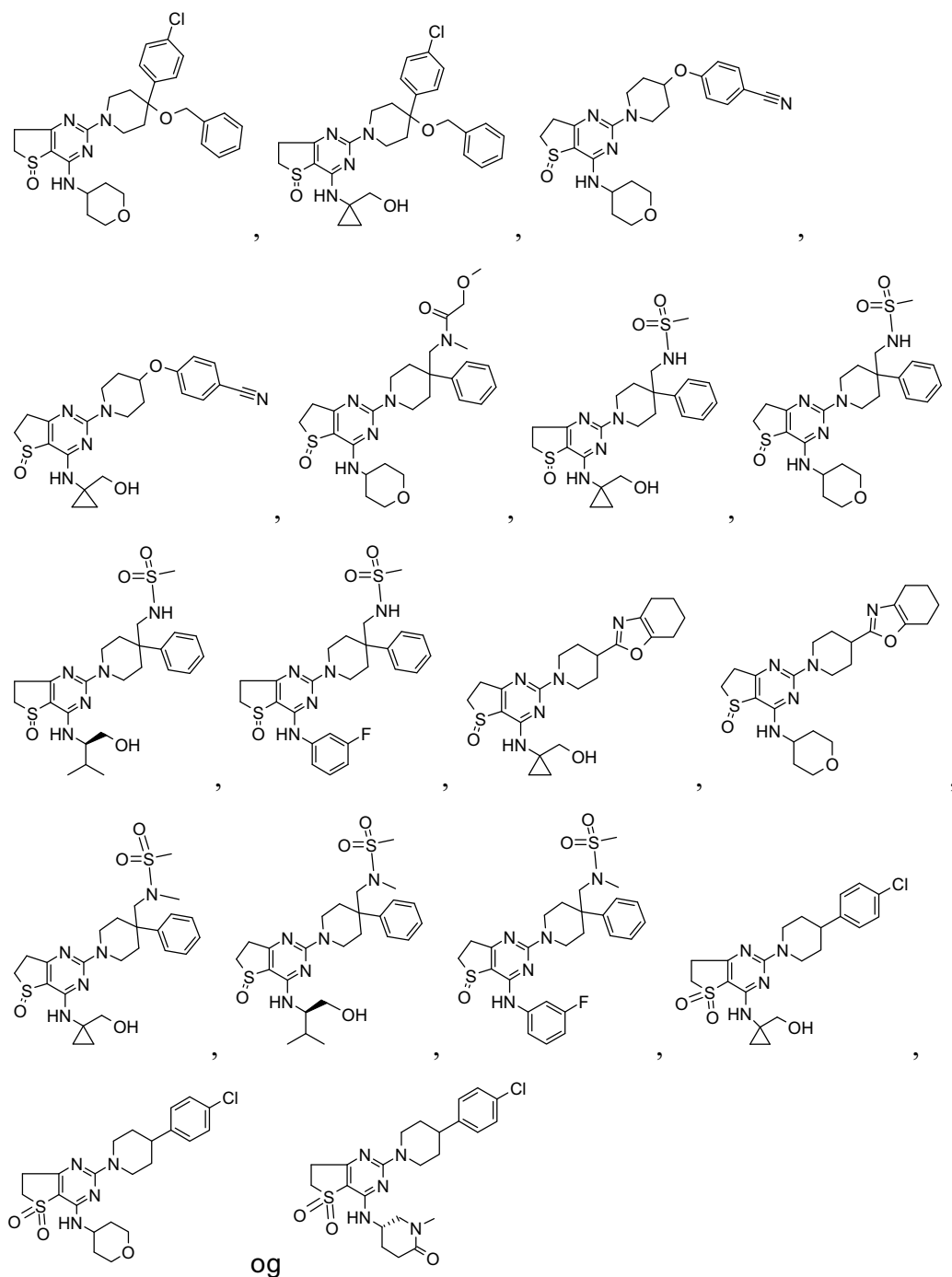












samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav, spesielt R-enantiomerene og også S-enantiomerene med hensyn til stereosenteret på sulfoksid-svovel-atomet av de ovenfor angitte forbindelsene.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er ovenfor angitte forbindelser med formel 1 som legemiddel.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelse av ovenfor angitte forbindelser ifølge formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer, som er mulige å behandle gjennom inhibisjon av PDE4-enzymet.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelse av overnevnte forbindelser ifølge formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av luftveis- og mage-tarmforstyrrelser eller sykdommer, som også betennelsessykdommer i ledd, hud eller øyne, kreftsykdommer, samt sykdommer i perifere eller sentrale nervesystemer.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelse av ovenfor angitte forbindelser ifølge formel 1 for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av luftveis- eller lungesykdommer, som er ledsaget av forhøyet slimproduksjon, betennelser og/eller obstruktive sykdommer i luftveiene.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelsen av ovenfor angitte forbindelser ifølge formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av inflammatoriske og obstruktive sykdommer, så som COPD, kronisk sinusitt, astma, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelse av ovenfor angitte forbindelser med formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av betennelsessykdommer i gastrointestinalkanal.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er anvendelse av ovenfor angitte forbindelser med formel 1 for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet, som depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutte og kroniske angsttilstander, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multipel sklerose, eller akutte og kroniske smertetilstander som hjerneskode, fortrinnsvis forårsaket av slag, hypoksi eller karneo-cerebral traume.

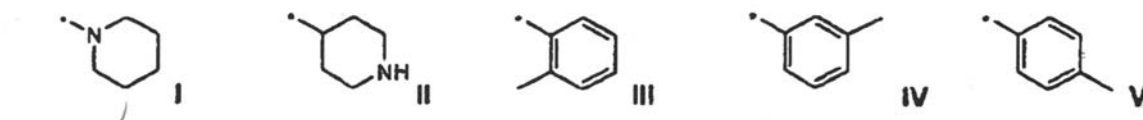
En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er farmasøytiske formuleringer som inneholder én eller flere av ovenfor angitte forbindelser med formel 1.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er farmasøytiske formuleringer som inneholder én eller flere forbindelser med formel 1 i kombinasjon med ett eller flere virkestoffer valgt fra gruppen bestående av betamimetika, kortikosteroider, videre POE4-inhibitorer, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister, CCR3-inhibitorer, iNOS-inhibitorer og SYK-inhibitorer.

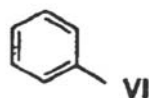
Anvendte begreper og definisjoner

Dersom ikke annet er angitt, er alle substituentene uavhengige av hverandre. Dersom flere C₁₋₈-alkylgrupper som substituent er mulig på en gruppe, så kan f.eks. i tilfelle med tre substituent bety C₁₋₆-alkyl uavhengig av hverandre eksempelvis en metyl, en *n*-propyl og en *tert*-butyl.

Innenfor rammen av denne søknaden kan definisjonen av mulige substituent også bli fremstilt i form av en strukturformel. Da blir en stjerne (*) i strukturformelen av substituenten forstått som koblingspunktet til resten av molekylet. Videre blir substituentatomet på koblingspunktet forstått som atomet med posisjonsnummer 1. Følgelig som eksempel fremstilles restene N-piperidinyll (**I**), 4-piperidinyll (**II**), 2-tolyl (**III**), 3-tolyl (**IV**) og 4-tolyl (**V**):



Hvis det i strukturformelen til substituenten ikke befinner seg en stjerne (*), så kan hvert hydrogenatom bli fjernet på substituenten, og den derved frigjorte valensen kan tjene som bindingssete til resten av et molekyl, dersom koblingspunktet til molekylet ikke er betegnet eller definert på annen måte. Således kan f.eks. **VI** ha betydningen 2-tolyl, 3-tolyl, 4-tolyl og benzyl:



Under begrepet "C₁₋₁₀-alkyl" (også dersom bestanddelen er andre rester) omfattes forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1-10 karbonatomer, under begrepet "C₁₋₆-alkyl" tilsvarende forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1-6 karbonatomer. "C₁₋₄-alkyl" betyr tilsvarende forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1-4 karbonatomer. Foretrukket er alkylgrupper med 1-4 karbonatomer. Eksempelvis blir følgende nevnt: metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl eller heksyl. Eventuelt kan det anvendes i de overnevnte gruppene også forkortelsene Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, osv. Dersom ikke noe annet er beskrevet, omfatter definisjonene propyl, butyl, pentyl og heksyl alle tenkbare isomere former av disse restene. Således omfatter eksempelvis propyl *n*-propyl og *isopropyl*, butyl omfatter *iso*-butyl, *sec*-butyl og *tert*-butyl, osv.

Under begrepet " C_{1-6} -alkylen" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1-6 karbonatomer, og under begrepet " C_{1-4} -alkylen" omfattes forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1-4 karbonatomer. Foretrukket er alkylengrupper med 1-4 karbonatomer. Eksempelvis kan følgende nevnes: metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2-dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1,3-dimetylpropylen eller heksylen. Dersom ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propylen, butylen, pentylen og heksylen alle tenkbare isomere former av disse restene like antall karboner. Således omfatter f.eks. propyl også 1-metyletylen og butylen omfatter 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen.

Dersom karbonkjeden er substituert med en rest, som sammen med én eller to karbonatomer av alkylenkjeden danner en karbocyklisk ring med 3, 5 eller 6 karbonatomer, så omfattes dermed blant annet følgende ringeksempler:



Under begrepet " C_{2-6} -alkenyl" (også hvis bestanddelene er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 2-6 karbonatomer, og under begrepet " C_{2-4} -alkenyl" forstås forgrenede og uforgrenede alkenylgrupper med 2-4 karbonatomer, dersom de minst oppviser en dobbeltbinding. Foretrukket er alkylengrupper med 2-4 karbonatomer. Eksempler på dette kan nevnes følgende: etenyl eller vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl eller heksenyl. Dersom ikke annet er beskrevet omfatter definisjonene propenyl, butenyl, pentenyl og heksenyl alle tenkbare isomere former av disse restene. Således omfattes eksempelvis propenyl, 1-propenyl og 2-propenyl, butenyl omfattet 1-, 2- og 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, osv.

Under begrepet " C_{2-6} -alkenylen" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkenylengrupper med 2-6 karbonatomer, og under begrepet " C_{2-4} -alkenylen" forstås forgrenede og uforgrenede alkenylengrupper med 2-4 karbonatomer. Foretrukket er alkylengrupper med 2-4 karbonatomer. Eksempler derav omfatter: etenylene, propenylen, 1-metyletenylene, butenylen, 1-metylpropenylen, 1,1-dimetyletenylene, 1,2-dimetyletenylene, pentenylen, 1,1-dimetylpropenylen, 2,2-dimetylpropenylen,

1,2-dimetylpropenylene, 1,3-dimetylpropenylene eller heksenylene. Dersom ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propenylene, butenylene, pentenylene og heksenylene alle tenkbare isomere former av restene et likt antall karbonatomer. Således omfatter eksempelvis propenyl også 1-metyletenylene og butenylene omfatter 1-metylpropenylene, 1,1-dimetyletenylene, 1,2-dimetyletenylene.

Under begrepet " C_{2-8} -alkinyl" (også dersom bestanddelen er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkinylgrupper med 2-6 karbonatomer, og under begrepet " C_{2-4} -alkinyl" forstås forgrenede og uforgrenede alkinylgrupper med 2-4 karbonatomer, dersom de i det minste oppviser en tredobbelt binding.

Foretrukket er alkinylgrupper med 2-4 karbonatomer. Som eksempler kan følgende nevnes: etinyl, propinyl, butinyl, pentinyl eller heksinyl. Dersom ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propinyl, butinyl, pentinyl og heksinyl alle tenkbare isomere former av disse restene. Således omfatter eksempelvis propinyl 1-propinyl og 2-propinyl, butinyl omfatter 1-, 2- og 3-butinyl, 1-metyl-1-propinyl, 1-metyl-2-propinyl, osv.

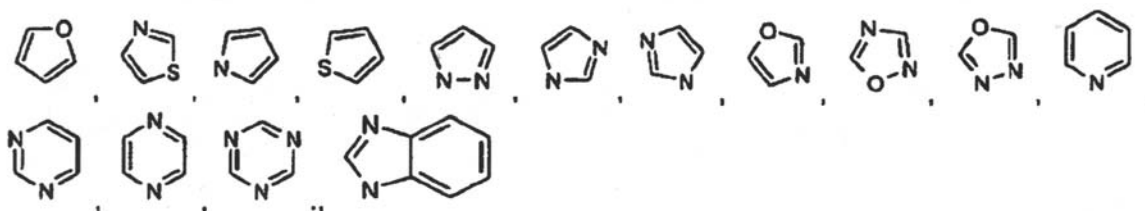
Under begrepet " C_{2-6} -alkinyl" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkinylengrupper med 2-6 karbonatomer, og under begrepet " C_{2-4} -alkinylene" forstås forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 2-4 karbonatomer. Det er foretrukket at alinylengruppene innehar 2-6 karbonatomer. Eksempler derav kan nevnes: etinylen, propinylen, 1-metyletinylen, butinylen, 1-metylpropinylen, 1,1-dimetyletinylen, 1,2-dimetyletinylen, pentinylen, 1,1-dimetylpropinylen, 2,2-dimetyl-propinylen, 1,2-dimetylpropinylen, 1,3-dimetylpropinylen eller heksinylen. Dersom ikke annet er beskrevet, omfatter definisjonene propinylen, butinylen, pentinylen og heksinylen alle tenkbare isomere former av disse restene like antall karbonatomer. Således omfatter eksempelvis propinyl også 1-metyhletinylen og butinylen omfatter 1-metylprpinylene, 1,1-dimetyletinylen, 1,2-dimetyletinylen.

Under begrepet "aryl" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås aromatiske ringsystemer med 6-10 karbonatomer. Eksempelvis kan det nevnes: fenyl eller naftyl, foretrukne arylrester er fenyl. Dersom ikke annet er beskrevet, kan aromatene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

Under begrepet "aryl- C_{1-6} -alkylene" (også hvis bestanddelene er andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1-6 karbonatomer, som er substituert med et aromatisk ringsystem med seks eller ti karbonatomer. Eksempelvis kan det her nevnes: benzyl, 1- eller 2-fenyletyl eller 1- eller 2-naftyletyl. Dersom ikke annet er beskrevet, kan aromatene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

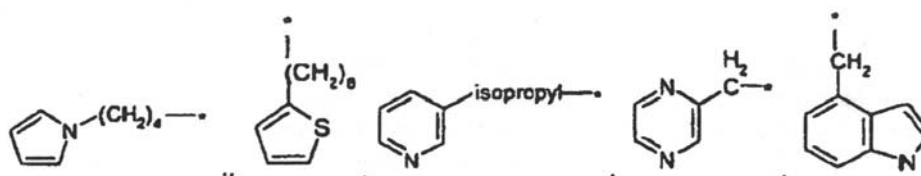
Under begrepet "heteroaryl-C₁₋₆-alkylen" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås som også omfattes under "aryl-C₁₋₆-alkylen", forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1-6 karbonatomer, som er substituert med en heteroaryl.

En slik heteroaryl omfatter fem- eller seksleddede heterosykliske aromater eller 5-10 leddede, bisykliske heteroarylringer som kan inneholde én, to eller tre heteroatomer valgt fra gruppen oksygen, svovel og nitrogen, og kan inneholde så mange konjugerte dobbeltbindinger slik at det kan dannes et aromatisk system. Som eksempler på fem- og seksleddede heterosykliske aromater, kan følgende nevnes:



Dersom ikke annet er beskrevet, kan disse heteroarylene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

For heteroaryl-C₁₋₆-alkylen blir følgende eksempler nevnt:



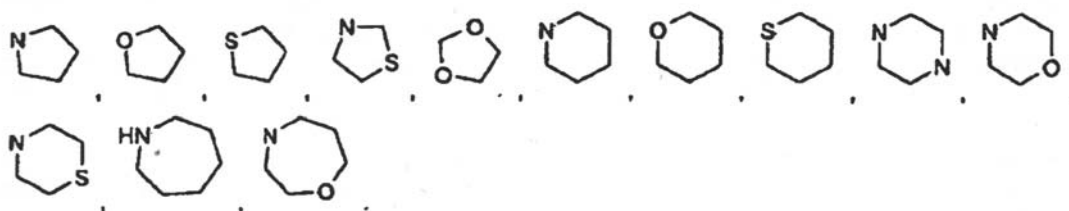
Under begrepet "C₁₋₆-haloalkyl" (dersom de er bestanddeler av andre rester) forstås forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1-6 karbonatomer, som er substituert med én eller flere halogenatomer. Under begrepet "C₁₋₄-alkyl" forstås forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1-6 karbonatomer, som er substituert med én eller flere halogenatomer. Foretrukket er alkylgrupper med 1-6 karbonatomer. Eksempelvis blir følgende nevnt: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

Under begrepet "C₃₋₇-sykloalkyl" (også dersom bestanddelene er andre rester) forstås sykliske alkylgrupper med 3-6 karbonatomer. Eksempler som kan nevnes heri omfatter: syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl. Dersom ikke annet er beskrevet, kan de sykliske alkylgruppene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

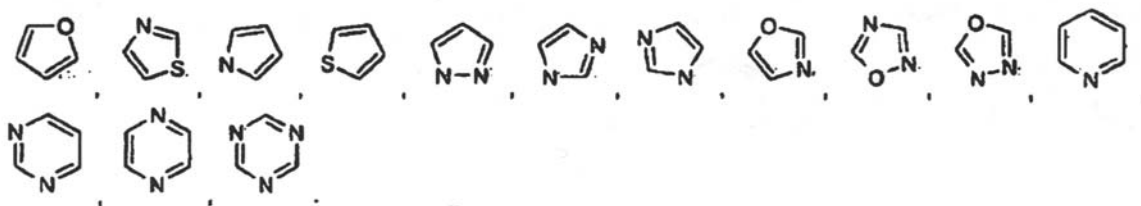
Under begrepet "C₃₋₁₀-sykloalkyl" forstås dessuten monosykliske alkylgrupper med 3-7 karbonatomer, og også bisykliske alkylgrupper med 7-10

karbonatomer, og også monosykliske alkylgrupper som er brodannet med minst én C₁₋₃-karbonbro.

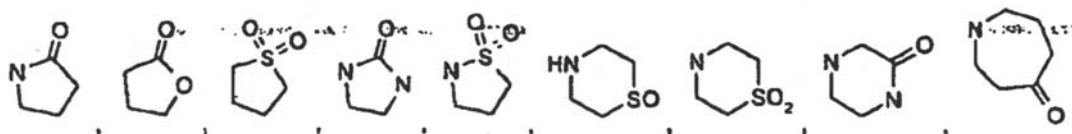
Under begrepet "heterosykliske ringer" eller også "heterosyklus" forstås fem-, seks- og syvleddete, mettede eller umettede heterosykliske ringer, som kan inneholde én, to eller tre heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, idet ringen kan være koblet over et karbonatom, eller hvis tilstede, over et nitrogenatom med et molekyl. Begrepet "heterosykliske, ikke-aromatiske ringer", til tross for at det er omfattet under begrepet "heterosykliske ringer" eller "heterosyklus", omfattes fem-, seks- eller syvleddete, umettede ringer. Som eksempler kan nevnes:



Begrepet "heterosykliske, aromatiske ringer" eller "heteroaryl", til tross for at de er omfattet av begrepet "heterosykliske ringer" eller "heterosyklus", omfattes fem- eller seksleddete heterosykliske aromater eller 5-10 leddete, bisykliske heteroarylringer, som kan inneholde én, to, tre eller fire heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, og så mange konjugerte dobbeltbindinger, slik at et aromatisk system blir dannet. Eksempler på fem- eller seksleddete heterosykliske aromater kan følgende nevnes:



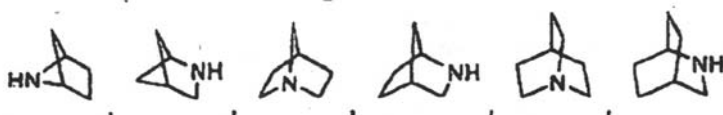
Dersom ikke annet er angitt, kan en heterosyklisk ring (eller "heterosyklus") omfatte en ketogruppe. Følgende kan nevnes som eksempler:



Selv om begrepet "sykloalkyl" er omfattet, blir begrepet "bisykliske sykloalkyler" som regel forstått å innbefatte åtte-, ni- eller tileddede bisykliske karbonringer. Eksempler derav omfatter:



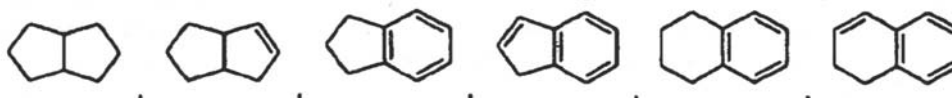
Selv om det er omfattet under "heterosyklus", forstås begrepet "bisykliske heterosykler" som regel åtte-, ni- eller tilledete bisykliske ringer, som kan inneholde én eller flere heteroatomer, fortrinnsvis 1-4, ytterligere foretrukket 1-3, mer spesielt foretrukket 1-2, spesielt et heteroatom, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen. Ringen kan følgelig være koblet over et karbonatom av ringen, eller hvis tilstede, over et nitrogenatom av ringen, med molekylet. Som eksempler nevnes:



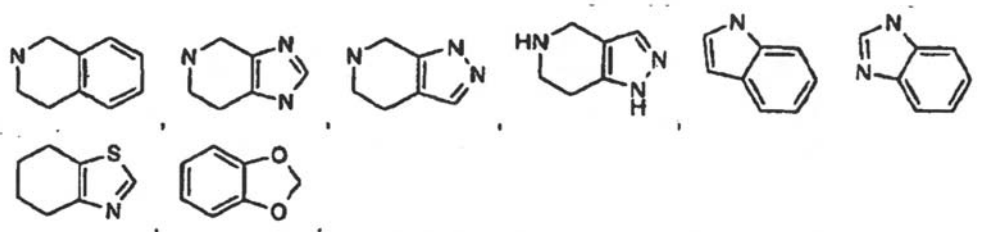
Selv om det er omfattet under "aryl", vil begrepet "bisyklisk aryl" forstås å omfatte en 5-10 leddet, bisyklisk arylring, som inneholder så mange konjugerte dobbeltbindinger, slik at det blir dannet et aromatisk system. Et eksempel på en bisyklisk aryl er naftyl.

Til tross for omfattet under "heteroaryl", omfatter begrepet "bisyklisk heteroaryl" en 5-10 leddet, bisyklisk heteroarylring, som kan inneholde ett, to, tre eller fire heteroatomer, valgt fra gruppen oksygen, svovel og nitrogen, og så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system.

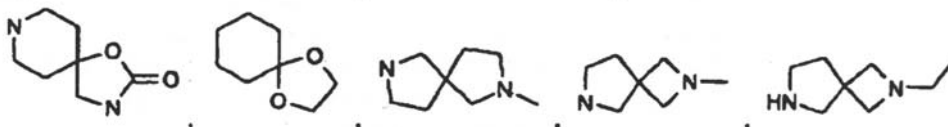
Til tross for at det er omfattet av begrepene "bisykliske sykloalkyler" eller "bisyklisk aryl", definerer begrepet "kondensert sykloalkyl" eller "kondensert aryl" bisykliske ringer hvor i ringene adskillende broer betyr en direkte vinkelbinding. Som eksempler på en kondensert, bisyklisk sykloalkyl nevnes:



Selv om omfattet av begrepet "bisykliske heterosykler" eller "bisyklisk heteroaryl", definerer begrepet "kondenserte, bisykliske heterosykler" eller "kondenserte, bisykliske heteroaryler" bisykliske 5-10 leddete heteroringer som inneholder to eller tre heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, og hvor broen som separerer ringene betyr en direkte enkeltbinding. "Kondenserte, bisykliske heteroaryler" inneholder i tillegg så mange konjugerte dobbeltbindinger, slik at et aromatisk system blir dannet. Som eksempler nevnes pyrrolizin, indol, indolizin, isoindol, indazol, purin, kinolin, isokinolin, benzimidazol, benzofuran, benzopyran, benzotiazol, benzatiazol, benzoisotiazol, pyridopyrimidin, pteridin, pyrimidopyrimidin,



Under begrepet "heterosykliske spiroringer " (spiro) forstås 5-10 leddete, spirocycliske ringer, som eventuelt kan inneholde én, to eller tre heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, idet ringen kan være koblet over et karbonatom, eller hvis tilstede, over et nitrogenatom med molekylet. Dersom ikke annet er nevnt, kan en spirocyclisk ring omfatte en okso-, metyl- eller etylgruppe. Som eksempler kan nevnes:



"Halogen" omfatter innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse fluor, klor, brom eller jod. Hvis ikke annet er angitt, omfatter fluor, klor og brom foretrukne halogener.

Forbindelser med generell formel 1 kan inneholde syregrupper, hovedsakelig karboksylgrupper, og/eller basiske grupper som f.eks. aminofunksjoner. Forbindelser med generell formel 1 kan dessuten foreligge som deres salter, som salter med farmasøytiske anvendbare uorganiske syrer, som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, sulfonsyre eller organiske syrer (som eksempelvis maleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, vinsyre eller eddiksyre), eller som salter med farmasøytisk anvendbare baser, som alkali- eller jordalkalimetallhydroksider eller karbonater, sink- eller ammoniumhydroksider, eller organiske aminer som f.eks. dietylamin, trietylamin, trietanolamin.

Som angitt ovenfor, kan forbindelsene med formel 1 bli overført til deres salter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i deres fysiologisk og farmakologisk akseptable salter. Disse saltene kan på den ene siden foreligge som fysiologisk og farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelser med formel 1, med uorganiske eller organiske syrer. På den andre siden kan forbindelsene med formel 1 i tilfelle R er hydrogen, gjennom omsetning med uorganiske baser også bli overført til fysiologisk og farmakologisk akseptable salter med alkali- eller jordalkalimetallkationer som motion. For fremstilling av syreaddisjonssaltene kommer eksempelvis saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, bernsteinsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre i betraktning. Videre kan blandinger av overnevnte syrer bli tilsatt. For fremstilling av alkali- og jordalkalimetallsalter av forbindelser med formel 1, hvor R betyr hydrogen, kommer fortrinnsvis alkali- og jordalkalihydroksider og hybrider i betraktning,

idet hydroksider og hydrider av alkalimetallene, spesielt foretrukket natrium og kalium, idet natrium- og kaliumhydroksid er spesielt foretrukket.

Likeledes kan forbindelser med generell formel 1 bli overført til deres salter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, med en uorganisk eller organisk syre. Som syrer kommer her eksempelvis bernsteinsyre, bromhydrogensyre, eddiksyre, fumarsyre, maleinsyre, metansulfonsyre, melkesyre, fosforsyre, saltsyre, svovelsyre, vinsyre eller sitronsyre i betraktning. Videre kan blandinger av overnevnte syrer bli tilsatt.

Gjenstand for oppfinnelsen er videre forbindelsene eventuelt i form av deres enkelte optiske isomerer, blandinger av de enkelte enantiomerene eller racematene, i form av tautomerer, samt i form av deres frie baser eller de tilsvarende syreaddisjonssaltene med farmakologisk akseptable syrer, som eksempelvis syreaddisjonssalter med halogenhydrogensyrer, eksempelvis klor eller bromhydrogensyre, eller organiske syrer, som eksempelvis oksal-, fumar-, diglykol- eller metansulfonsyre.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan eventuelt foreligge som racemater, men de kan også være rene enantiomerer, dvs. i (R)- eller (S)-form.

Gjenstand for oppfinnelsen er forbindelser, eventuelt i form av deres enkelte optiske isomerer, blandinger av de enkelte enantiomerene eller racematene, i form av deres tautomere, samt i form av deres frie baser eller tilsvarende syreaddisjonssalter med farmakologisk akseptable syrer, som eksempelvis syreaddisjonssalter med halogenhydrogensyre, som eksempelvis klor- eller bromhydrogensyre, eller organiske syrer, som eksempelvis oksal-, fumar-, diglykol- eller metansulfonsyre.

Oppfinnelsen omfatter videre forbindelser med formel 1 i form av deres farmakologisk akseptable salter som beskrevet ovenfor. Disse farmakologisk akseptable saltene av forbindelser med formel 1 kan eventuelt foreligge i form av deres hydrater (f.eks. monohydrater, dihydrater, osv.), samt i form av deres solvater. Under et hydrat av forbindelsen ifølge formel 1 forstås man innenfor rammen av oppfinnelsen et krystallinsk, krystallhydrogenholdig salt av forbindelsen ifølge formel 1.

Under et solvat av forbindelsen ifølge formel 1 forstås innenfor rammen av oppfinnelsen et krystallinsk salt av forbindelsen ifølge formel 1, som inneholder løsningsmiddelmolekyl-molekyl (f.eks. etanol, metanol, osv.) i krystallgittre.

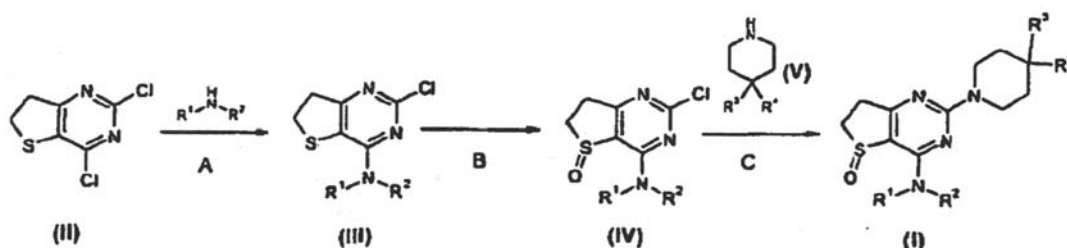
For fagmannen er standardfremgangsmåten for gjenvinning av hydrater og solvater (f.eks. omkrystallisering av det tilsvarende løsningsmidlet av solvater, f.eks. som vann i hydrater) kjent.

Synteseforskrifter

Forbindelsene med generell formel 1 kan bli fremstilt ifølge de følgende generelle synteseskjemaene, idet substituentene i generell formel 1 har de

ovenfor angitte betydningene. Disse fremgangsmåtene skal forklare oppfinnelsen uten å begrense den.

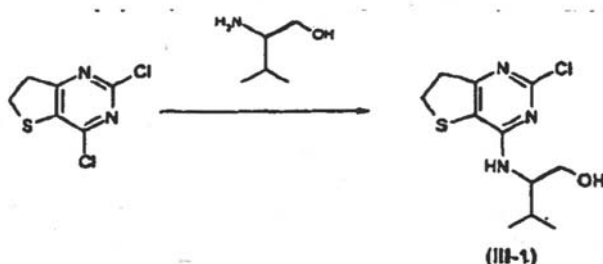
Generelt synteseskjema



For fremstilling av
(II) se WO 06111549

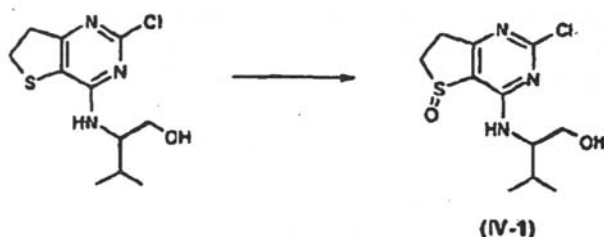
1. Syntese av (R)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamin}-3-metylbutan-1-ol og lignende (**eksempel 1**)

1.1 (R)-2-(2-klor-6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-3-metylbutan-1-ol og lignende (**III-1**):



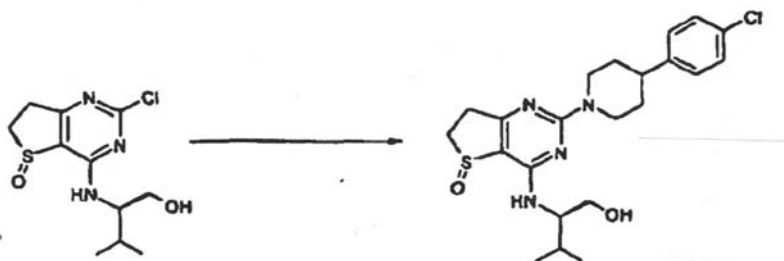
7,2 g 2,4-diklor-6,7-dihydro-5H-tieno[3,2-d]pyrimidin (**II**) blir fremsatt i 36 ml dioksan, først blir 18 ml diisopropyletylamin, og deretter 6,1 g (R)-(-)-2-amino-3-metyl-1-butan-1-ol tilsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til 100°C, helt til det ikke foregår noen omsetning, og inndampet etter avkjøling. Resten blir behandlet i ultralydbad med petroleter/eddikester (9:1), og faststoffet blir sugd av og tørket. 8,3 g (**III-1**) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLG (metode A): RT = 2,75 min.

1,2 (R)-2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-3-metylbutan-1-ol og lignende (**IV-1**):



4,1 g S-(-)-1,1'-bi-2-nafto blir fremsatt i 15 ml kloroform under argon, og deretter blir 0,44 ml titan(IV)-isopropylat og 0,54 ml vann tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir det tilsatt en suspensjon av 4,1 g (III-1) i 107 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -2°C, og etter 30 min. blir dråpevis tilsatt 2,7 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved -2°C, helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og deretter gjort basisk med NH₄OH. Produktet blir ekstrahert med diklormetan og renset kromatografisk (kiselgel, eddiksyre/metanol 10010 til 86114). 2,45 g (IV-1) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 2,37 min.

1,3 (R)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-3-metyl-butan-1-ol (**eksempel 1**)



Eksempel 1

0,2 g (IV-1) blir fremsatt i 3 ml dioksan og 360 µl diisopropyletylamin, omsatt med 16 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin, og oppvarmet i mikrobølgeovn ved 120°C helt til det ikke var noen ytterligere omsetning. Reaksjonsblandingen blir omsatt med vann, ekstrahert med diklormetan, og produktet renset kromatografisk (kiselgel, diklormetan/metanol) 100/0 til 92/8). 0,33 g eksempel 1 blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,24 min.

2. Syntese av (1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 2**)

2.1 (1-hydroksymetylsyklopropyl)-karbamidsyre tert-butylester:



1 g 1-(BOC-amino)-syklopropankarbonsyre blir løst i 20 ml dimetoksyetan, og avkjølt til -70°C. Deretter blir det tilsatt 0,65 ml N-metylmorfolin og 0,71 ml isobutylklorformiat i 5 ml dimetoksyetan blir dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til -5°C. Supernatanten blir sugd av. Eluatet blir avkjølt ved -15°C, og 0,303 g natriumborhydrid blir langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt ved romtemperatur i 30 min., omsatt med vann, og produktet ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen ble tørket og inndampet til tørrhet. 1,04 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,36 (9H, s), 0,61 (2H, t), +,52 (2H, t).

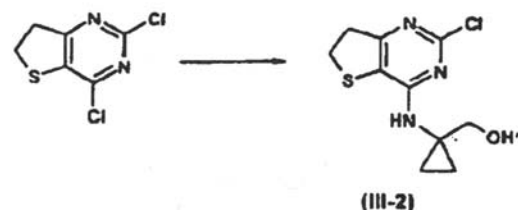
2.2 1-aminosyklopropanmetanol:



1,04 g (1-hydroksymetylsyklopropyl)-karbaminsyre tert-butylester blir fremsatt i 5 ml dioksan. 2,5 ml HCl i dioksan (4 mol/l) blir dråpevis tilsatt.

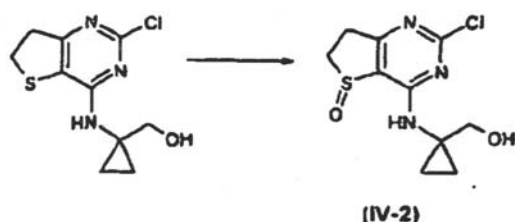
Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 15 t. Løsningsmidlet blir inndampet til det halve, og det utfelte faststoffet blir sugd av. 0,5 g av produktet blir oppnådd som hydroklorid. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 5,27 (1H, t), 0,91 (2H, t), 0,71 (2H, t).

2.3 [1-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (III-2):



1,4 g (II) blir fremsatt i 10 ml dioksan, deretter blir 3,6 ml diisopropyletylamin og deretter 1 g 1-amino-syklopropanmetanol (se 2.2) tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 160°C, helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og etter avkjøling inndampet. Resten blir behandlet med sykloheksan/eddikester (4:1) i ultralydbad, faststoffet blir sugd av, og tørket. 1,24 g (III-2) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,01 min.

2.4 [1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydri-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (IV-2):

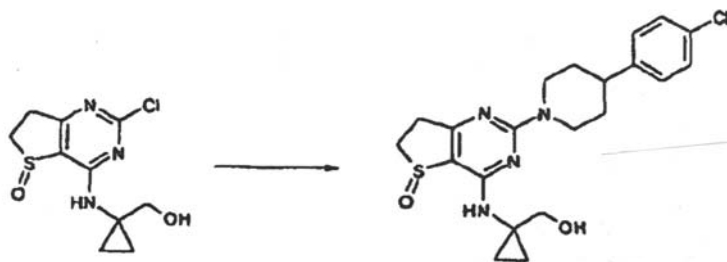
0,28 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol blir fremsatt i 20 ml kloroform under argon, og deretter blir det tilsatt 0,14 ml titan(IV)-isopropylat og 0,17 ml vann.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir det tilsatt en suspensjon av 1,2 g (II.2) i 40 ml diklormetan og 2 ml metanol.

Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -5°C, og etter 30 min. blir det dråpevis tilsatt 0,91 ml tet-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen blir videre omrørt ved -5°C, helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og gjort

basisk med NH_4OH . Vannfasen blir vasket med diklormetan og frysetørket. 1 g (IV-2) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,85 min.

2.5 (1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 2**)



Eksempel 2

Utgående fra 0,17 g (IV-2) og 0,15 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin blir 0,14 g eksempel 2 fremstilt analogt med eksempel 1 (se 1.3), og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,32 min.

3. Syntese av (R)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-pentan-1-ol (**eksempel 3**)



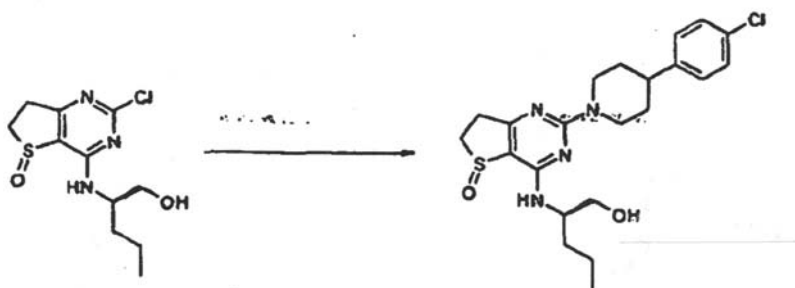
1,4 g 2,4-diklor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin (II) blir fremsatt i 9 ml dioksan, og deretter blir det tilsatt 3,5 ml diisopropyletylamin, og deretter 0,9 g D-norvalinol. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i mikrobølgeovn ved 120°C helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og etter avkjøling inndampet. Resten blir behandlet med petroleter/eddikester 9:1 i ultralydbad, faststoffet blir sugd av og tørket, 1,5 g (III-3) blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 4,67 (1H, t), 0,86 (3H, t).

3.2 (R)-2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-pentan-1-ol (IV-3):



0,3 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol blir fremsatt i 5 ml kloroform under argon, og deretter blir det tilsatt 0,15 ml titan(IV)-isopropylat, og 0,19 ml vann. Reaksjonsblandingen blir rørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir det tilsatt en suspensjon av 1,4 g (III-3) i 20 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -5°C, og etter 30 min. blir det dråpevis tilsatt 0,95 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen blir videre omrørt ved -5°C, helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og gjort basisk med NH₄OH. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renset kromatografisk (eddikester/metanol 100/0 til 80/20). 1,17 g (IV-3) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 2,41 min.

3,3(R)-2-(2-[4-(4-klorfenyl)piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-pentan-1-ol (**eksempel 3**)

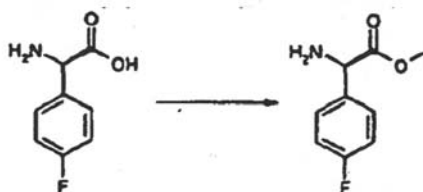


Eksempel 3

0,2 g (IV-3) blir tilsatt 4 ml dioksan og 237 µl diisopropyletylamin, omsatt med 0,149 g 4-(4-klorfenyl)piperidin og oppvarmet i 30 min. ved 130°C i mikrobølgeovn. Reaksjonsblandingen blir omsatt med vann, og produktet ekstrahert med diklormetan. Resten blir behandlet med acetonitril i ultralydbad, og faststoffet sugd ut. 0,104 g **Eksempel 3** blir oppnådd som faststoff. Analytisk metode HPLC-MS (metode A): RT = 1,29 min.

4. Syntese av (R)-1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-og lignende (**Eksempel 4**)

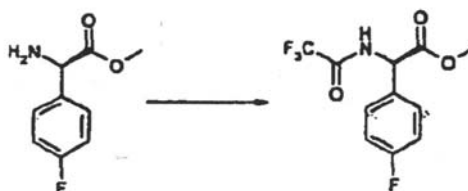
4.1 (R)-amino-(4-fluorfenyl)-eddiksyremetylester



4 g (R)-4-fluorfenylglysin blir suspendert i 80 ml metanol. Under isbadavkjøling blir 3,28 ml tionylklorid sakte dråpevis tilsatt, slik at det blir oppnådd en

temperatur mellom 15°C og 20°C. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 12 timer, og til slutt inndampet til tørrhet. 5,1 g av produktet blir oppnådd som hydroklorid. Analytisk metode HPLC-MS (metode A): RT = 0,8 min.

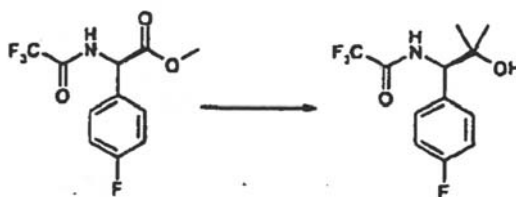
4.2 (R)-(4-fluorfenyl)-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-eddiksyremetylester:



5,1 g (R)-amino-(4-fluorfenyl)-eddiksyremetylester ble satt til 36,5 ml abs. tetrahydrofuran, deretter blir 3,9 ml trietylamin tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -70°C. 3,9 ml trifluoreddiksyreanhydrid blir deretter langsomt dråpevis tilsatt, slik at temperaturen ikke overskrider -60°C.

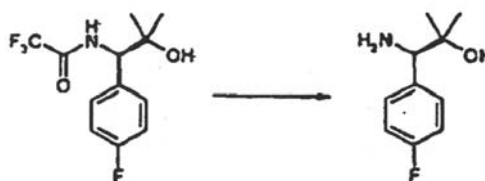
Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 timer ved romtemperatur, og til slutt omsatt med vann. Deretter blir kaliumhydrogenkarbonat tilsatt, helt til skumdannelse ikke mer var tilstede, og produktet ble ekstrahert med eddikester. 6,2 g av produktet blir oppnådd som olje. Analytisk metode HPLC-MS (metode A): RT = 1,28 min.

4.3 2,2,2-trifluor-*N*-[(R)-1-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-2-metylpropyl]-acetamid:



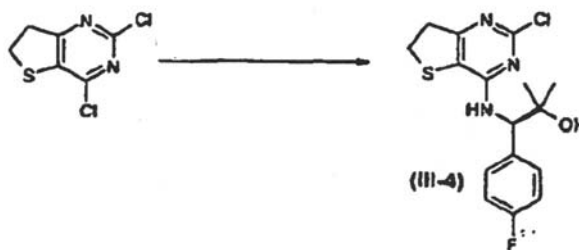
6,2 g (R)-(4-fluorfenyl)-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-eddiksyremetylester ble tilsatt i 195 ml abs. tetrahydrofuran, og reaksjonsblandingen avkjølt til +3°C. 37,7 ml av en metylmagnesiumiodidløsning (3 M) blir langsomt dråpevis tilsatt, slik at temperaturen ikke overskrider +10°C. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 timer ved romtemperatur, og til slutt omrørt i isvann. Ammoniumklorid blir tilsatt helt til bunnfallet er oppløst, og produktet ekstrahert med eddikester. 5,6 g av produktet blir oppnådd som olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,19 min.

4.4 (R)-1-amino-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol:



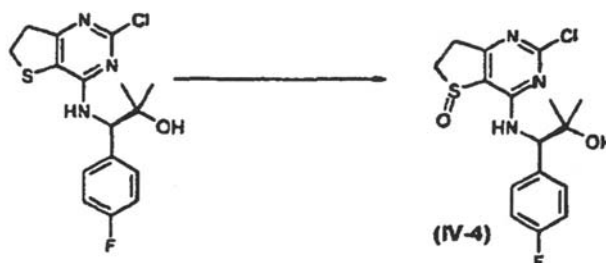
5,6 g 2,2,2-trifluor-*N*-[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-2-metylpropyl]-acetamid og 2,27 g KOH blir suspendert i 60 ml metanol. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 timer ved 60°C, deretter omsatt med vann, og produktet ekstrahert med diklormetan. 3,2 g av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,79 min.

4.5 (*R*)-1-(2-klor-6,7-dihydrotienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (III-4):



0,533 g (II), 0,850 g (*R*)-1-amino-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol og 1,3 ml diisopropyletylamin blir suspendert i 9,8 ml dioksan. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet i mikrobølgeovn i 2 timer ved 80°C, og til slutt inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med vann. Det utfelte bunnfallet blir sugd ut, og renses kromatografisk (kiselgel, petroleter/eddikester 100/0 til 60/40). 0,260 g (III-4) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): 1,39 min.

4.6 (*R*)-1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (IV-4):

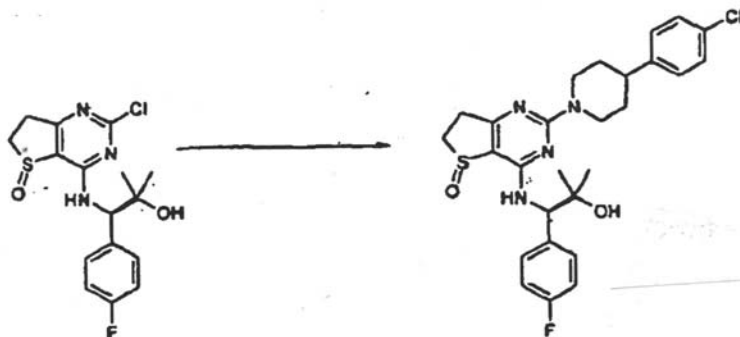


0,24 g *S*-(-)-1,1'-bi-2-naftol blir tilsatt i 4 ml kloroform under argon, og deretter blir 0,125 ml titan(IV)-isopropylat og 0,15 ml vann tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir en

suspensjon av 1,51 g (III-4) i 26 ml kloroform tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -6°C , og deretter, etter 30 min., blir 0,78 ml tertbutylhydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt ved -6°C helt til det ikke var noen omsetning tilstede, og gjort basisk med NH_4OH . Produktet blir ekstrahert med diklormetan og renset kromatografisk (diklormetan/metanol 100/0 til 95/5). 0,62 g (IV-4) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): $\text{RT} = 1,19$ min.

4.7 (R)-1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H- λ^4 -tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (**eksempel 4**)

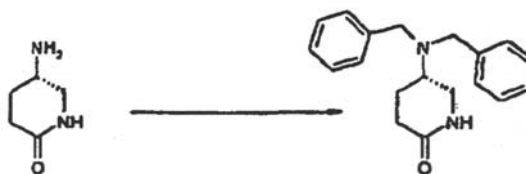


Eksempel 4

Ved å begynne med 0,24 g (IV-4) og 0,15 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin blir 0,19 g eksempel 4 analogen til eksempel 1 (se 1,3) fremstilt. Produktet blir renset kromatografisk (diklormetan/metanol 100/0 til 96/4). Analytisk HPLC-MS (metode A): $\text{RT} = 1,36$ min.

5. Syntese av (S)-5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H- λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiiperidin-2-on (**eksempel 5**)

5.1 (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on:



0,600 g 4-(S)-amino-delta-calcolaktamhydroklorid. 0,970 ml benzylobromid og 1,5 g natriumhydrogenkarbonat blir suspendert i 30 ml etanol.

Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt i 8 timer ved 80°C , og deretter inndampet til tørrhet. Resten blir deretter suspendert i vann, og produktet ekstrahert med diklormetan og renset kromatografisk (kiselgel,

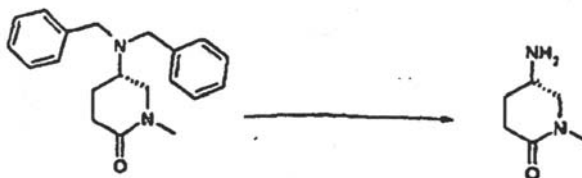
diklormetan/metanol 100/0 til 95/5). 0,500 g av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,01 min.

5.2 (S)-5-dibenzylamino-1-metylpiperidin-2-on:



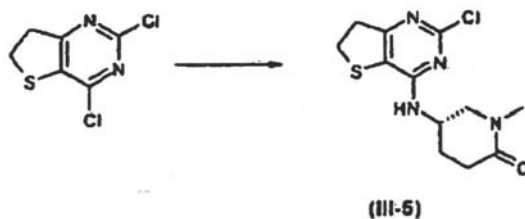
0,500 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on blir suspendert i 15 ml tetrahydrofuran. Under avkjøling på isbad blir 0,175 g kalium-*tert*-butylat tilsatt. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt i 30 min. ved romtemperatur. Under avkjøling på isbad blir det tilsatt 0,095 ml metyliodid. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt i 48 timer ved romtemperatur, og til slutt omsatt med en mettet NaCl-løsning. Produktet blir ekstrahert med eddikester. 0,450 g av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,07 min.

5.3 (S)-5-amino-1-metylpiperidin-2-on:



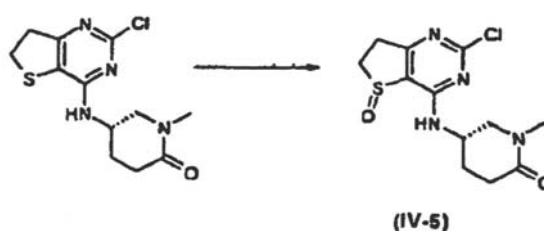
0,450 g (S)-5-dibenzylamino-1-metylpiperidin-2-on blir suspendert i 25 ml metanol, og hydrert med 0,150 g Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar, og en temperatur på 60°C. Etter 16 timer blir katalysatoren sugd ut, og filtratet inndampet til tørrhet. 0,190 g av produktet blir oppnådd som en olje. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,76 (3H, s).

5.4 (S)-5-(2-klor-6,7-dihydrotienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (III-5):



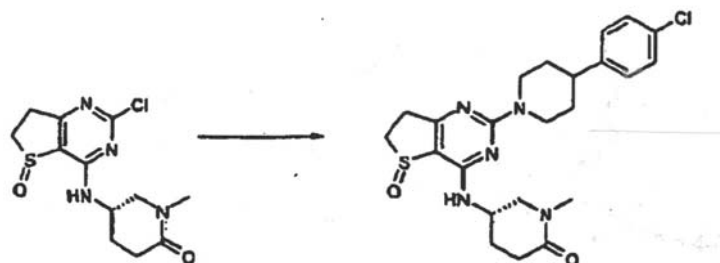
0,27 g (II) blir tilsatt i 3 ml dioksan, og deretter blir først 0,45 ml diisopropyletylamin, og deretter 0,25 g (S)-5-amino-1-metylpiperidin-2-on tilsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 130°C, helt til det ikke er noen ytterligere omsetning tilstede, og etter avkjøling inndampet. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renset kromatografisk (preparativ HPLC, metode A). 0,26 g (III-5) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,06 min.

5.5 (S)-5-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (**IV-5**):



0,04 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol blir tilsatt i 5 ml kloroform og argon. Deretter blir 0,02 ml titan(IV)-isopropylat og 0,025 ml vann tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir en suspensjon av 0,2 g (III-5) i 4 ml diklormetan tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -5°C, og etter 20 min. blir 0,12 ml tert-butyhydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir videre omrørt ved -5°C, helt til det ikke er noe ytterligere omsetning tilstede, og gjort basisk med NH₄OH. Produktet blir renset kromatografisk (kiselgel, eddikester/metanol 100/0 til 60/40). 0,09 g (IV-5) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,83 min.

5.6 (S)-5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 5**)



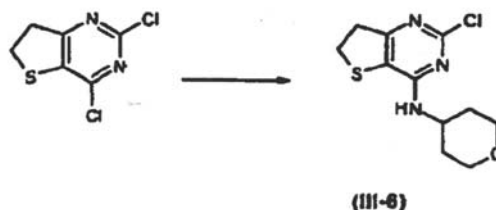
Eksempel 5

Begynnende med 0,2 g (IV-5) og 0,18 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin blir det fremstilt 0,17 g eksempel 5 analogen til eksempel 1 (se 1.3) fremstilt. Produktet blir renset kromatografisk (preparativ HPLC, metode A).

Produktfraksjonene blir gjort basisk med ammoniakk og frysetørket. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,18 min.

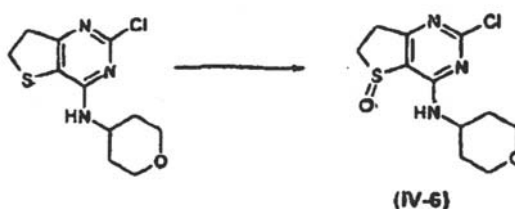
6. Syntese av {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tien[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 6**)

6.1 (2-klor-6,7-dihydrotienol[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-tetrahydropyran-4-yl)-amin (**III-6**):



0,68 g (II) blir tilsatt i 6 ml dioksan, først blir 1,72 ml diisopropyletylamin, og deretter 0,6 g 4-aminotetrahydropyran tilsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 130°C helt til ingen ytterligere omsetning var tilstede, og etter avkjøling inndampet. Produktet blir behandlet med vann i ultralydbad, og deretter utvidet og tørket. 0,66 g (III-6) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,08 min.

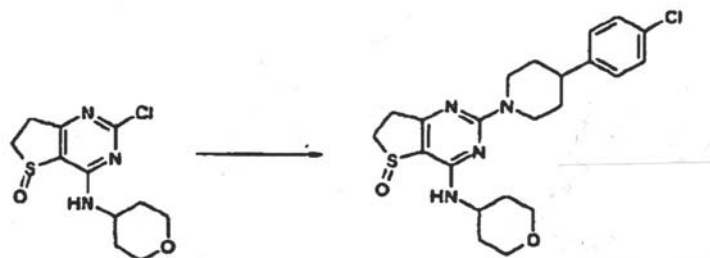
6.2 (2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (IV-6):



0,14 g S-(-)-1,1'-bi-2-nafto blir tilsatt i 5 ml kloroform under argon, og deretter blir 0,072 ml titan(IV)-isopropylat og 0,087 ml vann tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 45 min. ved romtemperatur. Til slutt blir det tilsatt en suspensjon av 0,66 g (III-6) i 25 ml kloroform. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -10°C, og etter 60 min. blir 0,444 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir ytterligere omrørt ved -10 til -4°C, helt til det ikke var noen ytterligere omsetning tilstede, og omsatt med vann. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renset kromatografisk (kiselgel, eddikester/metanol 100/0 til 80/20). 0,42 g (IV-6) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,94 min.

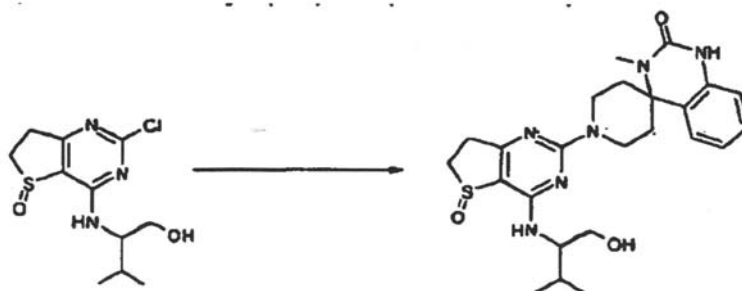
6.3 {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 6**)



Eksempel 6

Utgående fra 0,18 g (IV-6) og 0,17 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin blir 0,23 g eksempel 6 fremstilt analogt med eksempel 1 (se 1.3). Produktet blir behandlet med vann i ultralydbad, og faststoffet utsugd. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,24 min.

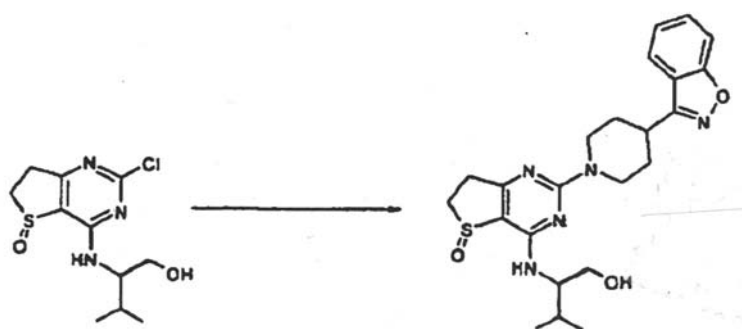
7. Syntese av (R)-1-(4-(1-hydroksy-3-metylbutan-2-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (**eksempel 14**)



Eksempel 14

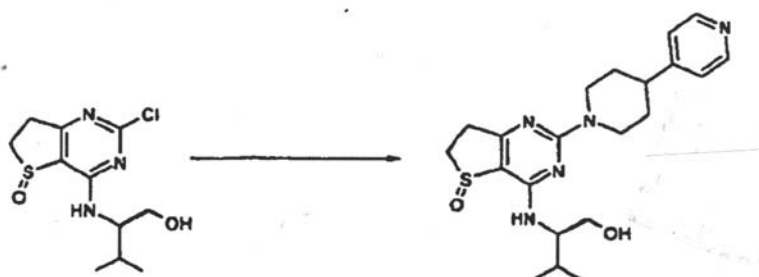
(**IV-1**) (se 1.2, 0,1 mmol) blir tilsatt i 750 μ l N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) og 50 μ l diisopropyletylamin, omsatt med en løsning av 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) (0,1 mmol) i 400 μ l NMP, og oppvarmet i 30 min. til 120°C i en mikrobølgeovn. Til slutt blir 600 μ l DMF tilsatt, reaksjonsløsningen blir opprenset over preparativ HPLC-MS (metode A), og produktfraksjonen frysetørket. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,58 min.

8. Syntese av (R)-2-[2-(4-benzo[*d*]isoksazol-3-yl-piperidin-1-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-3-metylbutan-1-ol (**eksempel 16**)

**Eksempel 16**

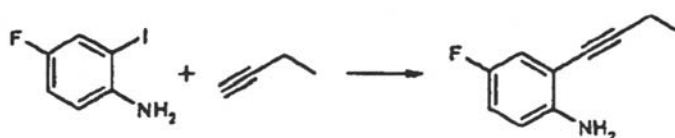
Utgående fra (**IV-1**) (se 1.2) og 3-piperidin-4-yl-benzo[d]isoksazol kan eksempel 16 bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,74 min.

9. Syntese av (R)-3-metyl-2-[5-okso-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*[4,4']bipyridinyl-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-butan-1-ol og lignende (**eksempel 19**)

**Eksempel 19**

Utgående fra (IV-1) (se 1.2) og 4-piperidin-4-yl-pyridin kan eksempel 19 bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,33 min.

10. Syntese av (R)-2-{2-[4-(2-etyl-5-fluor-1*H*-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-3-metylbutan-1-ol (**eksempel 22**)



80 ml tetrahydrofuran ble tilsatt under argon. 5 g 4-fluor-2-jodfenylamin, 0,74 g diklorbis(trifenylfosfin)palladium(II), 0,2 g kobberiodid og 8,8 ml trietylamin ble tilsatt. 4 g gassformig 1-butin blir ledet gjennom suspensjonen.

Reaksjonsblandingen blir omrørt under argon i 15 timer ved romtemperatur, og

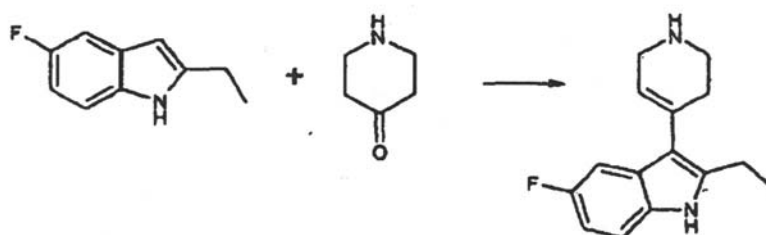
deretter filtrert over celitt, og inndampet til tørrhet. 3,4 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,45 (2H, q): 1,18 (3H, t).

10.2 2-etyl-5-fluor-1H-indol



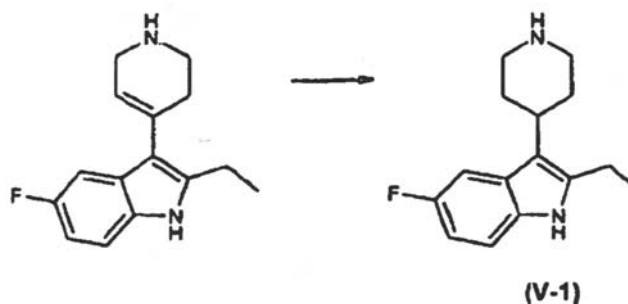
Under argon blir 4,9 g kalium-*tert*-butylat i 25 ml N-metyl-2-pyrrolidinon suspendert, og en suspensjon av 3,4 g 2-but-1-ynyl-4-fluorfenylalanin i 25 ml N-metyl-2-pyrrolidinon blir dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3 timer ved romtemperatur, og omsatt med vann. Produktet blir ekstrahert med dietyleter og kromatografisk rensset (kiselgel, sykloheksan/eddikester 100/0, 90/10). 2,83 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,72 (2H, q): 1,27 (3H, t).

10.3 2-etyl-5-fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol



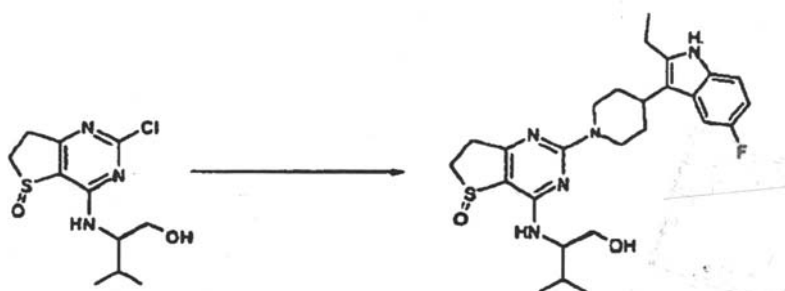
2,83 g 2-etyl-5-fluor-1H-indol blir suspendert i 50 ml eddiksyre, og oppvarmet til 90°C. En suspensjon av 6,66 g 4-piperidon i 15 ml fosforsyre 2N blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt i 3 timer ved 90°C, omsatt med natronlut, og produktet omsatt med eddikester. 2,85 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 5,63 (1H, s): 2,73 (2H, q), 1,23 (3H, t).

10.4 2-etyl-5-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol (V-1)



2,83 g 2-etyl-5-fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol blir suspendert i 50 ml metanol, og hydrert med 0,3 g Pd/C 10 % ved normaltrykk og romtemperatur. Katalysatoren blir sugd av, og filtratet inndampet til tørrhet. 2,3 g (V-1) blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,70 (2H, q), 1,19 (3H, t).

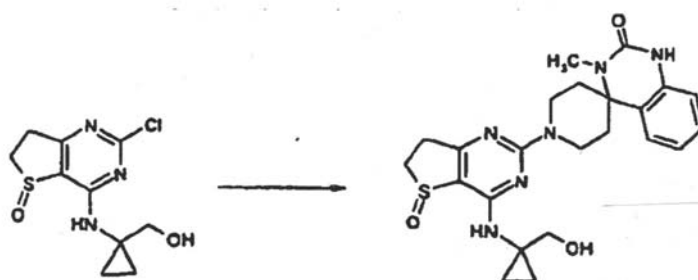
10.5 (R)-2-(2-[4-(2-etyl-5-fluor-1*H*-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-3-metylbutan-1-ol (**eksempel 22**)



Eksempel 22

Utgående fra (**IV-1**) (se 1.2) og (**V-1**) kan **eksempel 22** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,83 min.

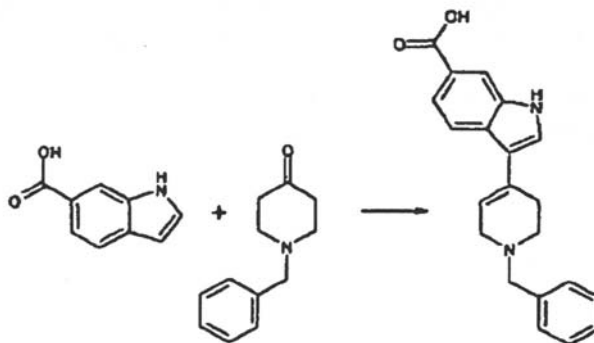
11. Syntese av 1-(4-(1-hydroksymetylsyklopropylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (**eksempel 28**)



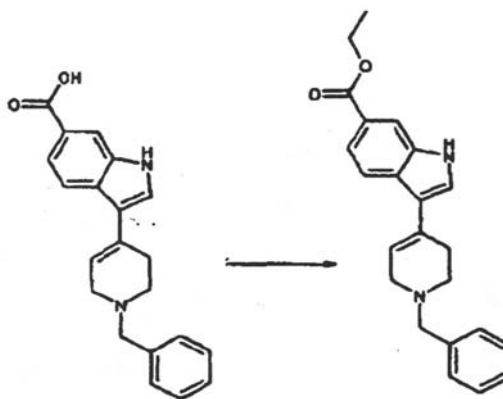
Eksempel 28

Utgående fra (IV-2) (se 2.4) og 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 28** bli analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,52 min.

12. Syntese av 3-{1-[4-(1-hydroksymetylsyklopropylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl}-piperidin-4-yl}-1*H*-indol-6-karbonsyreetyler (**eksempel 29**)

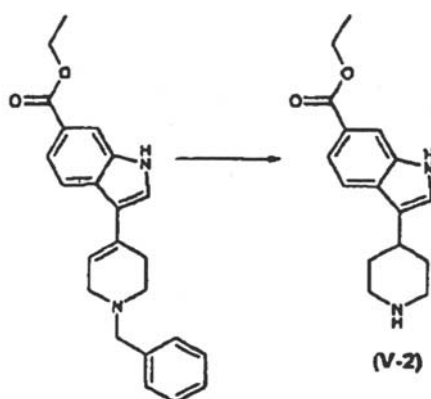
12.1 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol-6-karbonsyre

2,6 g kaliumhydroksid blir suspendert i 25 ml metanol og blir tilført 2,5 g 1*H*-indol-6-karbonsyre og 5,5 g 1-benzylpiperidin-4-on. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 15 timer under tilbakeløp, og deretter inndampet til tørrhet. Resten blir deretter omsatt med saltsyre (1 M) og inndampet til tørrhet. Resten blir behandlet med metanol og dietyleter, og faststoffet blir utsugd. 12,4 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s).

12.2 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol-6-karbonsyreetyleter

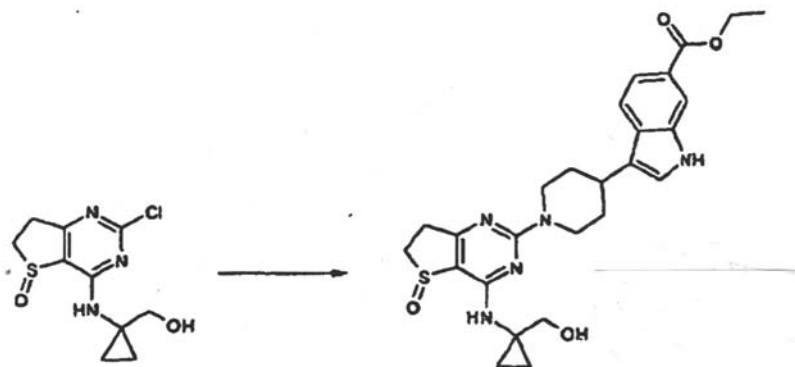
12,4 g 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol-6-karbonsyre blir suspendert i 80 ml etanol og 1,6 ml kons. Svovelsyre blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir tilbakeløpt i 96 timer. Faststoffet blir utsugd, oppløst i etanol og gjort basisk med natronlut. 5,3 g av produktet blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s), 4,3 (2H, q), 1,35 (3H, s).

12.3 (1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol-6-karbonsyreetyleter (V-2)



5 g 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1*H*-indol-6-karbonsyreetyler og 2,3 g palladiumhydroksid blir suspendert i 180 ml metanol, og hydrert ved 50 psi i 2 timer ved romtemperatur. Katalysatoren blir utsugd, og morluten inndampet til tørrhet. 3,6 g (V-2) blir oppnådd som faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 4,3 (2H, q), 2,95-2,80 (1H, m), 1,35 (3H, s).

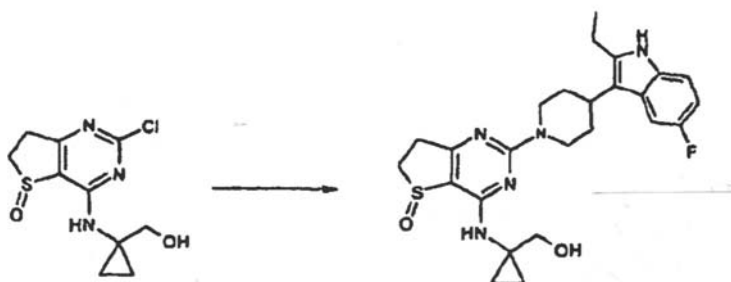
12.4 3-{1-[4-(1-hydroksymetylsyklopropylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-1*H*-indol-6-karbonsyreetyler (eksempel 29)



Eksempel 29

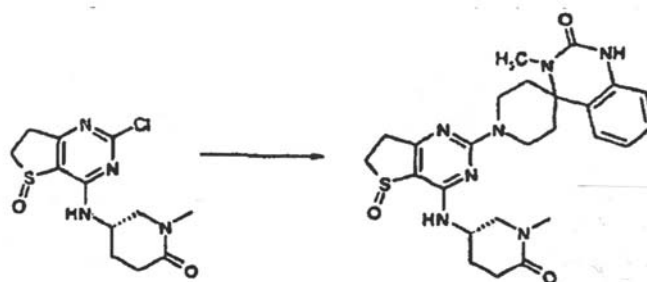
Utgående fra (IV-2) (se 2.4) og (V-2) (se 12.3) kan **eksempel 29** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,77 min.

13. Syntese av (1-{2-[4-(2-etyl-5-fluor-1*H*-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 37**)

**Eksempel 37**

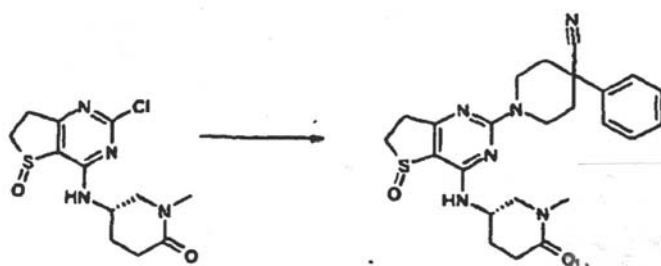
Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og (**V-1**) (se 10.4) kan **eksempel 37** analogen til eksempel 14 (se 7.) bli fremstilt og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,78 min.

14. Syntese av (S)-3'-metyl-1-(4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'H)-on (**eksempel 43**)

**Eksempel 43**

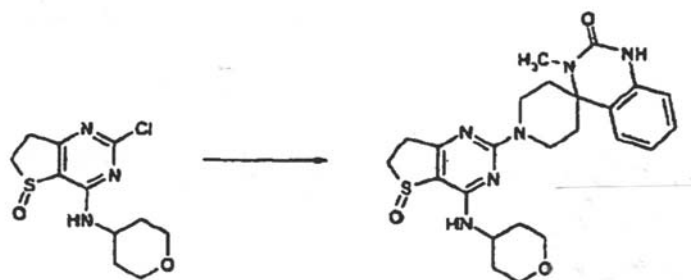
Utgående fra (IV-5) (se 5.5) og 3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'H)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 43** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,49 min.

15. Syntese av 1-[4-((S)-1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-karonitril (**eksempel 55**)

**Eksempel 55**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og 4-fenylpiperidin-4-karbonitril kan **eksempel 55** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,71 min.

16. Syntese av 3'-metyl-1-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (**eksempel 58**)

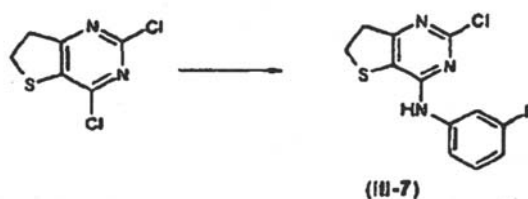


Eksempel 58

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidom-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 58** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,56 min.

17. Syntese av 1-(4-(3-fluorfenylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'*H*)-on (**eksempel 73**)

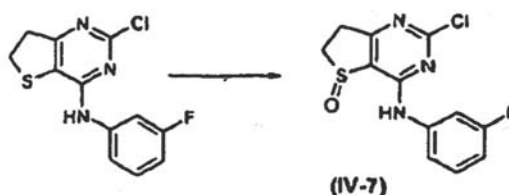
17.1 (2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(3-fluorfenyl)-amin (III-7):



4 g (II) blir satt i 15 ml dimetylformamid, og deretter blir 4,5 ml diisopropyletylamin og deretter 2,5 ml 3-fluorfenylamin tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omsatt ved 120°C helt til ingen ytterligere omsetning foregår, og etter avkjøling inndampet. Resten blir omsatt med vann. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renset kromatografisk (renset kieselgel, petroleter/eddikester 80/20 til 60/40). 2,6 g (III-7) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 3,27 min.

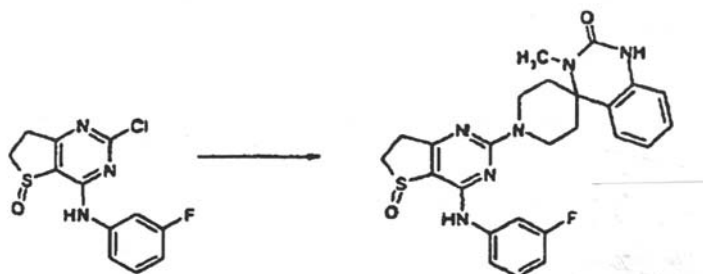
17.2 2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(3-fluorfenyl)-amin (IV-7):



0,102 g S-(-)-1,1'-bi-2-nafto blir satt i 0,5 ml kloroform under argon, og deretter blir 0,052 ml titan(IV)-isopropylat og 0,064 ml vann tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 45 min. ved romtemperatur. Til slutt blir en suspensjon av 0,5 g(III-7) i 25 ml kloroform tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -2°/-4°C, og etter 20 min. blir 0,323 ml tert-butyl-hydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir videre omrørt ved -2/-4°C helt til ingen ytterligere omsetning var tilstede, og omsatt med vann. Produktet blir ekstrahert med diklormetan og renses kromatografisk (kieselgel, diklormetan/metanol 100/0 til 95/5). 0,47 g (IV-7) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,15 min.

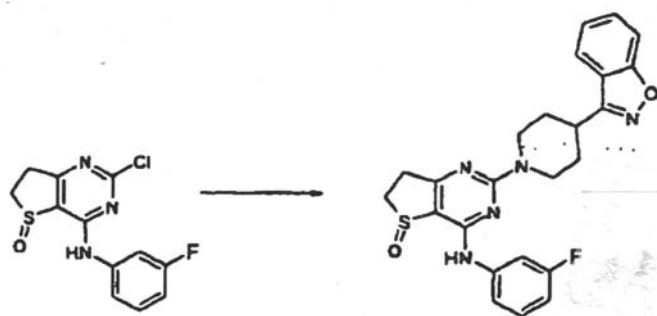
17.3 1-(4-(3-fluorfenylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'H)-on (**eksempel 73**)



Eksempel 73

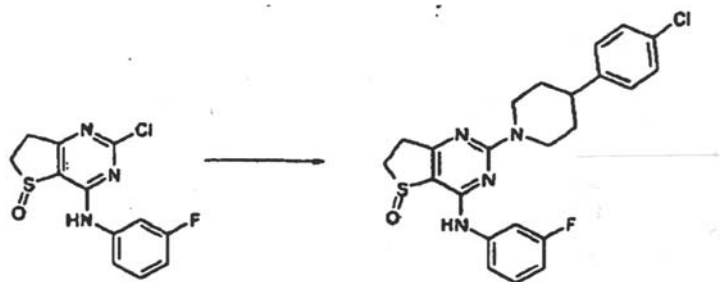
Utgående fra (**IV-7**) (se 17.2) og 3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-chinazolin]-2'(3'H)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 73** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,81 min.

18. Syntese av [2-(4-benzo[d]isoksazol-3-yl-piperidin-1-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]-(3-fluorfenyl)-amin (**eksempel 75**)

**Eksempel 75**

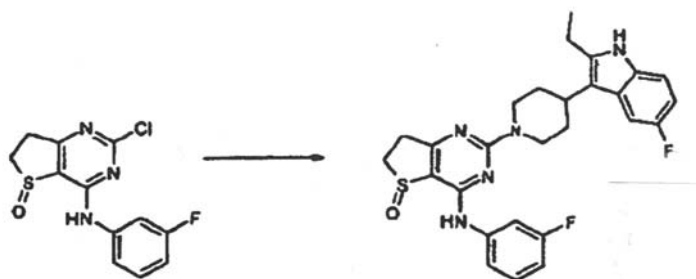
Utgående fra (IV-7) (se 17.2) og 3-piperidin-4-yl-benzo[d]isoksazol kan **eksempel 75** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 2,11 min.

19. Syntese av (3-fluorfenyl)-[5-okso-2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]-amineksempel 78)

**Eksempel 78**

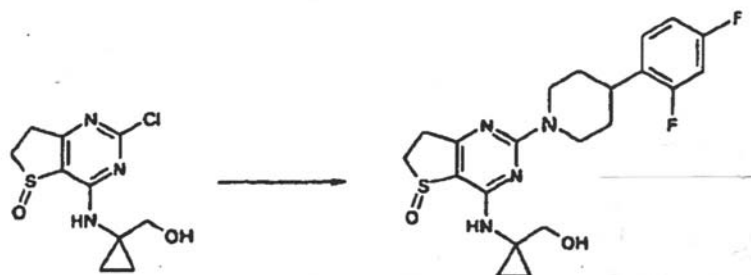
Utgående fra (IV-7) (se 17.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidin kan **eksempel 78** som trifluoracetat bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,55 min.

20. Syntese av 2-[4-(2-etyl-5-fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-5-yl)-(3-fluorfenyl)-amin (**eksempel 82**)

**Eksempel 82**

Utgående fra (**IV-7**) (se 17.2) og (**V-1**) (se 10.4) kan **eksempel 82** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 2,12 min.

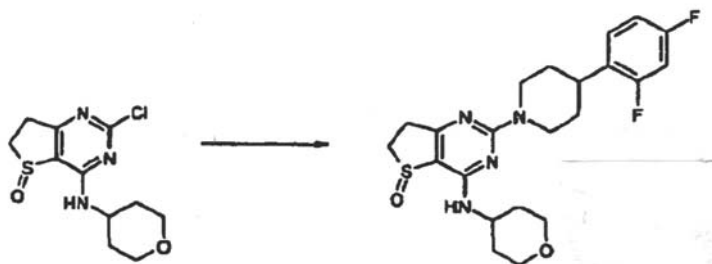
21. Syntese av (1-{2-[4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-5-ylamino)syklopropyl)-metanol (**eksempel 89**)



Eksempel 89

Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og 4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin kan **eksempel 89** bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.). Produktet kan bli renset kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,18 min.

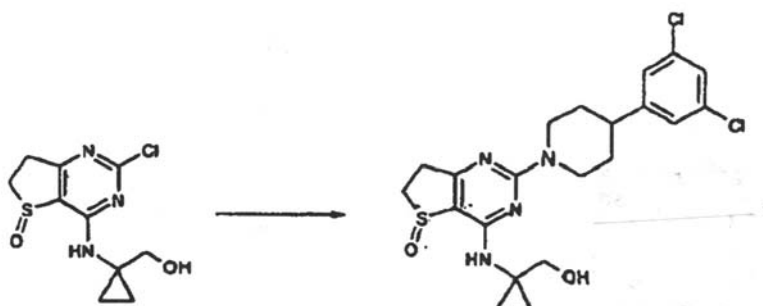
22. Syntese av {2-[4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 90**)



Eksempel 90

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin kan **eksempel 90** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,23 min.

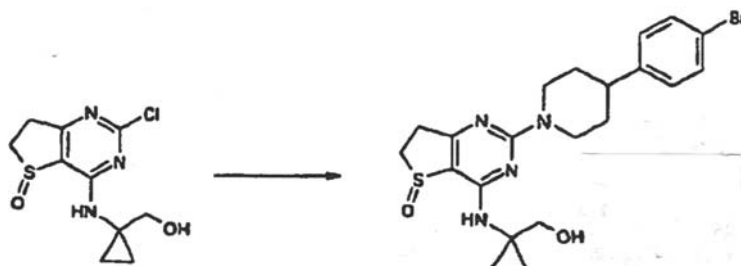
23. Syntese av (1-{2-[4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)syklopropyl)-metanol (**eksempel 91**)



Eksempel 91

Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og 4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin kan **eksempel 91** bli analogt fremstilt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,30 min.

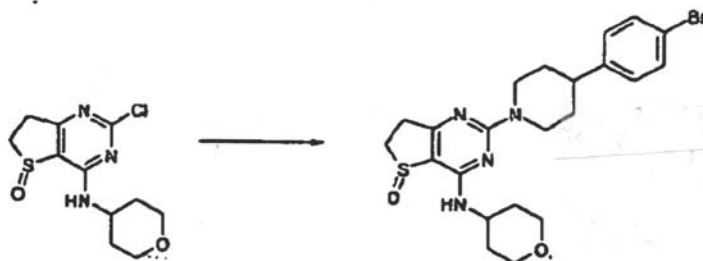
24. Syntese av (1-{2-[4-(4-bromfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 92**)



Eksempel 92

Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og 4-(4-bromfenyl)-piperidin kan **eksempel 92** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,23 min.

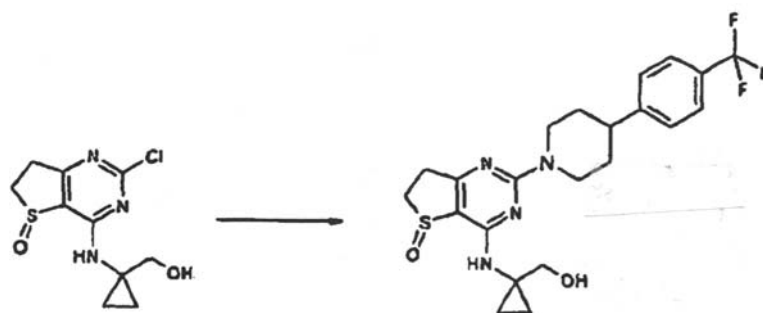
25. Syntese av {2-[4-(4-bromfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-ylamin (**eksempel 93**)



Eksempel 93

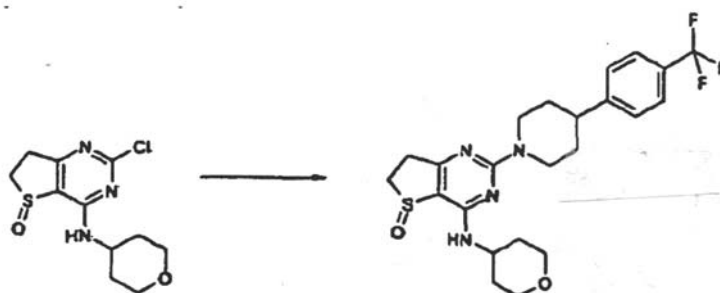
Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 4-(4-bromfenyl)-piperidin kan **eksempel 93** bli analogt fremstilt med eksempel 89 (se 21) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,28 min.

26. Syntese av (1-{5-okso-2-[4-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 95**)

**Eksempel 95**

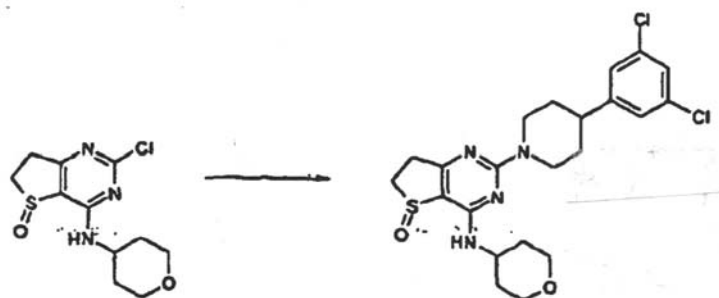
Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og 4-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin kan **eksempel 95** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,25 min.

27. Syntese av {5-okso-2-[4-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 96**)

**Eksempel 96**

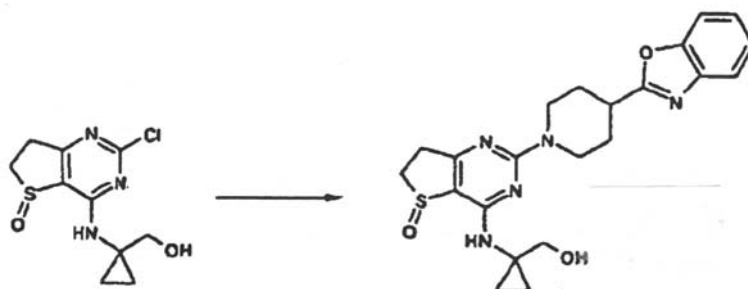
Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 4-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin kan **eksempel 96** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,29 min.

28. Syntese av {2-[4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 97**)

**Eksempel 97**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin kan **eksempel 97** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,29 min.

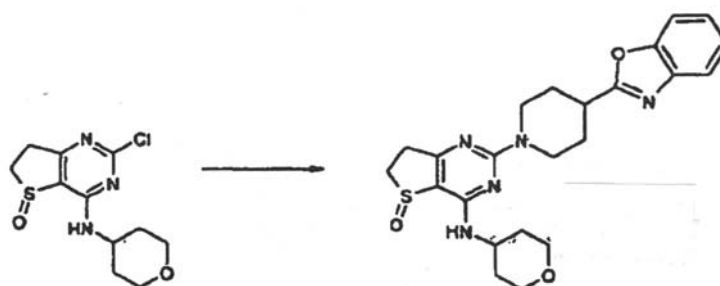
29. Syntese av {1-[2-(4-benzoksazol-2-yl-piperidin-1-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-syklopropyl}-metanol (**eksempel 98**)



Eksempel 98

Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 98** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,22 min.

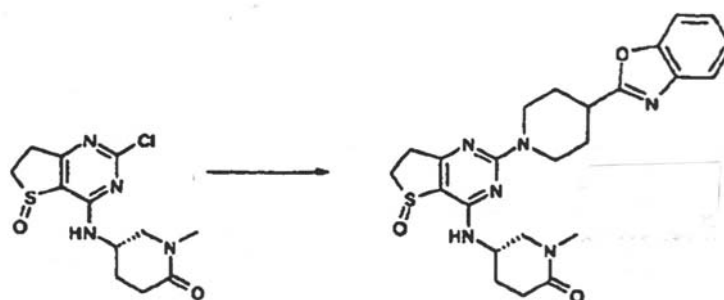
30. Syntese av [2-(4-benzoksazol-2-yl-piperidin-1-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl]-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 99**)



Eksempel 99

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 99** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 min.

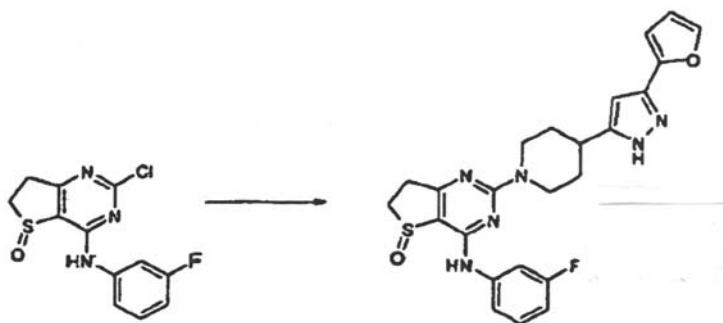
31. Syntese av (S)-5-[2-(4-benzoksazol-2-yl-piperidin-1-yl)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 100**)



Eksempel 100

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 100** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,18 min.

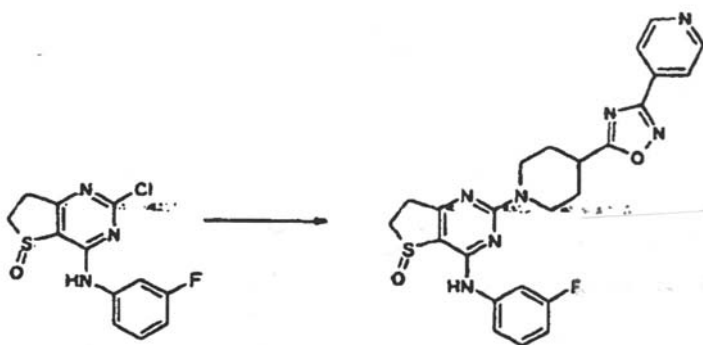
32. Syntese av (3-fluorfenyl)-{2-[4-(5-furan-2-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-amin-trifluoracetat (**eksempel 145**)



Eksempel 145

Utgående fra (**IV-7**) (se 17.2) og 4-(5-furan-2-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin kan **eksempel 145** som trifluoracetat bli analogt fremstilt som eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,89 min.

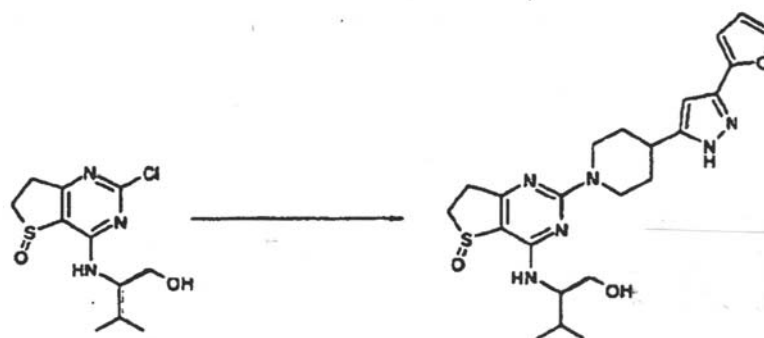
33. Syntese av (3-fluorfenyl)-(5-okso-2-[4-(3-pyridin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-amin-trifluoracetat (**eksempel 147**)



Eksempel 147

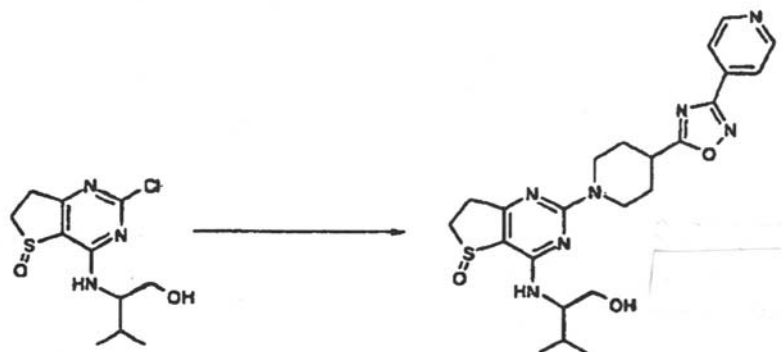
Utgående fra (**IV-7**) (se 17.2) og 4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-pyridin kan **eksempel 147** som trifluoracetat bli analogt fremstilt som eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,72 min.

34. Syntese av (R)-2-{2-[4-(5-furan-2-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-3-metylbutan-1-og lignende-trifluoracetat (**eksempel 161**)

**Eksempel 161**

Utgående fra (**IV-1**) (se 1.2) og 4-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin kan **eksempel 161** som trifluoracetat bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,67 min.

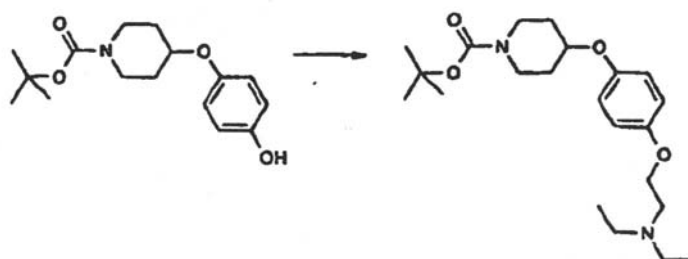
35. Syntese av (R)-3-metyl-2-(5-okso-2-[4-(3-pyridin-4-yl[1,2,4]oksadiazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-butan-1-ol-trifluoracetat (**eksempel 163**)

**Eksempel 163**

Utgående fra (**IV-1**) (se 1.2) og 4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-pyridin kan **eksempel 163** som trifluoracetat bli fremstilt analogt med eksempel 14 (se 7.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,48 min.

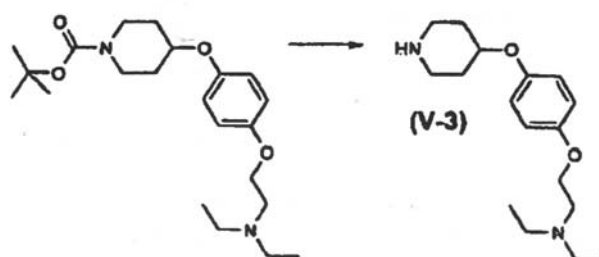
36. Syntese av (2-{4-[4-(2-diethylaminoetoksy)fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 178**)

36.1 4-[4-(2-diethylaminoetoksy)-fenoksy]-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester.



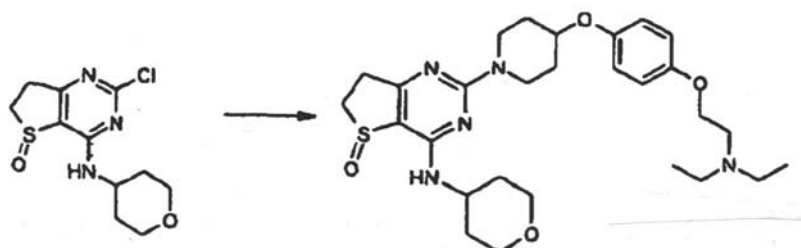
7,9 g 4-(4-hydroksyfenoksy)-piperidin-1-karbonyre-*tert*-butylester (se WO 2006/64218), 5,2 g (2-kloretyl)-dietylaminhydroklorid og 16,6 g kaliumkarbinat blir satt i 250 ml aceton. Reaksjonsblandingen blir omrørt under tilbakeløp. Etter 4 timer blir de organiske saltene sugd ut, og blandingen inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med eddikester. Den organiske fasen blir vasket med en mettet NaHCO_3 -løsning, tørket og inndampet til tørrhet. 10,1 g av produktet blir oppnådd som en olje.

36.2 Dietyl-{2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenoksy]-etyl}-amin (**V-3**)



10,1 g 4-[4-(2-dietylaminooetoksy)-fenoksy]-piperidin-1-karbonyre-*tert*-butylester ble satt i 20 ml diklormetan og omsatt under avkjøling med 30 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur. Etter 2 timer blir reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med en løsning av NaOH (1 M) og produktet ekstrahert med diklormetan. 5,6 g (**V-3**) blir oppnådd.

36.3 (2-{4-[4-(2-dietyl-amino-etoksy)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 178)

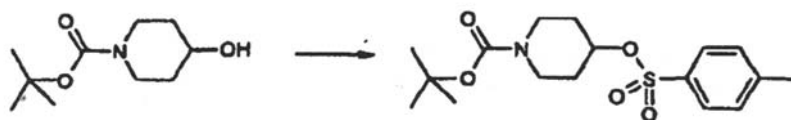


Eksempel 178

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-3**) kan **eksempel 178** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,01 min.

37. Syntese av (2-{4-[4-(4,5-dihydrooksazol-2-yl)-fenoksy]piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 180**)

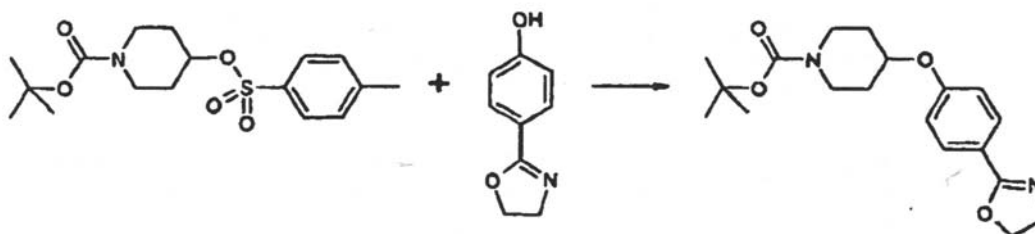
37.1 4-(toluol-4-sulfonyloksy-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester.



5 g 4-hydroksypiperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester blir satt i 15 ml pyridin, og deretter blir 4,7 g *p*-toluolsulfonylchlorid porsjonsvis tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur, og etter 12 timer helt på isvann og den oppnådde blandingen blir omrørt ved romtemperatur i en ytterligere time. Det utfelte faststoffet blir sugd ut og tørket. 7,5 g av produktet blir oppnådd.

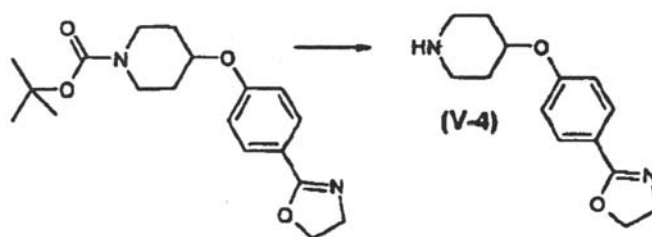
37.2 4-[4-(4,5-dihydrooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester



2,0 g 4-(4,5-dihydrooksazol-2-yl)-fenol (se US 5 491 201), blir satt i 30 ml dimetylformamid og deretter blir 3,3 g kaliumkarbonat og 4,2 g 4-(toluol-4-sulfonyloksy)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester tilsatt.

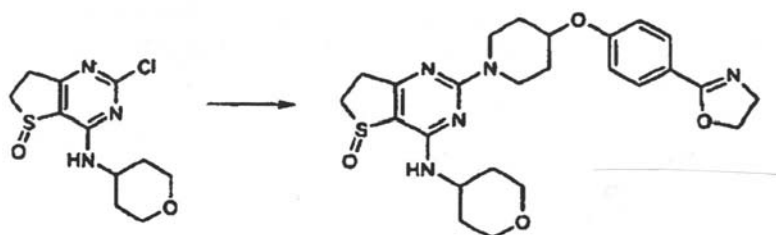
Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt ved 75°C, og etter 12 timer omsatt med vann, og det utfelte faststoffet blir sugd ut og 2,8 g av tørket produkt blir oppnådd.

37.3 4-[4-(4,5-dihydrooksazol-2-yl)-fenoksy]-peperidin (**V-4**).



50 mg 4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester fremsatt og omsatt med 6 ml av en (5/1) diklormetan/trifluoreddiksyreblanding omsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur, og etter 15 min. forsiktig omsatt med en mettet NaHCO_3 -løsning. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. 20 mg (**V-4**) blir oppnådd.

37.4 (2-{4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 180**)

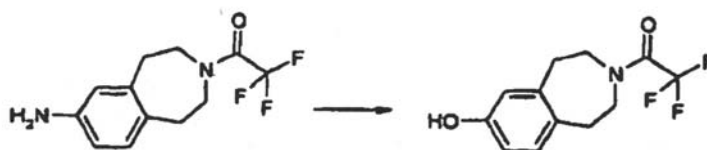


Eksempel 180

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-4**) kan **eksempel 180** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,99 min.

38. Syntese av 2,2,2-trifluor-1-(7-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yloksy}-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-etanon (**eksempel 182**)

38.1 2,2,2-trifluor-1-(7-hydroksy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-etanon.

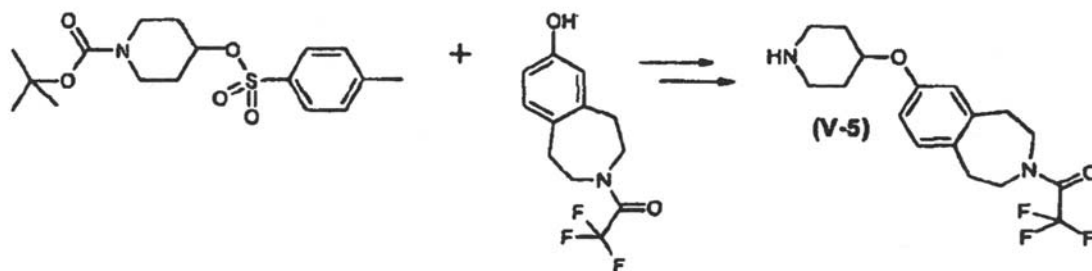


80 g 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-etanon (se US 2005/137186) og 80 ml kons. svovelsyre blir lagt i 672 ml vann. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til 0°C, og deretter blir en blanding av 21,6 g

natriumnitritt i 128 ml vann dråpevis tilsatt i løpet av 10 min.

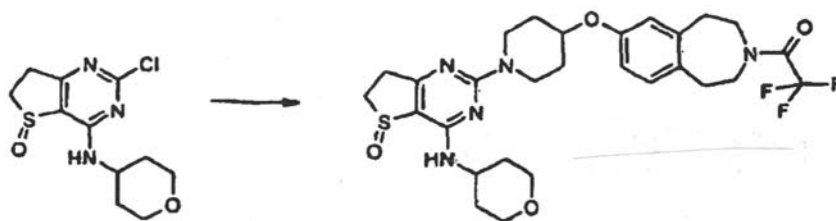
Reaksjonsblandingen blir avkjølt i 10 min. ved 0°C, og deretter omrørt i 2 timer ved tilbakeløp, og helt på 4 liter isvann. Det utfelte faststoffet blir sugd ut og tørket. 71,9 g av produktet blir oppnådd.

38.2 2,2,2-trifluor-1-[7-(piperidin-4-yloksy)-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-etanon (V-5):



Utgående fra 4-(toluol-4-sulfonyloksy)-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester (se 37.1) og 2,2,2-trifluor-1-(7-hydroksy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-etanon (se 38.1) kan (V-5) bli fremstilt analogt med (V-4) (se 37.2 og 37.3).

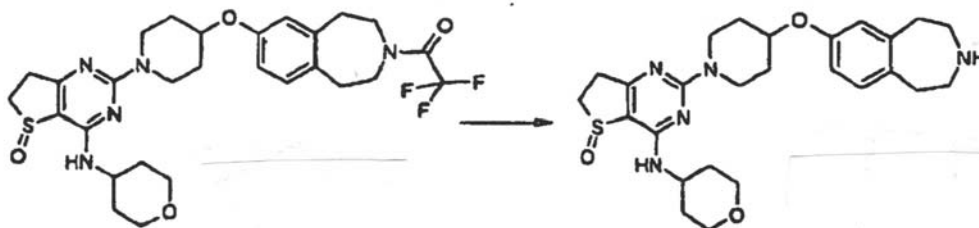
38.3 (2-{4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 182)



Eksempel 182

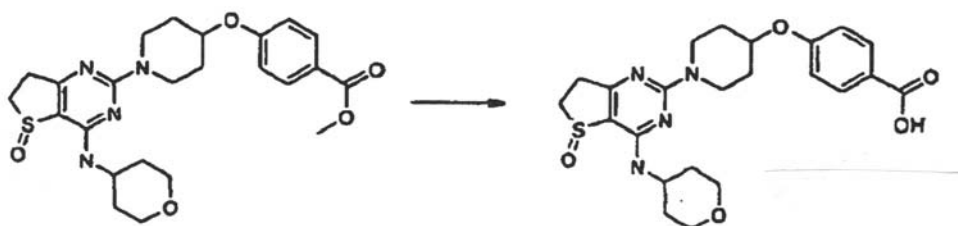
Utgående fra (IV-6) (se 6.2) og (V-5) kan **eksempel 182** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,27 min.

39. Syntese av {5-okso-2-[4-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[D]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 183**)

**Eksempel 182****Eksempel 183**

160 mg av **eksempel 182** (se 38.3) blir lagt i 5 ml metanol, og deretter blir en blanding av 45 mg kaliumkarbonat i 1 ml vann tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur. Etter 24 timer blir metanolen flyttet. Resten blir omsatt med diklormetan og vann. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. 130 mg eksempel 183 ble oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,99 min.

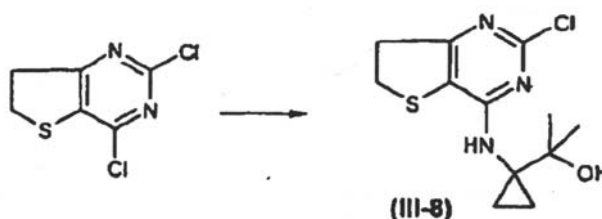
40. Syntese av 4-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yloksy}-benzoesyre (**eksempel 184**)

**Eksempel 184**

80 mg av **eksempel 176** (se tabell D) blir satt i 1,5 ml metanol, deretter blir en 560 µl av en 1N NaOH-løsning tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved 50°C helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og deretter omsatt med en 1 M HCl-løsning. Produktet blir ekstrahert med diklormetan. 77 mg av eksempel 184 blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,19 min.

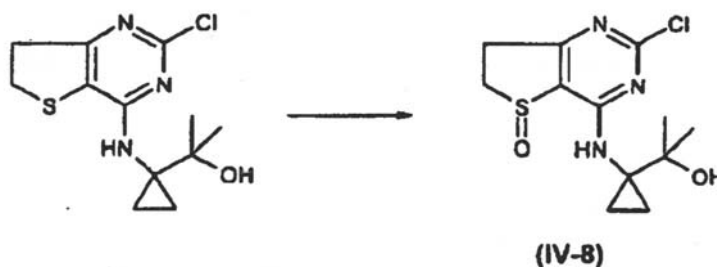
41. Syntese av 2-(1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-propan-2-ol (**eksempel 185**)

41.1 2-[1-(2-klor-6,7-dihydro-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-propan-2-ol (**III-8**):



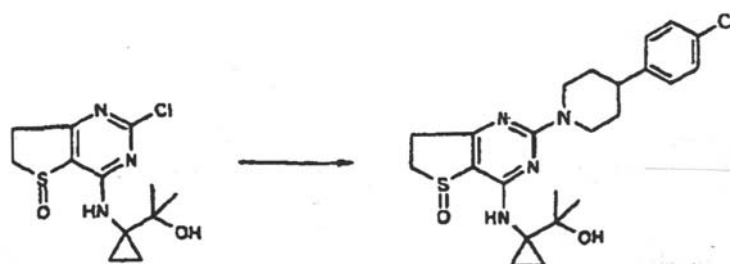
2,7 g (II) blir lagt i 30 ml dioksan, og deretter blir 6,8 ml diisopropyl-etylamin og 1,8 g 2-(1-aminosyklopropyl)-propan-2-ol (se Liebigs Ann. Chem. 1978, 1194) tilsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 160°C helt til ingen ytterligere omsetning var tilstede, og etter avkjøling inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med isvann. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renses kromatografisk. 125 mg (III-8) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,08 min.

41.2 2-[1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-propan-2-ol (**IV-8**):



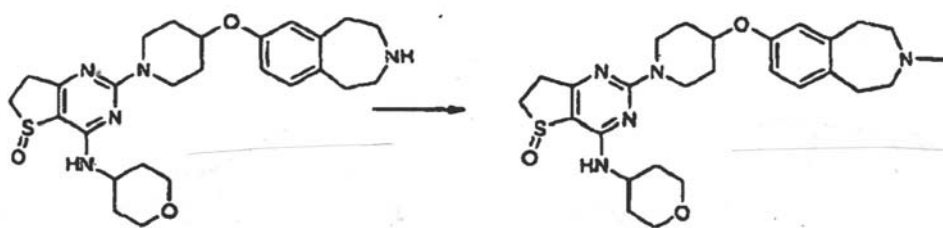
21,6 mg S-(-)-1,1'-bi-2-naftol blir satt i 1 ml kloroform under argon, og deretter blir 11 µl titan(IV)-isopropylat og 14 µk vann tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Til slutt blir en blanding av 120 mg (III-8) i 4 ml diklormetan tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -5°C, og etter 30 min. blir 69,5 µl *tert*-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved -5°C. Etter 2 dager blir enda en gang tilsatt like mengder av S-(-)-1,1'-bi-2-naftol, Ttan(IV)-isopropylat, vann og *tert*-butylhydroperoksid. Reaksjonsblandingen blir videre omrørt ved -5°C til 5°C helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, omsatt med vann, og gjort basisk med NH₄OH. Den organiske fasen blir inndampet til tørrhet, og produktet renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). 105 mg (**IV-8**) blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,96 min.

41.3 2-(1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperendin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}syklopropyl)-propan-2-ol (**eksempel 185**)

**Eksempel 185**

Utgående fra (**IV-8**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 185** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,37 min.

42. Syntese av {2-[4-(3-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 186**)

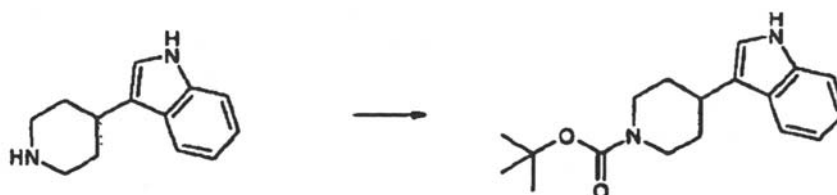
**Eksempel 183****Eksempel 186**

100 mg fra **eksempel 183** (se 39.) blir lagt i 2 ml metanol. pH til blandingen blir innstilt med eddiksyre til 6. 34 μ l av en vandig formalinløsning blir deretter tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 20 min. ved romtemperatur, og deretter blir 50 mg natriumtriacetoksyborhydrid langsomt tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt 1 ytterligere time ved romtemperatur, og deretter omsatt med en NaHCO₃-løsning. Produktet blir ekstrahert med diklormetan og renset kromatografisk. 56 mg av **eksempel 186** blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,10 min.

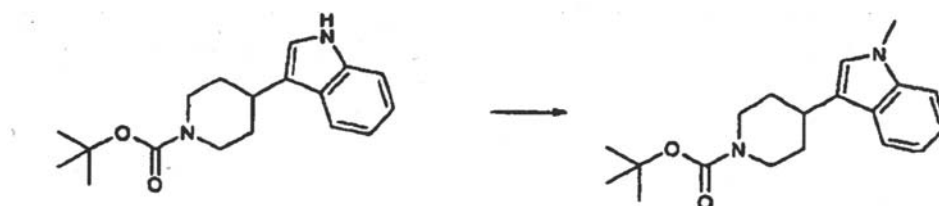
43. Syntese av {2-[4-(5-*tert*-butyl-1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 192**)

43.1 4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester.



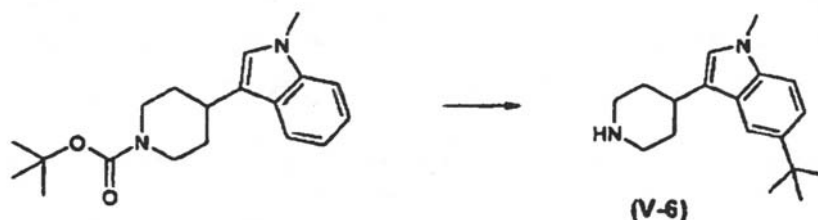
10 g 3-piperidin-4-yl-1H-indol blir lagt i 300 ml THF og 10,9 g di-tert-butyl-dikarbonat blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt over natt ved romtemperatur, og inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med vann, og produktet ekstrahert med dietyler og renset kromatografisk. 9 g av produktet blir oppnådd som faststoff.

43.2 4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester:



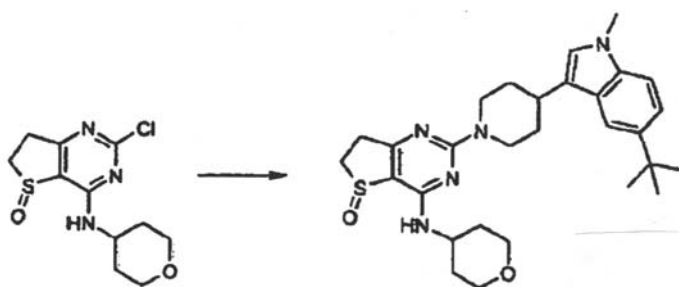
500 mg 4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester blir fremsatt i 8 ml dimetylformamid, og 73,3 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) blir tilsatt. Etter 15 min. blir 175 μ l metyliodid tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur. Etter fullstendig omsetning blir produktet renset direkte over preparativ HPLC (metode C). 302 mg av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,65 min.

43.3 5-*tert*-butyl-1-metyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol (**V-6**)



365 mg 4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester blir fremsatt i 1 ml diklormetan og omsatt med 1,03 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur. Etter 12 og 16 timer blir ytterligere 1,03 ml trifluoreddiksyre tilsatt. Etter ytterligere 12 timer blir reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med toluol og inndampet til tørrhet. Resten blir separert med dietyler, bunnfallet blir sugd ut og tørket. 154 mg (**V-6**) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,34 min.

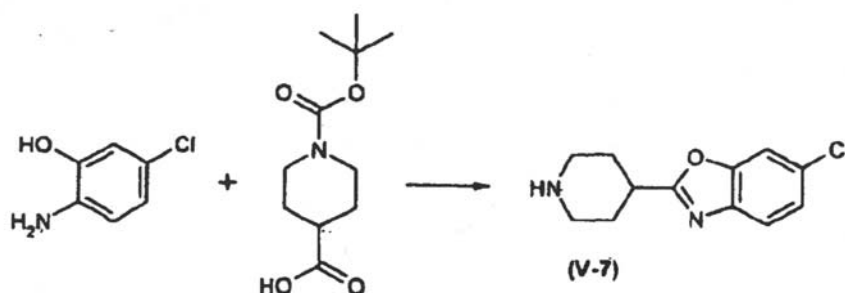
43.4 (2-[4-(5-*tert*-butyl-1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 192)

**Eksempel 192**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-6**) kan **eksempel 192** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,16 min.

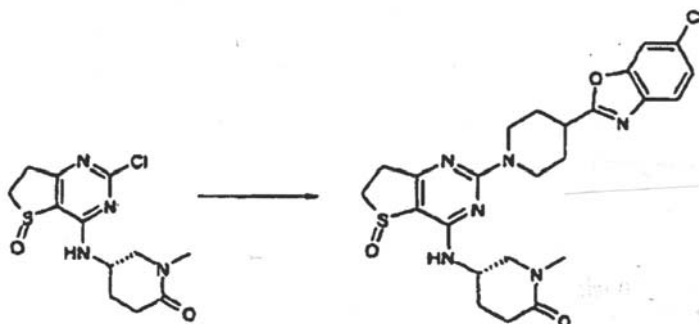
44. Syntese av 5-{2-[4-(6-klorbenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-N (**eksempel 194**)

44.1 6-klor-2-piperidin-4-yl-benzoksazol (**V-7**):



500 mg 2-amino-5-klorfenol og 800 mg piperidin-1,4-dikarbonsyre-mono-tert-butylester blir oppvarmet i 4 ml polyfosforsyre ved 200°C i 4 t. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen omsatt med isvann, og omrørt i 30 min. Bunnfallet blir sugd ut, vasket med vann og tørket. 850 mg av produktet blir oppnådd som fosfat. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,05 min.

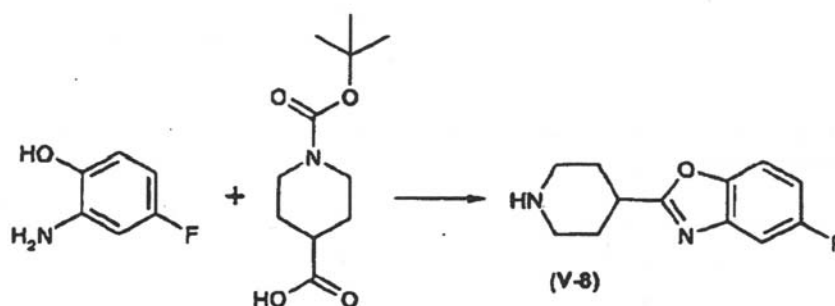
44.2 5-{2-[4-(6-klorbenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 194**)

**Eksempel 194**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-7**) kan **eksempel 194** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,27 min.

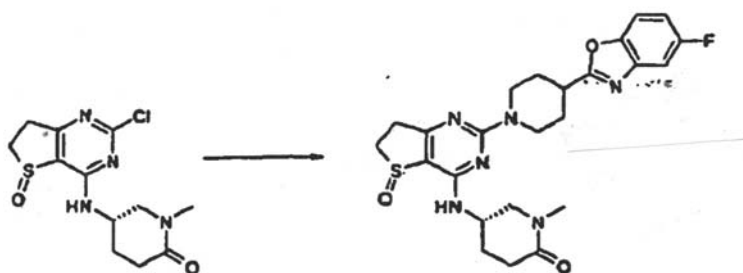
45. Syntese av 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 195**)

45.1 5-fluor-2-piperidin-4-yl-benzoksazol (**V-8**):



500 mg 2-amino-4-fluorfenol og 900 mg piperidin-1,4-dikarbonylmono-*tert*-butylester blir oppvarmet i 5 g polyfosforsyre ved 200°C i 4 t. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen omsatt med isvann, og gjort basisk med en 50 % NaOH-løsning. Bunnfallet ble sugd ut, vasket med vann, og tørket 290 mg (**V-8**) blir beholdt som faststoff.

45.2 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 195**)

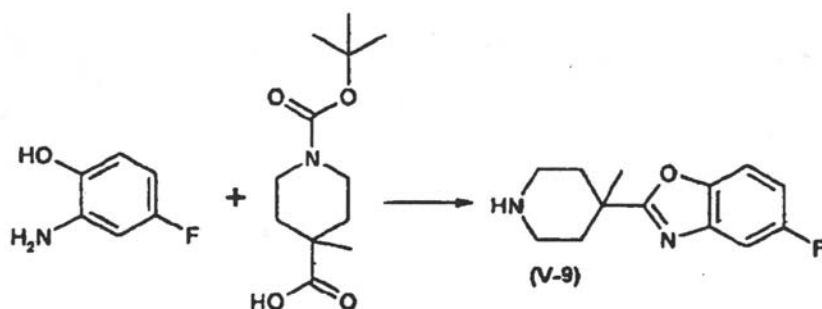


Eksempel 195

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-8**) kan **eksempel 195** fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,21 min.

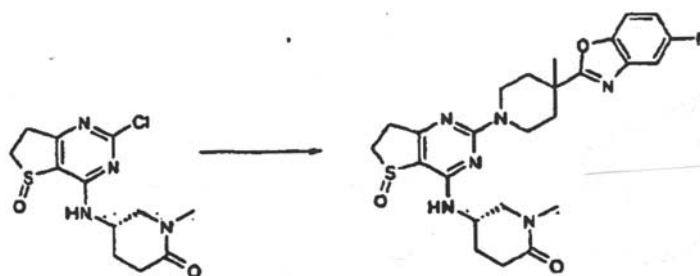
46. Syntese av 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazol-2-yl)-4-metylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 197**)

46.1 5-fluor-2-(4-metylpiperidin-4-yl)-benzoksazol (**V-9**):



Utgående fra 2-amino-4-fluorfenol og 4-metylpiperidin-1,4-dikarbonylsyre-mono-*tert*-butylester kan (V-9) analogen til (V-8) (se 45.1) bli fremstilt og bli opprenset.

46.2 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazol-2-yl)-4-metylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 197)



Eksempel 197

Utgående fra (IV-5) (se 5.5) og (V-9) kan **eksempel 197** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,26 min.

47. Syntese av {2-[4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 198**)

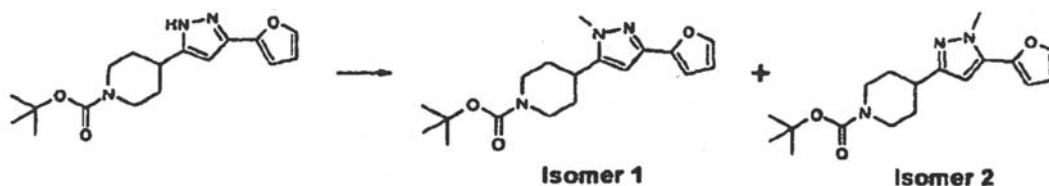
47.1 14-(5-furan-2-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester:



200 mg 4-(5-furan-2-yl-2*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin blir fremsatt i 2 ml dioksan. Deretter blir 0,34 ml vann og 155 mg natriumkarbonat tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur. Etter 5 min. blir 204 mg

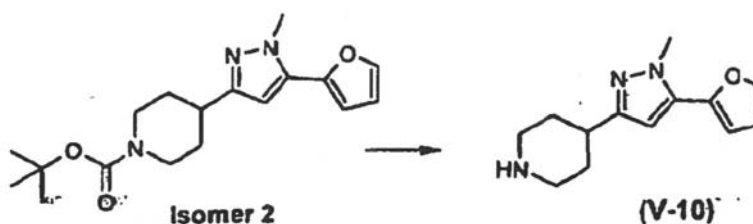
di-*tert*-butylkarbonat tilsatt. Etter 3 t blir reaksjonsblandingen omsatt med vann, og produktet blir ekstrahert med diklormetan. 300 mg av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,54 min.

47.2 4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester og 4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester.



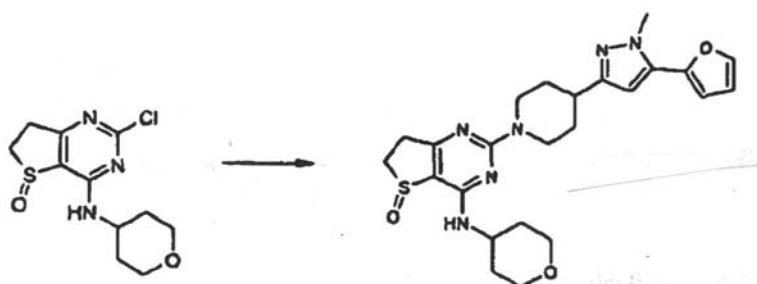
250 mg 14-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester blir fremsatt i 1,5 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen blir avkjølt i isbad, og 40 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) blir tilsatt. Etter 10 min. blir 60 µl metyliodid tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 30 min. ved 5°C, og deretter i 4 t ved romtemperatur. Produktet ble deretter renset direkte over preparativ HPLC (metode D). 90 mg **isomer 1** og 50 mg **isomer 2** blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,33 min. (isomer 1); RT = 1,28 (isomer 2).

47.3 4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin (**V-10**):



47 mg **isomer 2** blir fremsatt i 1 ml diklormetan og 120 µl trifluorediksyre. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 2 t ved romtemperatur, og deretter inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med toluol, og inndampet til tørrhet. Bunnfallet blir omsatt med vann, og gjort basisk med kons. ammoniakk, og produktet ble ekstrahert med diklormetan. 23 mg (**V-10**) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 0,85 min.

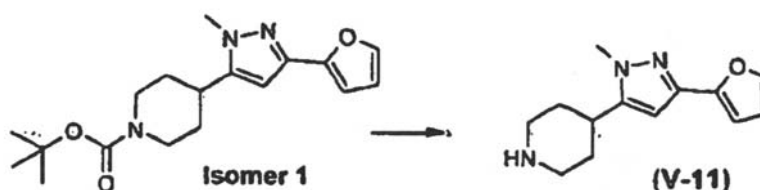
47.4 {2-[4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 198**)

**Eksempel 198**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-10**) kan **eksempel 198** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21) og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,21 min.

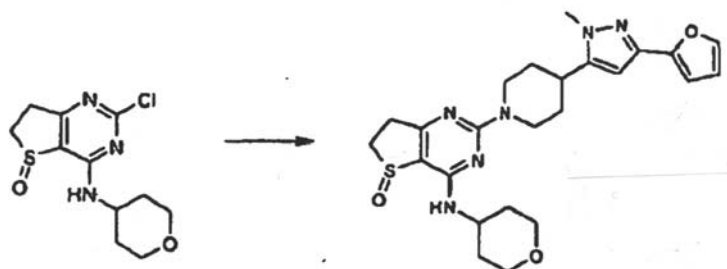
48. Syntese av {2-[4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 200**)

48.1 4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin (**V-11**):



Utgående fra **isomer 1** (se 47.2) kan (**V-11**) bli fremstilt analogt med (**V-10**) (se 47.3). Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 0,89 min.

48.2 Syntese av {2-[4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 200**)

**Eksempel 200**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-11**) kan **eksempel 200** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,26 min.

49. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-propylpiperidin-2-on (**eksempel 201**)

49.1 (S)-5-dibenzylamino-1-propylpiperidin-2-on:

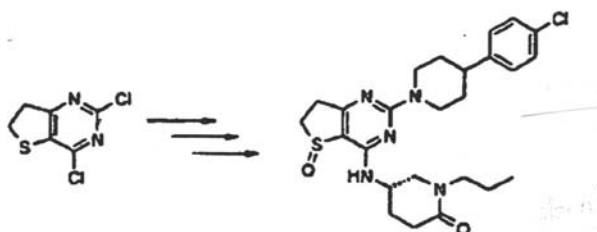


0,51 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on (se 5.1) blir fremsatt i 5 ml dimetylformamid. Under isbadavkjøling blir det tilsatt 120 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje). Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt i 30 min. ved romtemperatur. Under isbadavkjøling blir 0,289 ml 1-jodpropan tilsatt. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt over natt ved romtemperatur, deretter omsatt med mettet NaCl-løsning. Produktet blir ekstrahert med eddikester. 0,569 g produkt blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,13 min.

49.2 (S)-5-amino-1-propylpiperidin-2-on:



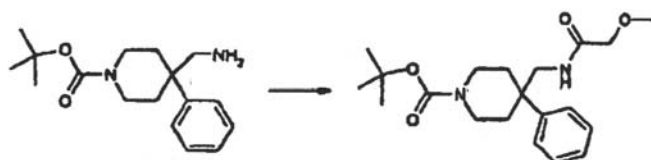
0,569 g (S)-5-dibenzylamino-1-propylpiperidin-2-on blir fremsatt i 25 ml metanol, og hydrert med 0,150 mg Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar, og en temperatur på 60°C. Etter 19 timer blir katalysatoren sugd ut, og filtratet inntørket til tørrhet. 0,217 g av produktet blir oppnådd som en olje.

49.3 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-propylpiperidin-2-on (**eksempel 201**)**Eksempel 201**

Utgående fra (II), (S)-5-amino-1-propylpiperidin-2-on (se 49.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 201** bli fremstilt analogt med eksempel 5 (se 5.4 til 5.6). Produktet kan bli rensset over preparativ HPLC (metode B). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,36 min.

50. Syntese av 2-metoksy-N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 202**)

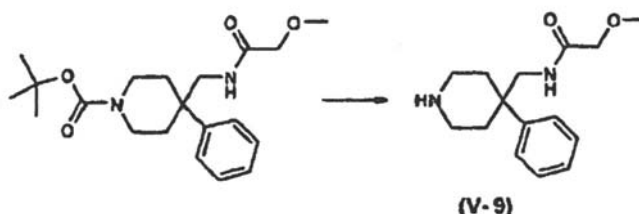
50.1 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester.



3,7 g av 4-aminometyl-4-fenyl-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester oppnådd i handelen, og 3 ml diisopropyletylamin blir fremsatt i 30 ml diklormetan.

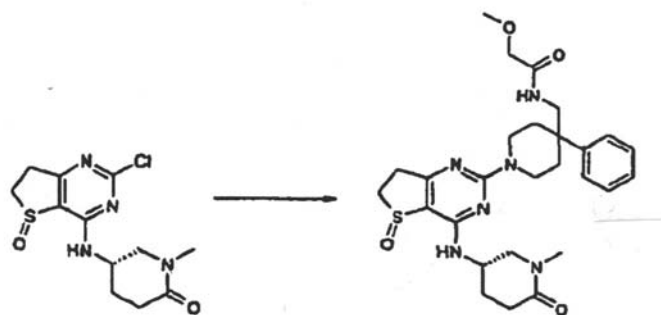
Deretter blir 2,25 ml metoksyacetylklorid langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur helt til det ikke var noen ytterligere omsetning, og ble deretter omsatt med vann. Den organiske fasen blir inndampet til tørrhet. 4,7 g av produktet blir oppnådd som en olje.

50.2 2-metoksy-N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (**V-12**):



1 g 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester blir fremsatt i 4 ml diklormetan. Deretter blir det tilsatt 1,7 ml trifluoreddiksyre, og omrørt over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir gjort basisk med kaliumkarbonat, og den organiske fasen blir inndampet til tørrhet. 610 mg (**V-12**) blir oppnådd som en olje.

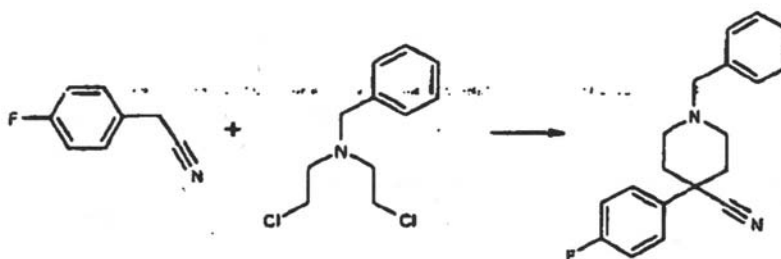
50.3 Syntese av 2-metoksy-N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 202**)

**Eksempel 202**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-12**) kan **eksempel 202** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,16 min.

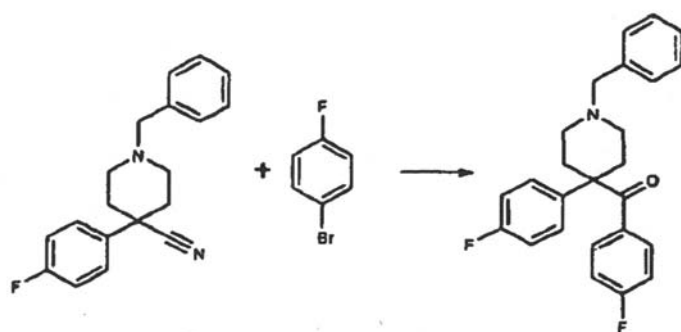
51. Syntese av 5-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl-piperidin-2-on (**eksempel 203**)

51.1 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-karbonitril:



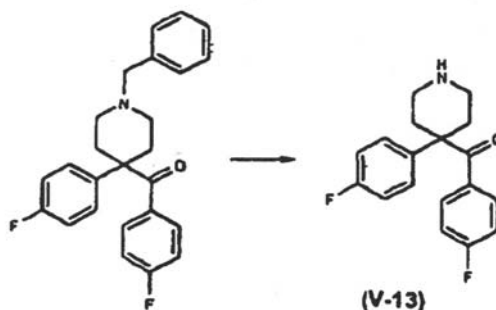
Under argon blir 16 ml 4-fluorbenzylcyanid og 35.1 g N-benzyl-N,N-di-(2-kloretyl)aminhydroklorid i 500 ml NMP fremsatt, og avkjølt til 5°C. Deretter blir 18,9 g natriumhydrid (50 % i mineralolje) porsjonsvis i løpet av 30 min. tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 30 min. ved 5-10°C, og 6 t ved romtemperatur, og til slutt helt på isvann. Produktet blir ekstrahert med eddikester, og renset kromatografisk (kiselgel, diklormetan/etanol 100:1 til 50:1). 33 g av produktet blir oppnådd som en olje.

51.2 [1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-yl]-(4-fluorfenyl)-metanon:



Under argon blir 11,86 g magnesiumspon i 50 ml vannfri dietyleter fremsatt, og deretter blir en løsning av 85,4 g 4-bromfluorbenzol i 200 ml vannfri dietyleter langsomt dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 2 t under tilbakeløp, og deretter flyttet ved romtemperatur. En løsning av 45,4 g 1-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-piperidin-4-karbonitril i 100 ml vannfri toluol blir dråpevis tilsatt. Dietyleteren blir destillert av, og den gjenværende reaksjonsblandingen blir omrørt over natt ved 80°C. Etter avkjøling blir reaksjonsblandingen omsatt med 500 ml isvann og 100 g NH₄Cl, og produktet ekstrahert med eddikester. Den organiske fasen blir vasket med vann og mettet NaCl-løsning, og deretter tørket og inndampet til tørrhet. Til resten blir det tilsatt 70 ml iseddik, og 20 ml svovelsyre, 33 %. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til 100°C, og deretter avkjølt og omsatt med isvann og innstilt på pH ca. 9, med 4N NaOH. Deretter blir det tilsatt 250 ml diisopropyleter. Reaksjonsblandingen blir deretter omrørt over natt ved romtemperatur. Det utfelte bunnfallet blir sugd av, vasket med diisopropyleter og vann, og tørket. 42,7 g av produktet blir oppnådd som faststoff. Smp.: 136-138,5°C.

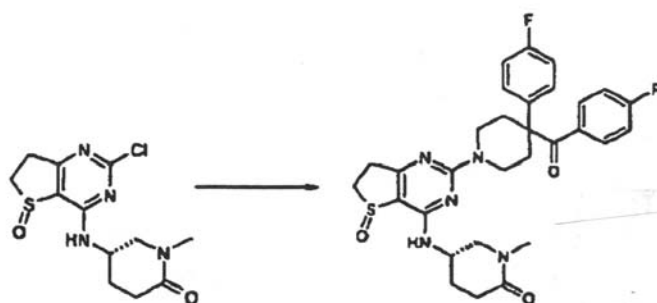
51.3 (4-fluorfenyl)-[4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanon (**V-13**):



42,6 g [1-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-piperidin-4-yl]-(4-fluor-fenyl)-metanon blir i 400 ml metanol og 15 ml eterholdig saltsyre 10 mol/l fremsatt, og hydrert med 8 g Pd/C 5 % ved 30°C og 50 psi hydrogentrykk over natt. Katalysatoren blir avfiltrert, og filtratet inndampet til tørrhet. Resten blir omrørt med *tert*-butylmetyleter, faststoffet blir sugd av, og deretter vasket med *tert*-

butylmetyleter, og tørket. 35,08 g (**V-13**) blir oppnådd som hydrogenklorid.
Smp.: 149-151°C.

51.4 {2-[4-(4-fluorbenzoyl)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl-amino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 203**)

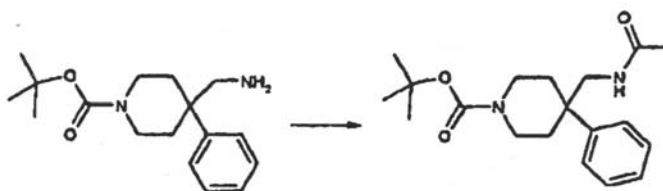


Eksempel 203

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-13**) kan **eksempel 203** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,38 min.

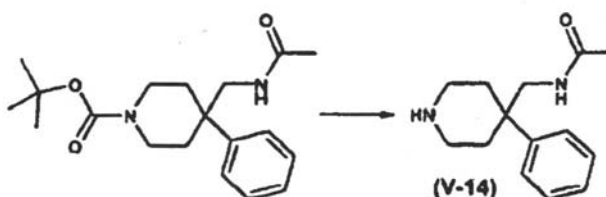
52. Syntese av N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (**eksempel 204**)

52.1 4-(acetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester:



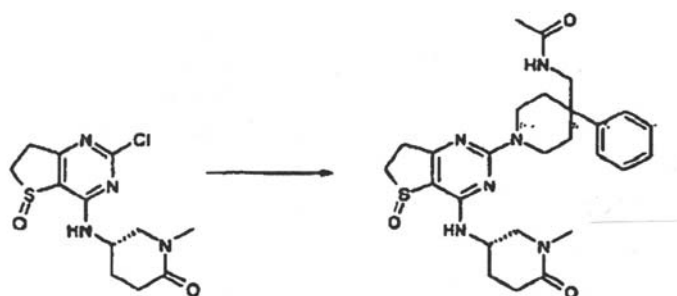
8 g 4-aminometyl-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester og 2,9 ml eddiksyreanhydrid blir omrørt i 80 ml etanol over natt ved romtemperatur, og til slutt inndampet til tørrhet. 10,4 g av produktet blir oppnådd.

52.2 N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (**V-14**):



11,5 g 4-(acetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester og 25 ml trifluoreddiksyre blir omrørt i 200 ml diklormetan over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen blir inndampet til tørrhet, og resten blir separert med dietyleter/diisopropyleter. Det utfelte faststoffet blir sugd av og vasket med dietyleter. 10 g (**V-14**) blir oppnådd som trifluoracetat.

52.3 N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 204**)

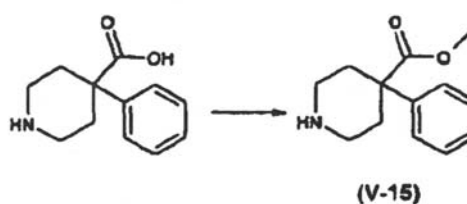


Eksempel 204

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-14**) kan **eksempel 204** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,11 min.

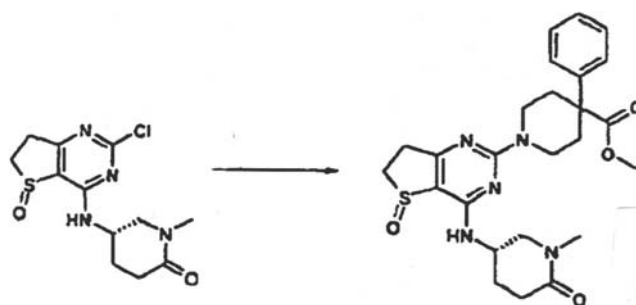
53. Syntese av 1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-karbonsyremetyler (**eksempel 205**)

53.1 4-fenylpiperidin-4-karbonsyremetyler (**V-15**):



270 ml metanol blir fremsatt. Under omrøring blir 10,6 ml svovelsyre og 25 g 4-fenyl-4-piperidin-karbonsyre-*p*-toluolsulfonsyre tilsatt. Reaksjonsblandingen blir kokt i 9 t under tilbakeløp, avkjølt og en blanding av isvann og 10 M NaOH ble forsiktig tilsatt. Det utfelte faststoffet blir sugd ut og vasket med vann, og tørket. 11,2 g (**V-15**) blir oppnådd som faststoff.

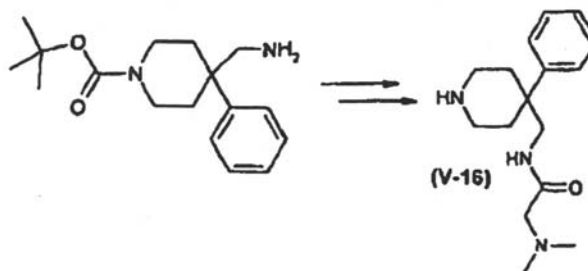
53.2 1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-karbonsyremetyler (**eksempel 205**)

**Eksempel 205**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-15**) kan **eksempel 205** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 min.

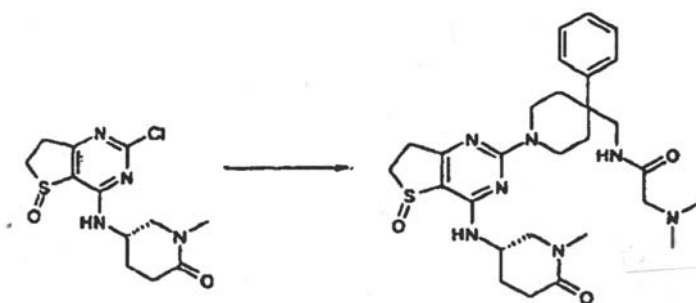
54. Syntese av 2-dimetylamino-N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 206**)

54.1 2-dimetylamino-N-[4-(1-propenylbuta-1,3-dienyl)-piperidin-4-ylmetyl]-acetamid (**V-16**):



Utgående fra 4-aminometyl-4-fenyl-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester og dimetylaminocetylkloridhydroklorid oppnådd fra handelen kan (**V-16**) bli fremstilt analogt med (**V-12**) (se 50.1 og 50.2).

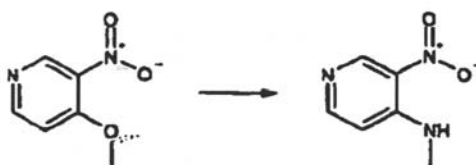
48.2 2-dimetylamino-N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 206**)

**Eksempel 206**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-16**) kan **eksempel 206** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,08 min.

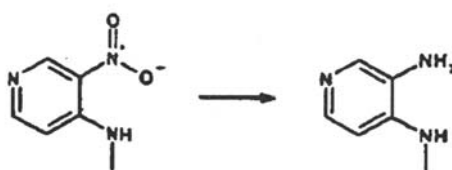
55. Syntese av {2-[4-(1-metyl-1H-imidazol[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 210**)

55.1 Metyl-(3-nitropyridin-4-yl)-amin:



2,36 g 4-metoksy-3-nitro-pyridin og 2,33 ml metylamin (40 % i vann) blir kokt under tilbakeløp i 25 ml etanol i 3 t. Deretter blir reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. 2,3 g av produktet blir oppnådd som faststoff.

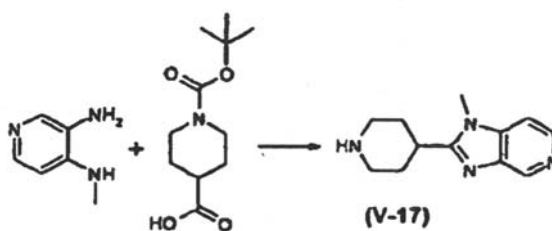
55.2 *N*⁴-metylpyridin-3,4-diamin:



2,3 g metyl-(3-nitropyridin-4-yl)-amin blir fremsatt i 50 ml metanol, og hydrert med 0,8 g Raney-nikkel, 2,5 t ved 50°C og 50 psi vannhydrogenetrykk.

Katalysatoren blir avfiltrert, og filtratet inndampet til tørrhet. Produktet blir rensed kromatografisk (aloks, diklormetan/metanol fra 99/1 til 19/1). 1,55 g av produktet blir oppnådd som faststoff. Smp.: 163-165°C.

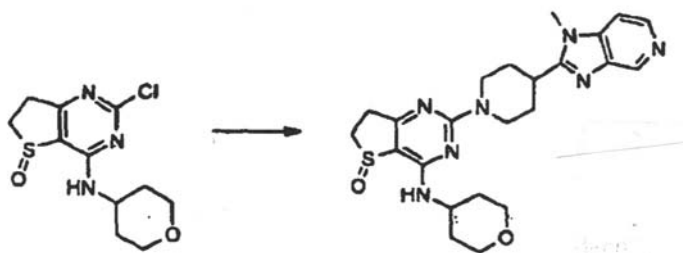
55.3 1-metyl-2-piperidin-4-yl-1H-imidazol[4,5-c]pyridin (**V-17**):



450 mg *N*⁴-metylpyridin-3,4-diamin og 838 mg piperidin-1,4-dikarbonsyre-mono-*tert*-butylester blir oppvarmet i 8,6 g polyfosforsyre i 4 t ved 200°C. Etter avkjøling blir løsningen gjort basisk med 4 N NaOH, og surgjort med

trifluoreddiksyre. Blandingen blir renset over preparativ HPLC (metode C). 3,37 g (50 %) (**V-17**) blir oppnådd som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 0,30 min.

55.4 {2-[4-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin
(**eksempel 210**)



Eksempel 210

Utgående fra (**N-6**) (se 6.2) og (**V-17**) kan **eksempel 210** fremstilles analogt med eksempel 89 (se 21) og bli renset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 0,86 min.

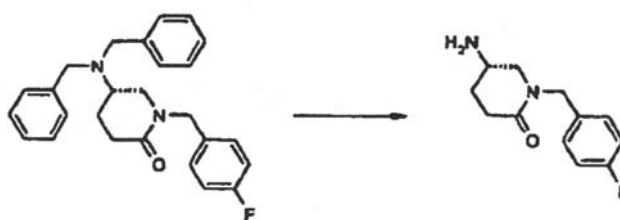
56. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on
(**eksempel 211**)

56.1 (S)-5-dibenzylamino-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on:



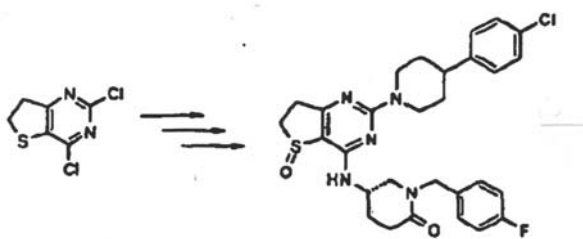
0,8 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on (se 5.1) i 8 ml dimetylformamid blir fremsatt, og deretter blir 200 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) og 0,4 ml 4-fluorbenzylbromid tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt over natt ved 70°C, og til slutt omsatt med isvann. Bunnfallet blir filtrert fra, og vasket med vann. Produktet blir renset kromatografisk (kiselgel, petroleter/eddikester og eddikester/metanol). 0,5 g av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,21 min.

56.2 (S)-5-amino-1-(4-fluor-benzyl)-piperidin-2-on:



0,5 g (S)-5-dibenzylamin-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on i 20 ml metanol blir fremsatt, og hydrert med 0,150 g Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar, og en temperatur på 60°C. Etter 5 timer blir katalysatoren sugd av, og filtratet inndampet til tørrhet. 0,21 g av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,68 min.

56,3 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on (**eksempel 211**)

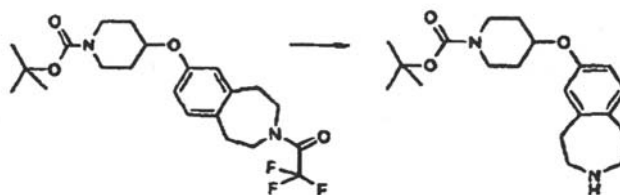


Eksempel 211

Utgående fra (**II**), (S)-5-amino-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on (se 56.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 211** fremstilles analogt med eksempel 5 (se 5.4 til 5.6). Produktet kan opprenses over preparativ HPLC (metode A). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,45 min.

57. Syntese av syklopropyl-(7-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yloksy}-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-metanon (**eksempel 214**)

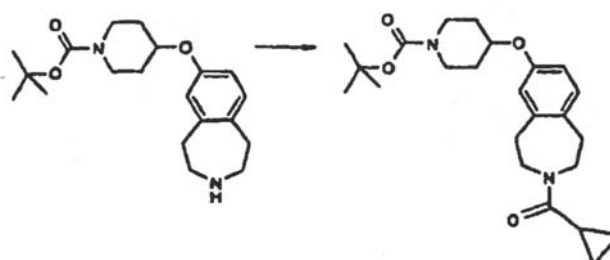
57.1 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karbonsyre-tert-butylester:



400 mg 4-[3-(2,2,2-trifluoracetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy]-piperidin-1-karbonsyre-tert-butylester (se 38.2) i 17 ml metanol blir fremsatt, og deretter blir en blanding av 151,2 mg kaliumkarbonat i 3,3 ml vann

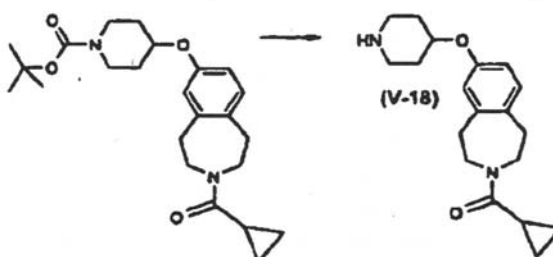
tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur helt til ingen ytterligere reaksjon forekommer. Metanol blir deretter flyttet. Bunnfallet blir omsatt med diklormetan og vann. Den organiske fasen blir tørket og inndampet til tørrhet. 310 mg blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,25 min.

57.2 4-(3-syklopropankarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester.



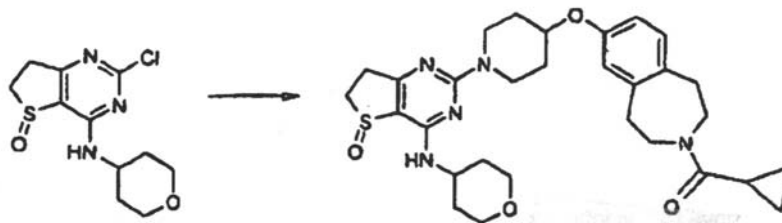
16 μ l syklopropylkarbonsyre i 3 ml dimetylformamid blir fremsatt, og deretter blir 174 μ l diisopropyletylamin og 93,1 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU) tilsatt. Etter 15 min. blir 77,5 mg 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur helt til ingen ytterligere reaksjon forekommer, og produktet blir direkte rensert over preparativ HPLC (metode B). 70 mg av produktet blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,37 min.

57.3 Syklopropyl-[7-(piperidin-4-yloksy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl]-metanon (**V-18**):



70 mg 4-(3-syklopropankarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester i 1,4 ml diklormetan blir fremsatt og omsatt med 224 μ l trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3 timer ved romtemperatur, og deretter inndampet til tørrhet. Bunnfallet blir omsatt med toluen, og inndampet til tørrhet. 77 mg (**V-18**) blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,18 min.

57.4 Syklopropyl-(7-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yloksy}-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl)-metanon (**eksempel 214**)



Eksempel 214

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-18**) kan **eksempel 214** fremstilles analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,10 min.

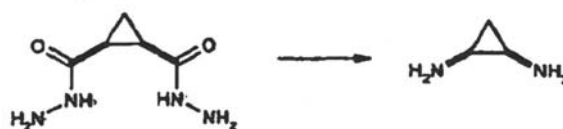
58. Syntese av (2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (**eksempel 222**)

58.1 Dihydrazid *cis*-1,2-syklopropandikarbonylsyre:



10 g dimetyl *cis*-1,2-syklopropandikarboksylat i 100 ml etanol blir fremsatt, og 12,7 ml hydrazinmonohydrat blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 t under tilbakesløp. Etter avkjøling blir det utfelte faststoffet filtrert, vasket med petroleter og dietyleter, og tørket. 8 g (80 %) av produktet blir oppnådd som faststoff.

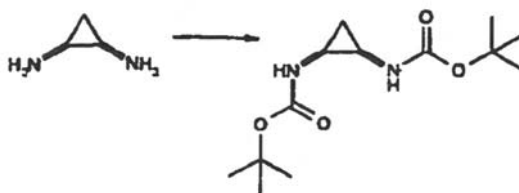
58.2 *cis*-1,2-syklopropandiamin:



2 g dihydrazid *cis*-1,2-syklopropandikarbonylsyre i 35 ml dietyleter blir fremsatt, og deretter blir det tilsatt 14,2 ml kons. saltsyre i 28 g is. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til 0-5°C, og deretter blir en løsning av 5,45 g natriumnitritt i vann langsomt dråpevis tilsatt. Etter 20 min. blir den organiske fasen separert fra, og tørket. 50 ml toluen blir tilsatt, og eter blir destillert av. Den gjenværende

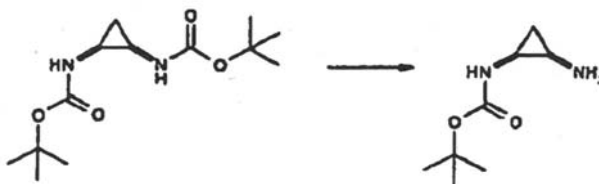
toluenløsningen blir oppvarmet ved 80-90°C, helt til utviklingen av nitrogen opphørte. Den varme toluenløsningen blir forsiktig helt på varm (60°C) kons. saltsyre, og toluen blir destillert av. Vannfri etanol blir tilsatt, og videre avdestillert helt til et faststoff blir oppnådd. Faststoffet blir omsatt med kald etanol, og avfiltrert. 1,25 g av produktet blir oppnådd som dihydroklorid. Smp.: 225°C (omsetning).

58.3 *cis*-(2-*tert*-butoksykarbonylaminosyklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester.



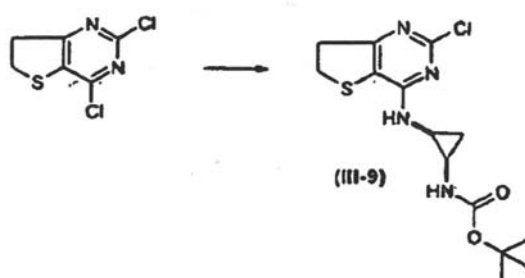
5 g *cis*-1,2-syklopropandiamindihydroklorid i 50 ml dioksan blir fremsatt, og avkjølt til 0°C, og til slutt omsatt med 13,8 g 5N natronlut, og 22,55 g di-*tert*-butyl-dikarbonat. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved romtemperatur i 3 t, og produktet blir ekstrahert med diklormetan. 6,3 g av produktet blir oppnådd som faststoff. Smp.: 131-132°C.

58.4 *cis*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiamin:



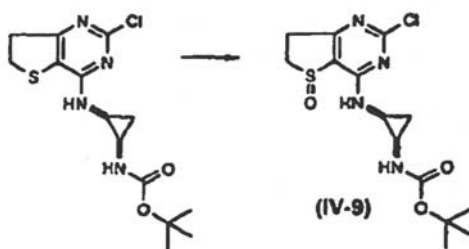
5 g *cis*-(2-*tert*-butoksykarbonylaminosyklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester i 50 ml eddikester blir fremsatt og avkjølt til 0°C. En løsning av 0,87 g saltsyre i 9,5 ml eddikester blir dråpevis tilsatt. Deretter blir reaksjonsblandingen omrørt over natt ved romtemperatur. Det utfelte faststoffet blir filtrert fra, og vasket med eddikester. 0,76 g av produktet blir oppnådd som hydroklorid. Smp.: 208-209°C.

58.5 [2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (III-9):



0,55 g (II) i 9 ml dioksan blir fremsatt og deretter blir det tilsatt 1,4 ml diisopropyletylamin og 0,6 g *cis*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid (se 58.4). Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 110°C i mikrobølgeovn helt til det ikke var ytterligere omsetning, og etter avkjøling inndampet til tørrhet. Resten blir behandlet med vann i ultralydbad, og bunnfallet blir sugd av og vasket med vann. Faststoffet blir behandlet med 10 ml petroleumeter/eddikester = 7/3, og sugd av. 520 mg (**III-9**) blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,42 min.

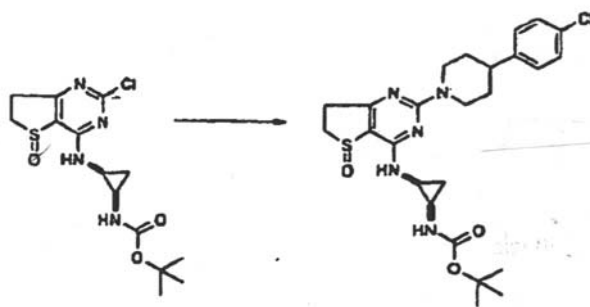
58.6 [2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (**IV-9**):



73 mg S-(-)-1,1'-bi-2-naftol i 2 ml kloroform under argon blir fremsatt, og deretter blir 38 μ l titan(IV)-isopropylat og 47 μ l vann tilsatt.

Reaksjonsblandingen blir omrørt i 1 time ved romtemperatur. Deretter blir en blanding av 480 mg (**III-9**) i 6 ml kloroform tilsatt. Reaksjonsblandingen blir avkjølt til -5°C, og etter 60 min. blir 232 μ l *tert*-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 24 t ved -5°C, og til slutt omsatt med vann og gjort basisk med NH₄OH. Den organiske fasen blir inndampet til tørrhet og produktet blir renset kromatografisk (kiselgel, eddikester/metanol + 1 % NH₄OH). 460 mg (IV-9) blir oppnådd som diastereomerblandingen. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 og 1,24 min.

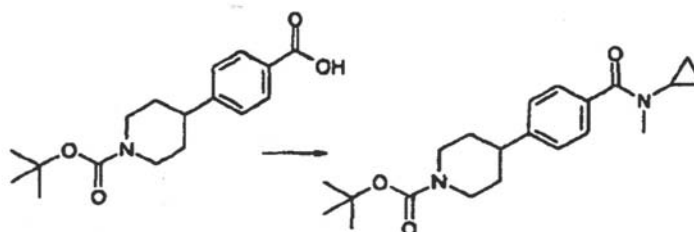
58.7 Syntese av (2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (**eksempel 222**)

**Eksempel 222**

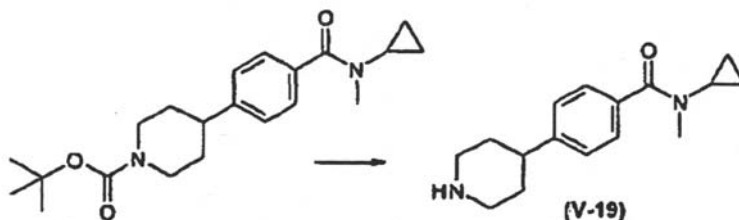
380 mg (**IV-9**) og 266 mg 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid i 3 ml dioksan ble omsatt med 570 μ l diisopropyletylamin, og oppvarmet i 25 min. ved 120°C i en mikrobølgeovn. Reaksjonsblandingen blir omsatt med isvann, og produktet ekstrahert med diklormetan. Den organiske fasen blir inndampet til tørrhet, og resten behandlet med vann i ultralydbad. Det utfelte faststoffet blir sugd ut, vasket med vann, og tørket. 485 mg av produktet blir oppnådd som diastereomerblanding. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,46 min. Chiral HPLC (søyle: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, flytmiddel: (heksan+dietylamin (0,2 %)/isopropanol (75/25), 10°C. Flytrate: 1 ml/min.): RT = 11,5 min. og RT = 13,7 min.

59. Syntese av N-syklopropyl-N-metyl-4-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzamid (**eksempel 229**)

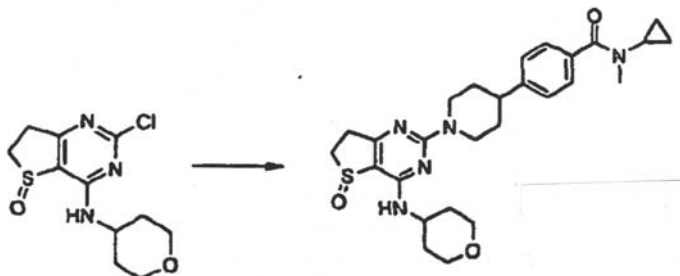
59.1 4-[4-(syklopropylmetylkarbamoyl)-fenyl]-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester:



500 mg 4-(4-karboksyfenyl)-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester i 28 ml dimetylformamid blir fremsatt, og deretter blir 1,14 ml diisopropyletylamin og 747 mg HATU tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt i 15 min. ved romtemperatur, og deretter blir 194 mg syklopropylmetylaminhydroklorid tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt over natt ved romtemperatur. Til slutt blir produktet renset over preparativ HPLC (metode A). 480 mg av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,64 min.

59.2 N-syklopropyl-N-metyl-4-piperidin-4-yl-benzamid ((**V-19**):

480 mg 4-[4-(syklopropylmetylkarbamoyl)-fenyl]-piperidin-1-karbonylsyre-*tert*-butylester i 7,8 ml diklormetan blir fremsatt, og omsatt med 1,09 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen blir rørt i 1,5 t ved romtemperatur, og til slutt inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med toluen, og videre inndampet til tørrhet. 444 mg (**V-19**) blir oppnådd som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,11 min.

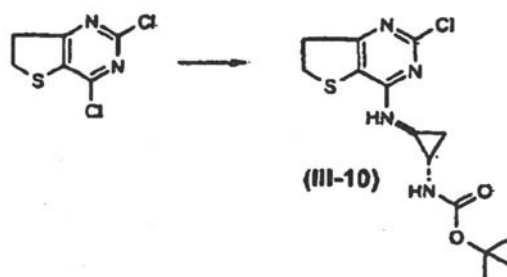
59.3 N-syklopropyl-N-metyl-4-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzamid (**eksempel 229**)**Eksempel 229**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-19**) kan **eksempel 229** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,05 min.

60.1 *trans*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiamin:

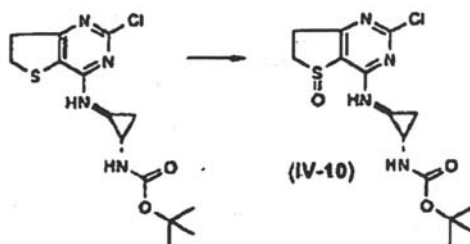
Utgående fra dimetyl-*trans*-1,2-syklopropandikarboksylat kan *trans*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid bli fremstilt analogt med *cis*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid (se 58.4), og bli opprenset. Smp.: 200-202°C.

60.2 [2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]karbamidsyre-*tert*-butylester (**III-10**).



Utgående fra (II) og *trans*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid kan (**III-10**) bli fremstilt analogt med eksempel (**III-9**) (se 58.5). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,46 min.

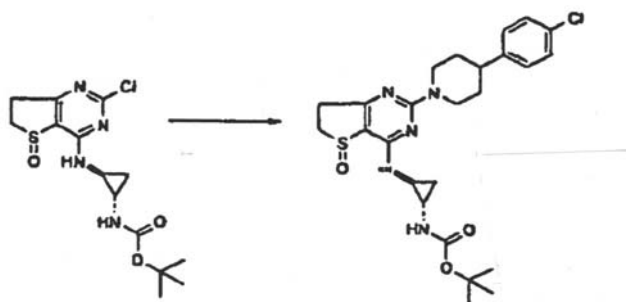
60.3 2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (**IV-10**):



Utgående fra (**III-10**) blir (**IV-10**) fremstilt som diastereomerblanding analog med eksempel (**IV-9**) og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,27 min. chiral HPLC (kolonne: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μm.

Strømningsmiddel: ((9/1) heksan+dietylamin (0,2 %)/metanol/etanol (1/1), 10°C, strømningsrate: 1 ml/min): RT = 6,7 min. og RT = 8,3 min.

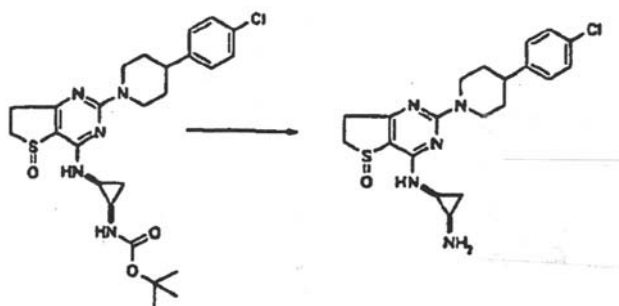
60.4 (2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperdin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester (**eksempel 231**)



Eksempel 231

Utgående fra (**IV-10**) blir **eksempel 231** som diastereoisomerblanding fremstilt analogt med **eksempel 222** (se 58.7) og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,48 min. Chiral HPLC (kolonne: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, flytmiddel: (heksan+dietylamin (0,2 %)/isopropanol (8/2), 10°C, strømningsrate: 1 ml/min.): RT = 15,17 min. og RT = 18,1 min.

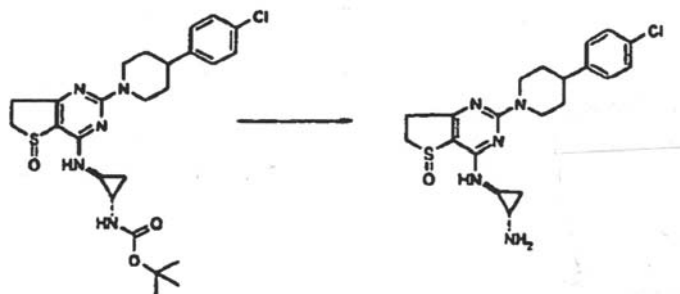
61. Syntese av N-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-syklopropan-1,2-diamin (**eksempel 232 og 245**)



Eksempel 232 og 246

150 mg av **eksempel 222** (se 58.7) i 0,5 ml diklormetan blir fremsatt, og 0,25 ml trifluoreddiksyre blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt i 1 t i isbad, og 2 t ved romtemperatur, og deretter avkjølt i isbad, og omsatt med vann og med kons. ammoniakk gjort basisk. Produktet blir ekstrahert med diklormetan, og renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). 57 mg av **eksempel 232** og 27 mg av **eksempel 245** blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode E): RT = 2,73 min. (**eksempel 232**): RT = 2,85 min. (**eksempel 245**).

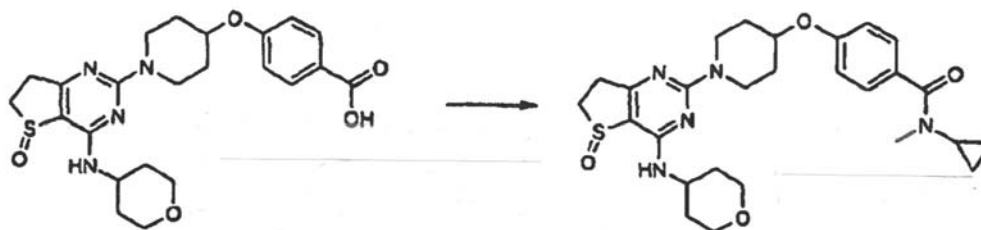
62. Syntese av N-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-syklopropan-1,2-diamin (**eksempel 233**)



Eksempel 233

Utgående fra **eksempel 231** (se 60.4) blir **eksempel 233** som diastereomerblanding fremstilt analogt med **eksempel 232/245** (se 61.) og opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,24 min.

62. Syntese av N-syklopropyl-N-metyl-4-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yloksy}-benzamid (**eksempel 242**)

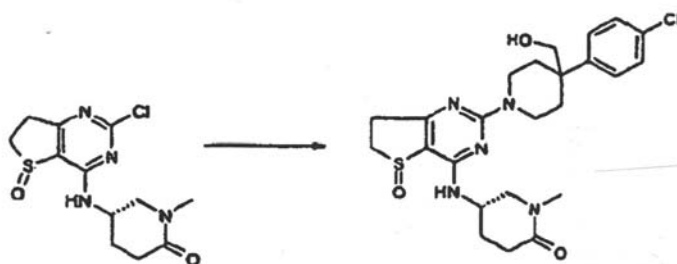


Eksempel 184

Eksempel 242

55 mg av **eksempel 184** (se 40.) i 2ml dimetylformamid blir omsatt, og deretter blir 81 μ l diisopropyletylamin og 53,1 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU) tilsatt. Etter 15 min. blir 13,8 mg syklopropylmetylaminhydroklorid tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur helt til ingen ytterligere reaksjon var tilstede, og produktet ble rensset direkte over preparativ HPLC (metode B). 30 mg **eksempel 242** blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,03 ming.

63. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-hydroksymetylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 246**)

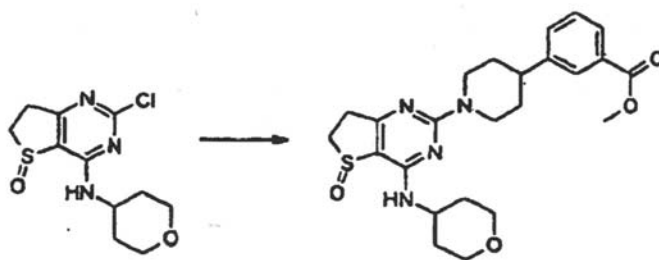


Eksempel 246

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og [4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) kan **eksempel 246** bli fremstilt analogt med **eksempel 89** (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,21 min.

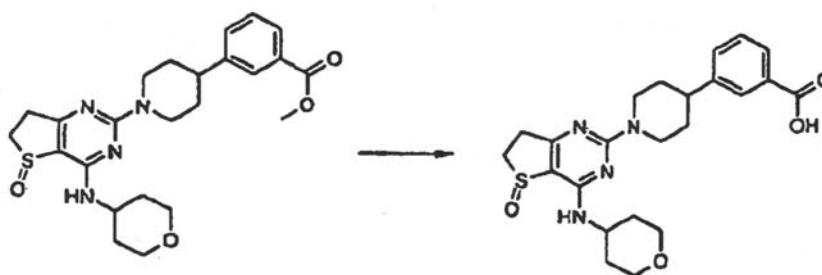
64. Syntese av N-syklopropyl-N-metyl-3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}benzamid (**eksempel 249**)

64.1 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}benzosyremetylester:



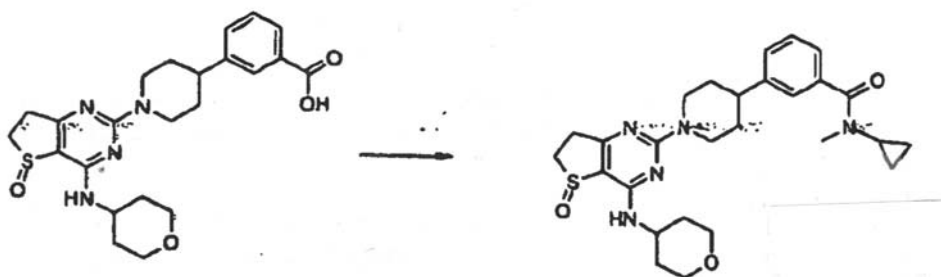
Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og 3-piperidin-4-yl-benzosyremetylesterhydroklorid kan produktet fremstilles analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,15 min.

64.2 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzosyre:



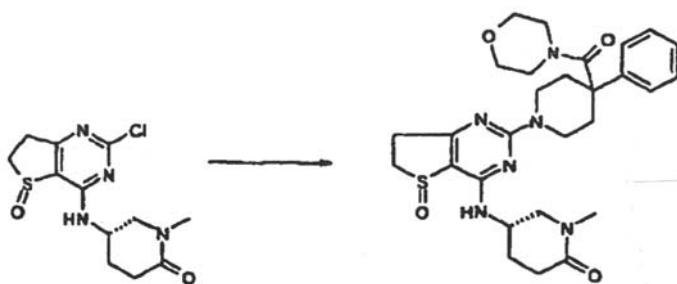
1,3 g 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzosyremetylester i 24,6 ml metanol blir fremsatt, og deretter blir en 9,2 ml løsning av 1 N NaOH tilsatt. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur helt til ingen ytterligere reaksjon forekom, og ble deretter omsatt med en 1 N HCl-løsning. Metanol ble separert, og det utfelte faststoffet ble sugd ut. Produktet ble renset over preparativ HPLC (metode B). 760 mg av produktet blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 0,80 min.

64.3 N-syklopropyl-N-metyl-3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzamid (**eksempel 249**)

**Eksempel 249**

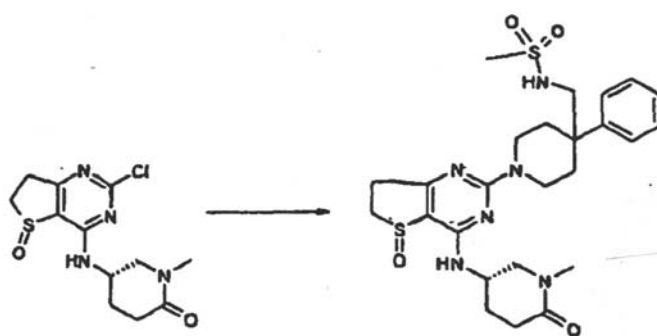
59,8 mg 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzosyre i 2,3 dimetylformamid ble fremsatt og deretter ble 91 µl diisopropyletylamin og 60 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU) tilsatt. Etter 15 min. blir en blanding av 15,5 mg syklopropylmetylaminhydroklorid i 300 µl dimetylformamid tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur helt til ingen ytterligere reaksjon forekom, og produktet ble renset direkte over preparativ HPLC (metode B). 50 mg **eksempel 249** blir oppnådd som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,05 min.

65. Syntese av 1-metyl-5-{2-[4-(morfolin-4-karbonyl)-4-fenylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-2-on (**eksempel 252**)

**Eksempel 252**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og morfolin-4-yl-(4-fenylpiperidin-4-yl)-metanon (se Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 2531) kan **eksempel 252** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,18 min.

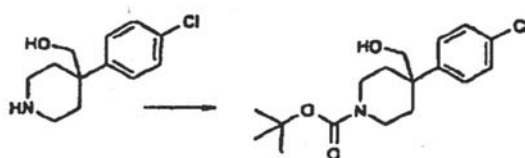
66. Syntese av N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-metansulfonamid (**eksempel 253**)

**Eksempel 253**

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (se Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 1851) kan **eksempel 253** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,15 min.

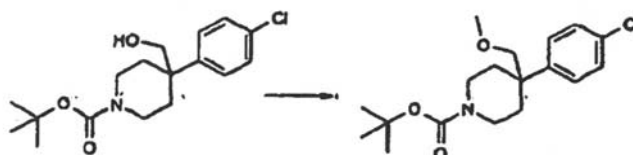
67. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 260**)

67.1 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksymetylpiperidin-1-karbonyre-*tert*-butylester:



300 mg [4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) i 3 ml dioksan blir fremsatt, og deretter blir 0,5 ml vann og 0,224 g natriumkarbonat tilsatt. Etter 5 min. blir 300 mg di-*tert*-butyl-dikarbonat tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3 t ved romtemperatur, og til slutt omsatt med vann, og produktet ekstrahert med diklormetan. 440 mg av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,65 min.

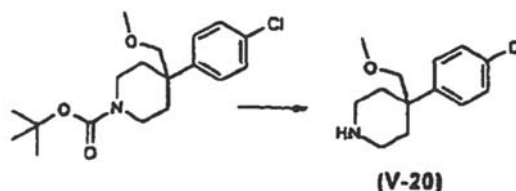
67.2 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-karbonyre-*tert*-butylester:



440 mg 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksymetylpiperidin-1-karbonyre-*tert*-butylester i 2,5 ml dimetylformamid ble fremsatt, og 92 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) blir tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 30 min. ved romtemperatur, og deretter blir 95 μ l metyliodid tilsatt. Etter 1 t blir

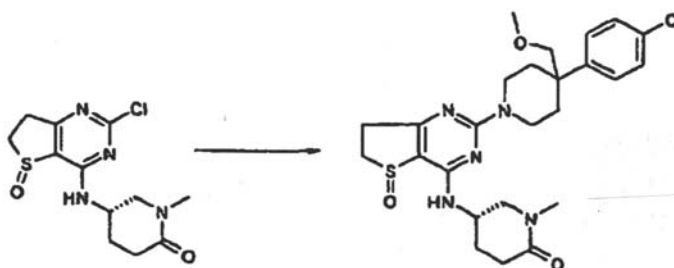
reaksjonsblandingen helt på is, og produktet ekstrahert med dietyler. 370 mg av produktet blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,87 min.

67.3 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin (**V-20**):



370 mg 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester i 1,5 ml diklormetan blir fremsatt, og deretter blir 0,8 ml trifluoreddiksyre tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt over natt ved romtemperatur, og inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med toluen, og videre inndampet til tørrhet. Resten blir separert med dietyler, og faststoffet sugd av. 284 mg (**V-20**) blir oppnådd som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 min.

67.4 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 260**)

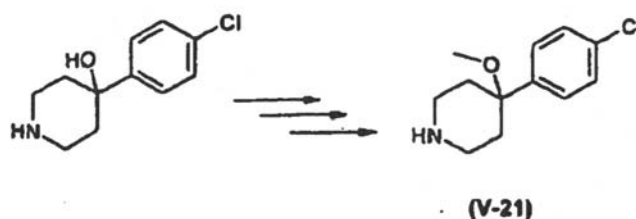


Eksempel 260

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-20**) kan **eksempel 260** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,30 min.

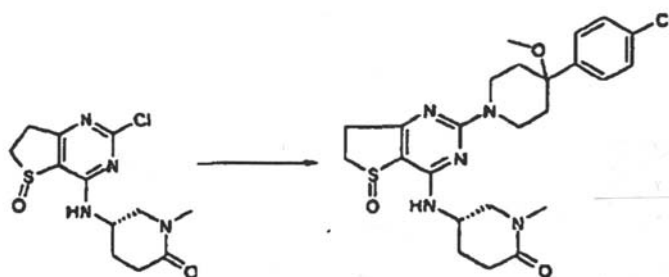
68. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksyypiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 261**)

68.1 4-(4-klorfenyl)-4-metoksyypiperidin (**V-21**):



Utgående fra 4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-og lignende kan **(V-21)** bli fremstilt analogt med **(V-20)** (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,22 min.

68.2 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksypiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 261**)

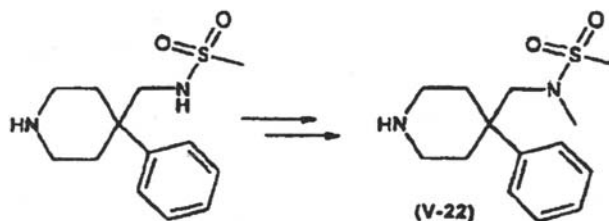


Eksempel 261

Utgående fra **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-21)** kan **eksempel 261** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,30 min.

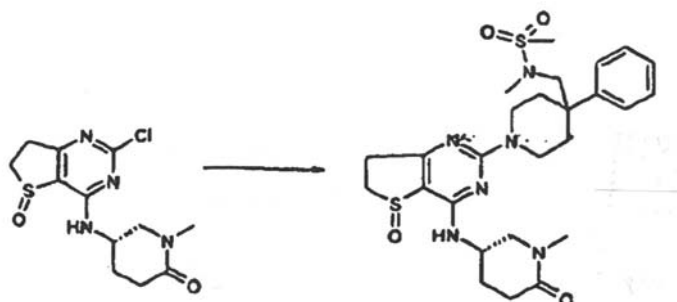
69. Syntese av N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-metansulfonamid (**eksempel 270**)

69.1 N-metyl-N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (**V-22**):



Utgående fra N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (se Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 1851) kan **(V-22)** bli fremstilt analogt med **(V-20)** (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,10 min.

69.2 N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-metansulfonamid (**eksempel 270**)

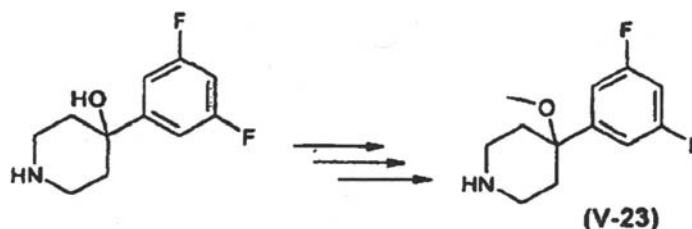


Eksempel 270

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-22**) kan **eksempel 270** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,21 min.

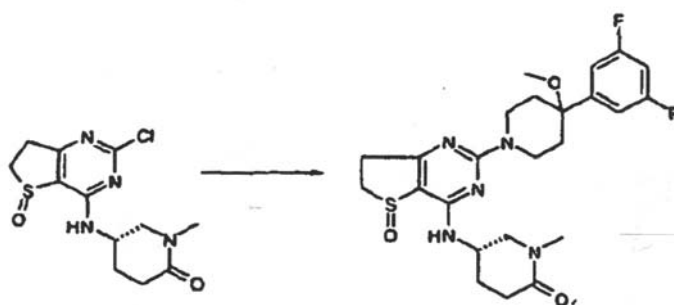
70. Syntese av 5-{2-[4-(3,5-difluorfenyl)-4-metoksy-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl-piperidin-2-on (**eksempel 273**)

70.1 4-(3,5-difluorfenyl)-4-metoksy-piperidin (**V-23**):



Utgående fra 4-(3,5-difluorfenyl)-piperidin-4-og lignende-hydroklorid kan (**V-23**) bli fremstilt analogt med (V-20) (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,10 min.

70.2 5-{2-[4-(3,5-difluorfenyl)-4-metoksy-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl-piperidin-2-on (**eksempel 273**)

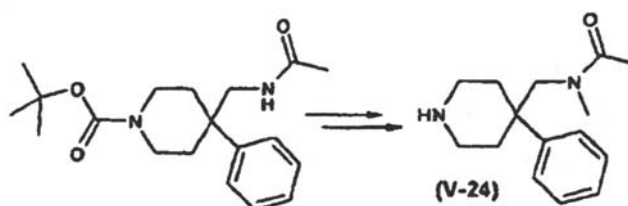


Eksempel 273

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-23**) kan **eksempel 273** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 min.

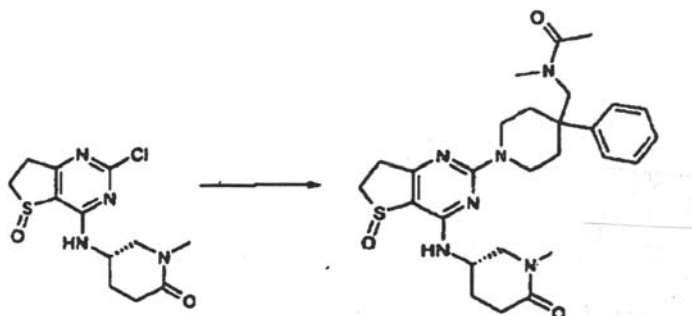
71. Syntese av N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 274**)

71.1 N-metyl-N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (**V-24**):



Utgående fra 4-(avetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester (se 52.1) kan (**V-24**) bli fremstilt analogt med (V-20) (se 67.2 og 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,12 min.

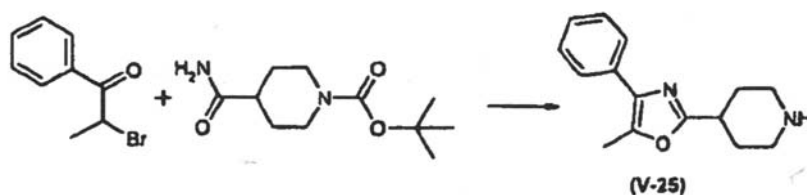
71.2 N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 274**)



Eksempel 274

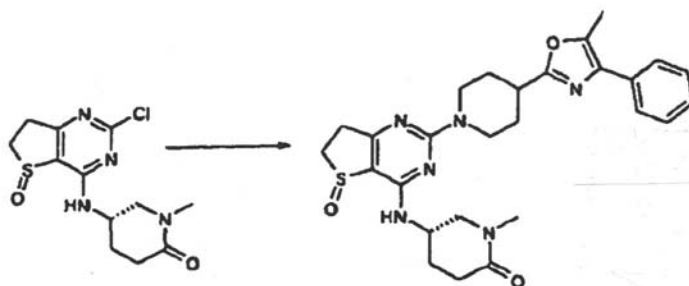
Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-24**) kan **eksempel 274** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,19 min.

72. Syntese av 1-metyl-5-{2-[4-(5-metyl-4-fenyl-oksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-2-on (**eksempel 275**)



1,75 g 2-brom-1-fenylpropan-1-on og 1,87 g 4-karbamoylpiperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester i 0,5 ml NMP blir fremsatt. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved 160°C i 20 min. i mikrobølgeovn, og 35 min. i oljebad, og deretter etter avkjøling, blir den tatt opp i metanol og inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med vann, behandlet i ultralydbad, og den uløselige oljen blir sugd av. Morluten blir rensed over preparativ HPLC (metode C). 160 mg (**V-25**) blir oppnådd som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,24 min.

72.2 1-metyl-5-{2-[4-(5-metyl-4-fenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-piperidin-2-on (**eksempel 275**)

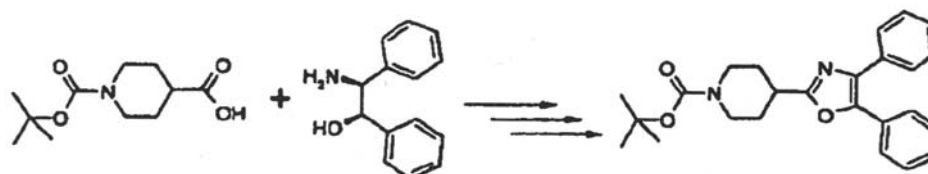


Eksempel 275

Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-21**) kan **eksempel 275** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,08 min.

73. Syntese av 5-{2-[4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl-piperidin-2-on (**eksempel 278**)

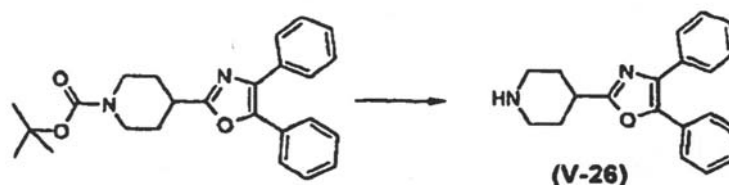
73.1 4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-karbonyl-*tert*-butylester



Utgående fra 1,08 g piperidin-1,4-dikarbonyl-*tert*-butylester og 1 g 2-amino-1,2-difenyl-ethanol kan produktet bli fremstilt som beskrevet i litteraturen

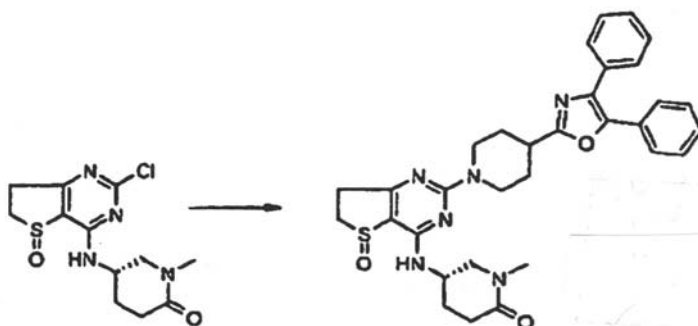
(se Tet. 2001, 4867). Produktet blir rensset kromatografisk (metode B). 560 mg blir oppnådd som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,72 min.

73.2 4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin (**V-26**)



560 mg (4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester i 2 ml diklormetan blir fremsatt, og deretter blir 1,1 ml trifluoreddiksyre tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 15 timer ved romtemperatur, og deretter inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med toluen, og videre inndampet til tørrhet. Resten blir omsatt med dietyler, og det utfelte faststoffet ble utsugd og tørket. 510 mg (**V-26**) blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,38 min.

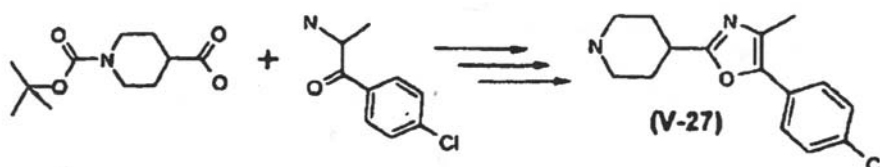
73.3 5-{2-[4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tienol[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 278**)



Eksempel 278

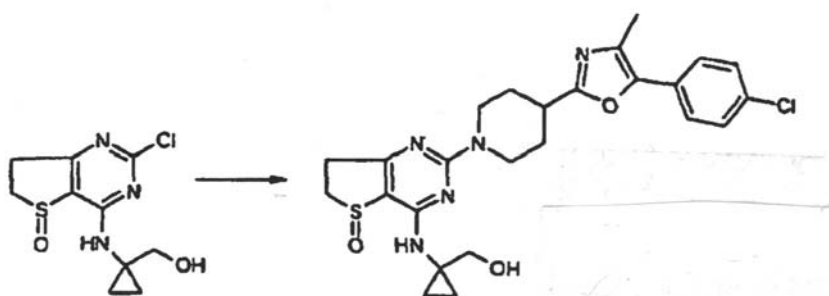
Utgående fra (**IV-5**) (se 5.5) og (**V-26**) kan **eksempel 278** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,40 min.

74. Syntese av [1-(2-{4-[5-(4-klorfenyl)-4-metyloksazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (**eksempel 283**)



Utgående fra piperidin-1,4-dikarbonylsyre-mono-*tert*-butylester og 2-amino-1-(4-klorfenyl)-propan-1-on (se J. Med. Chem. 1974, 416) kan (**V-27**) bli fremstilt analogt med (V-26) (se 73.1 og 73.2). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,30 min.

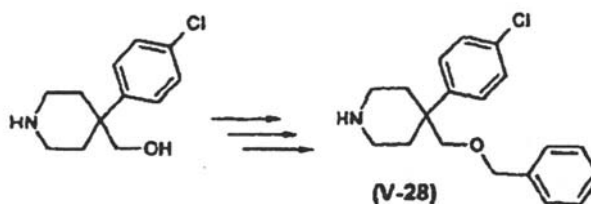
74.2 [1-(2-{4-[5-(4-klorferlyl)-4-metyloksazol-2-yl]piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (**eksempel 283**)



Eksempel 283

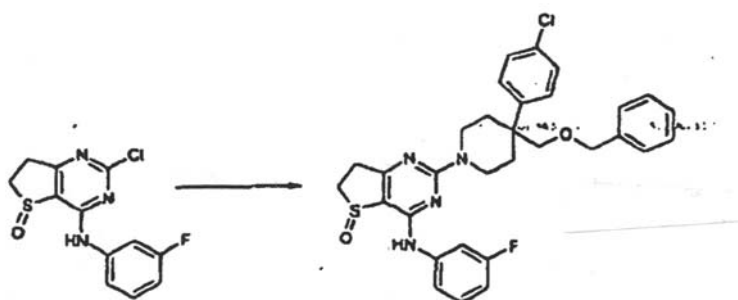
Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og (**V-27**) kan **eksempel 283** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,37 min.

75. Syntese av {2-[4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(3-fluorfenyl)-amin (**eksempel 306**)



Utgående fra [4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) kan (**V-28**) bli fremstilt analogt med (V-20) (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,43 min.

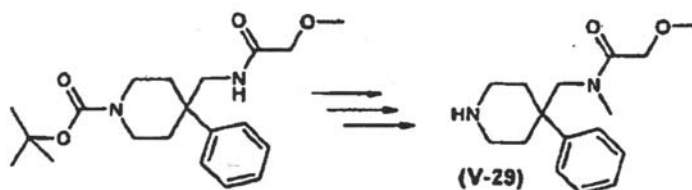
75.2 {2-[4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(3-fluorfenyl)-amin (**eksempel 306**)

**Eksempel 306**

Utgående fra (**IV-7**) (se 17.2) og (**V-28**) kan **eksempel 306** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,75 min.

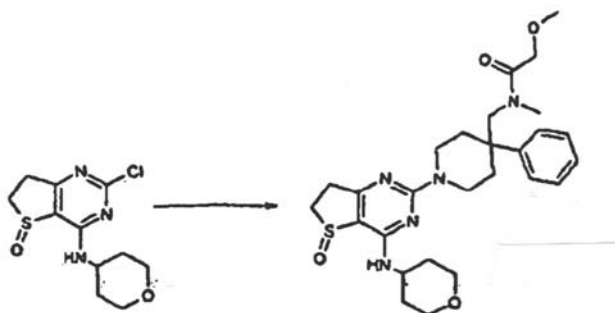
76. Syntese av 2-metoksy-N-metyl-N-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 323**)

76.1 4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin (**V-29**):



Utgående fra 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karbonsyre-*tert*-butylester (se 50.1) kan (**V-28**) bli fremstilt analogt med (V-20) (se 67.2 til 67.3).

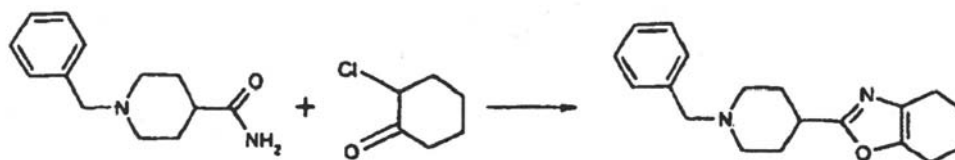
76.2 2-metoksy-N-metyl-N-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (**eksempel 323**)

**Eksempel 323**

Utgående fra (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-29**) kan **eksempel 323** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og blir opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,24 min.

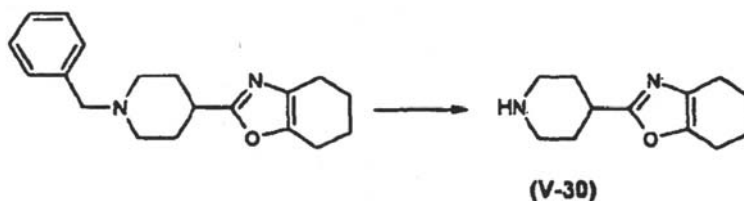
77. Syntese av 5-okso-2-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 329**)

77.1 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol:



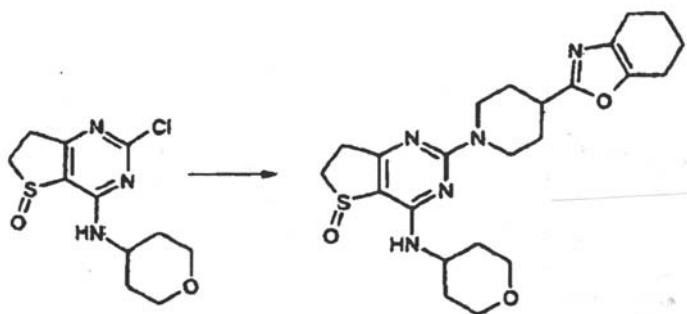
En blanding av 2,43 g 2-klorosykloheksanon og 1 g 1-benzylpiperidin-4-karbonsyreamid (se WO2005/61483) blir oppvarmet ved 160°C i en mikrobølgeovn helt til ingen ytterligere omsetning er tilstede. Produktet blir rense kromatografisk. 963 mg av produktet blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,28 min.

77.2 2-piperidin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol (**V-30**):



903 mg 2-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol i 20 ml metanol blir fremsatt og hydrert med 450 mg Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar og ved romtemperatur. Etter 12 timer blir katalysatoren sugd av, og filtratet inndampet til tørrhet. Produktet blir renset kromatografisk. 469 mg (**V-30**) blir oppnådd som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,09 min.

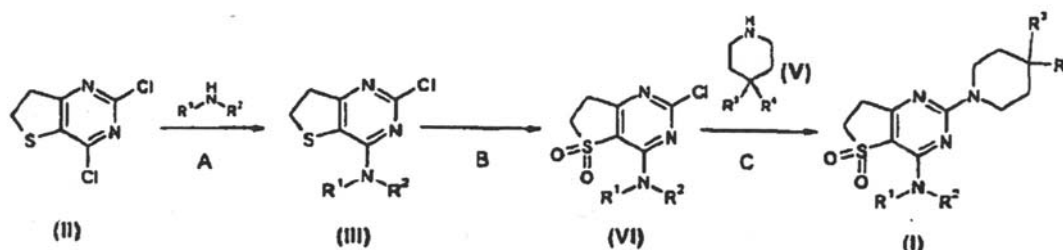
77.3 5-okso-2-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 329**)



Eksempel 329

Utgående fra (**IV-2**) (se 2.4) og (**V-30**) kan **eksempel 329** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,23 min.

Synteseskjema 2

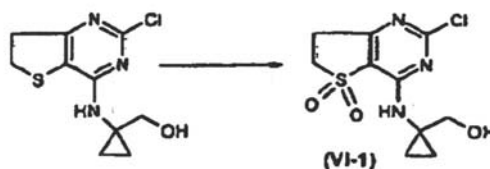


For fremstilling av

(**II**) se WO 08/111548

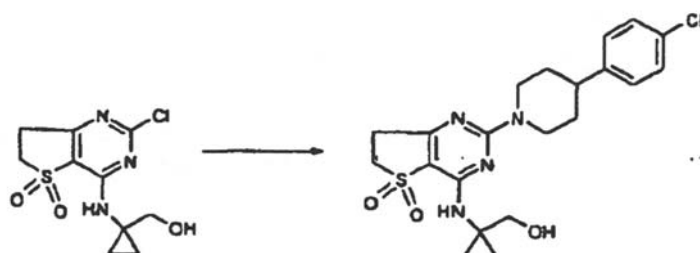
78. Syntese av (1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]-pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 333**)

78.1 [1-(2-klor-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol-(**VI-1**)



200 mg (**III-2**) (se 2.2) i 3 ml trifluoreddiksyre blir fremsatt, og deretter blir 180 µl hydrogenperoksid (35 %) langsomt dråpevis tilsatt. En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 timer ved romtemperatur, og deretter omsatt med isvann, og gjort basisk med NH₄OH. Det utfelte faststoffet blir sugd av og tørket. 80 mg (**VI-1**) blir oppnådd. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,1 min.

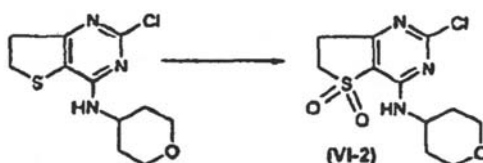
78.2 (1-{2-[4-klorfenyl]-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5λ⁶-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (**eksempel 333**)



Utgående fra (**VI-1**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 333** bli fremstilt analogt med **eksempel 89** (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,49 min.

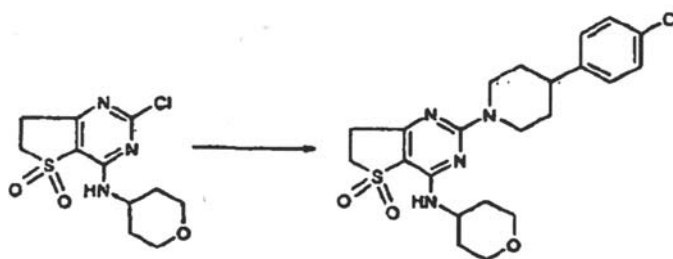
79. Syntese av {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 334**)

79.1 (2-klor-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**VI-2**):



200 mg (**III-2**) (se 2.2) i 3 ml trifluoreddiksyre blir fremsatt, og deretter blir 180 μ l hydrogenperoksid (35 %) langsomt dråpevis tilsatt. En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 timer ved romtemperatur, og deretter omsatt med isvann og gjort basisk med NH₄OH. Det utfelte faststoffet blir sugd av og tørket. 170 mg (**VI-2**) blir oppnådd som faststoff.

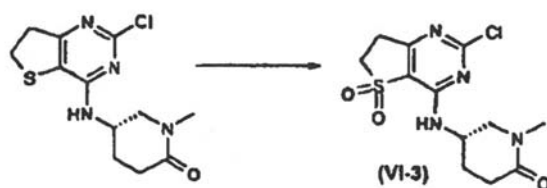
79.2 {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (**eksempel 334**)



Utgående fra (**VI-2**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 334** bli analogt fremstilt som eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,55 min.

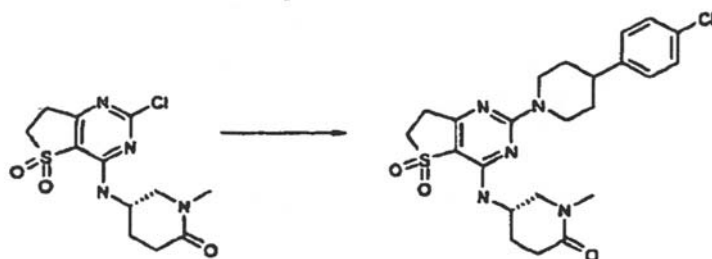
80. Syntese av 5-{2-[4-(4-klorfenyl)piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 335**)

80.1 5-(2-klo-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (**VI-3**):



200 mg (**III-5**) (se 5.4) i 3 ml trifluoreddiksyre blir fremsatt, og deretter blir 165 μ l hydrogenperoksid (35 %) langsomt dråpevis tilsatt. En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 12 timer ved romtemperatur, og deretter omsatt med isvann, og gjort basisk med NH_4OH . Produktet blir ekstrahert med diklormetan. 150 mg (**VI-3**) blir oppnådd som faststoff.

80.2 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ ⁶-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (**eksempel 335**)



Utgående fra (**VI-3**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 335** bli fremstilt analogt med eksempel 89 (se 21.) og bli opprenset. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,48 min.

KROMATOGRAFIMETODER

Ifølge overnevnte synteseskjema fremstilte eksempelforbindelser er karakterisert gjennom følgende kromatografiske metoder, dersom de blir gjennomført, enkeltvis er angitt i tabellene B, D og E.

Analytisk HPLC-MS, metode A

Waters ZMD Masse Spektrometer (positive Ionisation (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (Diodenarraydetektor, Wellenlängenbereich: 210 til 500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril med 0,10 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	2,50

0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50
1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (kolonnetemperatur konstant ved 25°C).

Analytisk HPLC-MS, metode B

Waters, ZMD Masse Spektrometer (positive Ionisation (ESI)), Alliance 2690/2695 HPLC (Diodenarraydetektor, Wellenlängenbereich: 210 til 500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril med 0,10 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	2,80
0,30	95	5	2,80
1,60	2	98	2,80
1,90	2	98	2,80
2,00	95	5	2,50

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (kolonnetemperatur konstant ved 25°C).

Analytisk HPLC-MS, metode C

Waters ZQ2000 Massenspektrometer (positive Ionisation (ESI)). HP1100 HPLC (DAD Wellenlängenbereich: 210 til 500 nm), og Gilson 215 Autosampler.

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril med 0,10 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	1,50

128

2,00	0	100	1,50
2,50	0	100	1,50
2,60	95	5	1,50

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm, kolonnetemperatur 40°C.

Analytisk HPLC-MS, metode D

Waters, ZMD Masse Spektrometer (positive Ionisation (ESI)), Alliance 2690/2695 HPLC (Diodenarraydetektor, Wellenlängenbereich: 210 til 500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

A. Vann med 0,10 % NH₃

B. Acetonitril med 0,10 % NH₃

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	3,00
0,20	95	5	3,00
1,50	2	98	3,00
1,90	2	98	3,00
2,00	2	98	3,00

Som stasjonær fase anvendes Waters, X-Bridge, C18, 3,5 nm, 4,6 x 20 mm. Romtemperatur.

Analytisk HPLC-MS, metode E

Waters, ZMD Masse Spektrometer (positive Ionisation (ESI)), Alliance 2690/2695 HPLC (Diodenarraydetektor, Wellenlängenbereich: 210 til 500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril med 0,10 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	1,20
0,30	95	5	1,20
9,00	2	98	1,20

129

9,40	2	98	1,20
9,50	95	5	2,80
9,90	95	5	2,80
10,00	95	5	0,20

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (kolonnetemperatur konstant ved 25°C).

Analytisk HPLC, metode A

Agilent 1100 (Diodenarraydetektion, Wellenlängenbereich: 210-380 nm).

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril med 0,13 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	1,50
0,60	95	5	1,50
3,40	2	98	1,50
3,90	2	98	1,50
4,20	95	5	1,50
4,90	95	5	1,50

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Varian Microsorb, RP C18, 3 µm, 100 Å, Romtemperatur.

Preparativ HPLC-MS, metode A

Waters ZQ2000 Masse Spetrometer (positive Ionisation (ESI+)), HP1100 HPLC (DAD, Wellenlängenbereich: 210-500 nm), og Gilson 215 Autosampler.

A. Vann med 0,10 % TFA

B. Acetonitril

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	90	10	50
1,50	90	10	50
8,00	40	60	50

130

10,00	40	60	50
11,00	90	10	50

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm, romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode A

Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155 Detektor, Sampling Injektor 231 XL.

Som bølgelengde blir det substansspesifikke UV-maksimum angitt.

A. Vann med 0,13 % TFA

B. Acetonitril med 0,1 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	165
1,30	95	5	165
8,90	2	98	165
10,00	2	98	165
10,50	95	5	165
11,60	95	5	165

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Microsorb RP 18, 8 µm, 50 x 65 mm, Romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode B

Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155 Detektor, Sampling Injektor 231 XL.

Som bølgelengde blir det substansspesifikke UV-maksimum angitt.

A. Vann med 0,1 % ammoniakk 35 %

B. Acetonitril

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	180
1,40	95	5	180
17,00	2	98	180
18,50	2	98	180

131

18,70	95	5	180
20,50	95	5	180

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Pursuit XRS RP 18, 10 μ m, 50 x 150 mm, romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode C

Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155 Detektor, Sampling Injektor 231 XL.

Som bølgelengde blir det substansspesifikke UV-maksimum angitt.

A. Vann med 0,13 % TFA

B. Acetonitril med 0,1 % TFA

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	95	5	180
1,40	95	5	180
17,00	2	98	180
18,50	2	98	180
18,70	95	5	180
20,50	95	5	180

Som stasjonær fase anvendes en kolonne Microsorb RP 18, 8 μ m, 50 x 150 mm, romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode DC

Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155 Detektor, Sampling Injektor 231 XL.

Som bølgelengde blir det substansspesifikke UV-maksimum angitt.

A. Vann med 0,1 % ammoniakk 35 %

B. Acetonitril

Tid i min.	% A	% B	Strømningsrate i ml/min.
0,00	93	5	180
1,10	95	5	180
9,00	2	98	180
10,00	2	98	180

10,50	95	5	180
12,00	95	5	180

Som stasjonær fase anvendes en kolonne X-Bridge C18, 5 μ m, 50 x 65 mm, romtemperatur.

Eksempler

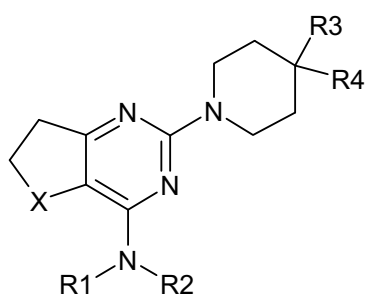
De følgende eksempler blir fremstilt analogt med de ovenfor angitte synteseforskriftene (ifølge kjennetegnene i tabellen). Disse forbindelsene er egnet som PDE4-inhibitorer, og innehar IC₅₀-verdier som er mindre eller lik 1 μ mol. Inhibisjonen (i %) ved 1 μ M av de enkelte eksempelsubstansene er angitt i nedenfor angitte eksempeltabell, og ble bestemt som følger:

Ved gjennomføring av Scintillation Proximity (SPA) Assays (GE Healthcare, Nr. TRKQ7090) blir de forskjellige affinitetene til sykliske 3',5'-adenosinmonofosfater (cAMP, lavere affinitet) og lineære 5'-adenosinmonofosfater (AMP, ved affinitet) til Yttrium-Silicat-Scintillationbeads benyttet. Den cAMP-spesifikke fosfodiesterasen (PDE) PDE4B spalter den 3'-fosfoesterbindingen til tritiummarkert [H3]-cAMP til [H3]-5'-AMP. Disse [H3]-AMP blir her lagret på grunn av den høyere affiniteten til Scintillatorbeads, og forårsaker scintillasjonshendelser (lysblits) som blir målt i en *Wallac Microbeta Scintillation Counter*.

Forsøket begynner med en 1 time lang inkubasjon av [H3]-cAMP med PDE4B-enzymet i analysebuffer ved 30°C, hver gang én gang med eksempelsubstansen (i en konsentrasjon på 1 μ M), som skal testes og én gang uten eksempelsubstansen som skal testes. Etter denne inkubasjonen blir reaksjonen stoppet ved tilførsel av kulene. Kulene har deretter i de følgende 45 minuttene anledning til å sedimentere og deretter blir det målt i en scintillasjonsteller. Hvis substansen er i stand til å hemme den enzymatiske aktiviteten av PDE4B, så oppstår i løpet av inkubasjonsfasen mindre [H3]-AMP, og det er mindre målbare scintillasjonshendelser. Disse resultatene blir uttrykt som prosent inhibisjon ved en konsentrasjon av testsubstansen på 1 μ M.

I eksemplene dreier det seg om forbindelser med følgende formel 1,

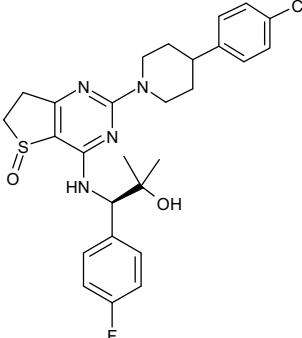
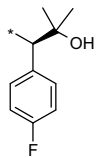
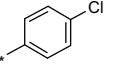
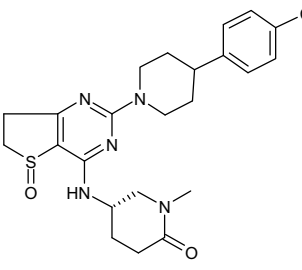
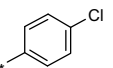
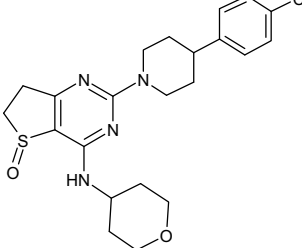
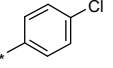
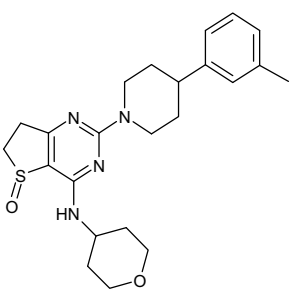
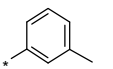
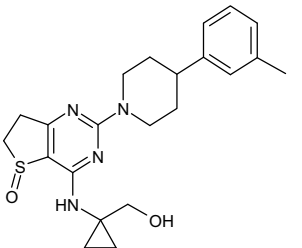
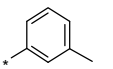
133

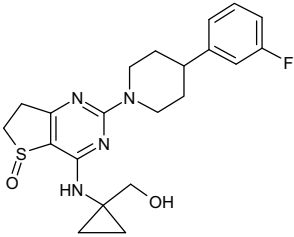
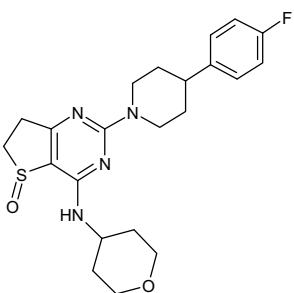
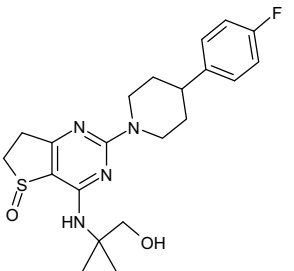
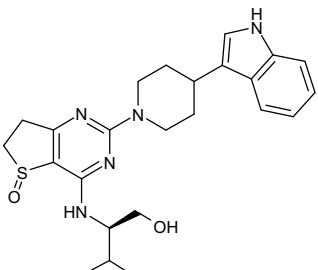
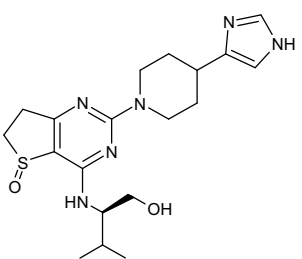


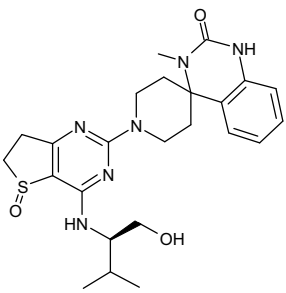
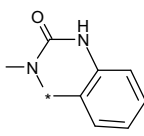
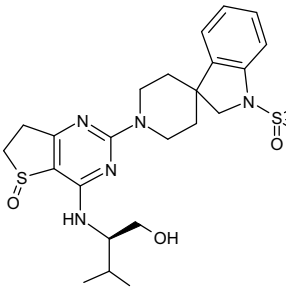
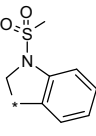
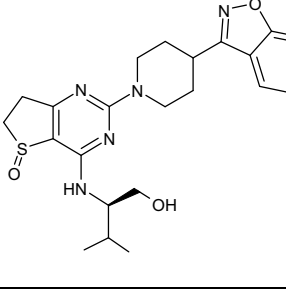
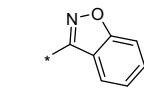
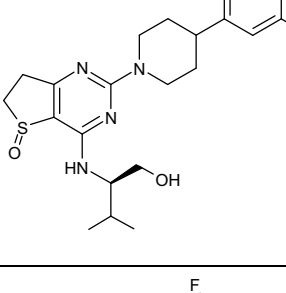
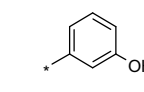
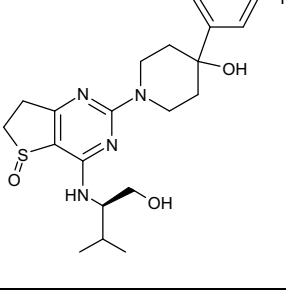
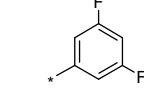
med egenskapene angitt i følgende tabellene A og B:

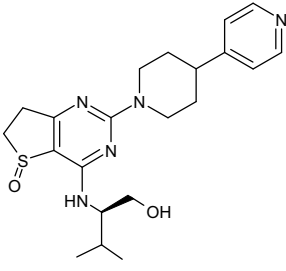
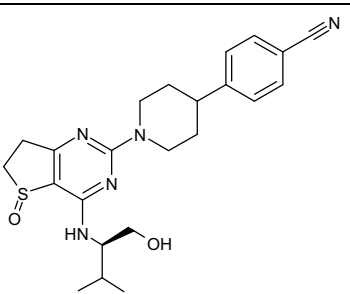
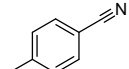
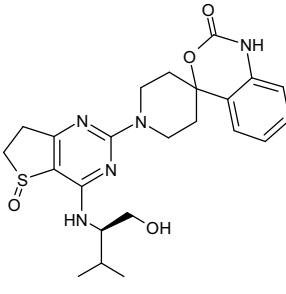
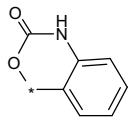
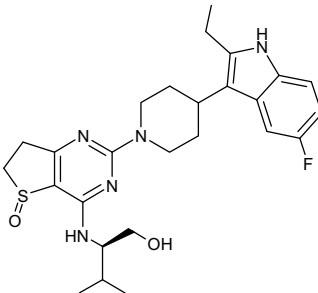
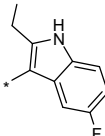
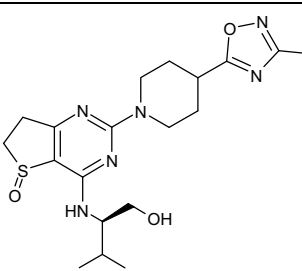
Tabell A: Kjemiske strukturer til eksempel-substansene 1 - 163

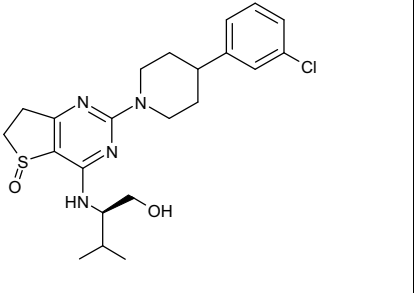
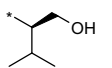
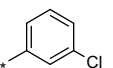
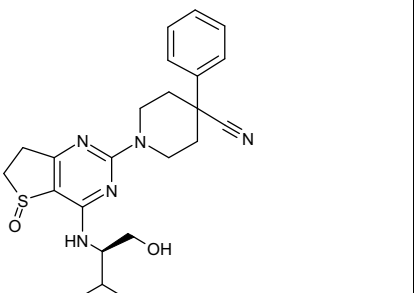
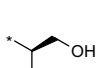
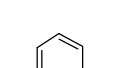
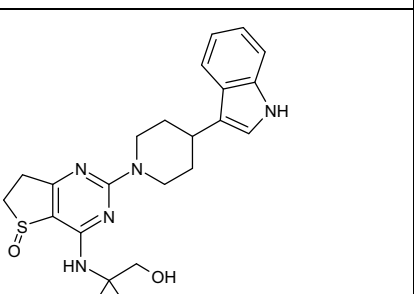
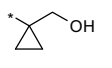
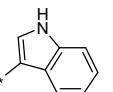
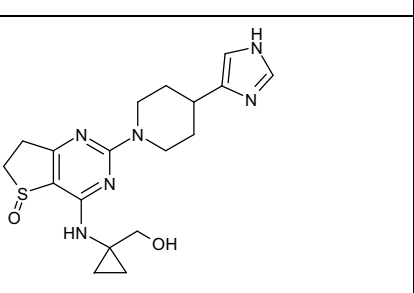
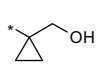
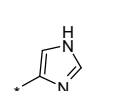
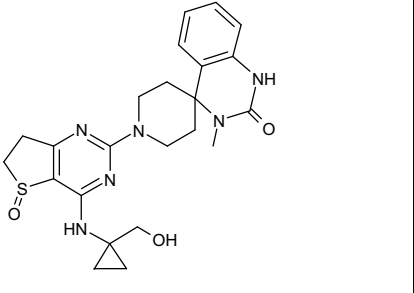
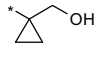
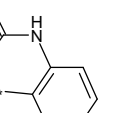
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
1		H			H	93
2		H			H	94
3		H			H	94

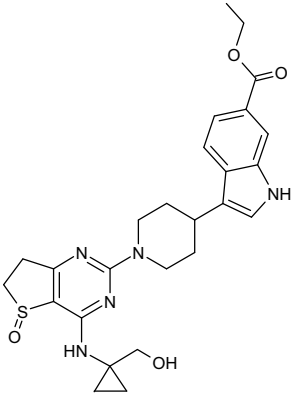
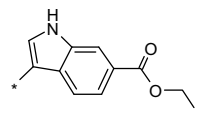
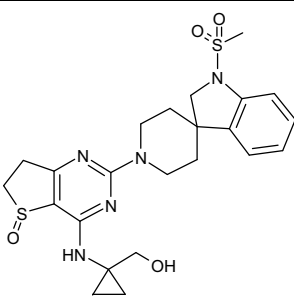
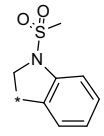
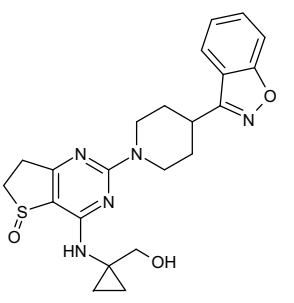
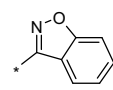
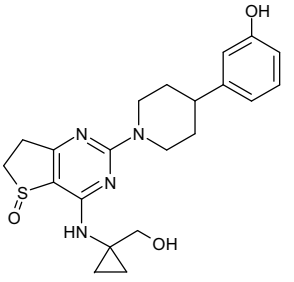
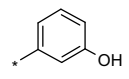
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 μ M
4		H			H	91
5		H			H	94
6		H			H	94
7		H			H	93
8		H			H	93

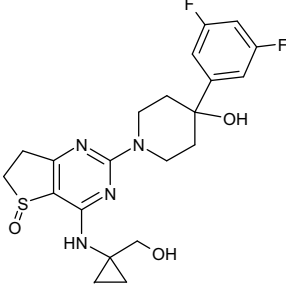
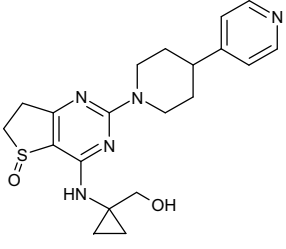
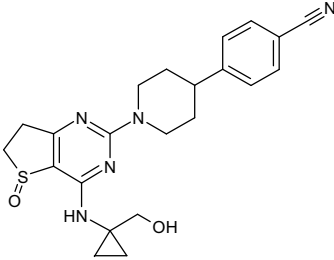
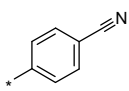
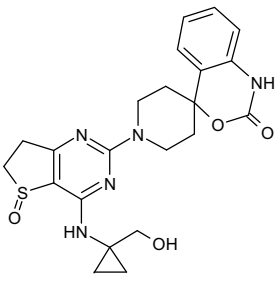
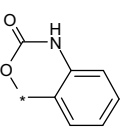
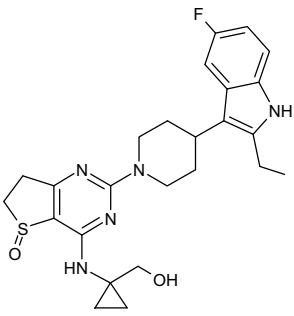
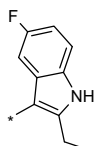
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
9		H			H	95
10		H			H	93
11		H			H	94
12		H			H	94
13		H			H	71

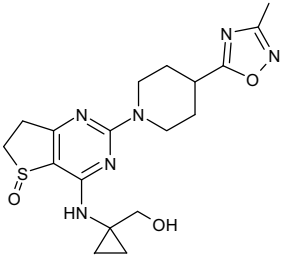
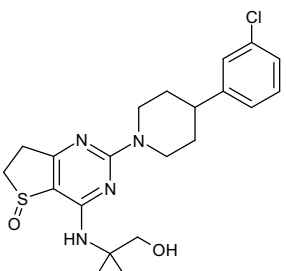
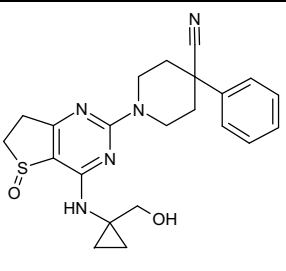
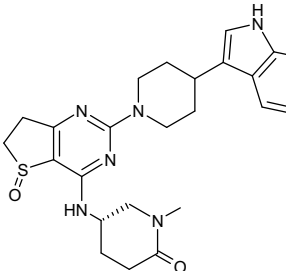
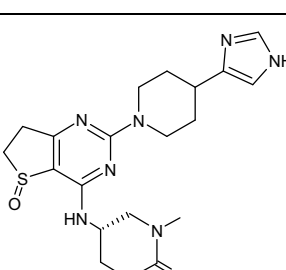
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
14		H				60
15		H				67
16		H			H	96
17		H			H	93
18		H			OH	92

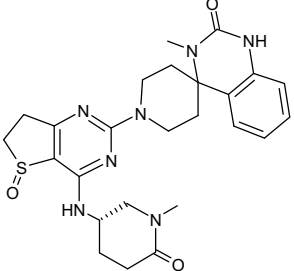
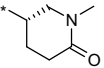
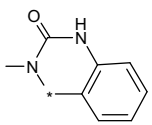
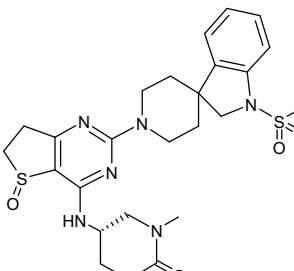
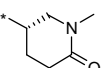
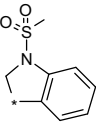
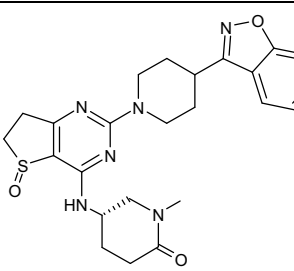
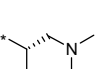
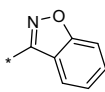
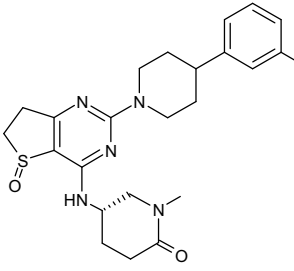
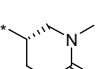
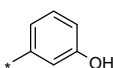
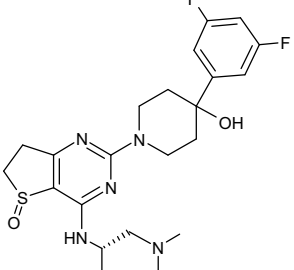
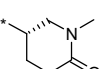
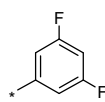
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
19		H			H	83
20		H			H	94
21		H				83
22		H			H	86
23		H			H	85

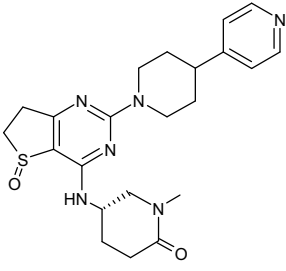
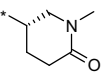
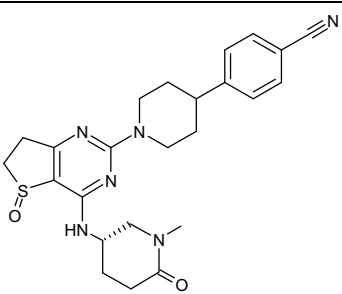
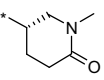
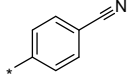
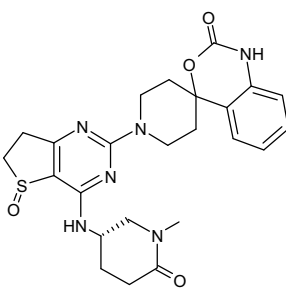
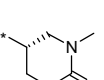
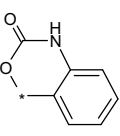
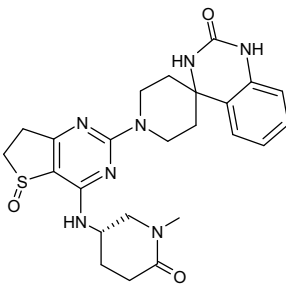
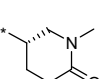
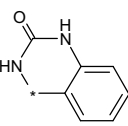
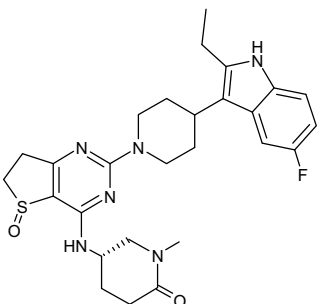
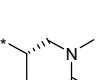
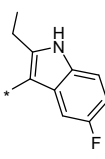
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
24		H			H	94
25		H			CN	90
26		H			H	96
27		H			H	87
28		H				85

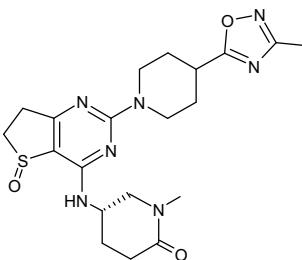
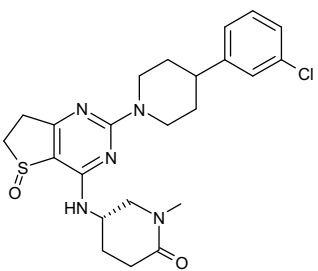
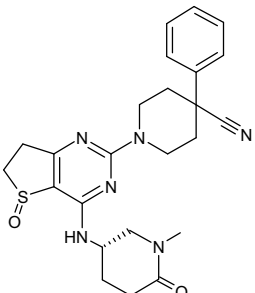
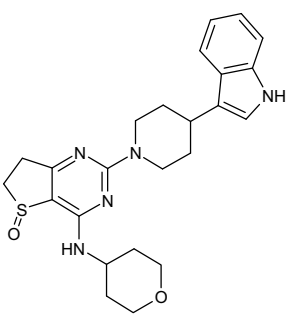
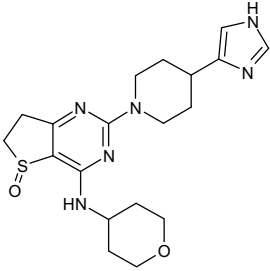
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
29		H			H	97
30		H				89
31		H			H	97
32		H			H	96

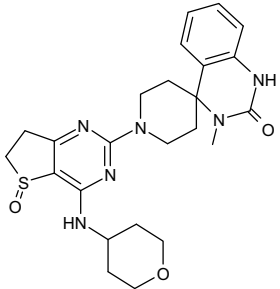
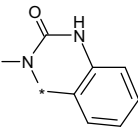
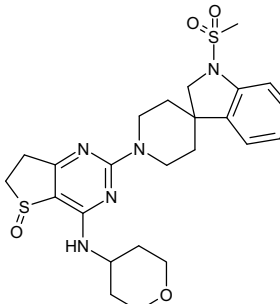
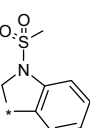
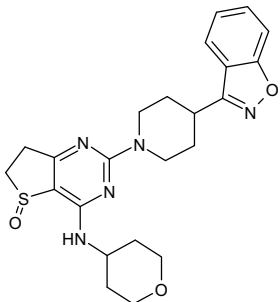
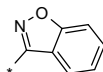
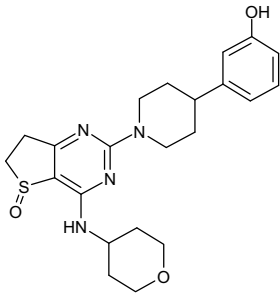
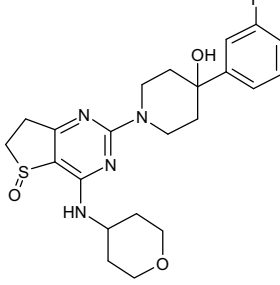
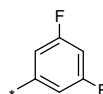
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 μ M
33		H			OH	95
34		H			H	92
35		H			H	95
36		H				92
37		H			H	92

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 μ M
38		H			H	92
39		H			H	96
40		H			CN	94
41		H			H	97
42		H			H	95

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
43		H				95
44		H				95
45		H			H	97
46		H			H	97
47		H			OH	97

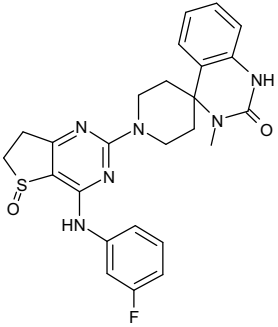
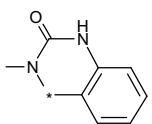
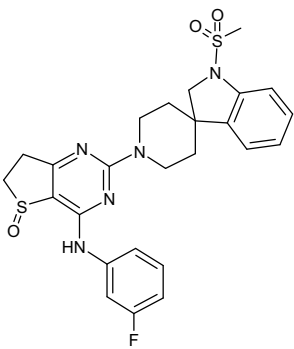
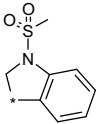
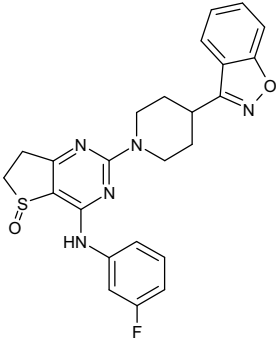
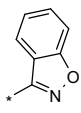
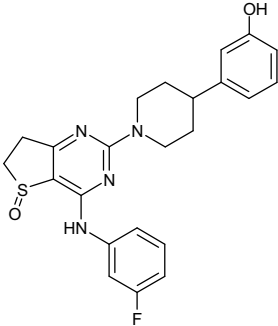
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
48		H			H	96
49		H			H	96
50		H				95
51		H				83
52		H			H	96

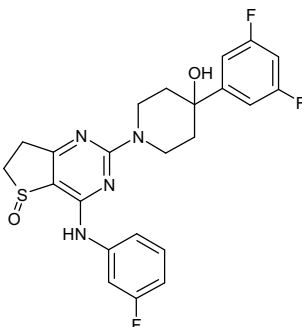
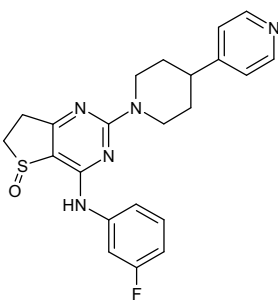
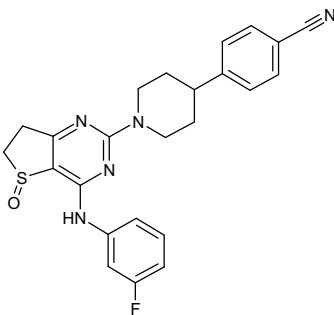
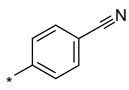
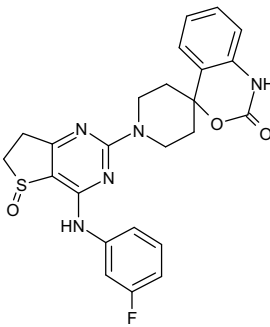
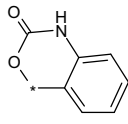
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
53		H			H	96
54		H			H	97
55		H			CN	96
56		H			H	96
57		H			H	86

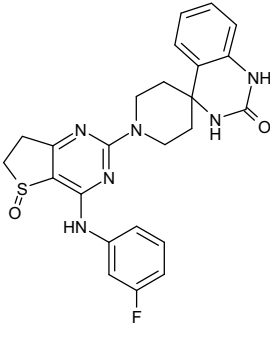
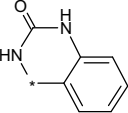
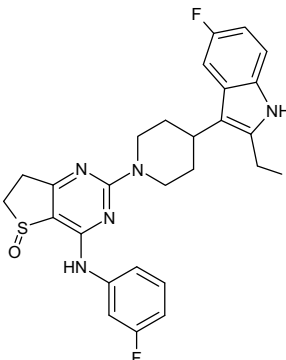
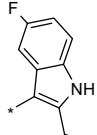
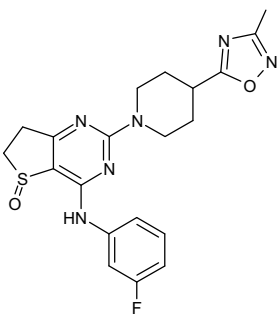
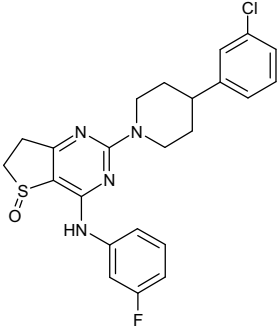
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisj PDE4B @ 1 μM
58		H				88
59		H				90
60		H			H	97
61		H			H	95
62		H			OH	96

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
63		H			H	92
64		H			H	96
65		H				94
66		H				62
67		H			H	93

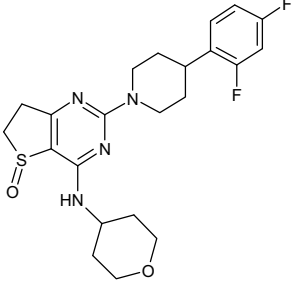
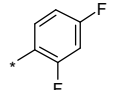
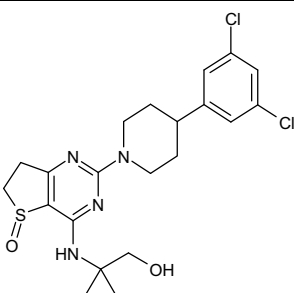
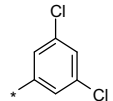
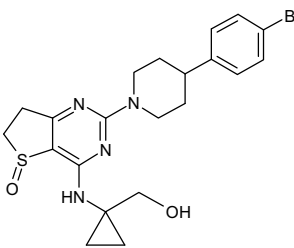
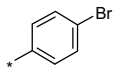
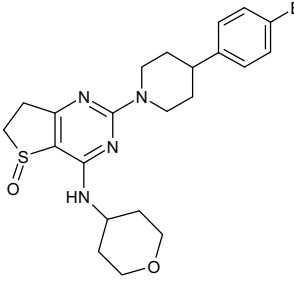
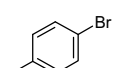
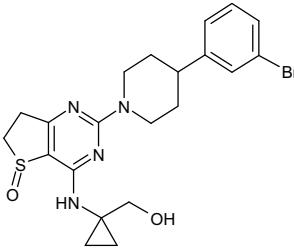
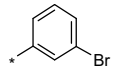
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
68		H			H	93
69		H			H	93
70		H			CN	95
71		H			H	96
72		H			H	95

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
73		H				94
74		H				95
75		H			H	97
76		H			H	97

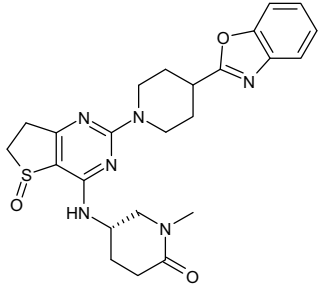
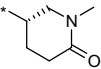
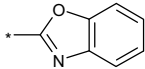
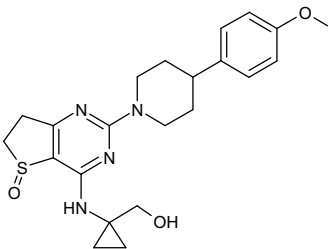
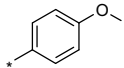
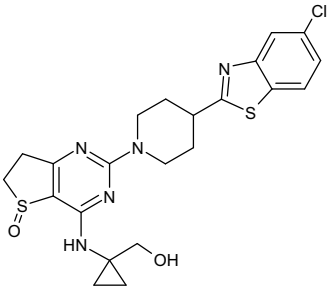
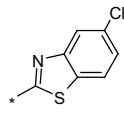
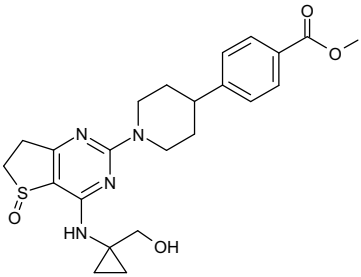
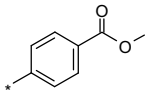
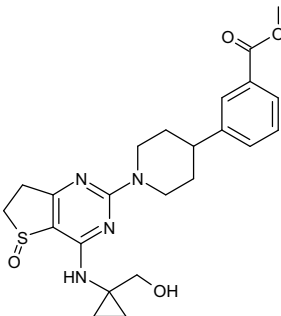
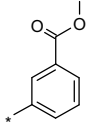
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
77		H			OH	96
78		H			H	96
79		H			H	96
80		H				94

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
81		H				83
82		H			H	92
83		H			H	96
84		H			H	95

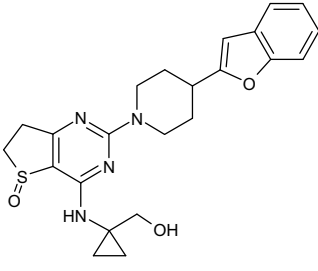
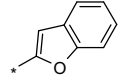
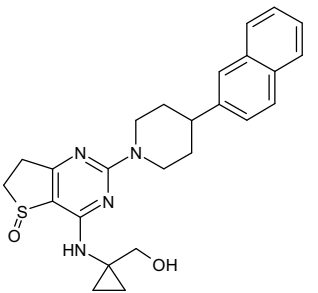
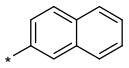
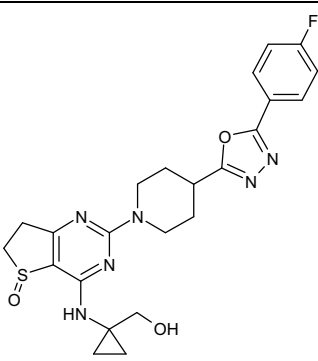
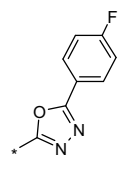
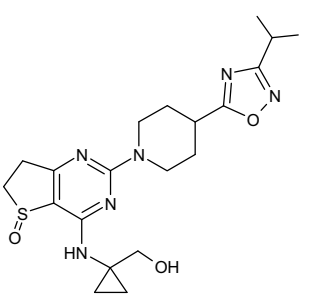
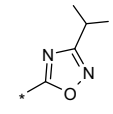
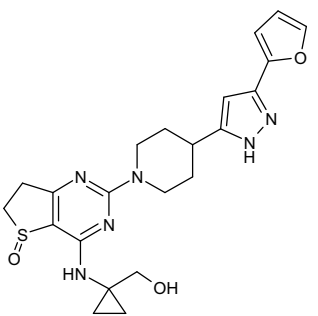
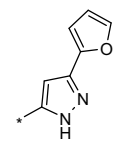
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
85		H			CN	96
86		H			H	94
87		H			H	92
88		H			H	92
89		H			H	93

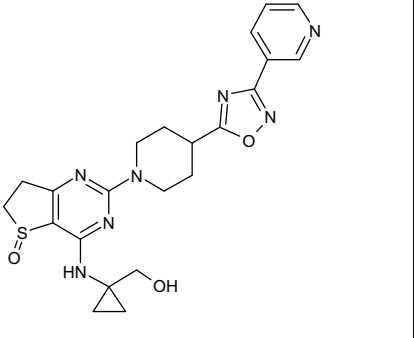
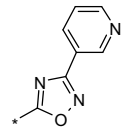
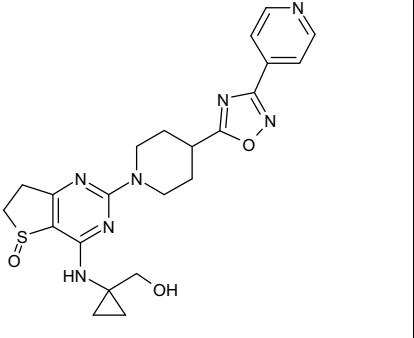
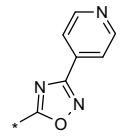
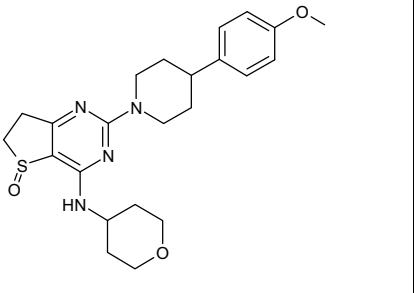
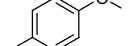
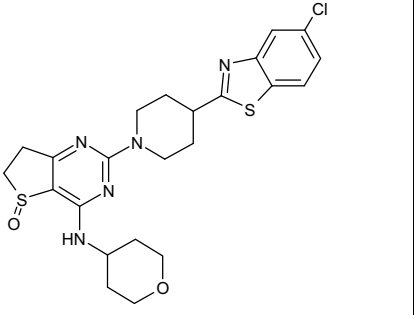
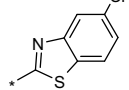
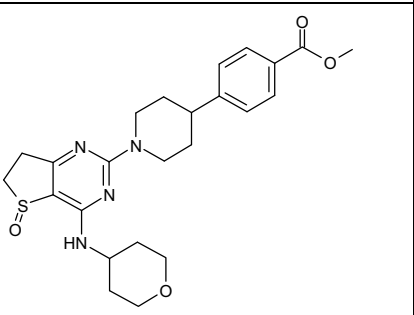
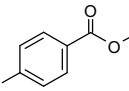
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
90		H			H	92
91		H			H	94
92		H			H	94
93		H			H	94
94		H			H	94

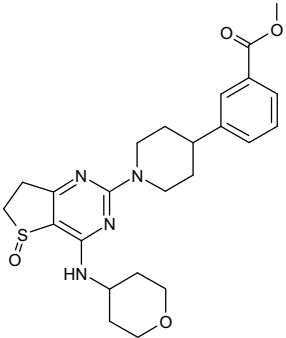
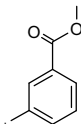
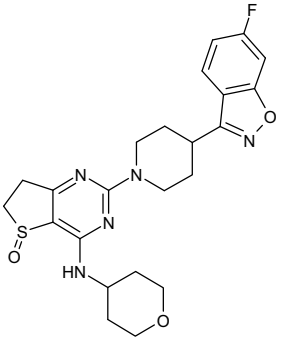
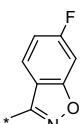
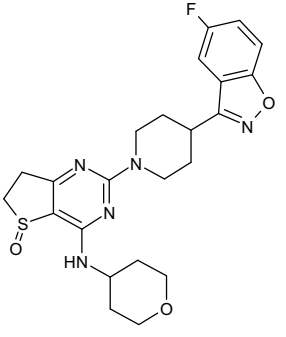
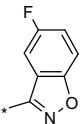
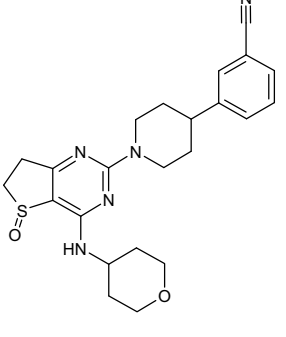
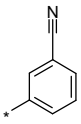
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
95		H			H	93
96		H			H	94
97		H			H	93
98		H			H	97
99		H			H	97

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
100		H			H	97
101		H			H	94
102		H			H	95
103		H			H	95
104		H			H	95

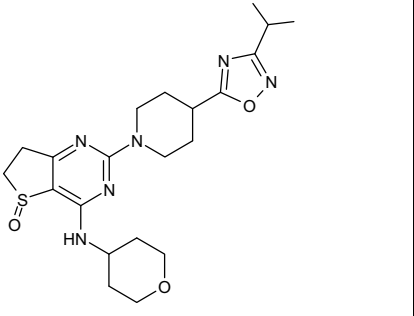
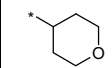
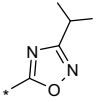
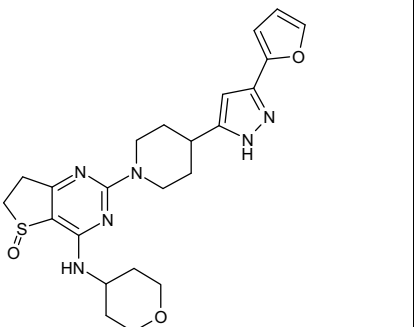
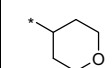
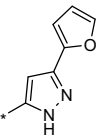
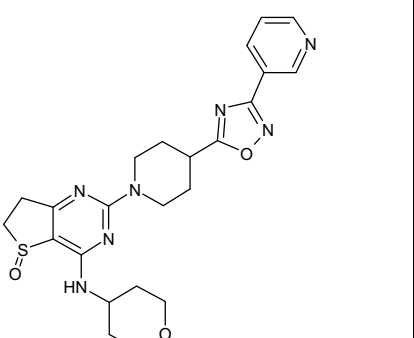
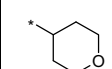
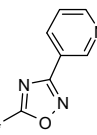
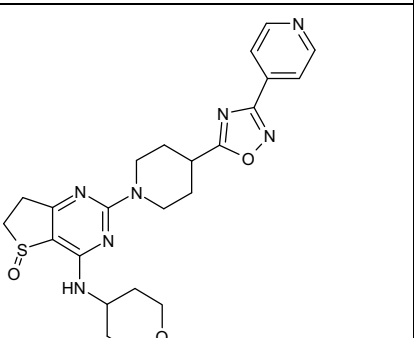
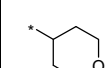
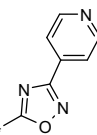
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 μ M
105		H			H	95
106		H			H	95
107		H			H	94
108		H			H	88
109		H				75

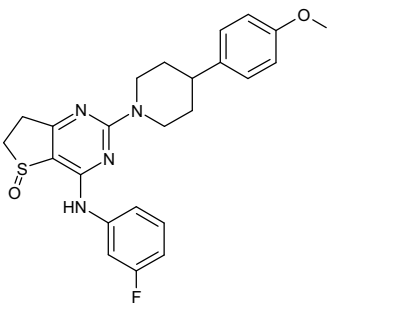
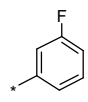
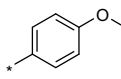
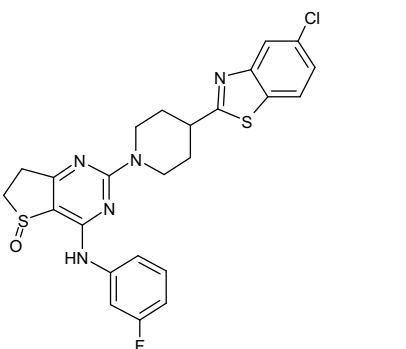
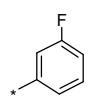
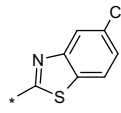
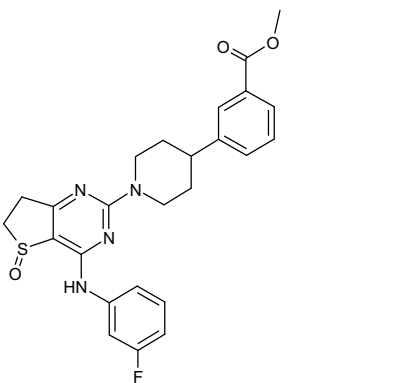
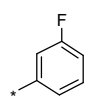
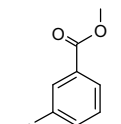
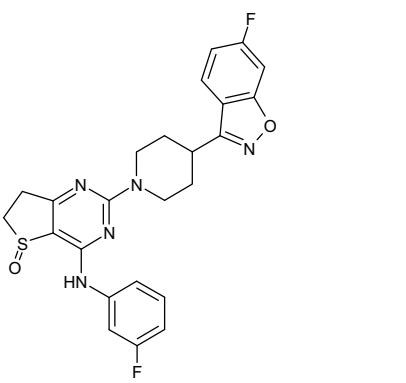
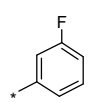
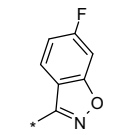
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
110		H			H	97
111		H			H	96
112		H			H	95
113		H			H	92
114		H			H	96

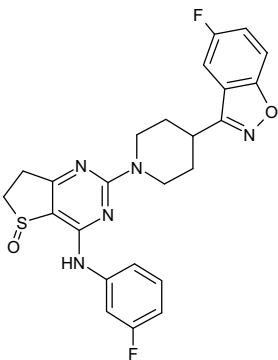
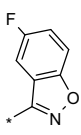
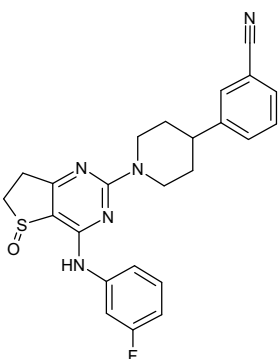
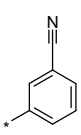
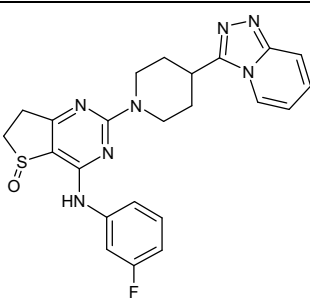
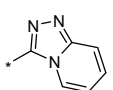
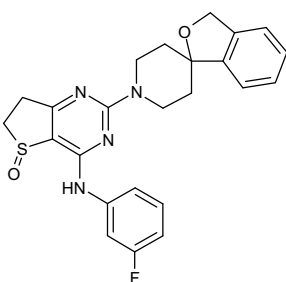
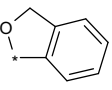
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
115		H			H	94
116		H			H	94
117		H			H	94
118		H			H	96
119		H			H	95

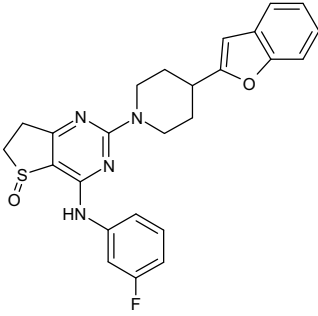
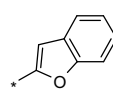
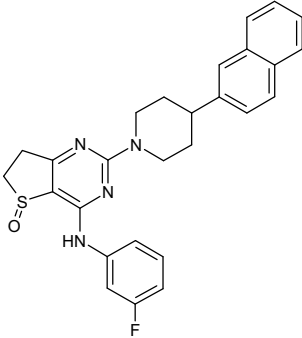
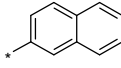
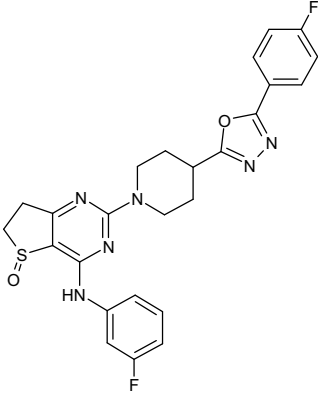
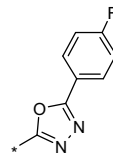
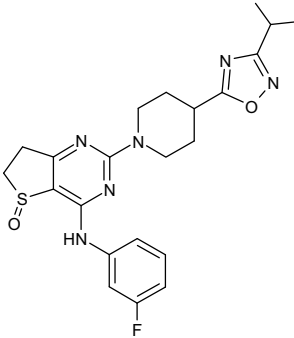
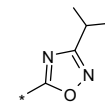
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
120		H			H	95
121		H			H	96
122		H			H	96
123		H			H	94

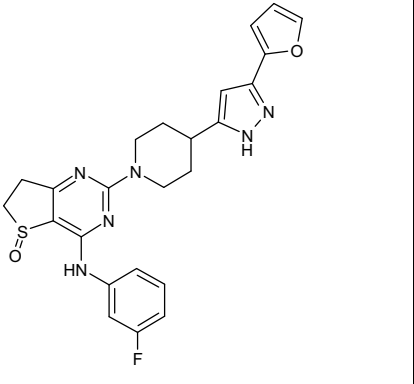
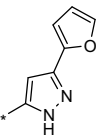
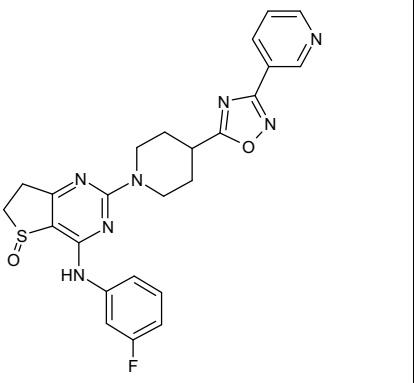
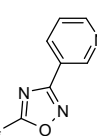
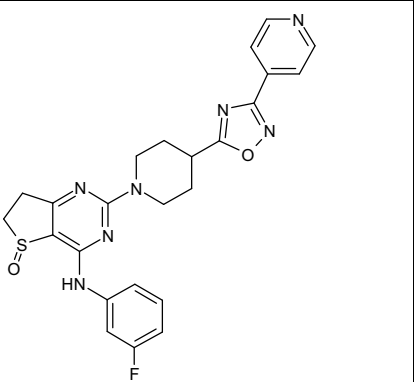
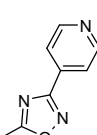
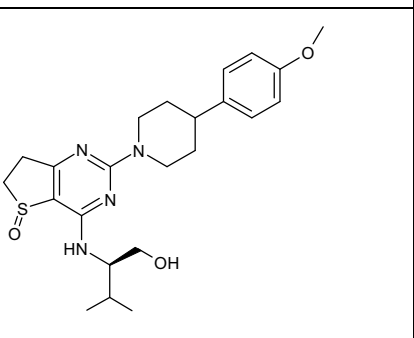
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
124		H			H	89
125		H				74
126		H			H	96
127		H			H	96
128		H			H	95

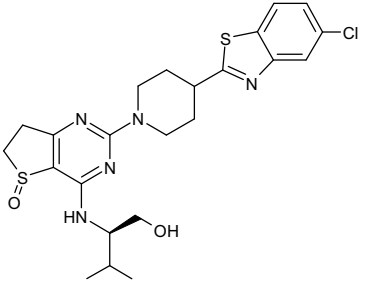
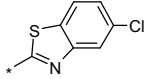
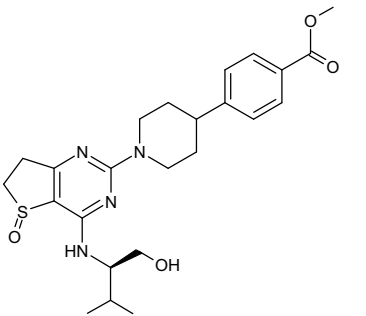
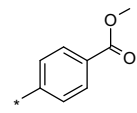
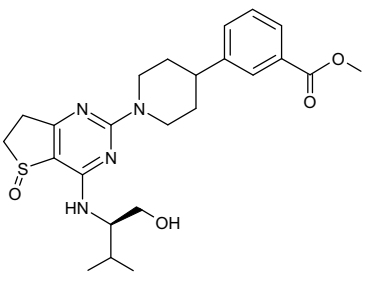
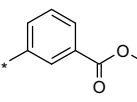
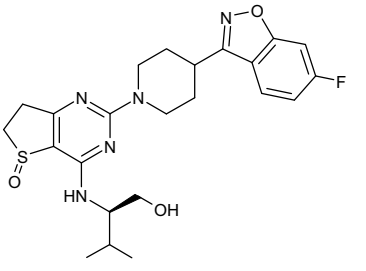
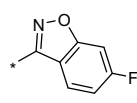
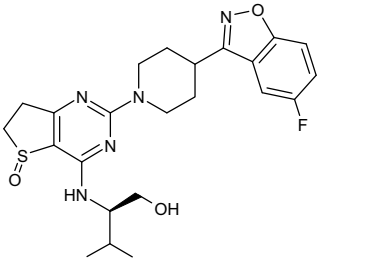
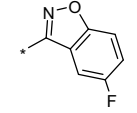
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 μ M
129		H			H	93
130		H			H	96
131		H			H	94
132		H			H	95

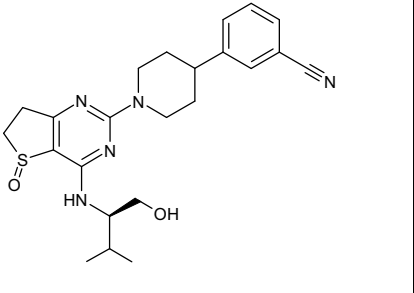
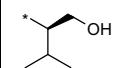
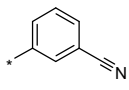
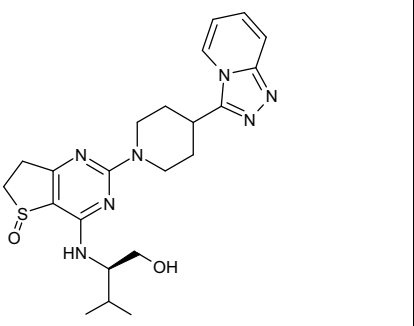
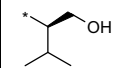
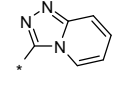
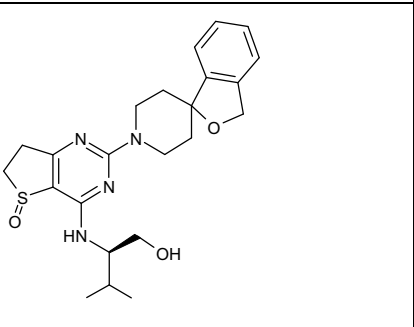
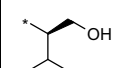
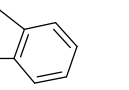
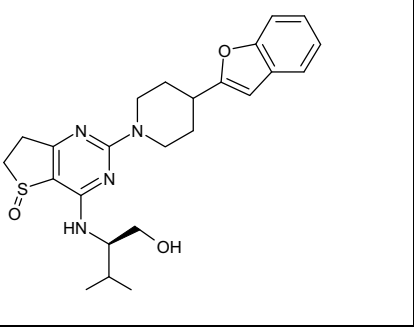
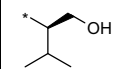
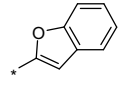
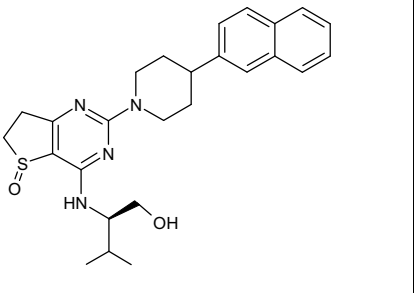
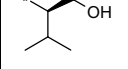
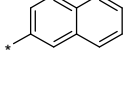
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
133		H			H	95
134		H			H	95
135		H			H	96
136		H			H	95

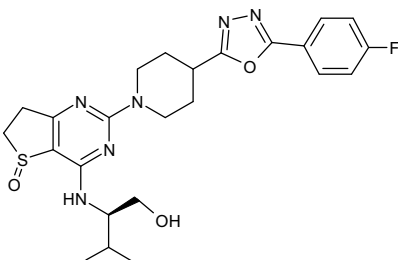
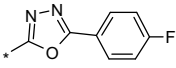
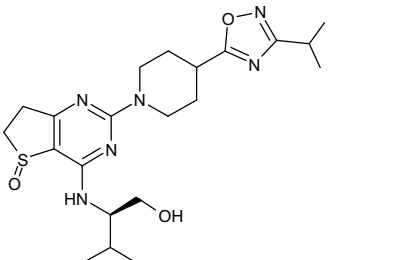
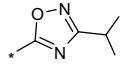
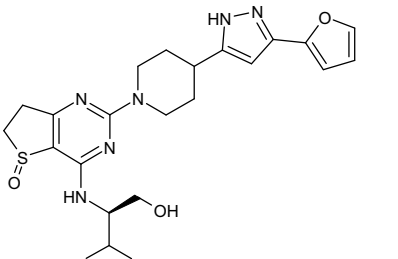
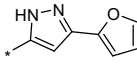
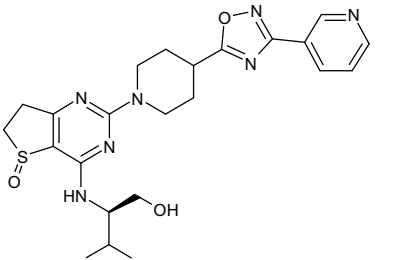
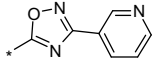
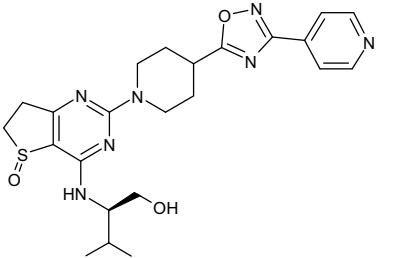
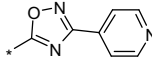
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
137		H			H	95
138		H			H	96
139		H			H	94
140		H				83

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
141		H				97
142		H				94
143		H			H	95
144		H			H	94

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
145		H			H	96
146		H			H	96
147		H			H	95
148		H			H	93

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
149		H			H	94
150		H			H	94
151		H			H	94
152		H			H	95
153		H			H	95

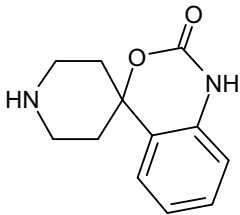
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjón PDE4B @ 1 µM
154		H			H	92
155		H			H	83
156		H				64
157		H			H	96
158		H			H	94

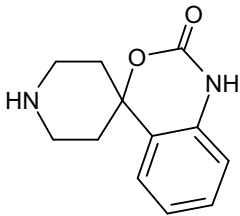
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
159		H			H	94
160		H			H	86
161		H			H	94
162		H			H	92
163		H			H	92

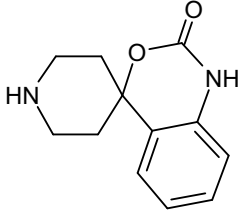
I følgende tabell B er det oppført detaljinformasjon vedrørende den kjemiske syntesen og analytiske metoder til de enkelte eksempelsubstansene 1-163.

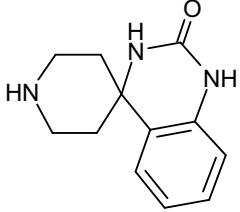
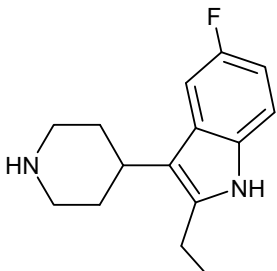
Tabell B: Detaljinformasjon vedrørende fremstilling av de enkelte eksemplsubstansene 1-163

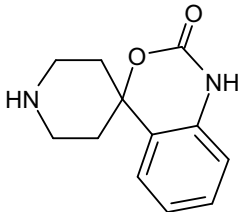
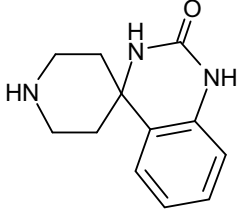
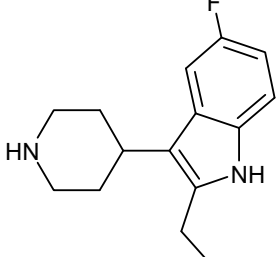
#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
1	se eksperim. Del			1,24 Metode A
2	se eksperim. Del			1,32 Metode B
3	se eksperim. Del			1,29 Metode A
4	se eksperim. Del			1,36 Metode A
5	se eksperim. Del			1,18 Metode A
6	se eksperim. Del			1,24 Metode A
7	6			1,25 Metode A
8	2			1,21 Metode A
9	2			1,15 Metode D
10	6			1,20 Metode D
11	2			1,14 Metode D
12	14			1,77 Metode C

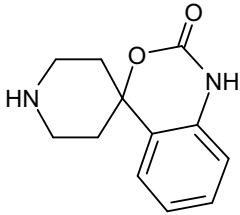
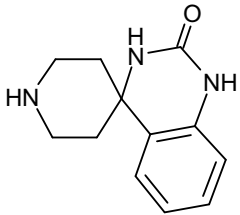
#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
13	14			1,32 Metode C
14	se eksperim. Del			1,58 Metode C
15	14			1,74 Metode C
16	se eksperim. Del			1,74 Metode C
17	14			1,65 Metode C
18	14			1,64 Metode C
19	se eksperim. Del			1,33 Metode C
20	14			1,73 Metode C
21	14		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,6 Metode C
22	se eksperim. Del			1,83 Metode C
23	14			1,55 Metode C
24	14			1,87 Metode C
25	14			1,78 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
26	28			1,72 Metode C
27	28			0,55 Metode C
28	se eksperim. Del			1,52 Metode C
29	se eksperim. Del			1,77 Metode C
30	28			1,69 Metode C
31	28			1,7 Metode C
32	28			1,59 Metode C
33	28			1,58 Metode C
34	28			0,56 Metode C
35	28			1,68 Metode C
36	28		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,54 Metode C
37	se eksperim. Del			1,78 Metode C
38	28			1,48 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
39	28			1,21 Metode D
40	28			1,74 Metode C
41	43			1,68 Metode C
42	43			0,55 Metode C
43	se eksperim. Del			1,49 Metode C
44	43			1,66 Metode C
45	43			1,66 Metode C
46	43			1,55 Metode C
47	43			1,54 Metode C
48	43			0,56 Metode C
49	43			1,64 Metode C
50	43		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,5 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
51	43		WO2003/104236	1,49 Metode C
52	43		se eksperim. Del § 10.4, Byggestein (V-1)	1,73 Metode C
53	43			1,45 Metode C
54	43			1,77 Metode C
55	se eksperim. Del			1,71 Metode C
56	58			1,76 Metode C
57	58			1,3 Metode C
58	se eksperim. Del			1,56 Metode C
59	58			1,72 Metode C
60	58			1,73 Metode C
61	58			1,63 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
62	58			1,61 Metode C
63	58			1,3 Metode C
64	58			1,71 Metode C
65	58		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,56 Metode C
66	58		WO2003/104236	1,55 Metode C
67	58		se eksperim. Del § 10.4, Byggestein (V-1)	1,81 Metode C
68	58			1,52 Metode C
69	58			1,25 Metode D
70	58			1,78 Metode C
71	73			2,07

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
				Metode C
72	73			1,53 Metode C
73	se eksperim. Del			1,81 Metode C
74	73			2,07 Metode C
75	se eksperim. Del			2,11 Metode C
76	73			1,92 Metode C
77	73			1,91 Metode C
78	se eksperim. Del			1,55 Metode C
79	73			2,09 Metode C
80	73		<i>J. Med. Chem.</i> 1983 , 657	1,86 Metode C
81	73		WO2003/104236	1,81 Metode C
82	se eksperim. Del			2,12 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
83	73			1,87 Metode C
84	73			2,29 Metode C
85	73			2,24 Metode C
86	58			1,20 Metode D
87	28			1,15 Metode D
88	58			1,20 Metode D
89	se eksperim. Del			1,18 Metode D
90	se eksperim. Del			1,23 Metode D
91	se eksperim. Del			1,30 Metode D
92	se eksperim. Del			1,23 Metode D
93	se eksperim. Del			1,28 Metode D
94	28			1,22 Metode D
95	se eksperim. Del			1,25 Metode D
96	se eksperim. Del			1,29 Metode D

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
97	se eksperim. Del			1,29 Metode A
98	se eksperim. Del			1,22 Metode B
99	se eksperim. Del			1,23 Metode B
100	se eksperim. Del			1,18 Metode B
101	28			1,74 Metode C
102	28			1,86 Metode C
103	28			1,73 Metode C
104	28			1,73 Metode C
105	28			1,76 Metode C
106	28			1,74 Metode C
107	28			1,71 Metode C
108	28			1,33 Metode C
109	28			1,71 Metode C
110	28			1,83 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
111	28			1,89 Metode C
112	28			1,69 Metode C
113	28			1,66 Metode C
114	28			1,61 Metode C
115	28			1,46 Metode C
116	28			1,43 Metode C
117	58			1,77 Metode C
118	58			1,91 Metode C
119	58			1,77 Metode C
120	58			1,78 Metode C
121	58			1,79 Metode C
122	58			1,78 Metode C
123	58			1,74 Metode C
124	58			1,36 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
125	58			1,74 Metode C
126	58			1,88 Metode C
127	58			1,92 Metode C
128	58			1,73 Metode C
129	58			1,69 Metode C
130	58			1,64 Metode C
131	58			1,5 Metode C
132	58			1,45 Metode C
133	73			2,14 Metode C
134	73			2,44 Metode C
135	73			2,14 Metode C
136	73			2,17 Metode C
137	73			2,16 Metode C
138	73			2,09 Metode C

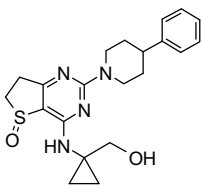
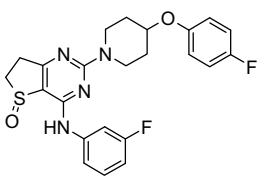
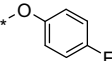
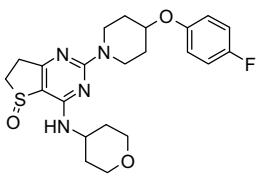
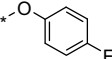
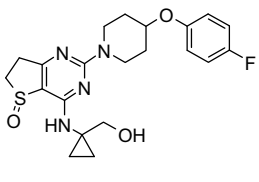
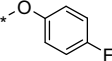
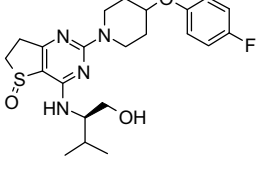
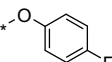
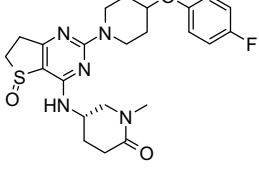
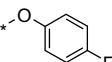
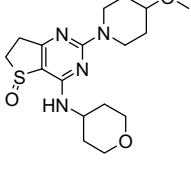
#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
139	73			1,6 Metode C
140	73			2,12 Metode C
141	73			2,31 Metode C
142	73			2,34 Metode C
143	73			2,07 Metode C
144	73			2,08 Metode C
145	se eksperim. Del			1,89 Metode C
146	73			1,79 Metode C
147	se eksperim. Del			1,72 Metode C
148	14			1,8 Metode C
149	14			1,9 Metode C
150	14			1,78 Metode C
151	14			1,79 Metode C
152	14			1,81 Metode C

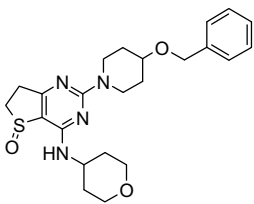
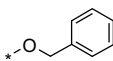
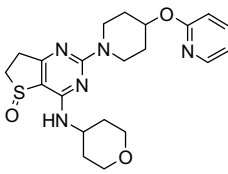
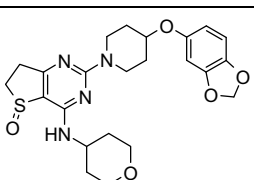
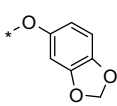
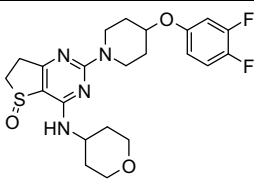
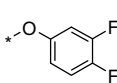
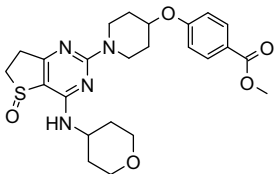
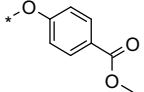
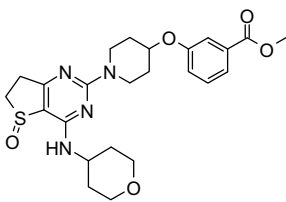
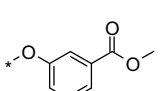
#	Fremstilling analog med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av Arylpiperidin-Byggesteinene (V) som ikke er i handelen	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode
153	14			1,8 Metode C
154	14			1,76 Metode C
155	14			1,39 Metode C
156	14			1,76 Metode C
157	14			1,88 Metode C
158	14			1,94 Metode C
159	14			1,74 Metode C
160	14			1,71 Metode C
161	se eksperim. Del			1,67 Metode C
162	14			1,52 Metode C
163	se eksperim. Del			1,48 Metode C

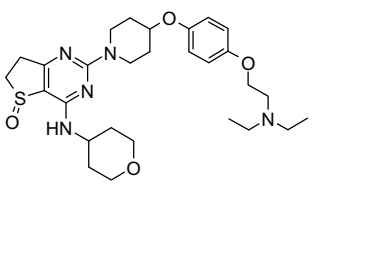
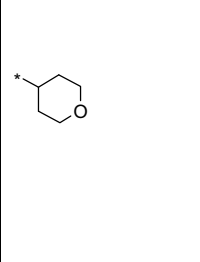
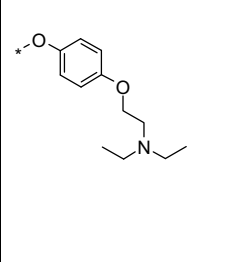
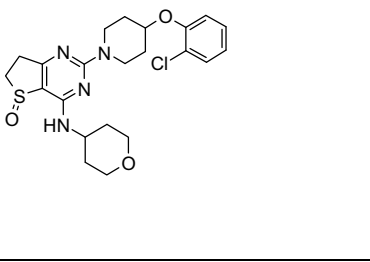
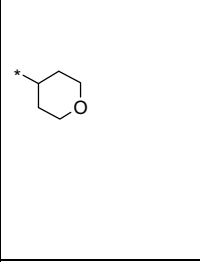
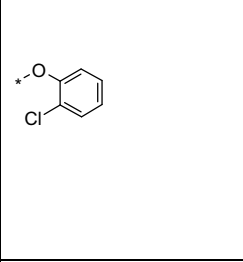
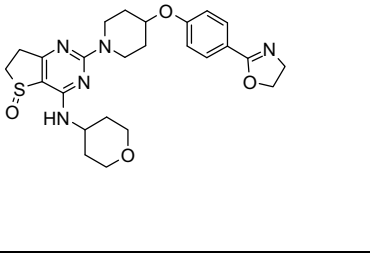
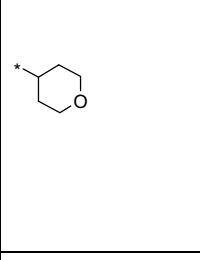
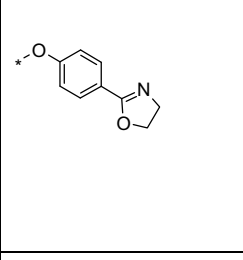
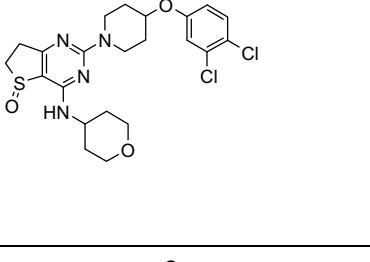
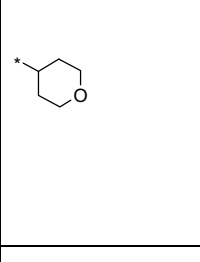
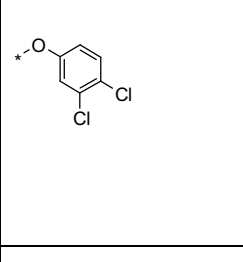
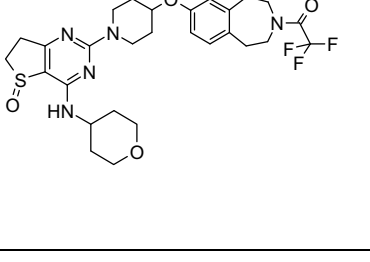
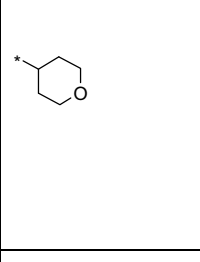
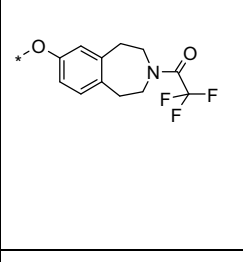
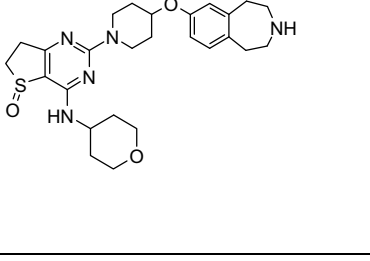
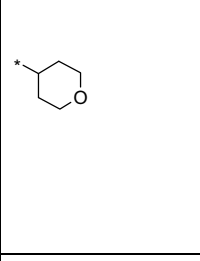
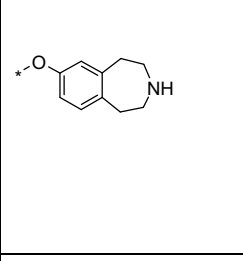
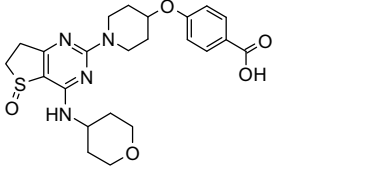
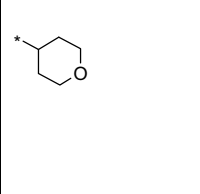
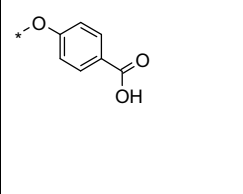
* Eksemplet kan bli analogt fremstilt og renset.

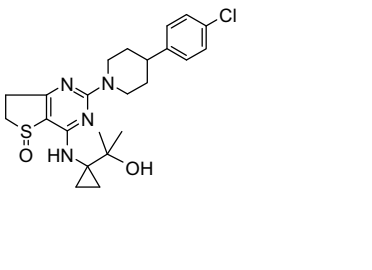
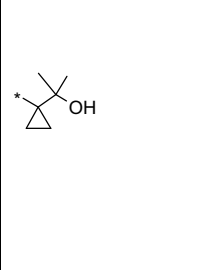
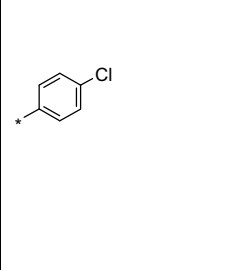
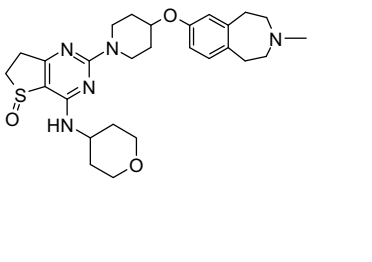
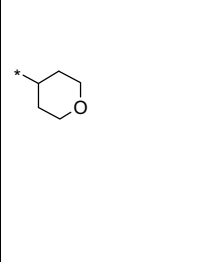
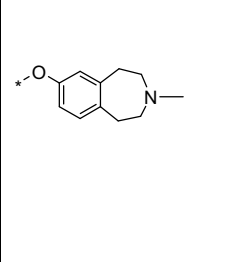
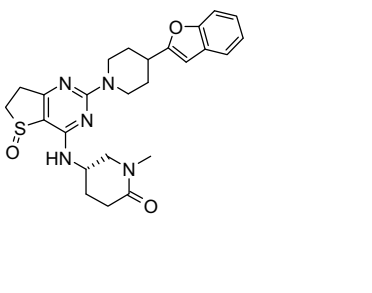
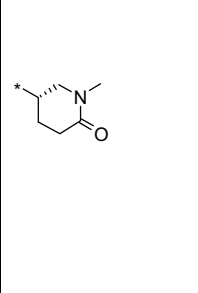
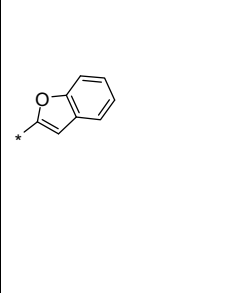
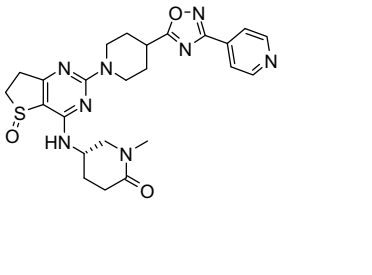
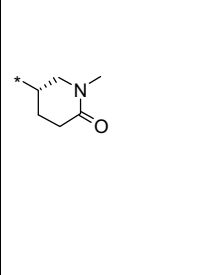
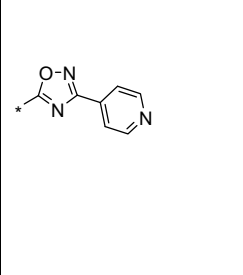
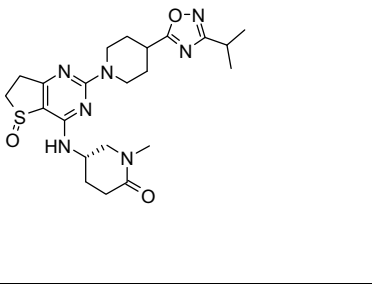
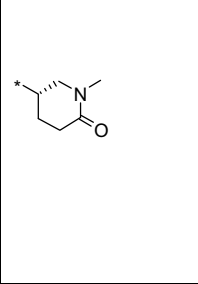
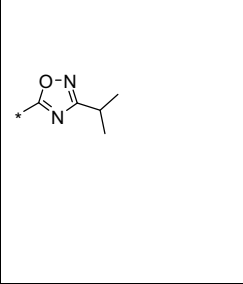
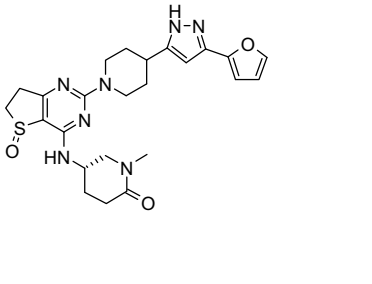
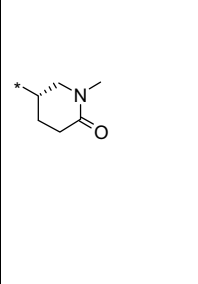
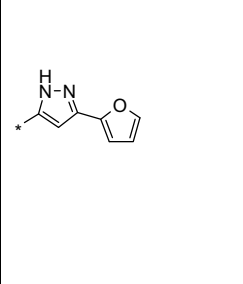
Tabell C: Kjemiske strukturer til eksempel-substansene 164 -332

Bsp.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% Inhibisjon PDE4B @
------	----------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------

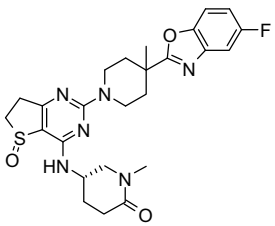
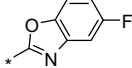
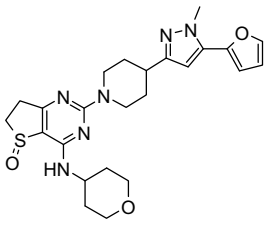
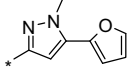
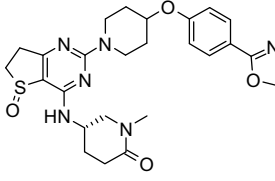
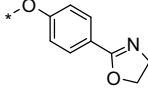
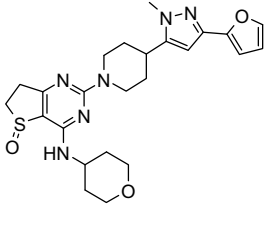
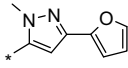
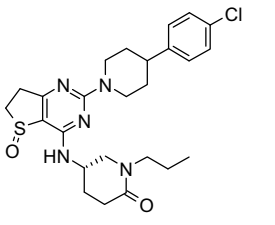
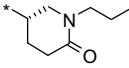
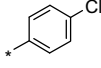
						1 μ M
164		H			H	92
165		H			H	92
166		H			H	92
167		H			H	91
168		H			H	89
169		H			H	92
170		H		OCH ₃	H	77

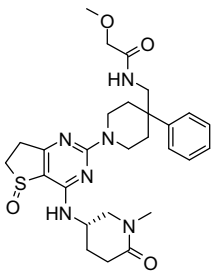
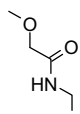
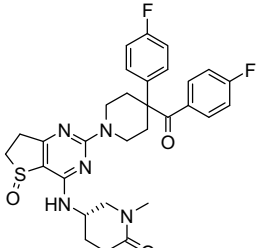
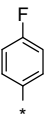
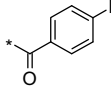
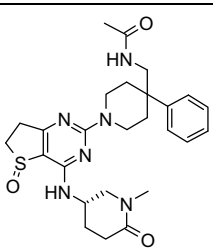
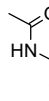
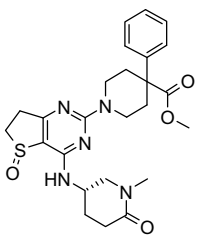
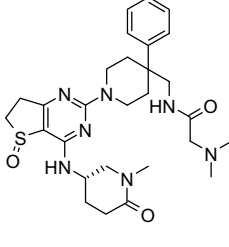
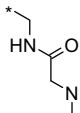
172		H			H	91
173		H			H	95
174		H			H	92
175		H			H	89
176		H			H	93
177		H			H	93

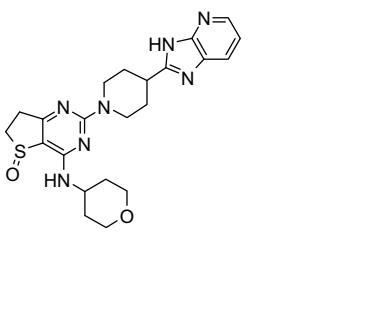
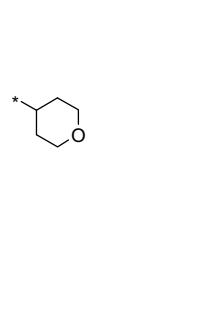
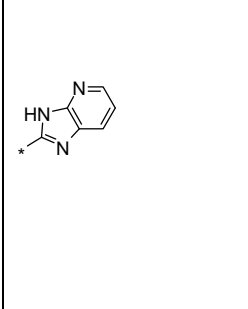
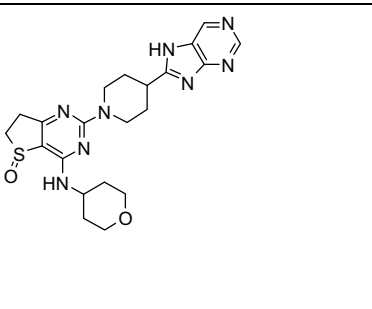
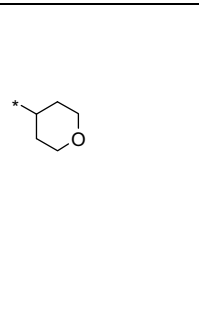
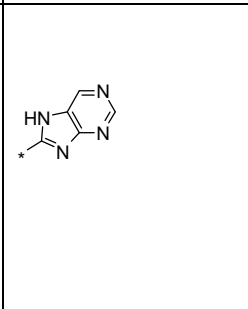
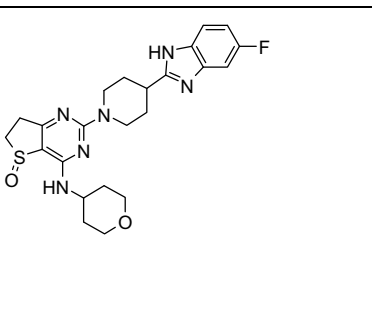
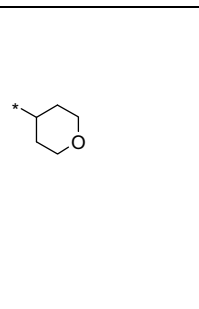
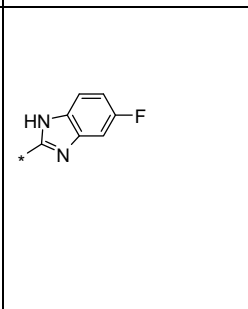
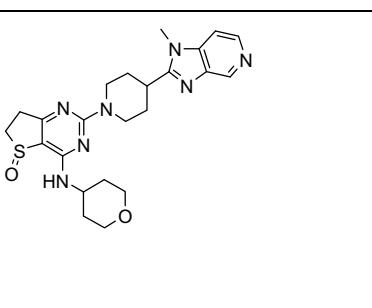
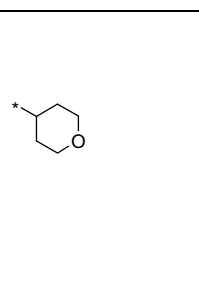
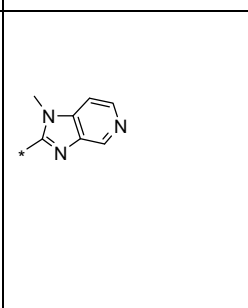
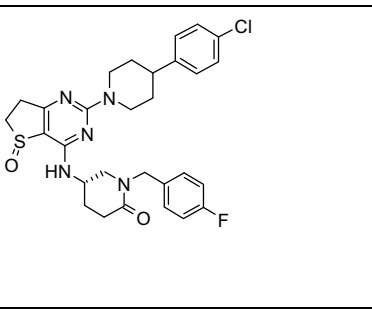
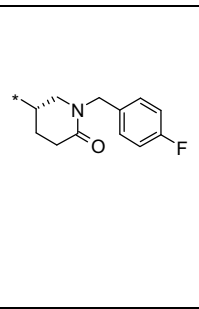
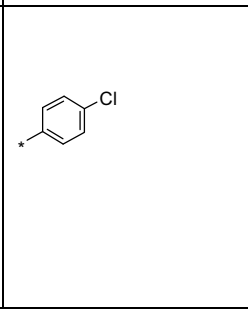
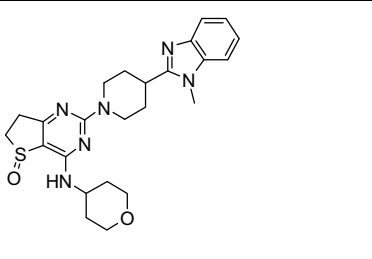
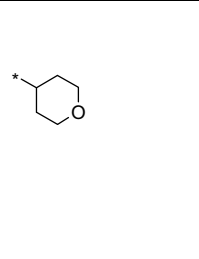
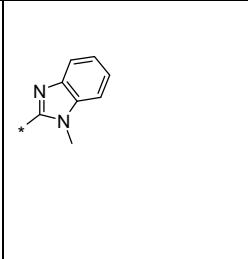
178		H			H	92
179		H			H	75
180		H			H	93
181		H			H	92
182		H			H	82
183		H			H	91
184		H			H	92

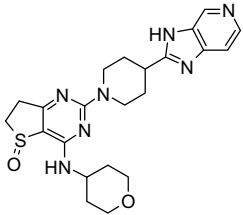
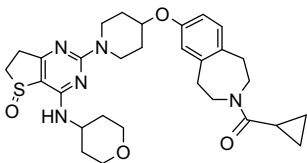
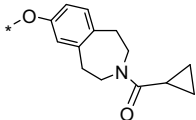
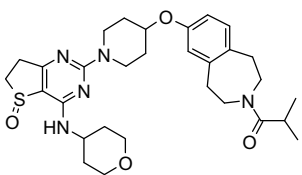
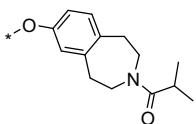
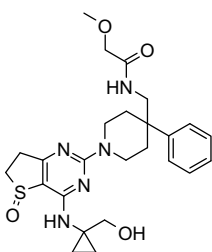
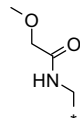
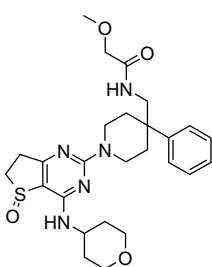
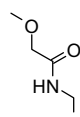
185		H			H	94
186		H			H	96
187		H			H	98
188		H			H	97
189		H			H	97
190		H			H	97

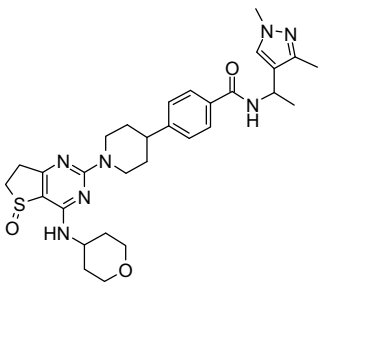
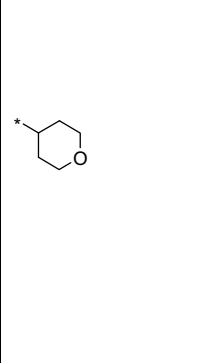
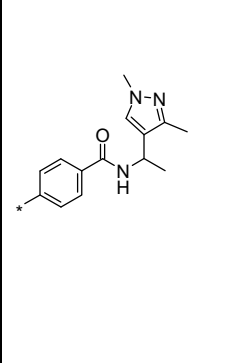
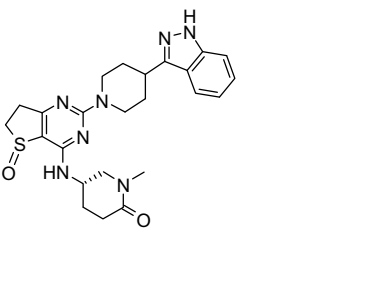
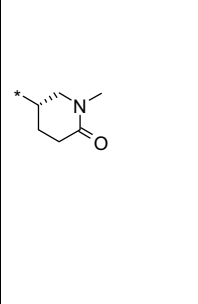
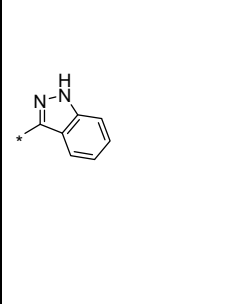
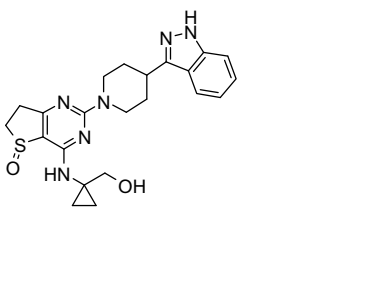
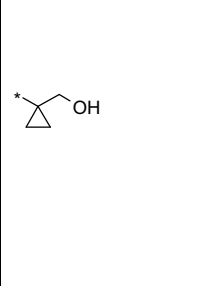
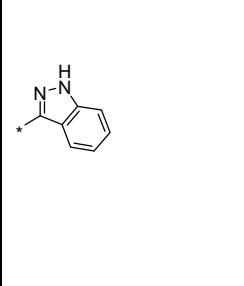
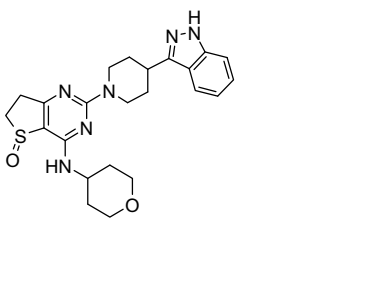
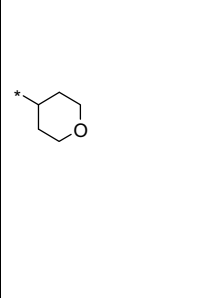
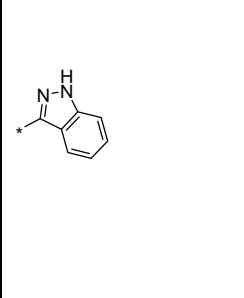
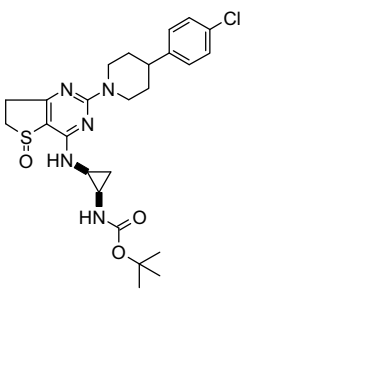
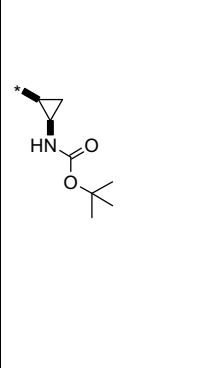
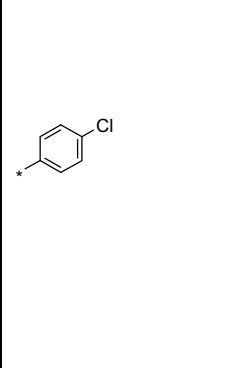
191		H			H	96
192		H			H	95
193		H			H	96
194		H			H	97
195		H			H	96
196		H			H	94

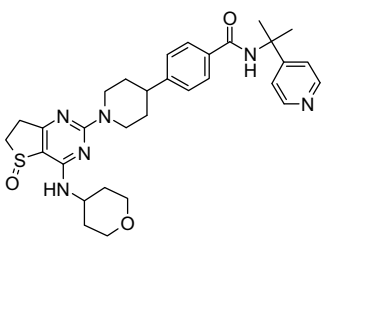
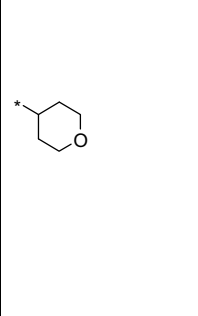
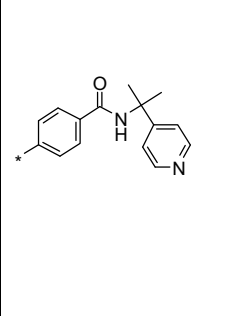
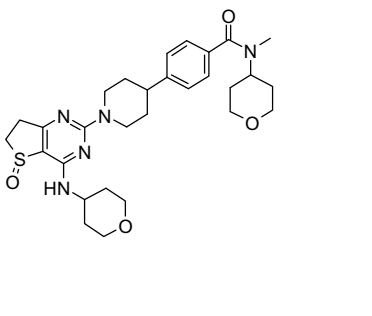
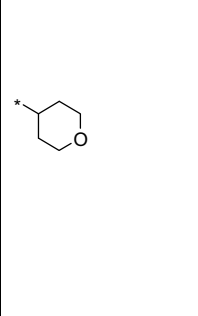
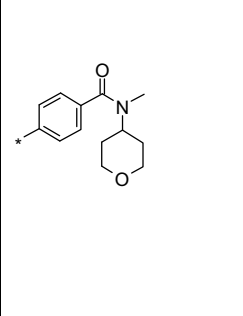
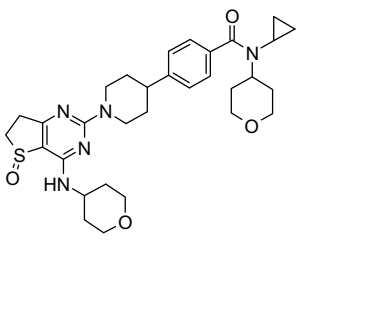
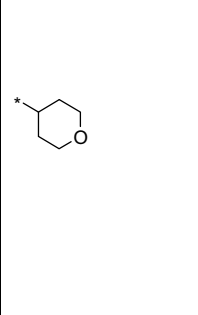
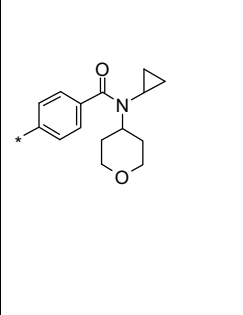
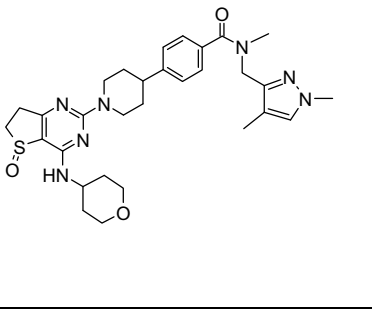
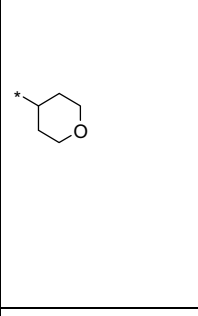
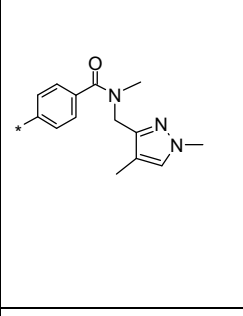
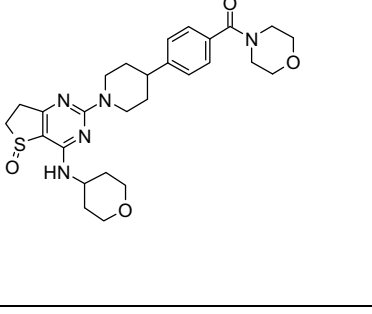
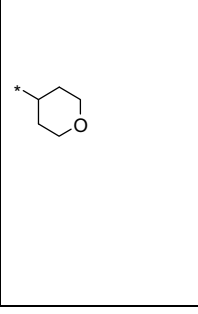
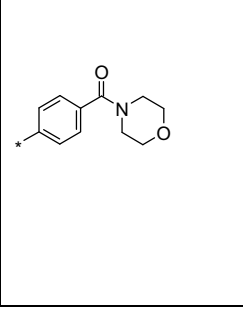
197		H			CH ₃	96
198		H			H	94
199		H			H	96
200		H			H	97
201		H			H	95

202		H				96
203		H				96
204		H				96
205		H				96
206		H				95

207		H			H	95
208		H			H	82
209		H			H	95
210		H			H	85
211		H			H	94
212		H			H	93

213		H			H	88
214		H			H	94
215		H			H	79
216		H				80
217		H				88

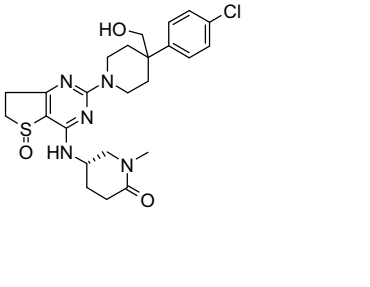
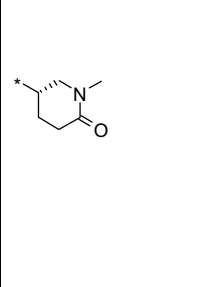
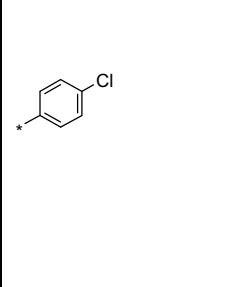
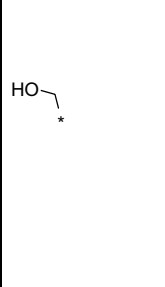
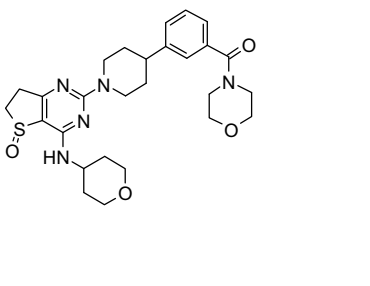
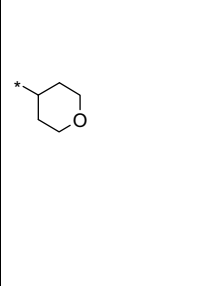
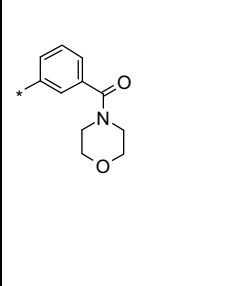
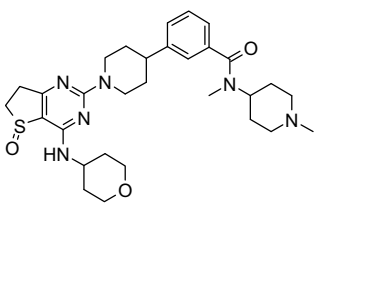
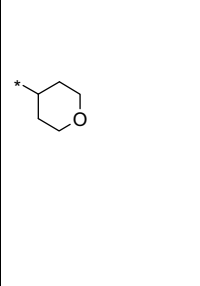
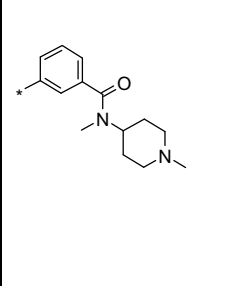
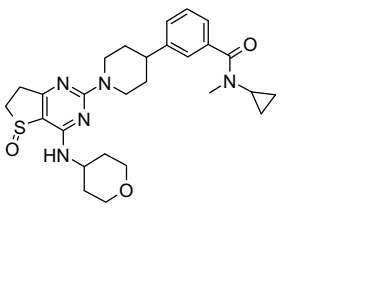
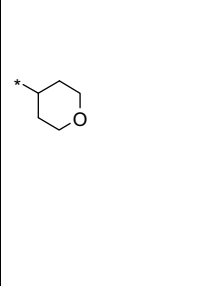
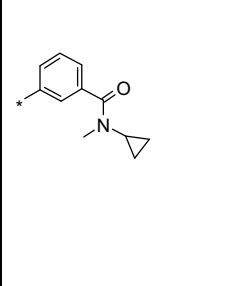
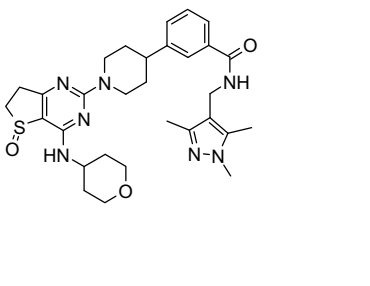
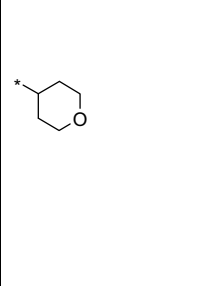
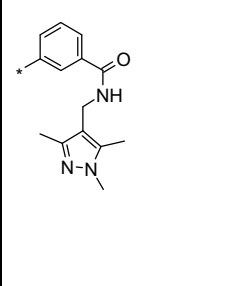
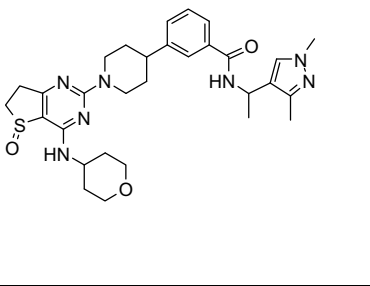
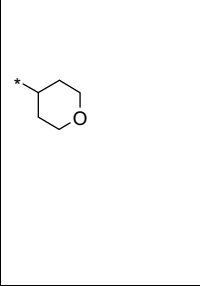
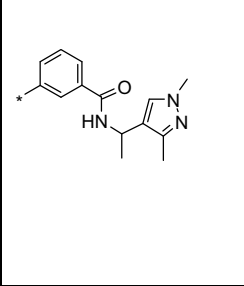
218		H			H	94
219		H			H	82
220		H			H	93
221		H			H	94
222		H			H	89

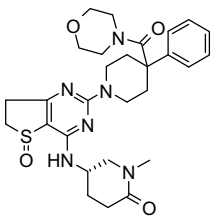
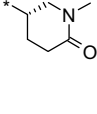
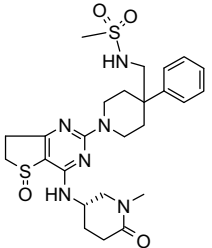
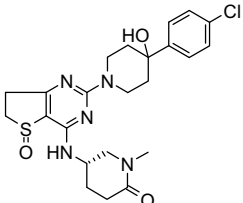
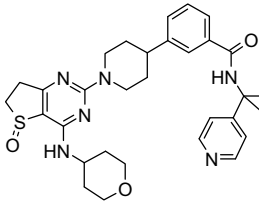
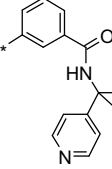
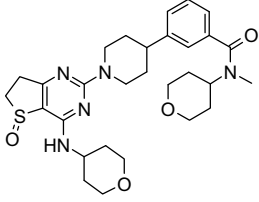
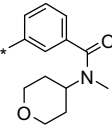
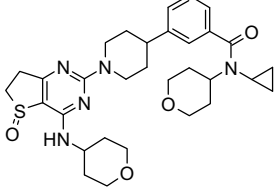
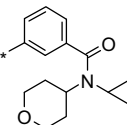
223		H			H	80
224		H			H	93
225		H			H	89
226		H			H	95
227		H			H	83

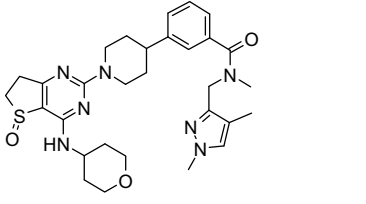
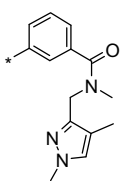
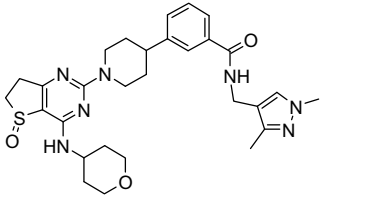
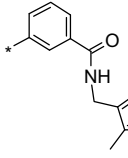
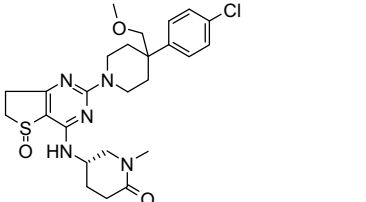
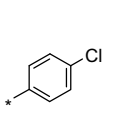
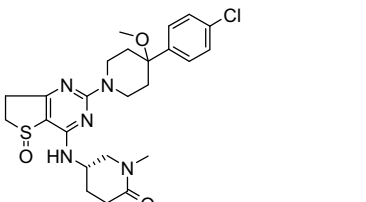
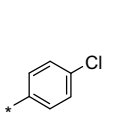
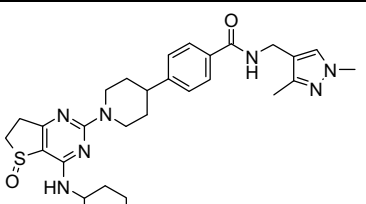
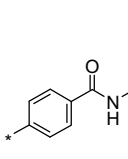
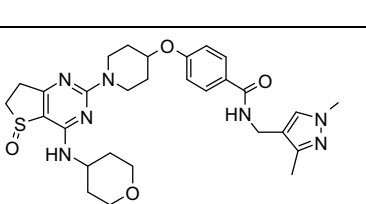
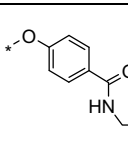
228		H			H	94
229		H			H	94
230		H			H	81
231		H			H	94
232 ¹⁾		H			H	84

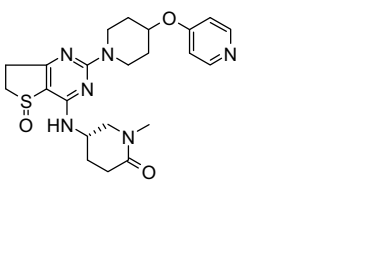
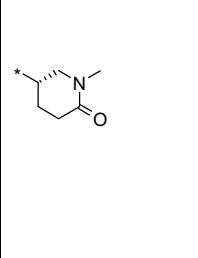
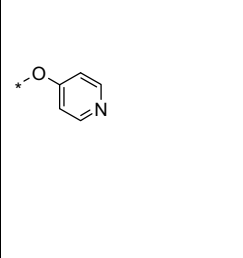
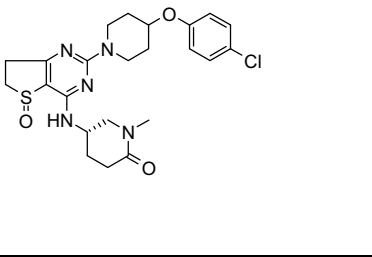
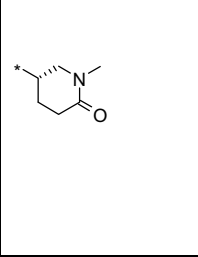
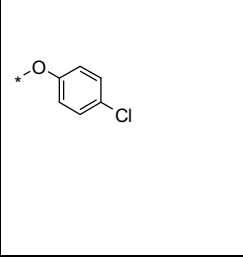
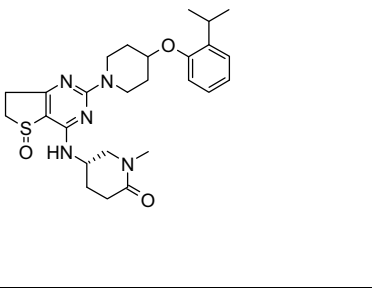
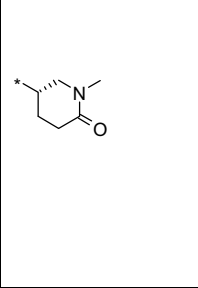
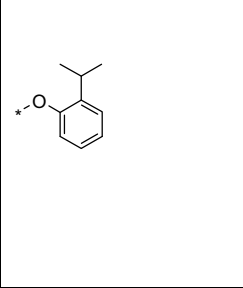
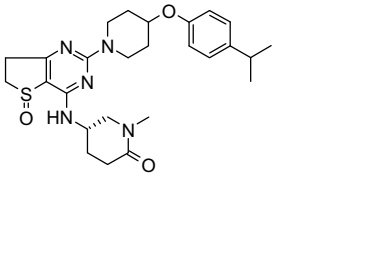
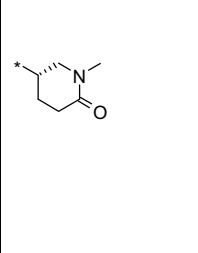
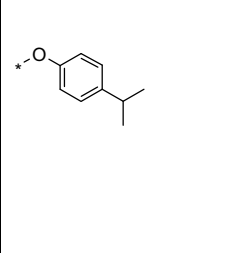
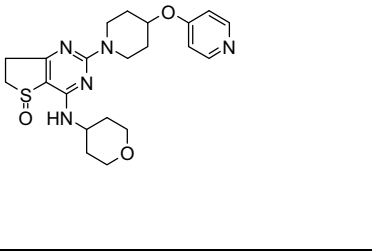
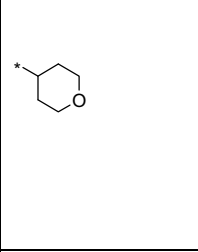
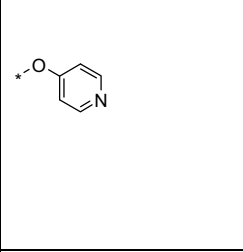
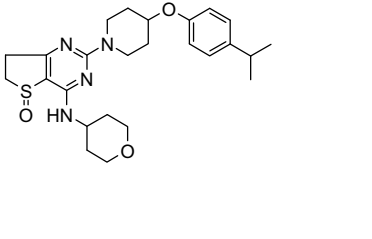
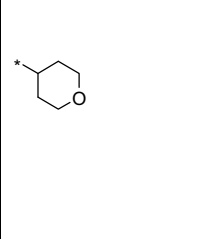
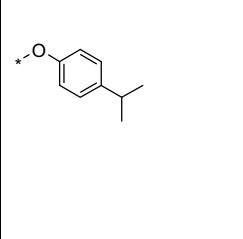
233		H			H	93
234		H			H	95
235		H			H	87
236		H			H	95
237		H			H	95
238		H			H	95
239		H			H	94

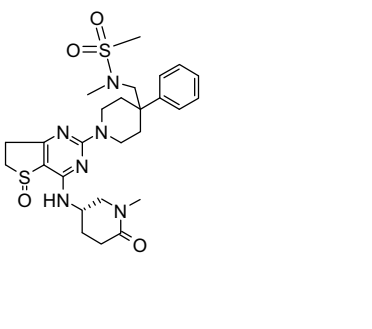
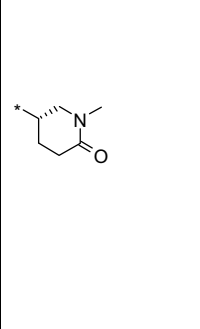
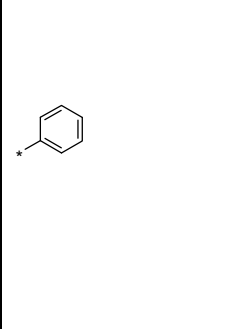
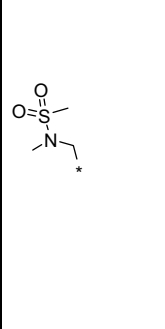
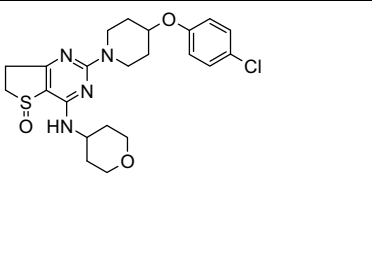
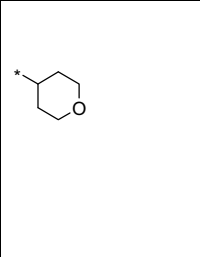
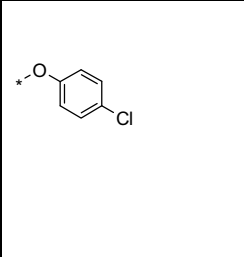
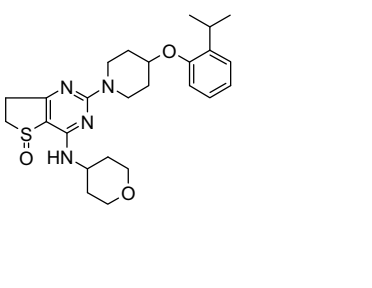
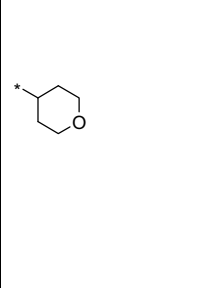
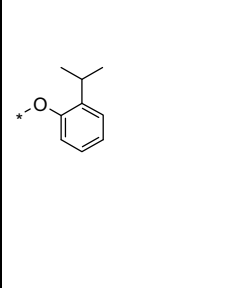
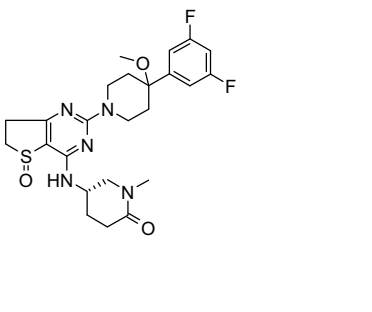
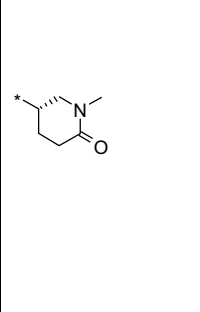
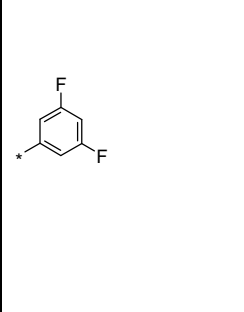
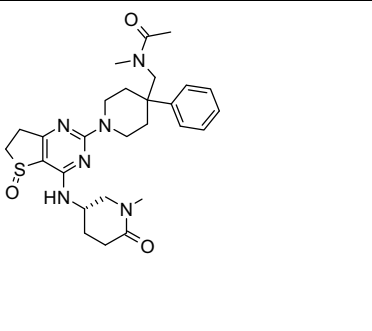
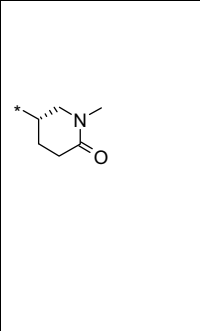
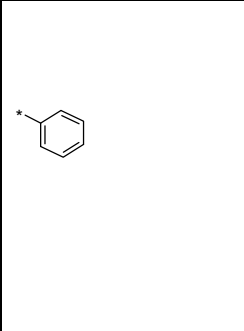
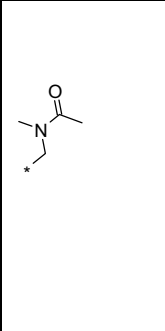
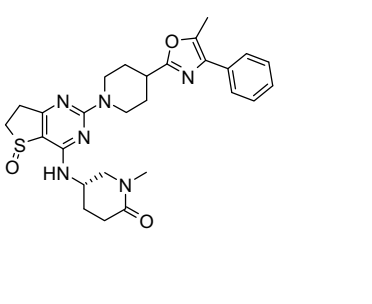
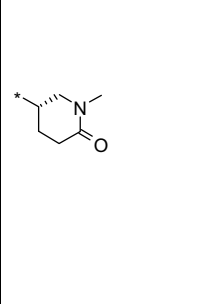
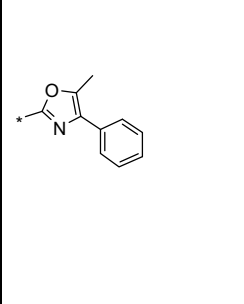
240		H			H	94
241		H			H	93
242		H			H	94
243		H			H	94
244		H			H	95
245 ²⁾		H			H	68

246		H				93
247		H			H	90
248		H			H	88
249		H			H	93
250		H			H	92
251		H			H	90

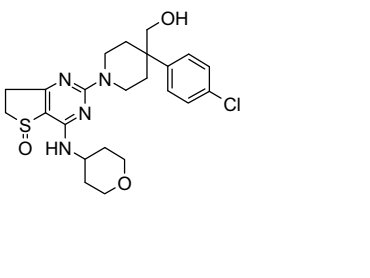
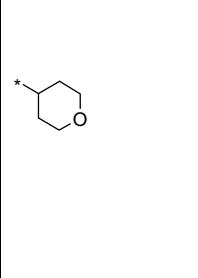
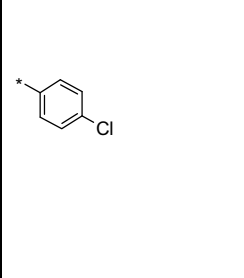
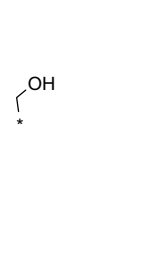
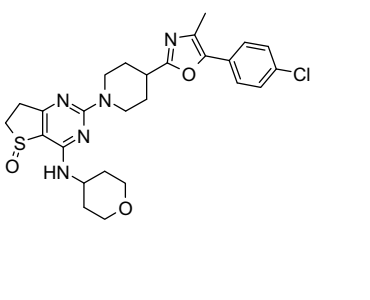
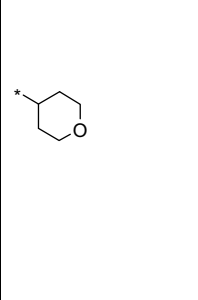
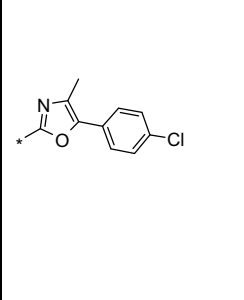
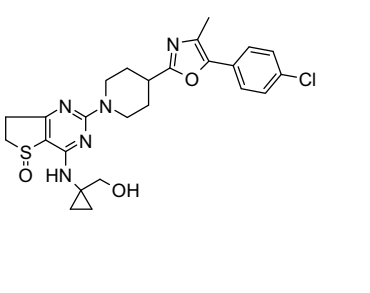
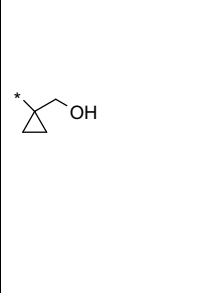
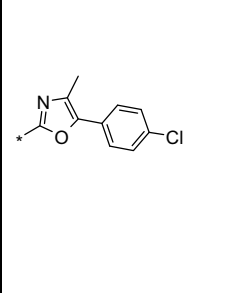
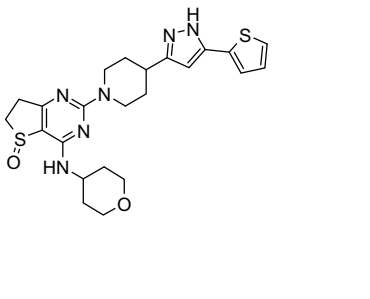
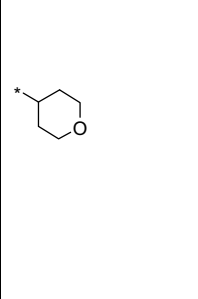
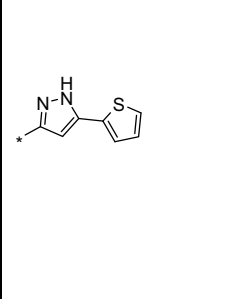
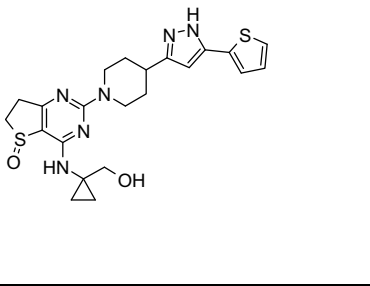
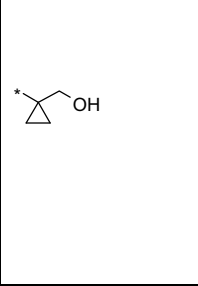
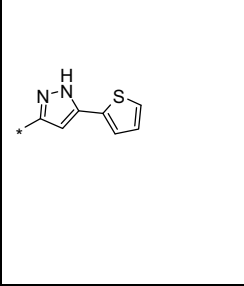
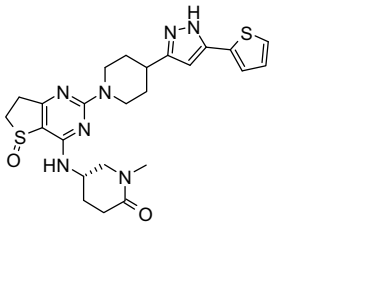
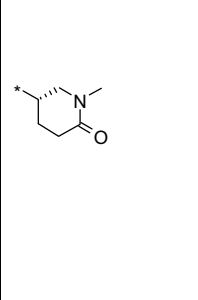
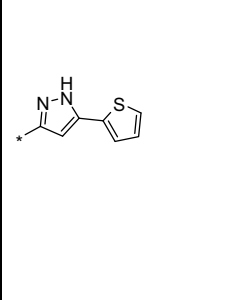
252		H				92
253		H				92
254		H			OH	92
255		H			H	93
256		H			H	91
257		H			H	94

258		H			H	93
259		H			H	92
260		H				96
261		H			OCH ₃	95
262		H			H	94
263		H			H	94

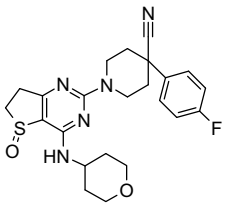
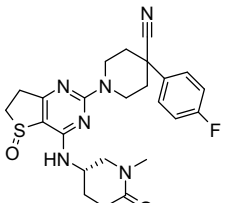
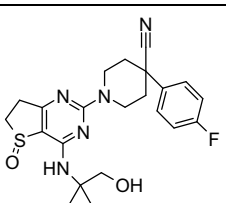
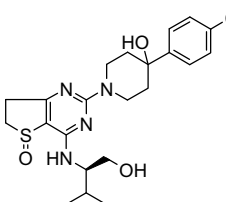
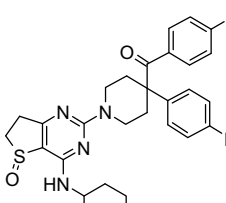
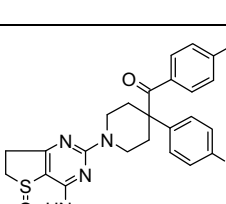
264		H			H	94
265		H			H	89
266		H			H	95
267		H			H	78
268		H			H	80
269		H			H	94

270		H				95
271		H			H	92
272		H			H	95
273		H			OCH ₃	94
274		H				94
275		H			H	95

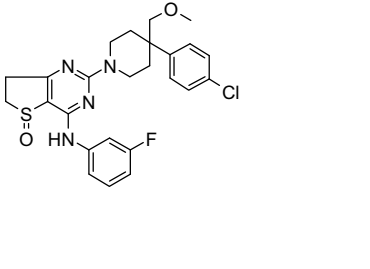
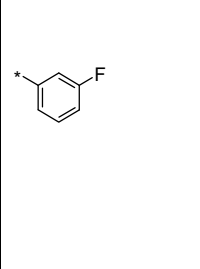
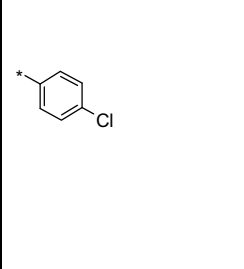
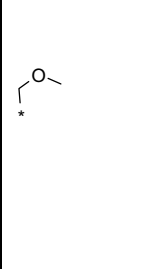
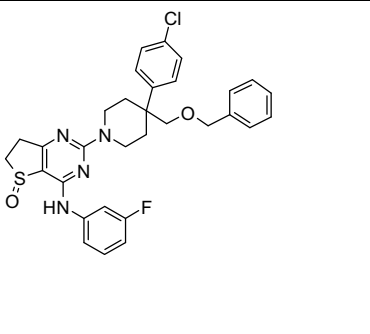
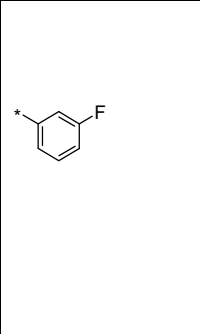
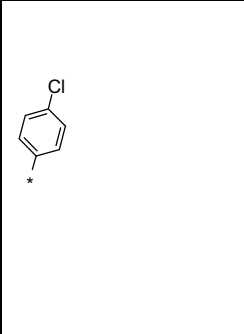
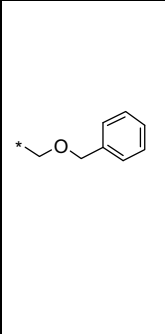
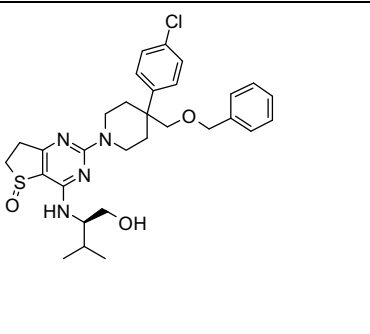
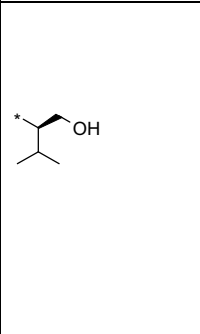
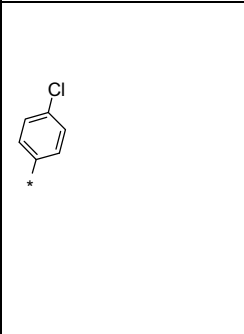
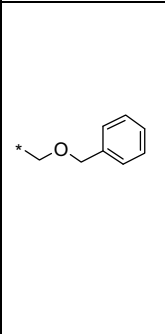
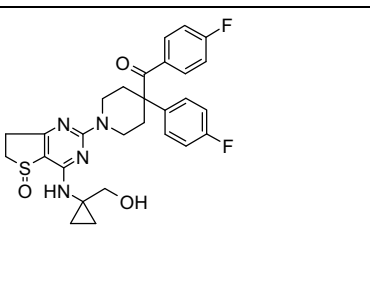
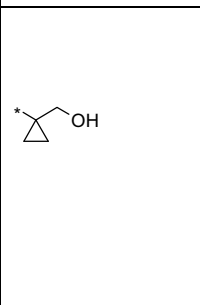
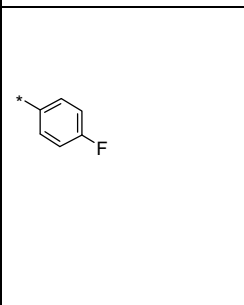
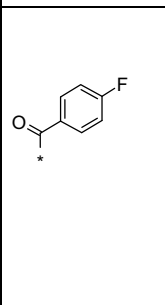
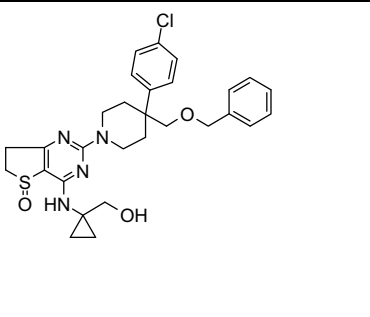
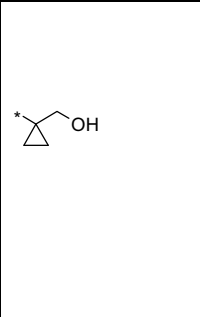
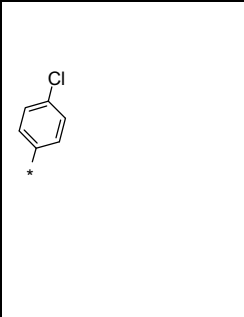
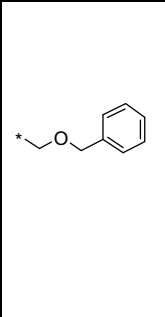
276		H			H	95
277		H			H	96
278		H			H	95
279		H			H	95
280		H			H	95

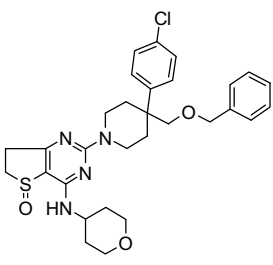
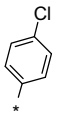
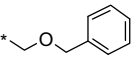
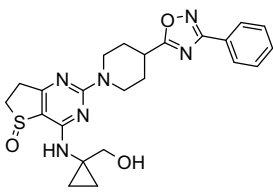
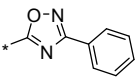
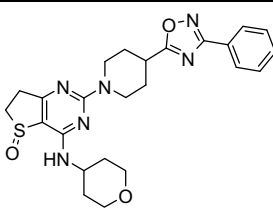
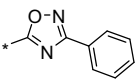
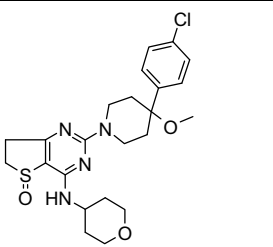
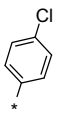
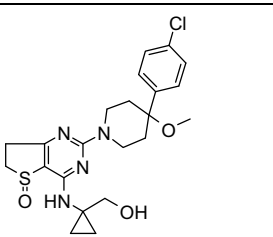
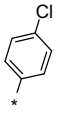
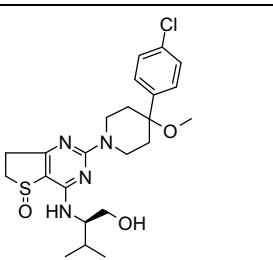
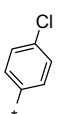
281		H				87
282		H			H	87
283		H			H	89
284		H			H	83
285		H			H	90
286		H			H	89

287		H			H	89
288		H			OH	89
289		H			OH	81
290		H			OH	86
291		H				89
292		H			H	83

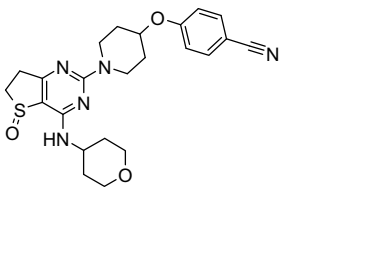
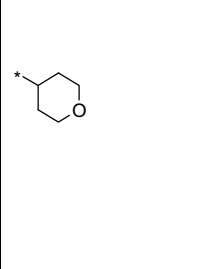
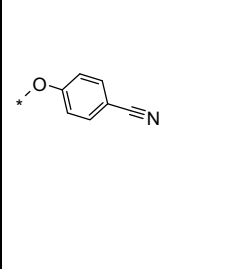
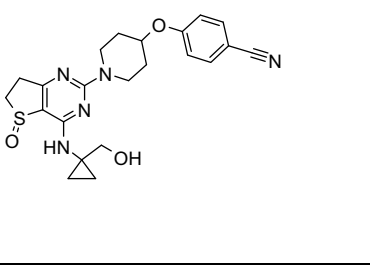
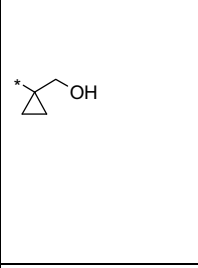
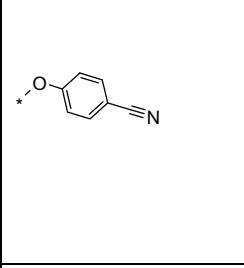
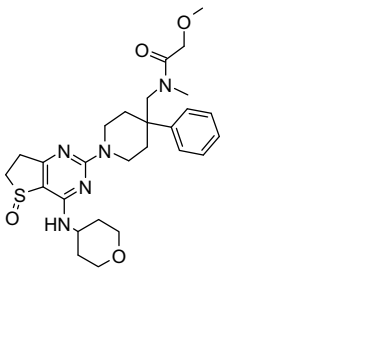
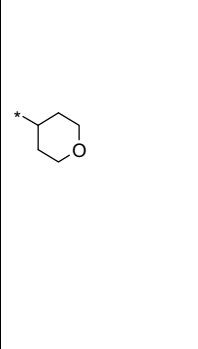
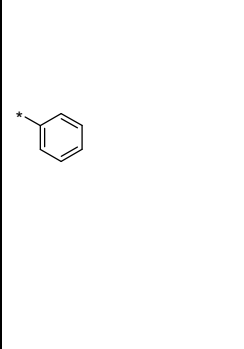
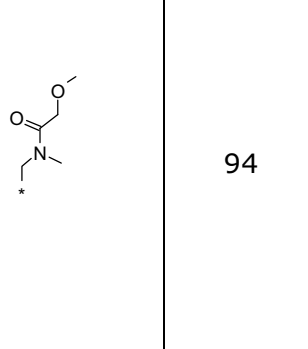
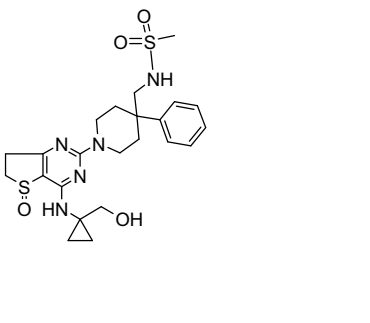
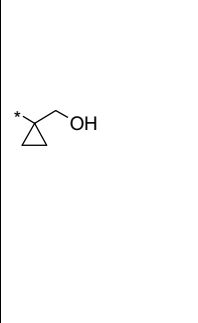
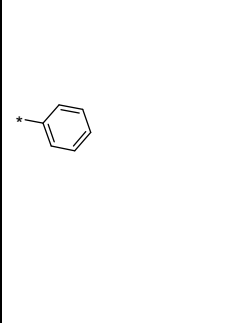
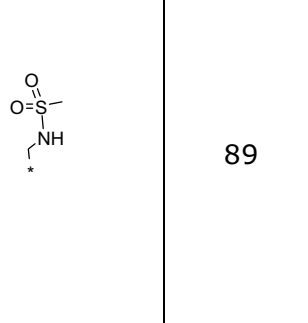
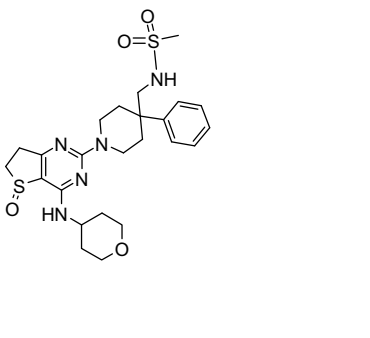
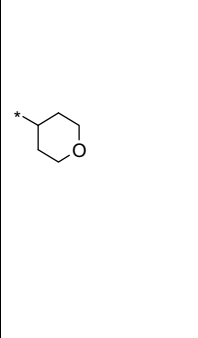
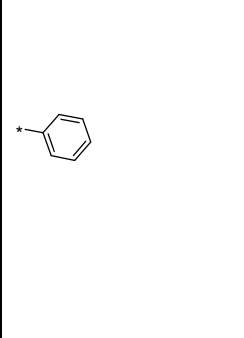
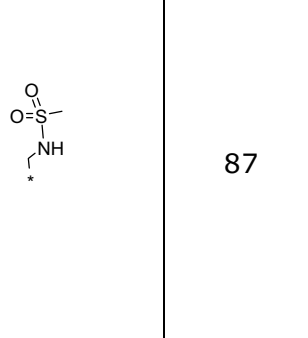
293		H			CN	86
294		H			CN	88
295		H			CN	93
296		H			OH	81
297		H				73
298		H				91

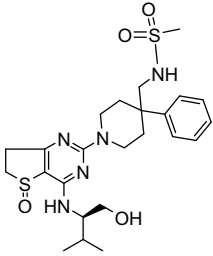
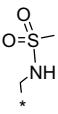
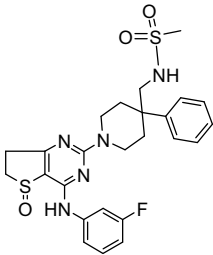
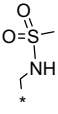
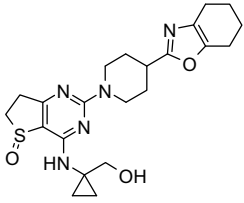
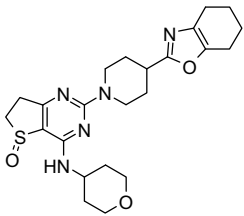
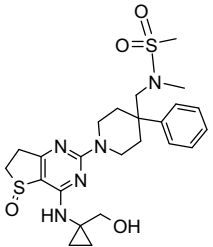
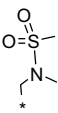
299		H				90
300		H				86
301		H				92
302		H				91
303		H				89
304		H				89

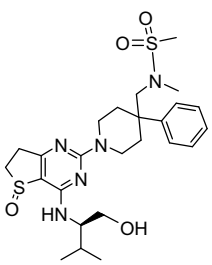
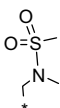
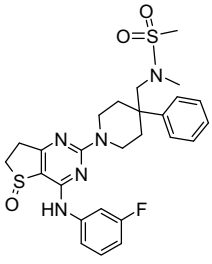
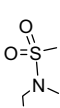
305		H				91
306		H				89
307		H				89
308		H				89
309		H				92

310		H				92
311		H			H	91
312		H			H	92
313		H			OCH ₃	89
314		H			OCH ₃	88
315		H			OCH ₃	89

316		H			OCH ₃	92
317		H			H	95
318		H			H	91
319		H				91
320		H				92

321		H			H	93
322		H			H	91
323		H				94
324		H				89
325		H				87

326		H				88
327		H				83
328		H			H	93
329		H			H	95
330		H				92

331		H				85
332		H				93

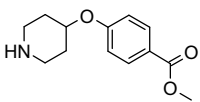
¹⁾ Disse eksemplene er diastereomeren med Eksempel 245 (se eksperim. Del).

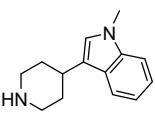
²⁾ Disse eksemplene er diastereomeren med Eksempel 232 (se eksperim. Del)

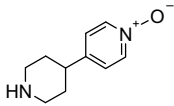
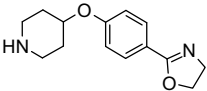
I følgende Tabell D er det oppført detaljinformasjon vedrørende den kjemiske syntesen og analytiske metoder til de enkelte eksempelsubstansene 164-332.

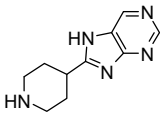
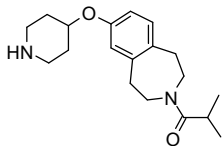
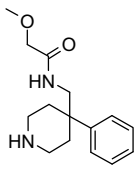
Tabell D: Detaljinformasjon vedrørende fremstilling av de enkelte eksempelsubstansene 164-332.

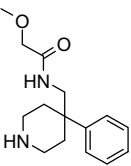
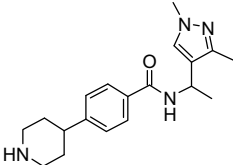
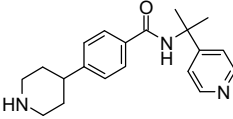
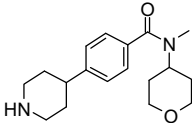
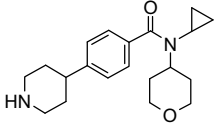
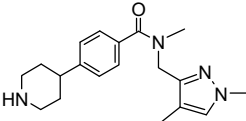
#	Fremstilling analogt med #*	Arylpiperidin-Byggestein (V) som ikke er i handelen	Litteratur for fremstilling av byggesteinene (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
164	89			1,13 Metode A
165	73			1,39 Metode A

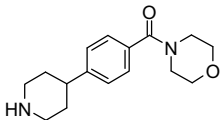
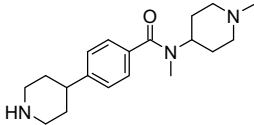
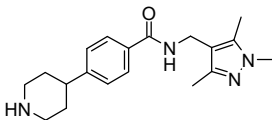
166	90			1,20 Metode A
167	89			1,16 Metode A
168	14			1,17 Metode A
169	100			1,15 Metode A
170	90			0,94 Metode A
172	90			1,15 Metode A
173	90			0,97 Metode A
174	90			1,15 Metode A
175	90			1,21 Metode A
176	90		<i>J. Med. Chem.</i> 2002 , 3406	1,17 Metode A
177	90			1,18 Metode A
178	se eksperim. Del			1,01 Metode A
179	90			1,22 Metode A
180	se eksperim. Del			0,99 Metode A
181	90			1,30 Metode A

182	se eksperim. Del			1,27 Metode A
183	se eksperim. Del			0,99 Metode A
184	se eksperim. Del			1,19 Metode B
185	se eksperim. Del			1,37 Metode B
186	se eksperim. Del			1,10 Metode B
187	100			1,33 Metode B
188	100			1,03 Metode B
189	100			1,18 Metode B
190	100			1,14 Metode B
191	90			1,18 Metode B
192	se eksperim. Del			1,16 Metode B
193	90		WO2004/006922	1,23 Metode B
194	se eksperim.			1,27 Metode B

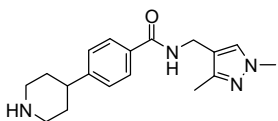
	Del			
195	se eksperim. Del			1,21 Metode B
196	100		WO03051868	0,96 Metode B
197	se eksperim. Del			1,26 Metode B
198	se eksperim. Del			1,21 Metode B
199	100		(V-4) (se eksperim.Del, 37.3)	1,07 Metode B
200	se eksperim. Del			1,26 Metode B
201	se eksperim. Del			1,36 Metode B
202	se eksperim. Del			1,16 Metode B
203	se eksperim. Del			1,38 Metode B
204	se eksperim. Del			1,11 Metode B
205	se eksperim. Del			1,23 Metode B

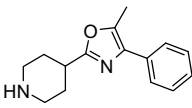
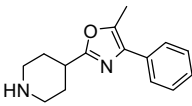
206	se eksperim. Del			1,08 Metode B
207	90			0,83 Metode D
208	90		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2004 , 695	0,76 Metode D
209	90			0,95 Metode D
210	se eksperim. Del			0,86 Metode D
211	se eksperim. Del			1,45 Metode B
212	90			0,99 Metode D
213	90			1,00 Metode B
214	se eksperim. Del			1,10 Metode D
215	90		Fremstilling analogt med (V-18) (se eksperim. Del 57.3)*	1,11 Metode D
216	89		(V-12) (se eksperim. Del 50.2)	1,20 Metode B

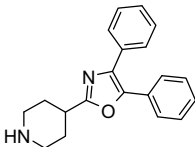
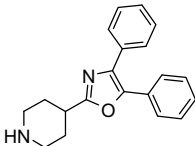
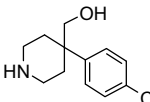
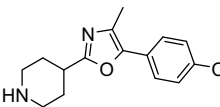
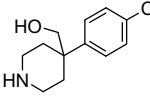
217	90		(V-12) (se eksperim. Del 50.2)	1,21 Metode B
218	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	1,17 Metode B
219	100			1,18 Metode B
220	89			1,19 Metode B
221	90			1,22 Metode B
222	se eksperim. Del			1,46 Metode B
223	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	1,03 Metode D
224	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	0,99 Metode D
225	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	1,06 Metode D
226	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	0,98 Metode D

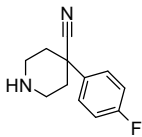
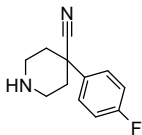
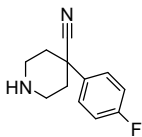
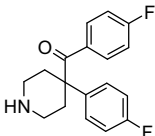
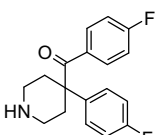
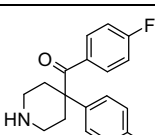
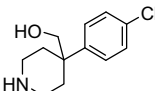
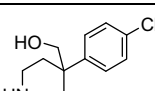
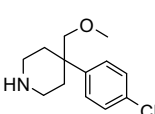
227	90		Fremstilling analogt med(V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	0,98 Metode D
228	90		Fremstilling analogt med(V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	0,96 Metode D
229	se eksperim. Del			1,05 Metode D
230	90		Fremstilling analogt med(V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	0,99 Metode D
231	se eksperim. Del			1,48 Metode B
232 ¹⁾	se eksperim. Del			2,73 Metode E
233	se eksperim. Del			1,24 Metode B
234	186			1,14 Metode D
235	186			1,21 Metode D
236	242			1,02 Metode D
237	242			0,98 Metode D
238	242			1,05 Metode D

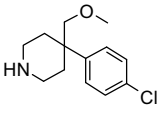
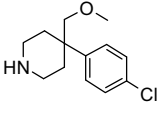
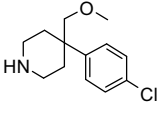
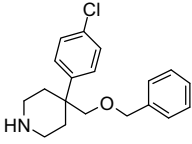
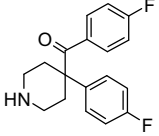
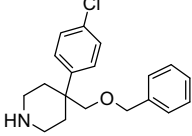
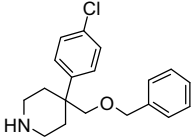
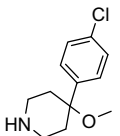
239	242			0,97 Metode D
240	242			1,23 Metode B
241	242			1,09 Metode B
242	se eksperim. Del			1,03 Metode D
243	242			0,97 Metode D
244	242			0,99 Metode D
245 ²⁾	se eksperim. Del			2,85 Metode E
246	se eksperim. Del			1,21 Metode B
247	90			1,00 Metode D
248	90			0,99 Metode D
249	se eksperim. Del			1,05 Metode D
250	249			1,01 Metode D
251	249			1,14 Metode D
252	se eksperim. Del			1,18 Metode B

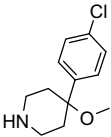
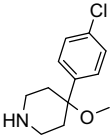
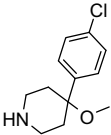
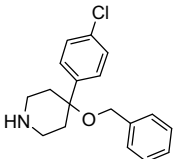
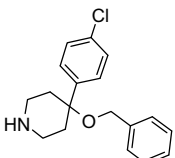
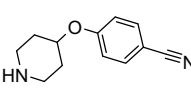
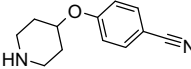
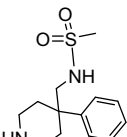
253	se eksperim. Del			1,15 Metode B
254	100			1,23 Metode B
255	249			1,04 Metode D
256	249			1,00 Metode D
257	249			1,07 Metode D
258	249			1,00 Metode D
259	249			0,98 Metode D
260	se eksperim. Del			1,30 Metode B
261	se eksperim. Del			1,30 Metode B
262	90		Fremstilling analogt med (V-19) (se eksperim. Del 59.2)*	1,15 Metode B
263	242			1,15 Metode B
264	100			0,94 Metode B
265	100			1,32 Metode B
266	100			1,39 Metode B

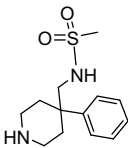
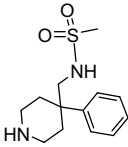
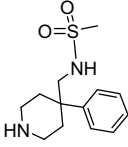
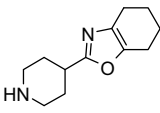
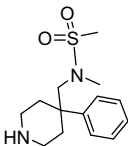
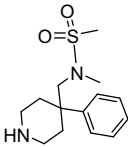
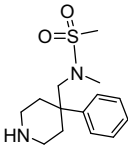
267	100			1,39 Metode B
268	90			0,99 Metode B
269	90			1,45 Metode B
270	se eksperim. Del			1,21 Metode B
271	90			1,39 Metode B
272	90			1,45 Metode B
273	se eksperim. Del			1,23 Metode B
274	se eksperim. Del			1,19 Metode D
275	se eksperim. Del			1,08 Metode D
276	90		(V-25) (se eksperim. Del 72.1)	1,18 Metode D
277	89		(V-25) (se eksperim. Del 72.1)	1,33 Metode B
278	se eksperim. Del			1,40 Metode B

279	90		(V-26) (se eksperim. Del 73.2)	1,50 Metode B
280	89		(V-26) (se eksperim. Del 73.2)	1,43 Metode B
281	90		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,24 Metode B
282	90		(V-27) (se eksperim. Del 74.1)	1,24 Metode B
283	se eksperim. Del			1,37 Metode B
284	90			1,23 Metode B
285	89			1,0 Metode D
286	100			1,19 Metode B
287	73			1,17 Metode D
288	90			1,25 Metode B
289	89			1,23 Metode B
290	73			1,42 Metode B
291	73		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,41 Metode B

292	14			1,03 Metode D
293	90		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,11 Metode D
294	100		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,03 Metode D
295	89		<i>J. Med. Chem.</i> 1999 , 4778	1,08 Metode D
296	14			1,27 Metode B
297	90		(V-13) (se eksperim. Del 51.3)	1,43 Metode B
298	14		(V-13) (se eksperim. Del 51.3)	1,45 Metode B
299	73		(V-13) (se eksperim. Del 51.3)	1,66 Metode B
300	14		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,29 Metode B
301	89		<i>J. Med. Chem.</i> 2004 , 497	1,23 Metode B
302	90		(V-20) (se eksperim. Del 67.3)	1,48 Metode B

303	89		(V-20) (se eksperim. Del 67.3)	1,32 Metode B
304	14		(V-20) (se eksperim. Del 67.3)	1,37 Metode B
305	73		(V-20) (se eksperim. Del 67.3)	1,58 Metode B
306	se eksperim. Del			1,75 Metode B
307	14		(V-28) (se eksperim. Del 75.1)	1,50 Metode B
308	89		(V-13) (se eksperim. Del 51.3)	1,40 Metode B
309	89		(V-28) (se eksperim. Del 75.1)	1,48 Metode B
310	90		(V-28) (se eksperim. Del 75.1)	1,51 Metode B
311	89			1,29 Metode B
312	90			1,33 Metode B
313	90		(V-21) (se eksperim. Del 68.1)	1,39 Metode B

314	89		(V-21) (se eksperim. Del 68.1)	1,35 Metode B
315	14		(V-21) (se eksperim. Del 68.1)	1,39 Metode B
316	73		(V-21) (se eksperim. Del 68.1)	1,61 Metode B
317	90			1,25 Metode B
318	89			1,22 Metode B
319	90		(V-28) (se eksperim. Del 75.1)	1,54 Metode B
320	89		(V-28) (se eksperim. Del 75.1)	1,51 Metode B
321	90		WO2007/106705	1,29 Metode B
322	89		WO2007/106705	1,24 Metode B
323	se eksperim. Del			1,24 Metode B
324	89		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Metode B

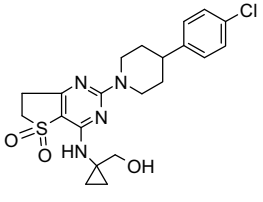
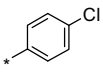
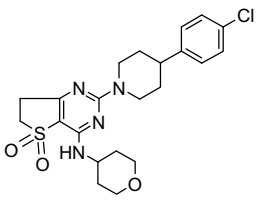
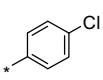
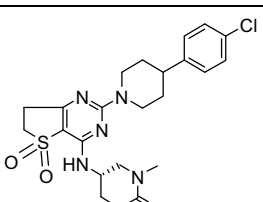
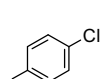
325	90		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Metode B
326	14		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,24 Metode B
327	73		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,38 Metode B
328	89		(V-30) (se eksperim. Del 77.2)	1,23 Metode B
329	se eksperim. Del			1,23 Metode B
330	89		(V-22) (se eksperim. Del 69.1)	1,24 Metode B
331	14		(V-22) (se eksperim. Del 69.1)	1,30 Metode B
332	73		(V-22) (se eksperim. Del 69.1)	1,44 Metode B

* Eksemplet kan bli fremstilt og renset analogt.

¹⁾ Dette eksemplet er diastereomeren til eksempel 245 (se eksperim. Del).

²⁾ Dette eksemplet er diastereomerenen til eksempel 232 (se eksperim. Del)

Tabell E: Kjemiske strukturer og fremstilling til eksempel-substansene 333 -335

#	Struktur	R1	R2	R3	R4	Fremstilling	Analytiske HPLC-MS, RT [min], Metode	% Inhibisjon PDE4B @ 1 µM
333		H			H	se eksperim. Del	1,49 Metode B	56
334		H			H	se eksperim. Del	1,55 Metode B	65
335		H			H	se eksperim. Del	1,48 Metode B	85

Indikasjonsområder

Det er oppdaget at forbindelsene med formel 1 innehar mange anvendelsesmuligheter på det terapeutiske området. Det fremholdes at slike anvendelsesmuligheter for forbindelser med formel 1 ifølge oppfinnelsen på grunn av deres farmasøytiske virksomhet, fortrinnsvis egner seg som PDE4-inhibitor. Som eksempel nevnes deres respiratoriske eller gastrointestinale sykdommer eller plager, samt inflammatoriske sykdommer av ledd, hud eller øyne, kreftsykdommer, samt sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet.

Det kan fortrinnsvis nevnes forebygging og behandling av respiratoriske eller lungesykdommer, som omfatter en forhøyet slimproduksjon, betennelse og/eller obstruktive sykdommer i luftveiene. Som eksempler nevnes akutt, allergisk eller kronisk bronkitt, kronisk obstruktiv bronkitt (COPD), husten, lungeemfysem, allergisk eller ikke-allergisk rinitt eller sinusitt, kronisk rinitt eller sinusitt, astma, alveolitt, farmers sykdom, hyperreaktive luftveier, infeksjøs bronkitt eller pneumonitt, pediatrik astma, bronkiektasi, lungefibrose, ARDS (akutt åndenødsyndrom i voksne), bronkealødem, lungeødem, bronkitt, pneumoni eller

interstitiell pneumoni utløst gjennom forskjellige årsaker som aspirasjon, inhalering av toksiske gasser eller bronkitt, pneumoni eller interstitiell pneumoni utløst gjennom hjerteinsuffisiens, bestråling, kjemoterapi, cystisk fibrose eller mukovisiose, alfa1-antitrypsin-mangel.

Likeledes kan det fortrinnsvis nevnes behandling av betennelsessykdommer i gastrointestinaltrakten. Som eksempler kan det heri nevnes akutte eller kroniske betennelsesforandringer ved galleblærebetennelser, morbus chron, colitis ulcerosa, pseudopolyppbetennelse, juvenil polypp, colitis cystica profunda, pneumatosis cystoides intestinales, sykdommer i galleveier og galleblære, f.eks. gallesten og konglomerat, behandling av betennelsessykdommer i ledd, som reumatoid artritt eller betennelsessykdommer i hud og øyne.

Likeledes kan det fortrinnsvis nevnes behandling av kreftsykdommer. Som eksempler derav, derved nevnes alle former for akutte og kroniske leukemiformer, så som akutt lymfatisk og akutt myeloisk leukemi, kronisk lymfatisk og kronisk myeloisk leukemi, samt bentumorer så som osteosarkom, samt alle former for gliomer som oligodendrogliom og glioblastom.

Ytterligere foretrukket nevnes forebygging og behandling av sykdommer i perifere eller sentrale nervesystemer. Eksempler derav omfatter depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutte og kroniske angsttilfeller, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel sklerose, og akutte og kroniske smertetilstander, samt skader i hjernen oppnådd gjennom slagtilfeller, hypoksi eller kranium-hjerne-traume.

Spesielt foretrukket omfatter foreliggende oppfinnelse anvendelse av forbindelser med formel 1 for fremstilling av et legemiddel for behandling av betennelses- eller obstruktive sykdommer i øvre og nedre åndedretsorganer, omfattende lunger som eksempelvis allergisk rinitt, kronisk rinitt, bronkieektasi, cystisk fibrose, idiopatisk lungefibrose, fibrosierende alveolitt, COPD, kronisk bronkitt, kronisk sinusitt, astma, morbus chron, colitis ulcerosa, spesielt COPD, kronisk bronkitt og astma.

Mest foretrukket er anvendelse av forbindelser med formel 1 for behandling av betennelsessykdommer og obstruktive sykdommer som COPD, kronisk bronkitt, kronisk sinusitt, astma, morbus crohn, colitis ulcerosa, spesielt COPD, kronisk bronkitt og astma.

Likeledes er det foretrukket anvendelse av forbindelser med formel 1 for behandling av sykdommer i perifere eller sentrale nervesystemer som depresjon, bipolare og maniske depresjoner, akutte og kroniske angsttilstander, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel

sklerose, eller akutte og kroniske smertetilstander, samt skader i hjernen oppnådd gjennom slaganfall, hipoksi eller kranium-hjerne-traume.

Et foretrukket aspekt av foreliggende oppfinnelse er den reduserte profilen av bivirkninger. Følgelig omfattes innenfor rammen av oppfinnelsen en dose av en farmasøytisk sammensetning som kan administreres uten utløsning av at pasienten kaster opp, fortrinnsvis uvelhet, spesielt foretrukket følelse av ubehag. Spesielt foretrukket er administrering av en terapeutisk virksom substansmengde, uten utløsning av emesis eller nausea, i hvert stadium av sykdomsforløpet.

Kombinasjoner

Forbindelsene med formel 1 kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre virkestoffer med formel 1 ifølge oppfinnelsen. Likeledes kan forbindelser med formel 1 også anvendes i kombinasjon med ytterligere farmakologiske aktive virkestoffer. Spesielt egnet heri er slike virkestoffer for anvendelse i eksempelvis er valgt fra gruppen bestående av betamimetika, anticholinergika, kortikosteroider, ytterligere PDE4-inhibitorer, LTD4-antagonister, EGFR-hemmere, MRP4-inhibitorer, dopamin-agonister, H1-antihistamimetika, PAF-antagonister og PI3-kinaseinhibitorer, eller to eller tre ganger kombinasjoner derav, som eksempelvis kombinasjoner av forbindelser med formel 1 med én eller to forbindelser fra gruppen bestående av

- betamimetika, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister,
- anticholinergika, betamimetika, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister,
- PDE4-inhibitorer, kortikosteroider, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister,
- EGFR-hemmere, PDE4-inhibitorer og LTD4-antagonister,
- EGFR-hemmere og LTD4-antagonister,
- CCR3-inhibitorer, iNOS-inhibitorer (inducible nitric oxide synthase-inhibitorer), (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (i det følgende nevnt "BH4") og derivater derav som nevnt i WO 2006/120176 og SYK-inhibitorer (milttyrosinkinaseinhibitorer),
- anticholinergika, betamimetika, kortikosteroider, PDE4-inhibitorer og MRP4-inhibitorer.

Også kombinasjoner av tre virkestoffer hvor én derav omfatter forbindelsesklasser er del av oppfinnelsen.

Som betamimetika omfattes heri fortrinnsvis forbindelser for anvendelse som er valgt fra gruppen bestående av albuterol, bambuterol, bitolterol, broksaterol,

karbuterol, klenbuterol, fenoterol, formoterol, arformoterol, zinterol, heksoprenalin, ibuterol, isoetarin, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meludrin, metaproterenol, orciprenalin, pirbuterol, prokaterol, reproterol, rimiterol, ritodrin, salmeterol, salmefamol, soterenol, sulfonterol, tiaramid, terbutalin, tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzyl-sulfonamid, 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy1H-kinolin-2-on, 4-hydroksy-7-[2-{[2-{[3-(2-fenyletoksy)propyl)sulfonyl]etyl]-amino}etyl]-2-(3H)-benzotiazolon, 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazoly)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazoly)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert-butylamino)etanol, 6-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-[2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl]-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isokpropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{1-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl)-6-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl)-6-hydroksy-4H-bezo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl}-fenoksy-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl)-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-(4-etoksy-karbonylamino-2-cyano-5-fluorfenyl)-2-(tert-butylamino)etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og likeledes i form av deres farmakologiske anvendelige syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Foretrukket er betamimetika valgt fra gruppen bestående av bambuterol, bitolterol, karbuterol, klenbuterol, fenoterol, formoterol, heksoprenalin, ibuterol, pirbuterol, prokaterol, reproterol, salmeterol, sulfonterol, terbutalin, tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfonamid, 5-{2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl}-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on, 4-hydroksy-7-[2-{[2-{[3-(2-fenyletoksy)propyl]propyl}sulfonyl}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolon, 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-1-benzimidazolyl]-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoksybenszyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyltoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylphenyl)-2-tert-butylamino)etanol, 6-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-[2-(4-metoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-[1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl]-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylphenyl)-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]-oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-(4-etoksykarbonylamino-3-cyano-5-fluorfenyl)-2-(tert-butylamino))etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Spesielt foretrukne betamimetika er valgt fra gruppen bestående av fenoterol, formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-

fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfonamid, 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroksy-etyl]-6-hydroksy-1H-kinolin-2-on, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]-oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl)-4H-benzo[1,4]-oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl-fenoksy)-smørsyre, 8-(2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl)-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Av disse betamimetika er det ifølge oppfinnelsen spesielt foretrukket formoterol, salmeterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfonamid, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-1-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etyl-amino]-1-hydroksyetyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-

4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etiksyfenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-yl-amino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Ifølge oppfinnelsen er det foretrukket syreaddisjonssaltene av betamimetika valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrositrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluolsulfonat, spesielt hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat. Av de ovenfor angitte syreaddisjonssaltene er det ifølge oppfinnelsen spesielt foretrukket salter av saltsyre, metansulfonsyre, benzosyre eller eddiksyre.

Som anticholinergika omfattes her fortrinnsvis forbindelser for anvendelse, og som er valgt fra gruppen bestående av tiotropiumsalter, oksitropiumsalter, flutropiumsalter, ipratropiumsalter, glykopyrroniumsalter, trospiumsalter, 2,2-difenylpropionsyretropenolester-metobromid, 2,2-difenylpropionsyreskopinester-metobromid, 2-fluor-2,2-difenyldiksyreskopinester-metobromid, 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilsyreskopinester-metobromid, 4,4'-difluorbenzilsyretropenolester-metobromid, 4,4'-difluorbenzilsyreskopinester-metobromid, 3,3'-difluorbenzilsyretropenolester-metobromid, 3,3'-difluorbenzilsyreskopinester-metobromid, 9-hydroksyfluoren-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-fluor-fluoren-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-hydroksy-fluoren-9-karbonyreskopinester-metobromid, 9-fluor-fluoren-9-karbonyreskopinester-metobromid, 9-metyl-fluoren-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-metyl-fluoren-9-karbonyreskopinester-metobromid, benzilsyresyklopropyltropinester-metobromid, 2,2-difenylpropionsyresyklopropyltropinester-metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karbonyresyklopropyltropinestermetobromid, 9-metyl-fluoren-9-karbonyresyklopropyltropinestermeto-bromid, 9-metyl-xanten-9-karbonyresyklopropyltropinester-metobromid, 9-hydroksy-fluoren-9-karbonyresyklopropyltropinester-metobromid, 4,4'-

difluorbenzilsyremetylestersyklopropyltropinester-metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karbonyreskopinester-metobromid, 9-metyl-xanten-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-metyl-xanten-9-karbonyreskopinester-metobromid, 9-etyl-xanten-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-difluormetyl-xanten-9-karbonyretropenolester-metobromid, 9-hydroksymetyl-xanten-9-karbonyreskopinester-metobromid, eventuelt i form av deres solvater eller hydrater.

I de ovenfor angitte saltene omfatter de farmakologisk aktive bestanddeelen kationene tiotropium, oksitropium, flutropium, ipratropium, glykopyrronium og trospium. Som anioner kan de ovennevnte saltene fortrinnsvis inneholde klorid, bromid, jodid, sulfat, fosfat, metansulfonat, nitrat, maleat, acetat, sitrat, fumarat, tartrat, oksalat, suksinat, benzoat eller p-toluolsulfonat, idet klorid, bromid, jodid, sulfat, metansulfonat eller p-toluolsulfonat er foretrukket som motioner. Av alle saltene er klorider, bromider, jodid og metansulfat spesielt foretrukket.

Spesiell betydning er tiotropiumbromid. Når det gjelder tiotropiumbromider inneholder legemiddelkombinasjonene ifølge oppfinnelsen disse fortrinnsvis i form av de krystallinske tiotropiumbromidmonohydratene, som er kjent fra WO 02/30928. Dersom tiotropiumbromidet tilsettes i vannfri form i legemiddelkombinasjonene ifølge oppfinnelsen, er det fortrinnsvis mulig å anvende det vannfrie krystallinske tiotropiumbromidet, som er kjent fra WO 03/000265.

Som kortikostereoider egner seg fortrinnsvis forbindelser for anvendelse og som er valgt fra gruppen bestående av prednisolon, prednison, butiksokortpropionat, flunisolid, beklometason, triamkinolon, budesonid, flutikason, mometason, siklesonid, rofleponid, deksametason, betametason, deflazakort, RPR-106541, NS-126, 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11-hydroksy-11-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbonylsyre (S)-fluormetylester og 6,9-difluor-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-17-propionyloksi-androsta-1,4-dien-17-karbonylsyre (S)-(2-okso-tetrahydrofuran-3S-yl)ester, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Spesielt foretrukket er steroidet valgt fra gruppen bestående av flunisolid, beklometason, triamsinolon, budesonid, flutikason, mometason, siklesonid, rofleponid, deksametason, NS-126, 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbonylsyre (S)-fluormetylester og 6,9-difluor-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-17-propionyloksi-

androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre (S)-(2-okso-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Spesielt foretrukket er steroidet valgt fra gruppen bestående av budesonid, flutikason, mometason, siklesonid og 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarbonyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre (S)-fluormetylester eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Hver henvisning til steroider omfatter en henvisning til deres eventuelt eksisterende salter eller derivater, hydrater eller solvater. Eksempelvis mulige salter og derivater av steroidene kan være: alkalialter, som eksempelvis natrium- eller kaliumsalter, sulfobenzoat, fosfat, isonikotinat, acetat, propionat, dihydrogenfosfat, palmitat, pivalat eller også furoat.

Som ytterligere PDE4-inhibitorer omfatter herved fortrinnsvis forbindelser for anvendelse, og som er valgt fra gruppen bestående av enprofyllin, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofimilast, pumafentrin, lirimilast, arofyllin, atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-16887, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-diklor-1-okso-pyridin-4-yl)-4-difluormetoksy-3-syklopropylmetoksybenzamid, (-)p-[(4aR*, 10bS*)-9-etoksy-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-8-metoksy-2-metylbenzo[s][1,6]naftyrindin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-brombenzyl)-4-[(3-syklopentyloksy)-4-metoksyfenyl]-2-pyrrolidon, 3-(syklopentyloksy-4-metoksyfenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-metyl-isotioureido]benzyl-2-pyrrolidon, cis[4-(3-syklopentyloksy-4-metoksyfenyl)sykloheksan-1-karbonylsyre], 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], (R)-(+)-etyl[4-(3-syklopentyloksy-4-metoksyfenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-etyl[4-(3-syklopentyloksy-4-metoksyfenyl)pyrrolidin-2-yliden]actat, 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Spesielt foretrukket er PDE4-inhibitoren valgt fra gruppen bestående av enprofyllin, roflumilast, ariflo (Cilomilast), arofyllin, atizoram, AWD-12-281

(GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1080, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-diklor-1-okso-pyridin-4-yl)-difluormetoksy-3-syklopropylmetoksybenzamid, cis[4-cyano-4-(3-syklopentyloksi-4-metoksyfenyl)sykloheksan-1-karbonsyre], 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Spesielt foretrukket er PDE4-inhibitor valgt fra gruppen bestående av roflumilast, ariflo (cilomilast), arofyllin, AWD-12-281 (GW-842470), 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], atizoram, Z-15370, 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-mazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

Under syreaddisjonssalter med farmakologiske anvendbare syrer som PDE4-inhibitoren eventuelt er i stand til, kan det eksempelvis nevnes salter valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrositrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluolsulfonat, spesielt hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat.

Som LTD4-antagonisten egner det seg heri fortrinnsvis forbindelser for anvendelse som er valgt fra gruppen bestående av montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinolinyl)etenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroksy-2-propyl)fenyl)tio)-metylsyklopropan-eddiksyre, 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-diklortieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)syklopropaneddiksyre og [2-[[2-(4-tert-butyl-2-tiazolyl)-5-benzofuranyl]oksymetyl]fenyl]eddiksyre eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres

farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter, samt eventuelt i form av deres salter, derivater, deres solvater og/eller hydrater.

Foretrukket er LTD4-antagonisten valgt fra gruppen bestående av montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 og L-733321, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, så som eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

Spesielt foretrukket er LTD4-antagonisten valgt fra gruppen bestående av montelukast, pranlukast, zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 og MEN-91507 (LM-1507) eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmasøytiske godtagbare syreaddisjonssalter, så som eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

Under syreaddisjonssalter med farmakologisk godtagbare syrer som egner seg for dannelsen av LTD4-antagonisten blir eksempelvis salter valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrositrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluolsulfonat, spesielt hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat. Under salter eller derivater som er i stand til dannelsen av LTD4-antagonisten omfattes eksempelvis: alkaliskalter, som eksempelvis natrium- eller kaliumsalter, jordalkalisalter, sulfobenzoat, fosfat, isonikotinat, acetat, propionat, dihydrogenfosfat, palmitat, pivalat eller også furoat.

Som EGFR-hemmer omfattes her fortrinnsvis forbindelser for anvendelse som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dietylamo)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamo)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amio]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksi-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor.fenyl)amino-6-{[4-((R)-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-metoksymetyl-5-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-

fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-(N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-etyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahyydrofuran-3-yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(morfolin-4-yl)-propyloksy]-6-[(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-(4-hidroksy-fenyl)-7H-pyrrol[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-{{4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-etoksy-kinolin, 4-{{3-klor-4-(3-fluor-benzyloksy)-fenyl}amino}-6-(5-{{(2-metansulfonyl-etyl)amino}-metyl}-furan-2-yl)kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyletyl)amino]-6-{{4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-(1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{{4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-2-metoksy-etyl)-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etyl-fenyl)amino]-6-{{4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-6-

[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-etoksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloksykarbonyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-[(metoksymetyl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamo-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-7-hidroksykinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimetylamo)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-yl)karbonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-yl)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-acetylamo-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metansulfonylamino-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-aminokarbonylmetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-(N-[(tetrahydropyran-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)sulfonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-

klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(tert-butyloksykarbonyl)-
 piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-
 (tetrahydropyran-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fenyl)amino]-6-
 (cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy)-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metyl-
 piperazin-1-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-[(morfolin-4-
 yl)karbonylamino-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-
 yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-
 fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-
 fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-
 fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-
 [(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-
 etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-isopropylsakarbonyl-
 piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-
 4-metylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-(cis-4-[N-(2-metoksy-acetyl)-N-metyl-amino]-sykloheksan-1-
 yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloksy)-
 7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)-amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-
 piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-
 [(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-
 4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-
 4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metyl-
 morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oksa-5-aza-bisyklo[2,2,1]hept-5-
 yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-amino)karbonyl]-piperidin-4-
 yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-
 piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-
 [(2-metoksyetyl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-
 4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(3-metoksypropyl-amino)-karbonyl]-piperidin-4-
 yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-
 metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin. 4-
 [(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-
 1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-

metylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, cetuksimab, trastuzumab, ABX-EGF og Mab ICR-62, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter, deres solvater, og/eller hydrater.

Foretrukne EGFR-hemmere er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dietylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]-amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-metoksymetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin. 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-N-(2-metoksy-etyl)-N-etyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-

fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-
 ((R)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-
 (N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-
 yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-
 metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl]amino)-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-syklopropyl-N-metyl-amino)-okso-2-buten-1-
 yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-
 (N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-
 yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-
 dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-
 yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(morfolin-4-yl)-propyloksy]-6-
 [(vinylkarbonyl)amino]-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-(4-hidroksy-
 fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-
 {[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-etoksy-kinolin, 4-{[3-
 klor-4-(3-fluor-benzyloksy)-fenyl]amino}-6-(5-{[2-metansulfonyl-
 etyl]amino]metyl}-furan-2-yl)kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-
 6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-metoksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-
 1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 fluorfenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-1-okso-2-buten-1-
 yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-
 fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-
 yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-
 morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-
 [2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-
 yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimetyl-6-
 okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-
 [(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-
 etoksy-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(tert-
 butyloksykarbonyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-
 [(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-
 yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-
 (tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amio]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 fluor-fenyl)amino]-6-(1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy)-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-

[(metoksymetyl)karbonyl]-piperidin-4-yl-oksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-7-hidroksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-[(dimetyl-amino)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-[(morfolin-4-yl)karbonylamino]-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-yl)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-acetylamino-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metansulfonylamino-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-aminokarbonylmetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-(N-[(tetrahydropyran-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)sulfonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(4-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(tert-butylloksykarbonyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metyl-piperazin-1-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-[(morfolin-4-yl)karbonylamino]-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-

yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-isopropyloksy-karbonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-(2-metoksy-acetyl)-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metyl-morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(S,S-(2-oksa-5-aza-bisyklo[2.2.1]hept-5-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-amino)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(3-metoksypropyl-amino)-karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, og cetuksimab eventuelt i form

av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

Spesielt foretrukket egner det seg innen rammen av foreliggende oppfinnelse hver EGFR-hemmer som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksi-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksi]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-3-fluorfenyl)amino]-6-((4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopentyloksi-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-(4-hydroksy-fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-etoksy-kinolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-etoksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yl-oksi}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-yl)karbonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-

kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-yl)karbonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-amino)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksi-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, og 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

Ifølge oppfinnelsen omfatter spesielt foretrukne EGFR-hemmere hver av de forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karbonyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-(N-[(morfolin-4-yl)karbonyl]-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, og 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

Under syreaddisjonssalter med farmakologisk tålbare salter som eventuelt er i stand til dannelsen av EGFR-hemmere blir eksempelvis salter valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrositrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluol-sulfonat, spesielt hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat.

Som dopaminantagonister egner seg herved fortrinnsvis forbindelser for anvendelse som er valgt fra gruppen bestående av bromkriptin, kabergolin, alfa-dihydroergokriptin, lisurid, pergolid, pramipeksol, roksindol, ropinirol, talipeksol, tergurid og viozan. En henvisning til de ovenfor angitte dopaminantagonistene omfatter innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt eksisterende farmakologiske anvendbare syreaddisjonssalter, og eventuelt deres hydrater. Under farmakologiske anvendbare syreaddisjonssalter som kan bli dannet fra de ovenfor angitte dopaminantagonistene, omfattes eksempelvis farmakologisk anvendbare salter som er valgt fra salter av saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, bernsteinsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre og maleinsyre.

Som H1-antihistamimetika egner seg herved anvendelse av fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av epinastin, cetirizin, azelastin, feksofenadin, levokabastin, loratadin, mizolastin, ketotifen, emedastin, dimetinden, klemastin, bamipin, seksklorfeniramin, feniramin, doksyamin, klorfenoksamin, dimenhydrinat, difenhydramin, prometazin, ebastin, desloratidin og meklozin. En henvisning til de ovenfor angitte H1-antihistamimetika omfattes innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse en henvisning til deres eventuelt eksisterende farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter.

Som PAF-antagonister egner det seg for anvendelse heri fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av 4-(2-klorfenyl)-9-metyl-2-[3(4-morfolinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, 6-(2-klorfenyl)-8,9-dihydro-1-metyl-8-[(4-morfolinyl)karbonyl]-4H,7H-syklo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Som MRP4-inhibitorer egner seg herved anvendelse av fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av N-acetyl-dinitrofenyl-cystein, cGMP, cholat, diklofenak, dehydroepiandrosteron 3-glukuronid, dehydroepiandrosteron-3-sulfat, dilazep, dinitrofenyl-S-glutation, estradiol-17-

glukuronid, estradiol 3,17-disulfat, estradiol 3-glukuronid, estradiol 3-sulfat, estron 3-sulfat, flurbiprofen, folat, N5-formyl-tetrahydrofolat, glykocholat, glykolitocholinsyresulfat, ibuprofen, indometacin, indoprofen, ketoprofen, litocholinsyresulfat, metotreksat, MK571 ((E)-3-[[[3-[2-(7-klor-2-kinoliny)etenyl]fenyl]-[3-dimetylamino)-3-oksopropyl]tio]metyl]tio]-propansyre), naftyl-D-glukuronid, nitrobenzylmerkaptopurinribosid, probenesid, PSC833, sildenafil, sulfinpyrazon, taurochenodeoksykholat, taurokholat, taurodeoksykholat, taurolitochololat, taurolitocholinsyresulfat, topotekan, trekinsin og zaprinast, dipyridamol, eventuelt i form av racemater, enantiomerer, diastereomerer derav, og farmakologisk godtagbare syreaddisjonssalter og hydrater derav.

Fortrinnsvis omfatter oppfinnelsen også anvendelse av MRP4-inhibitorer for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av luftveissykdommer inneholdende de oppfinneriske PDE4B-inhibitorer og MRP4-inhibitorer, idet MRP4-inhibitorer fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av N-acetyl-dinitrofenyl-cystein, dehydroepiandrosteron 3-sulfat, dilazep, dinitrofenyl-S-glutation, estradiol 3,17-disulfat, flurbiprofen, glykocholat, glykolitocholinsyresulfat, ibuprofen, indometacin, indoprofen, litocholinsyresulfat, MK571, PSC833, sildenafil, taurochenodeoksykholat, taurokholat, taurolitochololat, taurolitocholinsyresulfat, trekinsin og zaprinast, dipyridamol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og deres farmakologisk anvendbare syreaddisjonssalter og hydrater.

Ytterligere foretrukket vedrører oppfinnelsen anvendelse av MRP4-inhibitorer for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av luftveissykdommer inneholdende PDF4-inhibitorer og MRP4-inhibitorer ifølge oppfinnelsen, idet MRP4-inhibitoren er fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av dehydroepiandrosteron 3-sulfat, estradiol 3,17-disulfat, flurbiprofen, indometacin, indoprofen, MK571, taurokholat, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og deres farmakologiske anvendbare syreaddisjonssalter og hydrater. Separering av enantiomerer fra racematene kan bli gjennomført ifølge fremgangsmåter som er kjent innenfor teknikkens stand (f.eks. ved kromatografi på chirale faser, osv.).

Med syreaddisjonssalter med farmakologisk anvendbare syrer blir salter f.eks. valgt fra gruppen bestående av hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, hydrosulfater, hydrofosfater, hydrometansulfonater, hydronitrater, hydromaleater, hydroacetater, hydrobenzoater, hydrositrater, hydrofumarater, hydrotartrater, hydrooksalater, hydrosuksinater, hydrobenzoater og hydro-p-

toluensulfonater, fortrinnsvis hydroklorider, hydrobromider, hydrosulfater, hydrofosfater, hydrofumarater og hydrometansulfonater.

En ytterligere gjenstand ifølge oppfinnelsen er farmasøytiske sammensetninger som inneholder tre ganger kombinasjonen av de PDE4B-inhibitorene, av MRP4-inhibitorene og en ytterligere aktiv substans ifølge oppfinnelsen, som f.eks. inneholder et anticholinergikum, et steroid, en LTD4-antagonist eller et betamimetikum, samt fremstilling derav, og anvendelse derav, for behandling av luftveissykdommer.

Som iNOS-inhibitorer egner det seg heri fortrinnsvis anvendelse av forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av: S-(2-aminoetyl)isotiouninstoff, aminoguanidin, 2-aminometylpyridin, AMT, L-kanavanin, 2-iminopiperidin, S-isopropylisotiouninstoff, S-etylisotiouminstoff, S-metyltiositrulin, S-etyltiositrulin, L-NA (N^o-nitro-L-arginin), L-NAME (N^o-nitro-L-argininmetyler), L-NMMA (N^G-monometyl-L-arginin)-L-NIO (N^o-iminoetyl-L-omitin), L-NIL (N^o-iminoetyl-lysin), (S)-6-acetirntdearnino-2-amino-heksansyre (1*H*-tetrazol-5-yl)-amid (SC-51) (J. Med. Chem. 2002, 45, 1686-1689), 1400W, (S)-4-(2-acetimidoylamino-ethylsulfanyl)-2-amino-smørsyre (GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoksy-pyridin-2-yl)-etyl]-3*H*-imidazol[4,5-*b*]pyridin (BYK191023) (Mol. Pharmacol. 2006, 69, 328-337), 2-((*R*)-3-amino-1-fenyl-propoksy)-4-klor-5-fluorbenzonitril (WO 01/62704), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-6-trifluormetyl-nikotinonitril (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-4-klor-benzonitril (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-4-yl-butylsulfanyl)-5-klor-benzonitril (WO 2004/041794), (2*S*,4*R*)-2-amino-4-(2-klor-5-trifluormetyl-fenylsulfanyl)-4-tiazol-5-yl-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-klor-nikotinonitril (WO 2004/041794), 4-((*S*)-3-amino-4-hydroksy-1-fenyl-butylsulfanyl)-6-metoksy-nikotinonitril (WO 02/090332), substituert 3-fenyl-3,4-dihydro-1-isokinolinamin som f.eks. AR-C102222 (J. Med. Chem. 2003, 46, 913-916), (1*S*, 5*S*, 6*R*)-7-klor-5-metyl-2-aza-bisyklo[4,1,0]hept-2-en-3-ylamin (ONO-1 714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667), (4*R*,5*R*)-5-etyl-4-metyl-tiazolidin-2-ylidenamin (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101), (4*R*,5*R*)-5-etyl-4-metyl-selenazolidin-2-ylidenamin (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahydrobiopterin (Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-klor-fenyl)-*N*-(1-{2-okso-2-[4-(6-trifluormetyl-pyrimidin-4-yloksy)-piperidin-1-yl]-etylkarbamoyl}-2-pyridin-2-yl-etyl)-akrylamid (FR2604330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluor-fenyl)-6-[2-(4-imidazol-1-ylmetyl-

fenoksy)-etoksy]-2-fenyl-pyridin (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57), 3-{[(benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl)-karbamoyl]-metyl}-4-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karbonyremetylester (BBS-1) (Drugs Futur 2004, 29, 45-52), (R)-1-(2-imidazol-1-yl-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-karbonyre (2-benzo[1,3]diokso-5-yl-etyl)-amid (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52) og deres farmasøytiske salter, promedikamenter eller solvater.

Som iNOS-inhibitorer innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse kan videre tilsettes antisens-oligonukleotider, spesielt slik antisens-oligonukleotider som binder iNOS-kodende nukleinsyrer. F.eks. blir det i WO 01/52902 beskrevet antisens-oligonukleotider, spesielt antisens-oligonukleotider som binder iNOS-kodende nukleotider, for modellering av ekspresjonen av iNOS. Slike iNOS-antisens-oligonukleotider som spesielt er beskrevet i WO 01/52902 kan også bli kombinert på grunn av deres lignende virkning som iNOS-inhibitoren med PDE4-inhibitorene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Som SYK-inhibitorer egner det seg heri fortrinnsvis anvendelse av forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av:

2-[(2-aminoetyl)-amino]-4-[(3-bromfenyl)amino]-5-pyrimidinkarboksamid;
 2-{[7-(3,4-dimetoksyfenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl]amino}-3-pyridinkarboksamid;
 6-[[5-fluor-2-(3,4,5-trimetoksyfenyl)amino]-4-pyrimidinyl]amino]-2,2-dimetyl-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oksazin-3-(4H)-on;
 N-[3-brom-7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin-7-(4-metoksyfenyl)-N-metyl-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(2-tienyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-etandiamin;
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-2-(trifluormetyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-3-fenyl-1,8-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-(7-fenyl-1,6-naftyridin-5-yl)-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3-klorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[3-trifluormetoksy]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-klorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4'-metyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[4-(4-morfolinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-bromfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-metylfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(metyltio)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(1-metyletyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-metyl-1,6-naftyridin-5-amin;
 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N,N-dimetyl-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-butandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,5-pentandiamin;
 3-[[7-(4-(dimetylamino)fenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-1-propanol;
 4-[5-(4-aminobutoksy)-1,6-naftyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-benzenamin;
 4-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-1-butanol;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N-metyl-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N'-metyl-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N,N'-metyl-1,3-propandiamin;
 1-amino-3-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 N-[7-[4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-2,2-dimetyl-1,3-propandiamin;
 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[(2-aminofenyl)metyl]-7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[7-[6-(dimetylamino)[1,1'-bifenyl]-3-yl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[3-klor-4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)-3-metoksyfenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(4-(dietylamino)fenyl)-3-metyl-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-etanamin;
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin;
 N,N'-bis(3-aminopropyl)-7-(4-metoksyfenyl)-2,5-diamin;
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-2-(fenylmetoksy)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin;
 N5-(3-aminopropyl)-7-(4-metoksyfenyl)-N2-(fenylmetyl)-2,5-diamin;
 N-[7-(2-naftalenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(2'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3,4-dimetylfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 1-amino-3-[[7-(2-naftalenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;

1-amino-3-[[7-(2'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(4'-metoksy[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 1-amino-3-[[7-(4-bromfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 N-[7-(4'-metoksy[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-2,2-dimetyl-1,3-propandiamin;
 1-[[7-[4-dimetylaminofenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol;
 2-[[2-[[7-[4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]etyl]tio]-etanol;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-(3-metyl-risoksazolyl)-1,6-naftyridin-5-amin;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-4-pyrimidinyl-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[7-[4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-sykloheksandiamin;
 N,N-dimetyl-5-[5-(1-piperaziny)-1,6-naftyridin-7-yl]-benzamin;
 4-[5-(2-metoksyetoksy)-1,6-naftyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-benzenamin;
 1-[7-{4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl}-4-piperidinol;
 1-[7-{4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl}-pyrrolidinol;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-(2-furanylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-[3-1H-imidazol-1-yl]propyl]-1,6-naftyridin-5-amin;
 1-[7-[4-dimetylaminofenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-4-piperidinkarboksamid;
 1-[3-[[7-[4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]propyl]-2-pyrrolidinon;
 N-[3'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naftyridin-7-yl][1,1'-bifenyl]-3-yl]-acetamid;
 N-[7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[4'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naftyridin-7-yl][1,1'-bifenyl]-3-yl]-acetamid;
 N-[7-[4-(1,3-benzodioksol-5-yl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(2-tienyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(3-pyridinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(1,3-benzodioksol-5-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(6-metoksy-2-naftalenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-(4-pyridinylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin;
 3-[[7-[4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]metylamin]-propannitril;
 7-[4-(dimetylaminofenyl)-N-(1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl)-1,6-naftyridin-5-amin;
 N-[7-[4-(dimetylaminofenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-sykloheksandiamin,

(1R,2S)-rel-;

N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-benzendiimetanamin;

N-[7-[4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-butandiamin;

N-[7-[3',5'-bis(trifluormetyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]-1,6-naftyridin-5-yl]-3-propandiamin;

N-[7-(3'-metoksy[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-(3'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

4-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-1-butanol;

N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidin)-1,6-naftyridin-5-amin;

N-[7-[3-brom-4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[3-(trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[4-(trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[3-boromo-4-metoksyfenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[4-[[3-(dimetylamino)propyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

N-[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

N-[7-[4-(dimetylamino-3-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

N-[7-[4-(4-morfolinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

N-[7-[3-brom-4-(4-morfolinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;

4-[[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-sykloheksanol;

N-[7-[3-brom-4-(4-morfolinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N,N-dimetyl-4-[5-(4-metyl-1-piperazinyl)-1,6-naftyridin-7-yl]-benzamin;

4-[[7-[4-[[3-(dimetylamino)propyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-sykloheksanol;

N-[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-butandiamin;

[3-[[5-[(3-aminopropyl)amino]-7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-2-yl]amino]propyl]-karbaminsyre-1,1-dimetylester.

Administreringsformer

Egnede anvendelsesformer utgjør eksempelvis tabletter, kapsler, løsninger,

safter, emulsjoner eller inhalasjonspulvere eller –aerosoler. Heri skal andelen av de/den farmasøytiske virksomme forbindelsen(ene) foreligge i området på 0,1-90 vekt%, fortrinnsvis 0,5-50 vekt% av totalsammensetningen, dvs. i mengder som er tilstrekkelig for å oppnå det nedenfor angitte doseringsområdet.

Den orale administreringen kan foregå i form av en tablett, som pulver, som pulver i en kapsel (f.eks. hard gelatinkapsel), som løsning eller suspensjon. I tilfelle av en inhalerende tilførsel kan virkestoffkombinasjonen omfatte pulver, som vandig eller vandig-etanolisk løsning, eller ved hjelp av en drivgassformulering.

Følgelig er farmasøytiske formuleringer foretrukket som er kjennetegnet gjennom innholdet av én eller flere forbindelser med formel 1 ifølge de ovenfor angitte foretrukne utførelsesformene.

Det er spesielt foretrukket når forbindelsen med formel 1 blir administrert oralt, spesielt foretrukket er det når administreringen foregår én eller to ganger daglig. Gjeldende tabletter kan eksempelvis oppnås ved blanding av virkestoffet med kjente hjelpestoffer, eksempelvis inerte fortynningsmidler, som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller melkesukker, sprengmidler, som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler som stivelse eller gelatin, smøremidler, som magnesiumstearat eller talk, og/eller midler for oppnåelse av depoteffekt, som karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat eller polyvinylacetat.

Tablettene kan også bestå av flere sjikt.

Videre kan drasjeer fremstilles gjennom belegging av analogt den tablettfremstilte kjernen med midler anvendt for drasjebelegging, eksempelvis kollidon eller shellak, gummi arabicum, talk, titandioksid eller sukker. For å oppnå en depoteffekt, eller inkompatibilitet, kan kjernen også bestå av flere sjikt. Følgelig kan også drasjeskallet for oppnåelse av en depoteffekt bestå av flere sjikt, idet de ovenfor angitte hjelpestoffer for tablettene kan bli anvendt.

Safter av virkestoffene ifølge oppfinnelsen, henholdsvis virkestoffkombinasjonen, kan i tillegg enda inneholde et søtningsmiddel, så som sakkarin, syklamat, glyserin eller sukker som et smaksforbedrende middel, f.eks. aromastoffer, som vanilje eller appelsinekstrakt. De kan dessuten også inneholde suspenderingshjelpestoffer eller fortykningsmidler, som natriumkarboksymetylcellulose, nettverksmiddel, eksempelvis kondensasjonsprodukter av fettalkoholer med etylenoksid, eller beskyttelsesestoffer, som p-hydroksybenzoat.

Kapselen inneholdende ett eller flere virkestoffer henholdsvis virkestoffkombinasjoner kan eksempelvis bli fremstilt ved at man blander

virkestoffene med inerte bærere, som melkesukker eller sorbitt, og innkapsler i gelatinkapsler.

Egnede stikkpiller kan eksempelvis bli fremstilt ved blanding med egnede bæremidler, som meutralfett eller polyetylenglykol, henholdsvis derivater derav. Som hjelpestoffer nevnes eksempelvis vann, farmasøytisk ufarlige for organiske løsningsmidler, som parafin (f.eks. jordoljefraksjoner), oljer med planteopphav (f.eks. jordnøtt- eller sesamolje), mono- eller polyfunksjonelle alkoholer (f.eks. etanol eller glyserin), bærestoffer som f.eks. naturlige benmel (f.eks. kaolin, tonderden, talkum, kritt) syntetisk steinmel (f.eks. høydispers kiselsyre og silikat), sukker (f.eks. rør-, melke- og druesukker), emulgeringsmiddel (f.eks. lignin, sulfdablaugen, metylcellulose, stivelse og polyvinylpyrrolidon), og glidemiddel (f.eks. magnesiumstearat, talkum, stearinsyre og natriumlaurylsulfat).

I tilfelle av oral anvendelse kan tablettene selvfølgelig, bortsett fra de nevnte bærestoffene, også inneholde tilsetningsstoffer, som f.eks. natriumsitrat, kalsiumkarbonat og dikalsiumfosfat, sammen med forskjellige tilleggsstoffer som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse, gelatin og lignende. Videre kan glidemiddel som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum anvendes for tabletteddannelse. I tilfelle av vandig suspensjon kan virkestoffene bortsett fra ovennevnte hjelpestoffer bli omsatt med forskjellige smaksforbedrende midler eller fargestoffer.

Likeledes er det foretrukket, når forbindelsen med formel 1 blir administrert inhalerende, spesielt foretrukket er det når administreringen foregår én eller to ganger daglig. Dermed må forbindelsene med formel 1 bli fremstilt i inhalerbare administreringsformer. Som inhalerbare administreringsformer kommer inhaleringspulver, drivgassinnholdende doseringsaerosoler, eller drivgassfrie inhaleringsløsninger i betraktning, som eventuelt foreligger i blanding med brukelige fysiologiske tålbare hjelpestoffer.

Innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse omfattes i begrepet drivgassfrie inhaleringsløsninger også konsentrat eller sterile, bruksferdige inhaleringsløsninger. De innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse anvendbare administreringsformer vil bli beskrevet i detalj i nedenforfølgende del av beskrivelsen.

Inhalasjonspulver

Oppnås forbindelsene med formel 1 i blanding med fysiologisk tålbare hjelpestoffer, kan de følgende fysiologisk tålbare hjelpestoffene anvendes for fremstilling av inhaleringspulverne ifølge oppfinnelsen: monosakkarider (f.eks.

glukose eller arabinose), disakkarider (f.eks. laktose, sakkarose, maltose), oligo- og polysakkarider (f.eks. dekstraner), polyalkoholer (f.eks. sorbitt, manitt, xylitt), salter (f.eks. natriumklorid, kalsiumkarbonat), eller blandinger av disse hjelpestoffene. Fortrinnsvis er det egnet å anvende mono- eller disakkarider, idet anvendelse av laktose eller glukose, spesielt, men ikke utelukkende, i form av deres hydrater. Spesielt foretrukket i lys av oppfinnelsen er laktose, mer foretrukket er laktosemonohydrat anvendt som hjelpestoff. Fremgangsmåte for fremstilling av inhaleringspulverne ifølge oppfinnelsen ved maling og mikronisering, samt ved påfølgende blanding av bestanddelene, er kjent innen teknikkens stand.

Drivgassholdige inhaleringsaerosoler

Anvendelse av tilsetningsmulige drivgassholdige inhaleringsaerosoler innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, kan forbindelsene ifølge formel 1 bli løst i drivgass eller i dispergert form. De for fremstilling av anvendbare drivgasser i inhalasjonsaerosolen er kjent innenfor teknikkens stand. Egnede drivgasser er valgt fra gruppen bestående av hydrogenkarboner som n-propan, n-butan eller isobutan og halogenhydrokarboner, og som fortrinnsvis fluorerte derivater av metaner, etaner, propaner, butaner, syklopropaner eller syklobutaner. De ovenfor angitte drivgassene kan følgelig anvendes alene eller i blandinger derav. Spesielt foretrukne drivgasser er fluorerte alkanderivater valgt fra TG134a (1,1,1,2-tetrafluoretan), TG227 (1,1,1,2,3,3-heptafluorpropan) og blandinger derav. Anvendelse innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse av drivgassholdige inhaleringsaerosoler kan videre inneholde ytterligere bestanddeler som koopløsningsmidler, stabilisatorer, overflateaktive midler (surfaktanter), antioksidanter, smøremidler, samt middel for innstilling av pH-verdier. Alle disse bestanddelene er kjent innenfor teknikkens stand.

Drivgassfrie inhaleringsløsninger

Anvendelsen ifølge foreliggende oppfinnelse av forbindelser med formel 1 foregår fortrinnsvis for fremstilling av drivgassfrie inhaleringsløsninger og inhaleringssuspensjoner. Som løsningsmiddel anvendes her vandige eller alkoholholdige, fortrinnsvis etanoliske løsninger i betraktning. Løsningsmidlet kan utelukkende være vann eller kan være en blanding av vann og etanol. Løsningene eller suspensjonene blir innstilt med egnede syrer til en pH-verdi fra 2-7, fortrinnsvis fra 2-5. For innstilling av denne pH-verdien kan syrer bli valgt fra uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på spesielt egnede uorganiske syrer utgjør saltsyre, bromhydrogensyre, salpetersyre, svovelsyre og/eller

fosforsyre. Eksempler på spesielt egnede organiske syrer er: askorbinsyre, sitronsyre, eplesyre, vinsyre, maleinsyre, bernsteinsyre, fumarsyre, eddiksyre, maursyre og/eller propionsyre og andre. Foretrukne uorganiske syrer er saltsyre, svovelsyre. Det kan også anvendes syrer som med ett av virkestoffene danner et syreaddisjonssalt. Under organiske syrer er askorbinsyre, fumarsyre og sitronsyre foretrukket. Likeledes kan det også anvendes blandinger av de nevnte syrene, spesielt i tilfelle av syrer som ved siden av deres forurningsegenskaper også innehar andre egenskaper, f.eks. som smaksstoffer, antioksidanter eller kompleksdannere, som eksempelvis sitronsyre eller askorbinsyre. Ifølge oppfinnelsen er saltsyre for innstilling av pH-verdien spesielt egnet.

Ved anvendelse innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse av drivgassfrie inhaleringsløsninger kan det tilsettes koopløsningsmidler og/eller ytterligere hjelpestoffer. Foretrukne koopløsningsmidler er slike som inneholder hydroksylgrupper eller andre polare grupper, eksempelvis alkoholer, spesielt isopropylalkohol, glykoler – spesielt propylenglykol, polyetylglykol, polypropylenglykol, glykoleter, glyserol, polyoksyetylenalkoholer og polyoksyetylenfettsyreester.

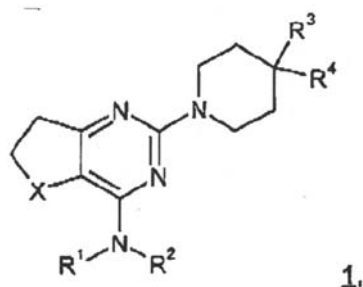
Under hjelpe- og tilsetningsstoffer forstås det i denne sammenhengen hvert farmakologisk tålbart stoff, som ikke er et virkestoff, men som sammen med det (de) virkestoffet(ene) kan bli formulert i det farmakologisk egnede løsningsmidlet, for å forbedre de kvalitative egenskapene av virkestoffformuleringen. Fortrinnsvis inneholder disse stoffene ingen eller i sammenheng med den aktuelle terapien ingen nevneverdige eller i det minste ingen uønsket farmakologisk virkning. Hjelpe- og tilsetningsstoffer omfatter f.eks. overflateaktive stoffer, som f.eks. soyalecitin, oljesyre, sorbitanester, som polysorbat, polyvinylpyrrolidon vanlige stabilisatorer, kompleksdanner, antioksidanter og/eller konserveringsstoffer som sikrer eller forlenger anvendelsesvarigheten av den ferdige legemiddelformuleringen, smaksstoffer, vitaminer og/eller andre tilsetningsstoffer som er kjent innenfor teknikkens stand. Som tilsetningsstoffer omfattes også farmakologisk tålbare salter som eksempelvis natriumklorid som isotonantien. Foretrukne hjelpestoffer omfatter antioksidanter, som eksempelvis askorbinsyre, dersom det ikke med én gang blir anvendt for innstilling av pH-verdien, vitamin A, vitamin E, tokoferol og lignende vitaminer og provitaminer som forekommer i den menneskelige organismen. Konserveringsstoffer kan bli tilsatt for å beskytte formuleringen for kontaminasjon med sporer. Som konserveringsstoffer egner det seg de innenfor teknikkens stand kjente, spesielt cetylpyridiniumklorid, benzalkoniumklorid eller

benzosyre henholdsvis benzoat, som natriumbenzoat, i konsentrasjoner som kjent innenfor teknikkens stand.

For de ovenfor angitte behandlingsformene blir det tilveiebrakt bruksferdige pakker av et medikament for behandling av luftveissykdommer, innbefattende en vedlagt beskrivelse, som eksempelvis inneholder ordene luftveissykdommer, COPD eller astma, dihydrotienopyrimidin og én eller flere kombinasjonspartnere valgt fra den ovenfor angitte gruppen.

Patentkrav

1. Forbindelser med formel 1



hvor X er SO eller SO₂,

R¹ er H, C₁₋₆-alkyl,

R₂ er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₁₀-alkyl og C₂₋₆-alkenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra halogen og C₁₋₃-fluoralkyl, eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, -het, heteroaryl, en mono- eller bisyklisk -C₃₋₁₀-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

hvor

Het er en tre- til elleveleddet, mono- eller bisyklisk, mettet eller delvis mettet, eventuelt annelert, eller eventuelt brodannet heterosyklus, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvor

Heteroaryl er en fem- til tileddet, mono- eller bisyklisk, eventuelt annelert heteroaryl, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvori

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

hvor R^{2.1} er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-haloalkyl, mono- eller bisyklisk, -C₁₋₃-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl, C₁₋₆-alkylen, heteroaryl-C₁₋₆-alkylen-, het-C₁₋₆-alkylen-, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen-, en mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-aryl, heteroaryl og en -het, dersom eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, O-(C₁₋₃-alkyl), halogen, C₁₋₆-alkyl og C₆₋₁₀-aryl,

hvor R^{2.2} og R^{2.3} uavhengig av hverandre angir H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, mono- eller bisykliske C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-

alkylen, heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, mono- eller bisyklisk C_{6-10} -aryl, het, heteroaryl, $CO-NH_2$, $CO-NHCH_3$, $-CO-N(CH_3)_2$, $SO_2-(C_1-C_2-alkyl)$, $CO-R^{2.1}$ og $COOR^{2.1}$, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, C_{1-6} -alkyl, C_{6-10} -aryl og $COOR^{2.1}$,
eller

R^2 angir en mono- eller polysyklisk C_{3-10} -sykloalkyl, som eventuelt kan være brodannet én eller flere ganger via C_{1-3} -alkylgruppen, og som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C_{1-6} -alkanol, C_{1-3} -fluoralkyl, C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$, $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $-SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, het, $-NH-CO-O-(C_{1-6}-alkyl)$, $-NH-CO-(C_{1-6}-alkyl)$, $NH-CO-O-(C_{6-10}-aryl)$, $-NH-CO-(C_{6-10}-aryl)$, $NH-CO-O-heteroaryl$, $-MH-CO-heteroaryl$, $-NH-CO-O-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, $-NH-CO-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{1-6}-alkyl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{6-10}-aryl)$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-heteroaryl$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-heteroaryl$, $N-(C_{1-3}-alkyl)-CO-O-((C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl))$, $-N(C_{1-3}-alkyl)-CO-(C_{1-3}-alkylen)-(C_{6-10}-aryl)$, $C_{6-10}-aryl$, $C_{1-6}-alkyl$, $C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylen$, heteroaryl- $C_{1-6}-alkylen$, mono- eller bisyklisk C_{3-10} -sykloalkyl og $NR^{2.2}R^{2.3}$, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $C_{1-6}-alkyl$, $C_{6-10}-aryl$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$,
eller

R_2 er en mono- eller polysyklisk C_{6-10} -aryl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $NR^{2.2}R^{2.3}$, $CH_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{3-10} -sykloalkyl, het, $C_{1-6}-alkyl$, C_{1-3} -fluoralkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylen$, het- $C_{1-6}-alkylen$, heteroaryl- $C_{1-6}-alkylen$, $C_{6-10}-aryl$, SO_2-CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$ og $SO_2-NR^{2.2}R^{2.3}$, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $C_{1-6}-alkyl$, $C_{6-10}-aryl$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$,
eller

R_2 er en rest valgt fra gruppen bestående av het eller heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, CF_3 , CHF_2 og CH_2F , eller med én eller flere rester valgt fra gruppen $OR^{2.1}$, $C_{1-3}-alkylen-OR^{2.1}$, $SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, $C_{1-6}-alkanol$, mono- eller bisyklisk C_{3-10} -sykloalkyl, $C_{6-10}-aryl$, $C_{1-6}-alkyl$, $C_{6-10}-aryl-C_{1-6}-alkylen$, heteroaryl- $C_{1-8}-alkylen$, het, heteroaryl, $C_{1-3}-alkylen-OR^{2.1}$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, okso, halogen, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $C_{1-6}-alkyl$, $C_{6-10}-aryl$ og $NR^{2.2}R^{2.3}$,

eller hvor

NR¹R² sammen angir en heterosyklisk C₄₋₇-ring, som eventuelt kan bli brodannet, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR¹, okso, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂NR^{2.2}COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}-SO₂NR^{2.3}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

og hvor

R³ er en C₆₋₁₀-aryl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stilling, med én, to eller tre rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂R^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-NH-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-het, -CO-N-(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-het, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₂-alkylen, het-C₁₋₂-alkylen, -Het, -CO-Het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen og heteroaryl, idet disse restene eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl, eller hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), C₆₋₁₀-aryl, het, C₃₋₇-sykloalkyl og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₄-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),

og idet

R³ er -O-R^{3.1},

idet R^{3.1} er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl, -C₆₋₁₀-aryl, -C₁₋₃-alkylen-C₆₋₁₀-aryl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl), -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(C₁₋₃-alkyl)-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N-(C₁₋₃-alkyl)-het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, COOH, COO-(C₁₋₄-alkyl), -O-C₁₋₃-alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)₂, CO-

$\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, $\text{NR}^{2.2}\text{CO}-\text{R}^{2.1}$, C_{6-10} -aryl, C_{6-10} -aryl- C_{1-2} -alkylen, het- C_{1-2} -alkylen, -CO-het, het, -CO- C_{3-7} -sykloalkyl, -CO-N(C_{1-3} -alkyl)- C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, heteroaryl- C_{1-2} -alkylen og heteroaryl, som igjen eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CH_2 , og hvori

R⁴ er H, CN, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , F, metyl, etyl, -O-(C_{1-3} -alkyl), - C_{1-3} -alkylen-OH, -COO(C_{1-3} -alkyl), -CO-het, -(C_{1-2} -alkylen)-NH-SO₂-(C_{1-2} -alkyl), -(C_{1-2} -alkylen)-N(C_{1-3} -alkyl)-SO₂-(C_{1-2} -alkyl), -(C_{1-2} -alkylen)-O-(C_{1-2} -alkylen)- C_{6-10} -aryl, - C_{1-3} -alkylen-O- C_{1-3} -alkyl, -(C_{1-2} -alkylen)-N(C_{1-3} -alkyl)-CO-(C_{1-2} -alkyl), -NH-CO-(C_{1-3} -alkylen)-O-(C_{1-3} -alkyl), - C_{1-3} -alkylen-NH-CO-(C_{1-3} -alkyl), - C_{1-3} -alkylen-NH-CO-(C_{1-3} -alkylen)-N(C_{1-3} -alkyl)₂, -O-(C_{1-2} -alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), - C_{1-3} -alkylen-NH-CO-(C_{1-3} -alkylen)-O-(C_{1-3} -alkyl), -CO(C₆₋₁₀-aryl), -(C_{1-2} -alkylen)-N(C_{1-3} -alkyl)-CO-(C_{1-2} -alkylen)-O-(C_{1-3} -alkyl), idet aryl i overnevnte rester videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -O-syklopropyl, -OH og CF_3 , eller hvor

R³ og **R⁴** sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosykel, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, C_{1-6} -alkyl, -O- $\text{R}^{2.1}$, -COOR^{2.1}, SO- $\text{R}^{2.1}$, SO₂- $\text{R}^{2.1}$, - C_{1-3} -alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, C_{6-10} -aryl, C_{3-7} -sykloalkyl, het og heteroaryl, samt farmakologisk tålbare salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater og solvater derav.

2. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 1, hvor

X er SO eller SO₂,

R¹ er H

R² er H eller C_{1-10} -alkyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra halogen og C_{1-3} -fluoralkyl, eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO- $\text{R}^{2.1}$, SO₂- $\text{R}^{2.1}$, fenyl, het, heteroaryl, en monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, CH_2 -NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, som videre igjen eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, okso, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH_2 -NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, idet

het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosykel eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer valgt uavhengig av hverandre blant gruppen bestående av N, S eller O, og hvori

heteroaryl er en fem- til seksleddet monosyklisk, aromatisk heteroaryl, eller en syv- til elleveleddet bisyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvor

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, hvor $R^{2.1}$ er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkanol, C_{1-3} -haloalkyl, monosyklisk C_{3-7} , sykloalkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, het- C_{1-6} -alkylen, - C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylen, fenyl, heteroaryl, og en het, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C_{1-6} -alkyl, -O-(C_{1-3} -alkyl) og fenyl, idet $R^{2.2}$ og $R^{2.3}$ uavhengig av hverandre er H, eller er en rest valgt fra gruppen bestående av C_{1-6} -alkyl, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, fenyl- C_{1-3} -alkylen, heteroaryl- C_{1-3} -alkylen, fenyl, het, heteroaryl, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(C_{1-2} -alkyl), CO- $R^{2.1}$ og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C_{1-6} -alkyl, fenyl og COOR^{2.1}, eller

R² angir en monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C_{1-6} -alkanol, C_{1-3} -fluoralkyl, OR^{2.1}, C_{1-3} -alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -het, -NH-CO-O-(fenyl), fenyl, C_{1-6} -alkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, -heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C_{1-6} -alkyl, fenyl og -NR^{2.2}R^{2.3}, eller

R² er en fenyl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -heterosyklus. C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, -het- C_{1-6} -alkylen, -heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂CH₂F, C_{1-6} -alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3}, eller

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, -het, -heteroaryl, og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},
og hvor

NR¹R² er sammen med en heterosyklisk C₄₋₇-ring som eventuelt kan være brodannet, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, okso, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}COO-R^{2.1}, CH₂NR^{2.2}CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}SO₂NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂NR^{2.2}CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
og hvor

R³ er en naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller meta-stilling, med én eller to rester uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-NH-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen))-het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₅-alkylen)-het, -NR^{2.2}CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -het-C₁₋₂-alkylen, -het, -CO-het, -CO-N(CH₃)-het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen og heteroaryl, idet denne resten eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl,
eller hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, het, C₃₋₇-sykloalkyl og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),
og hvor

R³ er -O-R^{3.1},

idet **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para og meta-stillingen, med 1, 2 eller 3 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydrokso, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl)-CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₆-alkylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(C₁₋₄-alkyl), -O-C₁₋₃-alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, het-C₁₋₂-alkylen, -CO-het, het-CO-C₃₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃, og hvor

R⁴ er H, CN, CH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, -C₁₋₃-alkylen-OH, -COO(C₁₋₃-alkyl), -CO-het, -(C₁₋₂-alkylen)-NH-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl, -C₁₋₃-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, -(C₁₋₂-alkylen)(N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkyl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-N-(C₁₋₃-alkyl)₂, -O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl-C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -CO-fenyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), idet fenyl i overnevnte rest eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, og hvor

R³ og **R⁴** sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosykel, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, C₁₋₆-alkyl, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, fenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, het og heteroaryl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

3. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1 eller 2, hvor

X er SO,

R¹ er H,

R² er H eller C₁₋₆-alkyl, som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra F, Cl, CF₃, CHF₂ eller CH₂F, eller som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂R^{2.1}, fenyl, het, heteroaryl, en monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3} som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

hvor

Het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

Heteroaryl er en fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

og hvor

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, hvor R^{2.1} er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, -het-C₁₋₂-alkylen, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, heteroaryl og en het, som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl og fenyl, idet R^{2.2} og R^{2.3} uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, monosyklisk C₃₋₇, sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, heteroaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, -het, -heteroaryl, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og COOR^{2.1}, eller

R² er en monosyklisk C₂₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₂-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -het, -NH-CO-O-(fenyl), metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3}, eller

R² er en fenyl, som eventuelt kan være substituert med OH, SH, F, Cl eller Br, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, -het, metyl, etyl, propyl, isopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenyl-C₁₋₂-alkylen, het-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂-CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, heteroaryl-C₁₋₂-alkylen, -het, -heteroaryl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

og hvor

R³ er en naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én eller to rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃, SO₂-CH₃, SO-CH₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-NH-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het-CO-N(CH₃)-(metylen)-het, -CO-N(CH₃)-(etylen)-het, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-hetaryl, -CO-N(syklopropyl)-het, CO-NH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, -CO-NH-(metylen)-het, -CO-NH-(etylen)-het, -NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, -NH-CO-propyl, NCH₃-CO-propyl, -NH-CO-isopropyl, NCH₃-CO-isopropyl, fenyl, fenyl-metylen, fenyl-etylen, het-metylen, het-etylen, -het, -CO-het, -CO-N(CH₃)-het, CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-metylen, C₃₋₇-sykloalkyl-etylen, heteroaryl-metylen, heteroaryl-etylen, -heteroaryl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) og -N(CH₃)₂, idet denne resten eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -CF₂, CHF₂, CH₂F, okso, metyl og fenyl,

eller hvor

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av en het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₂)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂. Het og heteroaryl som videre eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

eller hvor

R³ er -O-R^{3.1},

hvor **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₃-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, heteroaryl, og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(syklopropyl)-het, -CO-N(C₅₋₇sykloalkyl)-het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -propylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -propylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃, -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-NH₂, -etylen-NHCH₃, -etylen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, -O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, O-butyl, O-isobutyl, -SO-CH₃, SO-etyl, -SO-propyl, -SO-isopropyl, SO₂-metyl, -SO₂-etyl, SO₂-propyl, SO₂-isopropyl, COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-M(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metyl, -NCH₃.CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, het-metylen-, het-etylen-, -CO-het, het, -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₅₋₇sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl-metylen, C₅₋₇-sykloalkyl-etylen, syklopropyl-metylen, syklopropyl-etylen, heteroaryl-metylen, heteroaryl-etylen og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

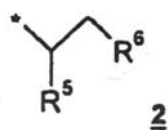
og hvor

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl), -COO(isopropyl), -CO-het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metylen), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-(metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-metyl-etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl)-(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl)-(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl, idet fenyl i ovenfor angitte rester eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, eller hvor

R³ og **R⁴** danner sammen en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt blant N, O og S, og som kan eventuelt være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), So-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenyl, C₅₋₇-sykloalkyl, het og heteroaryl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater.

4. Forbindelser med formel 1 ifølge kravene 1-3, hvor

R² er en rest med formel 2



og

hvor **R⁶** er OH eller NH₂, og

hvor **R⁵** er en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, en fem- til seksleddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer fra gruppen S, O og N og fenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Br, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

5. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, hvor

R² er en monosyklisk tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet sykloalkylring, som eventuelt kan være substituert i spiroposisjonen med en rest valgt fra gruppen bestående av -CH₂-OR^{2.1}, forgrenet eller uforgrenet C₂₋₆-alkylen-OR^{2.1}, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F og C₂₋₄-fluoralkyl, idet

R^{2.1} er valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl,

samt farmasøytisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

6. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1, 2 eller 3, hvor

R² er syklopropyl, som eventuelt er substituert med en ytterligere rest valgt fra gruppen bestående av -NH₂, CH₂-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -NH-CO-(tert-butyl), -NH-CO-O-(tert-butyl), -N(CH₃)-CO-(tert-butyl), -N(CH₃)-CO-O-(tert-butyl), -CF₃, -CHF₂, CH₂F, F, Cl og Br, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

7. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, idet

R² er en fenyl, som eventuelt kan være substituert i én eller i begge metaposisjonene, med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, F, Cl, Br, OH, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NH(CH₃) og N(CH₃)₂, idet R^{2.1} kan være H, metyl eller etyl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

8. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, idet R^2 er en rest valgt fra gruppen bestående av monosyklisk, mettet, tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet heterosyklus med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen fluor, klor, brom, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH og okso, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen $OR^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $OR^{2.1}$, $SR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, $COR^{2.1}$, C_{1-6} -alkanol, C_{3-10} -sykloalkyl, fenyl, C_{1-6} -alkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, C_{6-10} -heteroaryl- C_{1-6} -alkylen, C_{5-10} -heterosyklus, C_{5-10} -heteroaryl og $NR^{2.2}R^{2.3}$, som eventuelt videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $OR^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, fenyl og $NR^{2.2}R^{2.3}$, idet $R^{2.1}$, $R^{2.2}$ og $R^{2.3}$ er definert som i krav 1, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.
9. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 8, idet R^2 er en rest valgt fra gruppen bestående av en monosyklisk, mettet seksleddet heterosyklus med et heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, okso, NH_2 , $NHCH_3$ og $N(CH_3)_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, metoksy og etoksy, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.
10. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 8 eller 9, idet R^2 er en rest valgt fra gruppen bestående av piperidin eller tetrahydropyran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, okso, metyl og metoksy, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.
11. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, idet R^3 er naftalin eller fenyl, som eventuelt kan være substituert med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-OCH_3$, OCH_2CH_3 , $SO_2-CH_2CH_3$, $COOCH_3$ og $CO-O-CH_2-CH_2$, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.
12. Forbindelse med formel 1 ifølge et av kravene 1 eller 2, idet R^3 er en rest valgt fra gruppen bestående av het og heteroaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl,

isobutyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, het og heteroaryl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl og O-metyl, O-etyl, O-propyl og O-isopropyl, og hvori

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, hvori

Het er en tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, annellert, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvor

Heteroaryl er en fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, eller en syv- til elleveleddet, bisyklisk, annellert, aromatisk heteroaryl, og som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående N, S eller O, og hvori

Sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

13. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 12, idet

R³ er en rest valgt fra en bisyklisk, syv- til elleveleddet, mettet eller delvis mettet heterosyklus, eller en bisyklisk, syv- til elleveleddet heteroaryl, som er valgt fra gruppen bestående av indol, dihydroindol, kinazolin, dihydrokinazolin, tetrahydrokinazolin, benzoisoksazol, dihydrobenzoisoksazol, benzooksazin, dihydrobenzooksazin, benzotiazol, dihydrobenzotiazol, triazolopyridin, dihydrotriazolpyridin, benzofuran, dihydrobenzofuran, isobenzofuran og dihydroisobenzofuran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br,

CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-metyl, COO-etyl og O-metyl, O-etyl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

14. Forbindelse med formel 1 ifølge krav 12, idet R³ er en rest valgt fra en monosyklisk, mettet eller delvis mettet, tre- til syvleddet heterosyklus, eller en monosyklisk fem- til seksleddet heteroaryl, som er valgt fra gruppen bestående av imidazol, dihydroimidazol, oksadiazol, oksadiazolidin, pyrazol, pyridin og dihydropyrazol, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som videre kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

15. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, idet R³ og R⁴ danner sammen en mono- eller bisyklisk, umettet eller delvis mettet, tre- til elleveleddet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, en mettet eller delvis mettet fem- til seksleddet heterosyklus, og en fem- til seksleddet heteroaryl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

16. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 15, idet R³ og R⁴ sammen danner en bisyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av tetrahydrokinazolin, tetrahydrobenzoksazin og dihydroindol, dihydroisobenzofuran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂,

NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, en mettet eller delvis mettet, fem- eller seksleddet heterosyklus, og en fem- eller seksleddet heteroaryl, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

17. Forbindelse med formel 1 ifølge et av kravene 1 eller 2, ved

R³ er -O-R^{3.1},

idet R^{3.1} er en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, -fenyl, -metylen-fenyl, -etylen-fenyl, -propylen-fenyl, -isopropylen-fenyl, heteroaryl og het, som eventuelt kan være substituert i orto, para eller metastillingen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), CO-(butyl), CO-(isobutyl), -CO-(CF₃), -CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metylen)-heteroaryl, -CO-NH-(etylen)-heteroaryl, -CO-NH-(propylen)-heteroaryl, -CO-NH-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-heteroaryl, -CO-N(CH₃)-het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃, -etylen-NHCH₃, -metylen-N-(CH₃)₂, -etylen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, NH-CO-etyl, N(CH₃)-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, het-metylen-, het-etylen-, -CO-het, het, -CO-C₄₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₄₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₄₋₇-sykloalkyl-metylen-, syklopropyl-metylen-, C₄₋₇-sykloalkyl-etylen-, syklopropyl-etylen-, heteroaryl-, metylen-, heteroaryl-etylen- og heteroaryl, som videre eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester valgt uavhengig av hverandre av gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

18. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1, 2 eller 3, hvor

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl), -COO(isopropyl), -CO-het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -

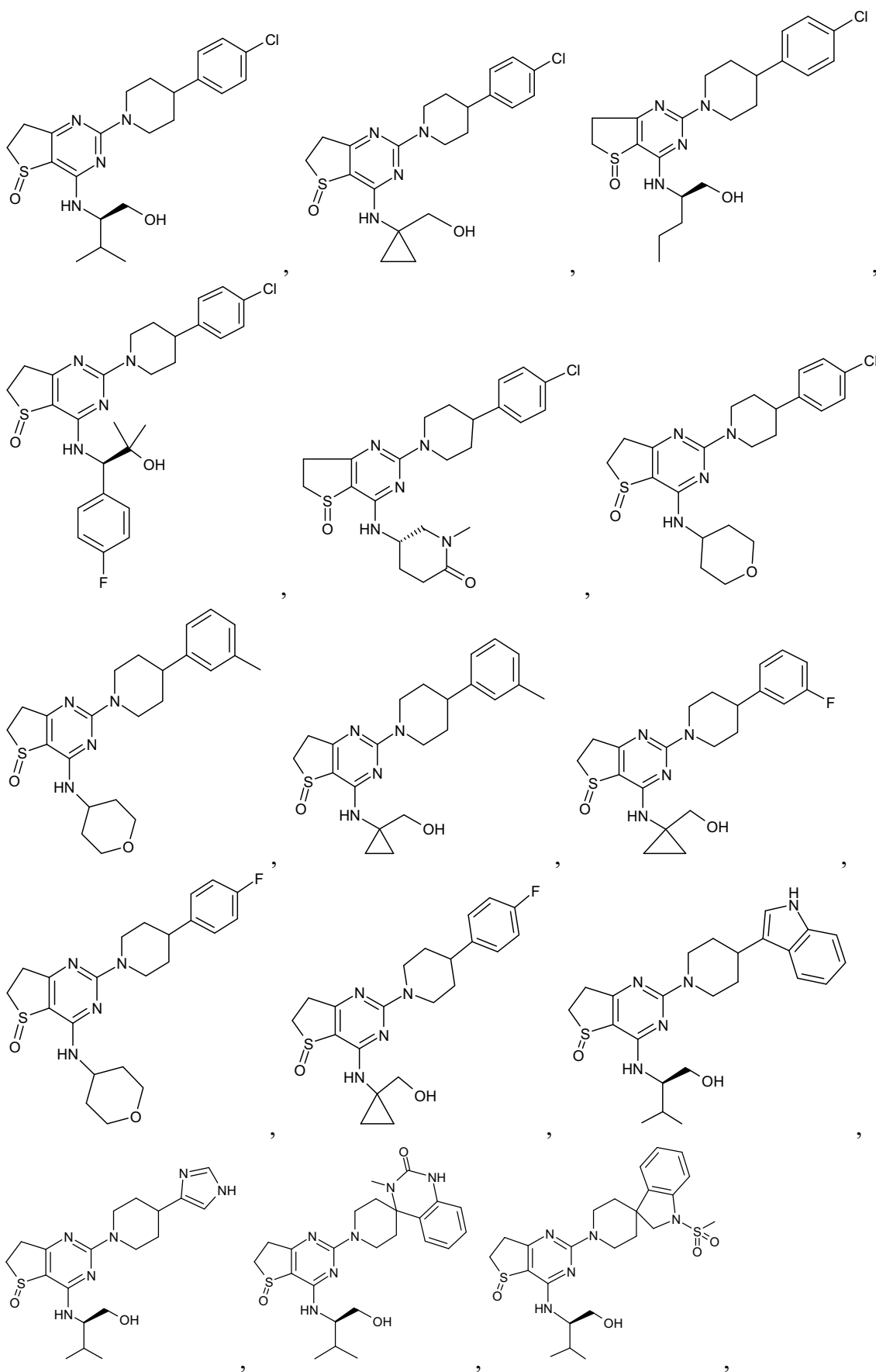
(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N-(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen-O-metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-metyl-etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl,

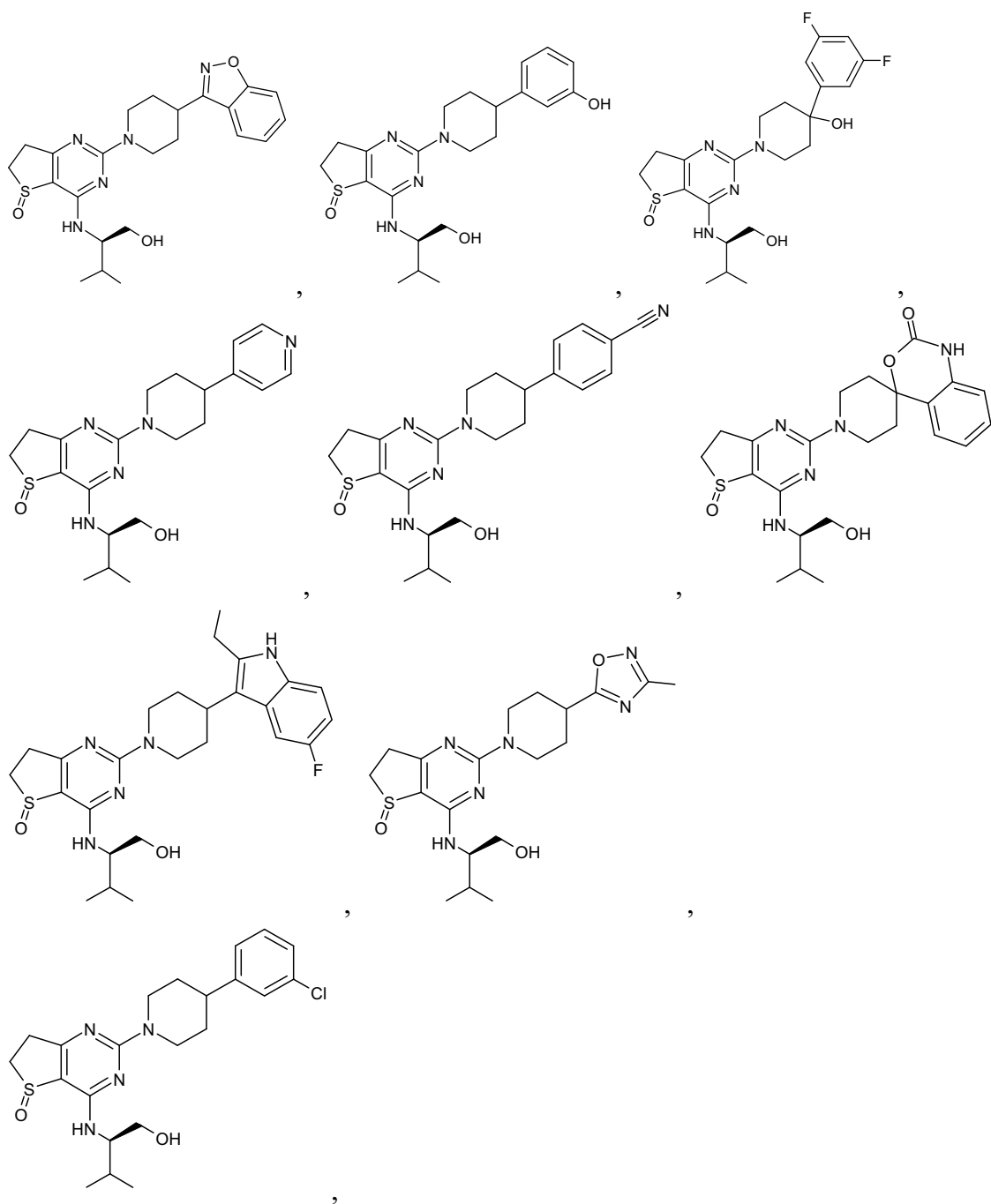
idet fenyl i de ovenfor angitte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃,

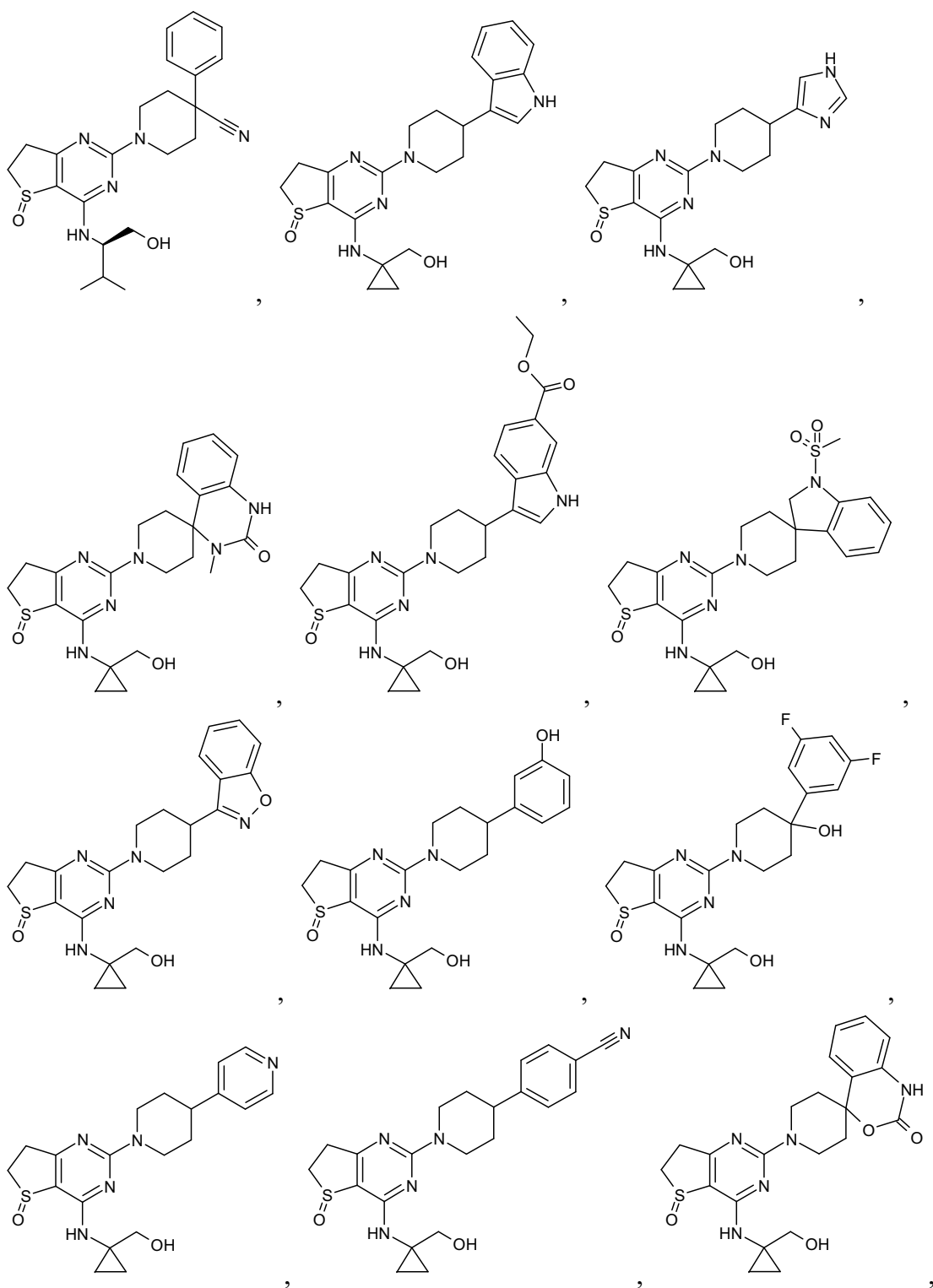
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav. samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

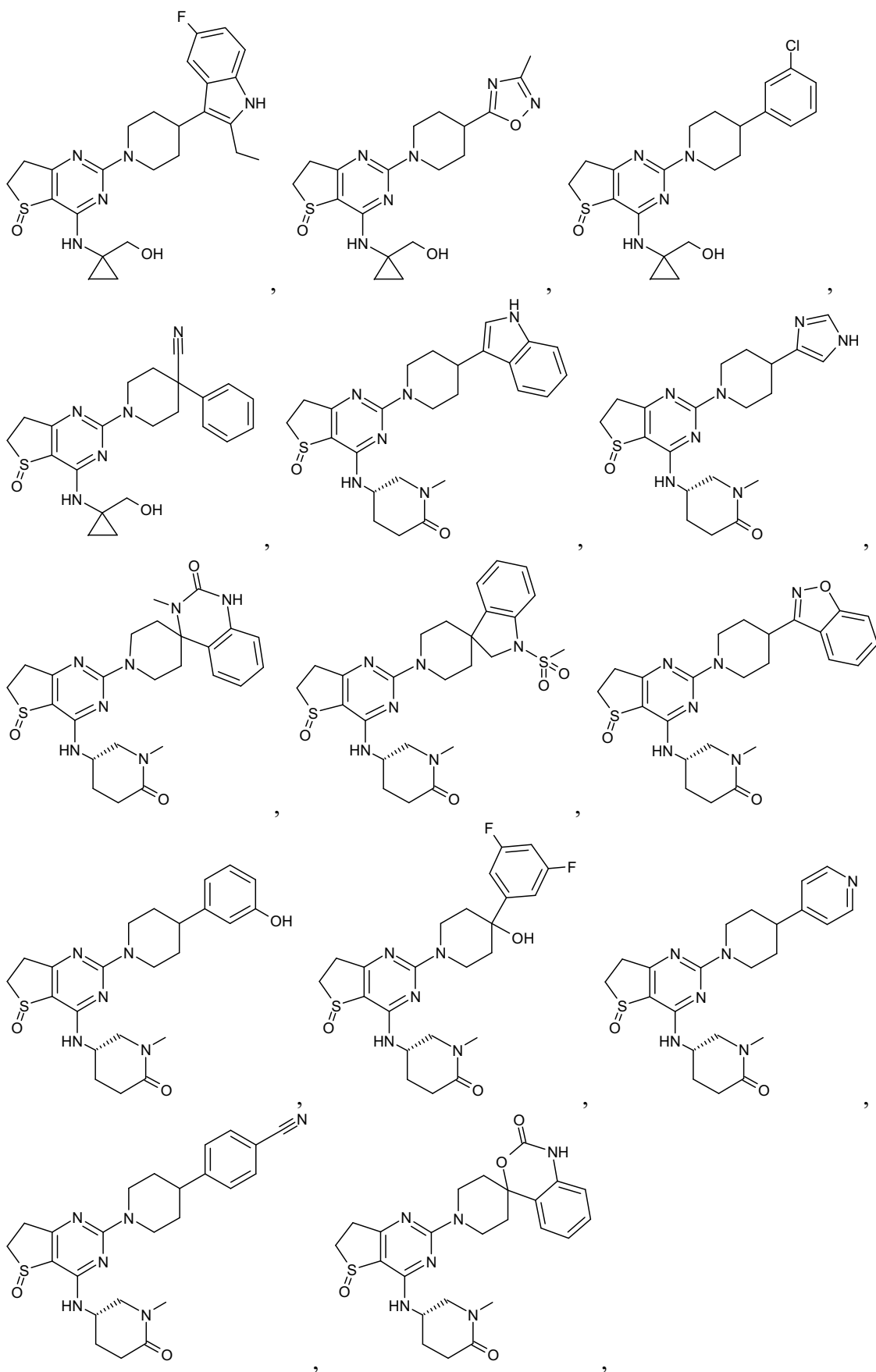
19. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1, 2 eller 3, hvor R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av oksazol, imidazol og tiazol, hvor denne resten eventuelt kan være substituert med én, to eller tre ytterligere rester valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenyl, heteroaryl og C₃₋₆-sykloalkyl, samt farmakologisk akseptable salter derav.

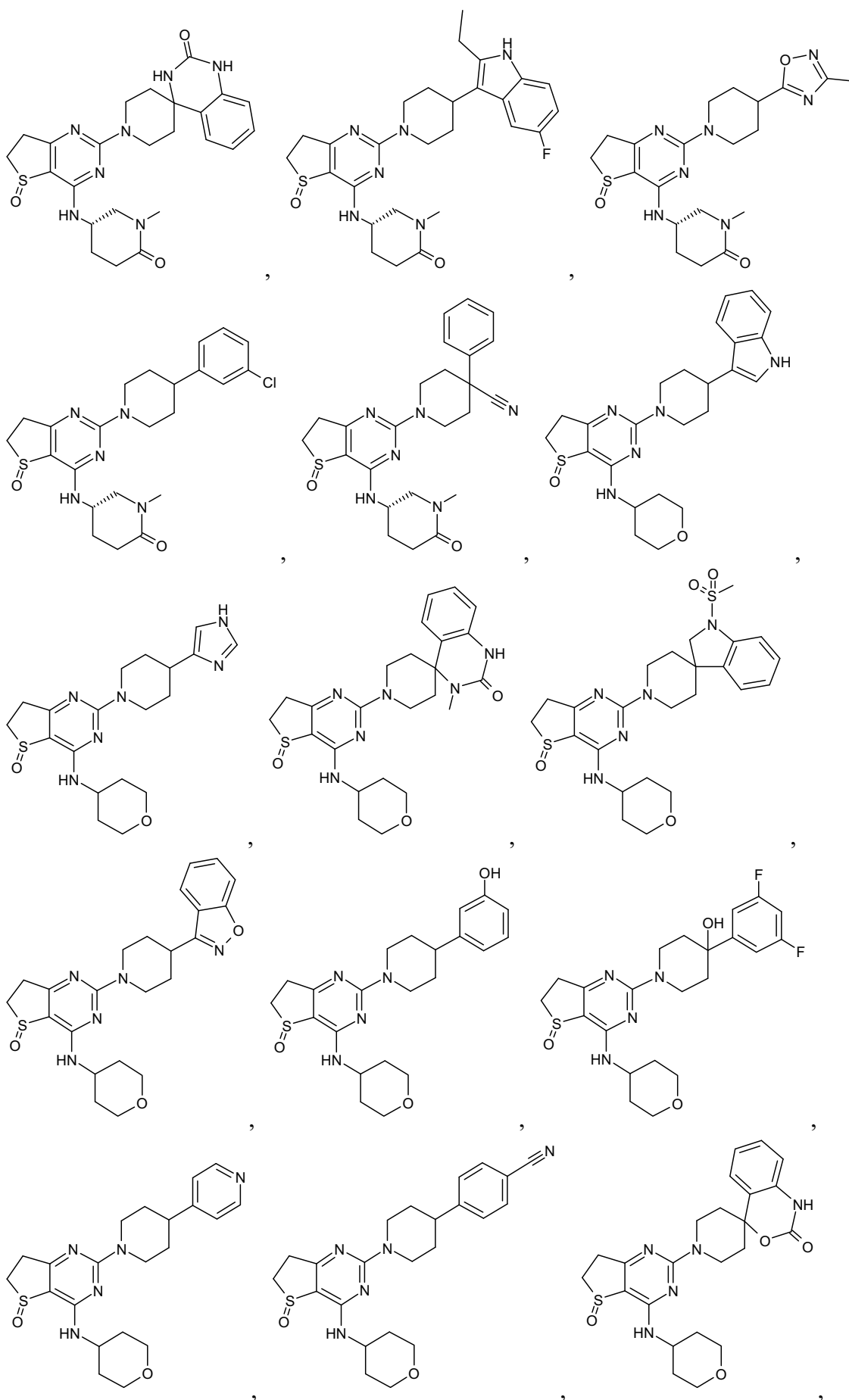
20. Forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-3, idet forbindelsene er valgt fra gruppen bestående av



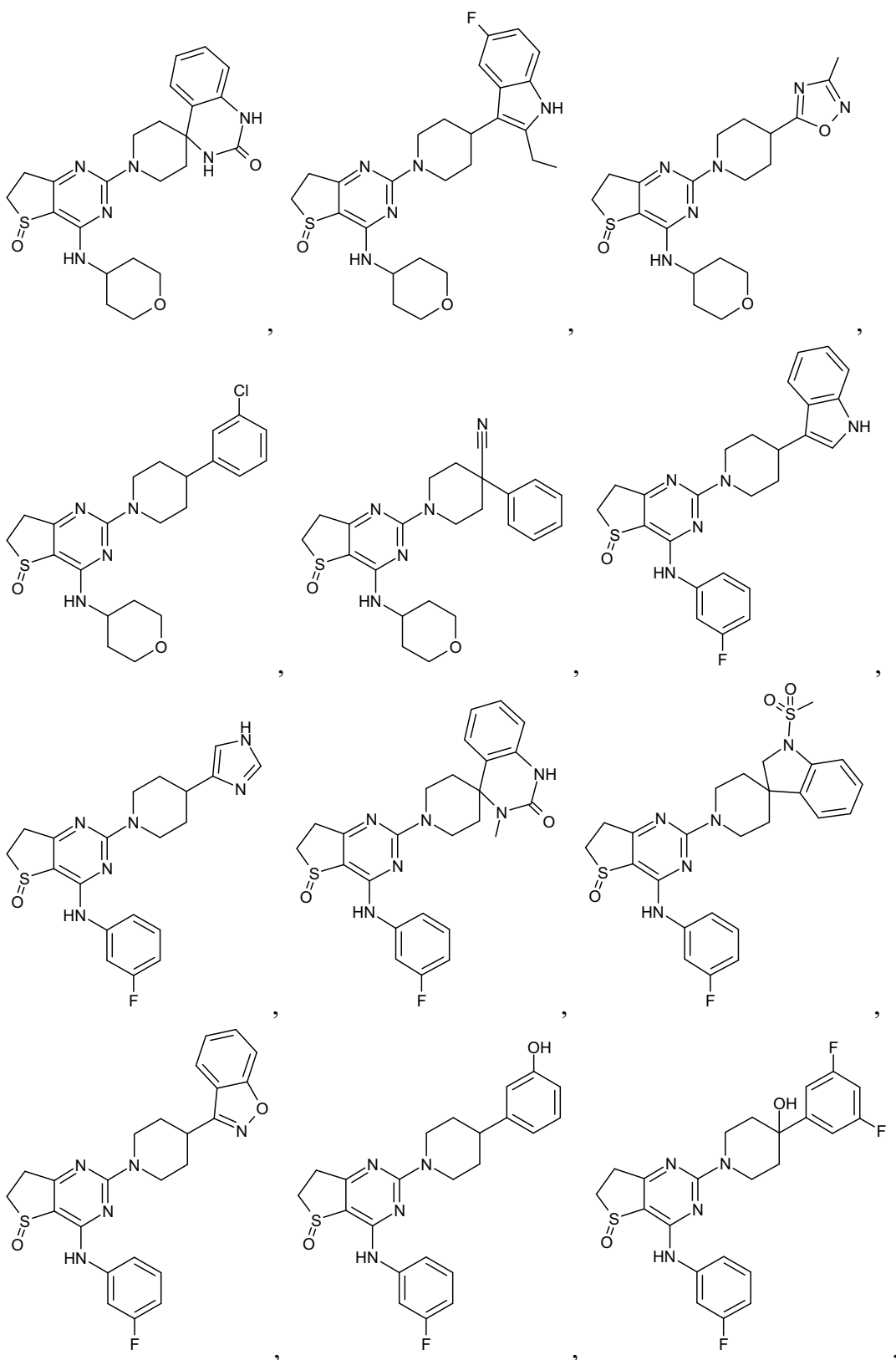


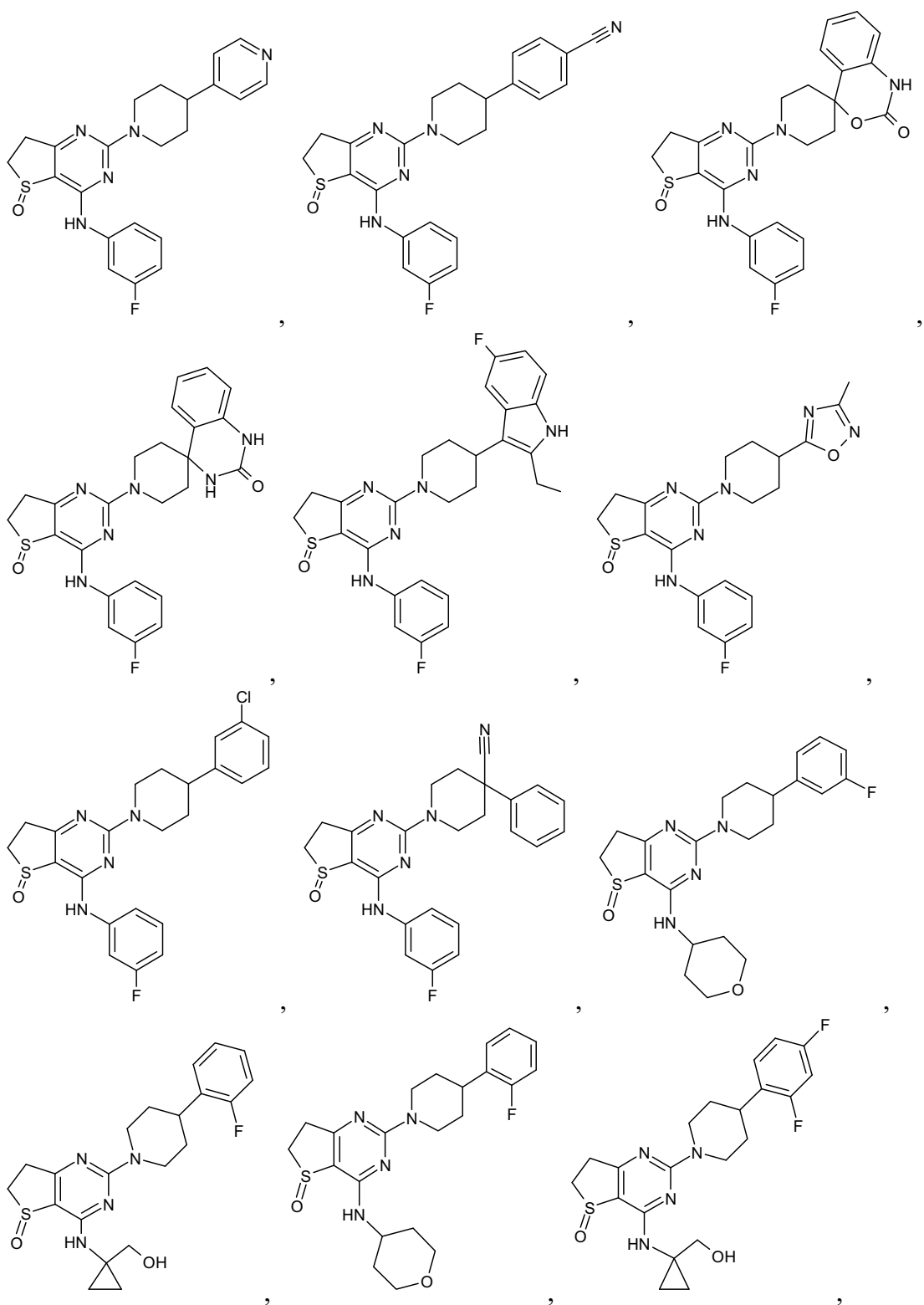




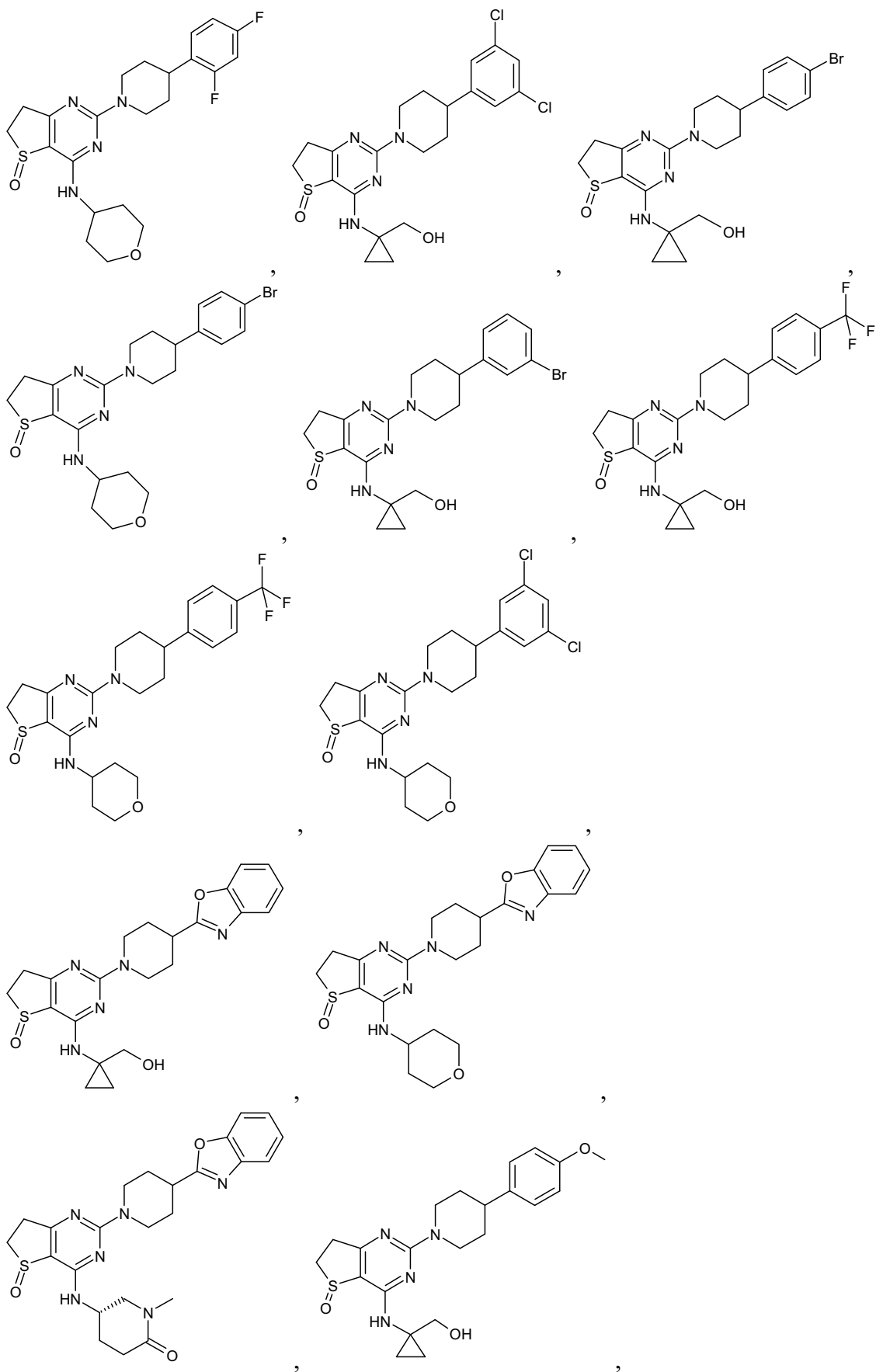


280

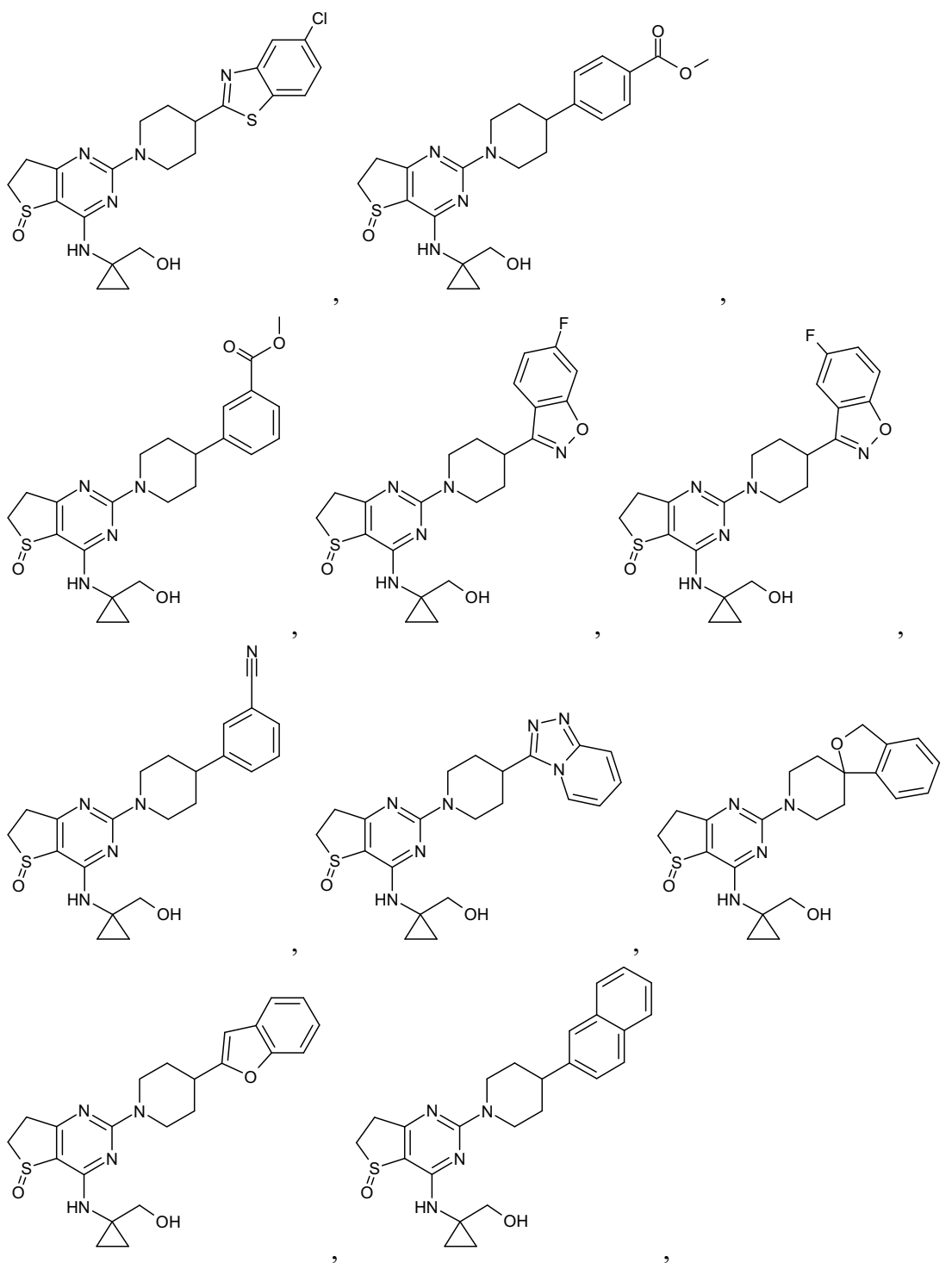


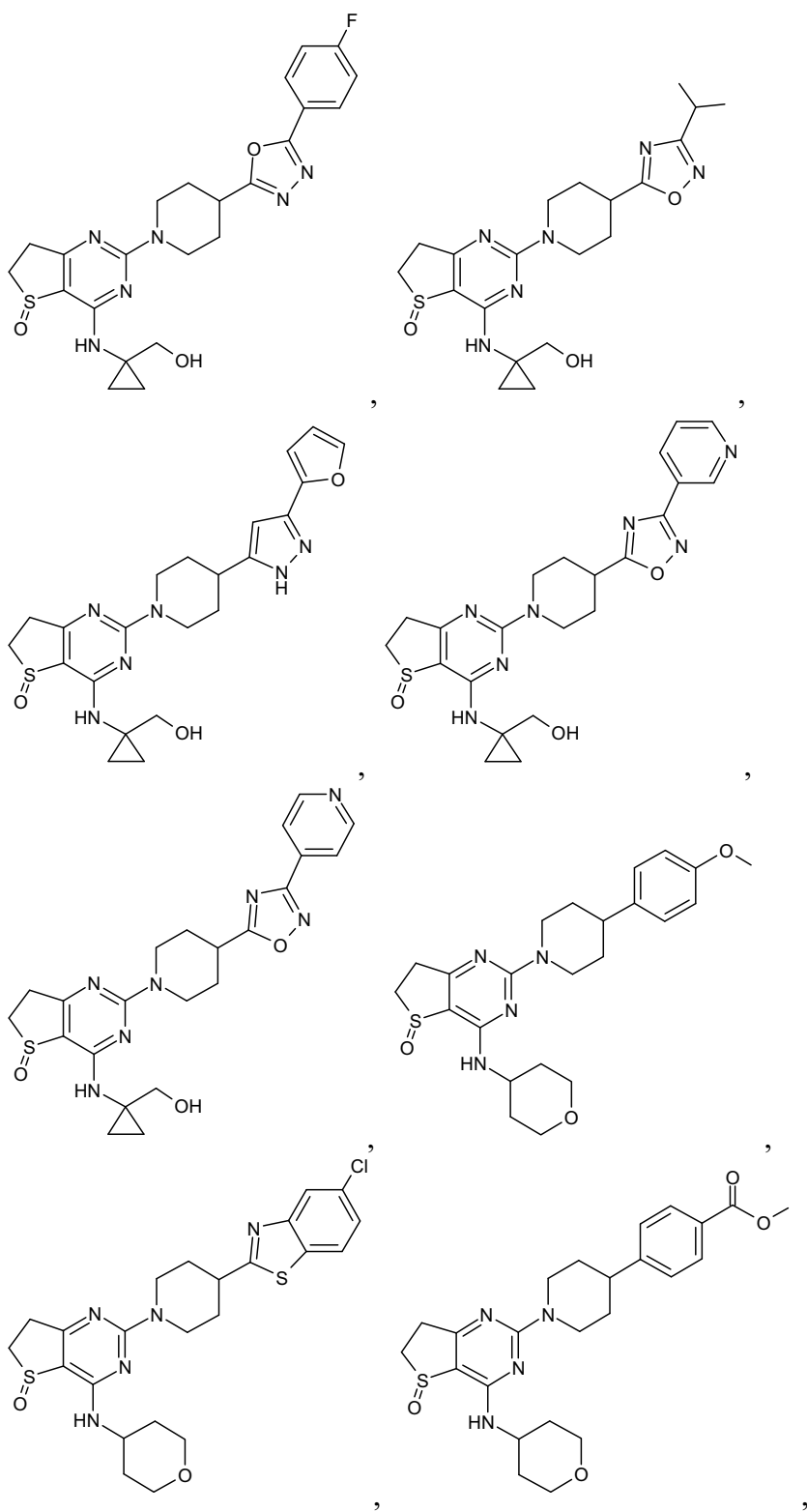


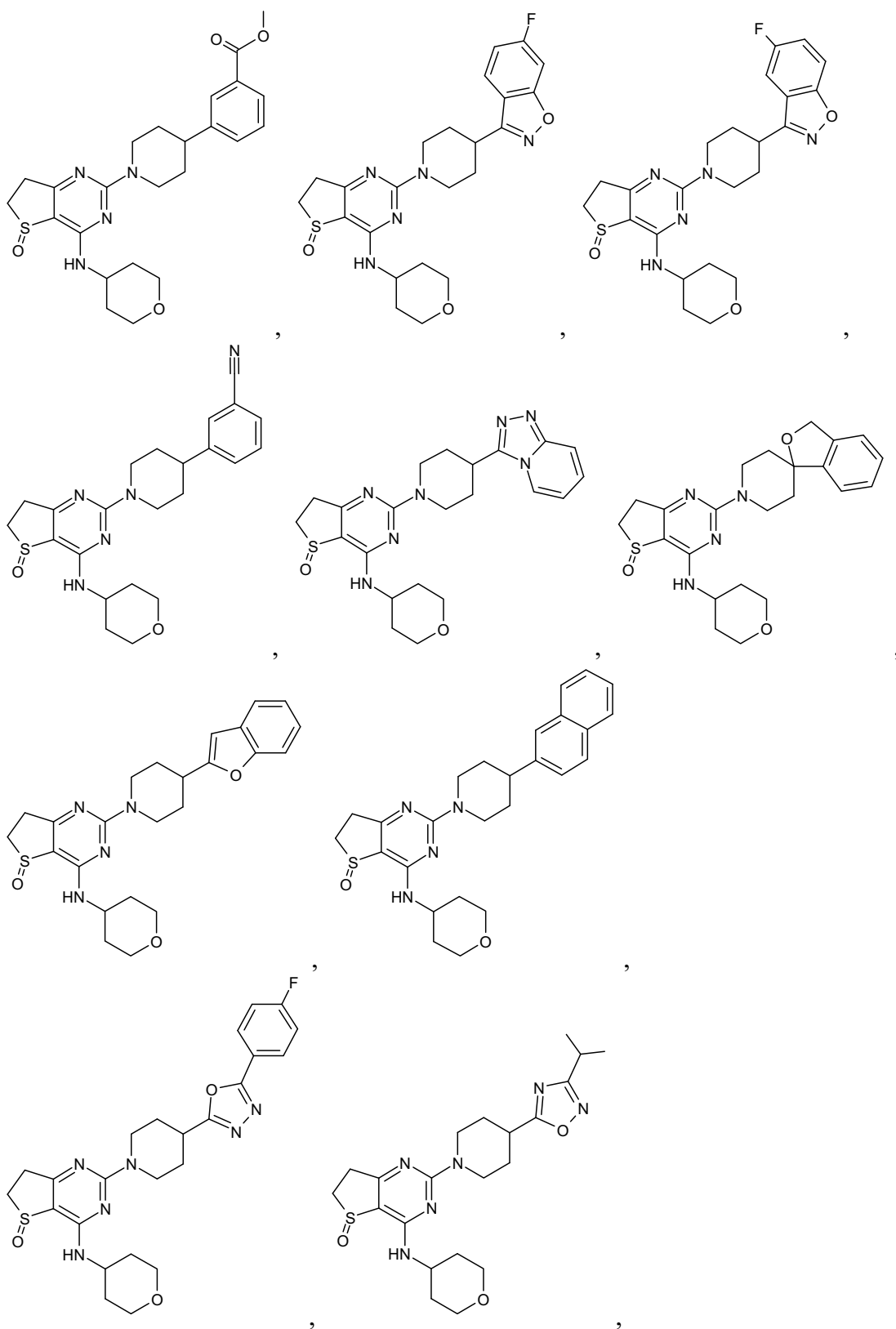
282

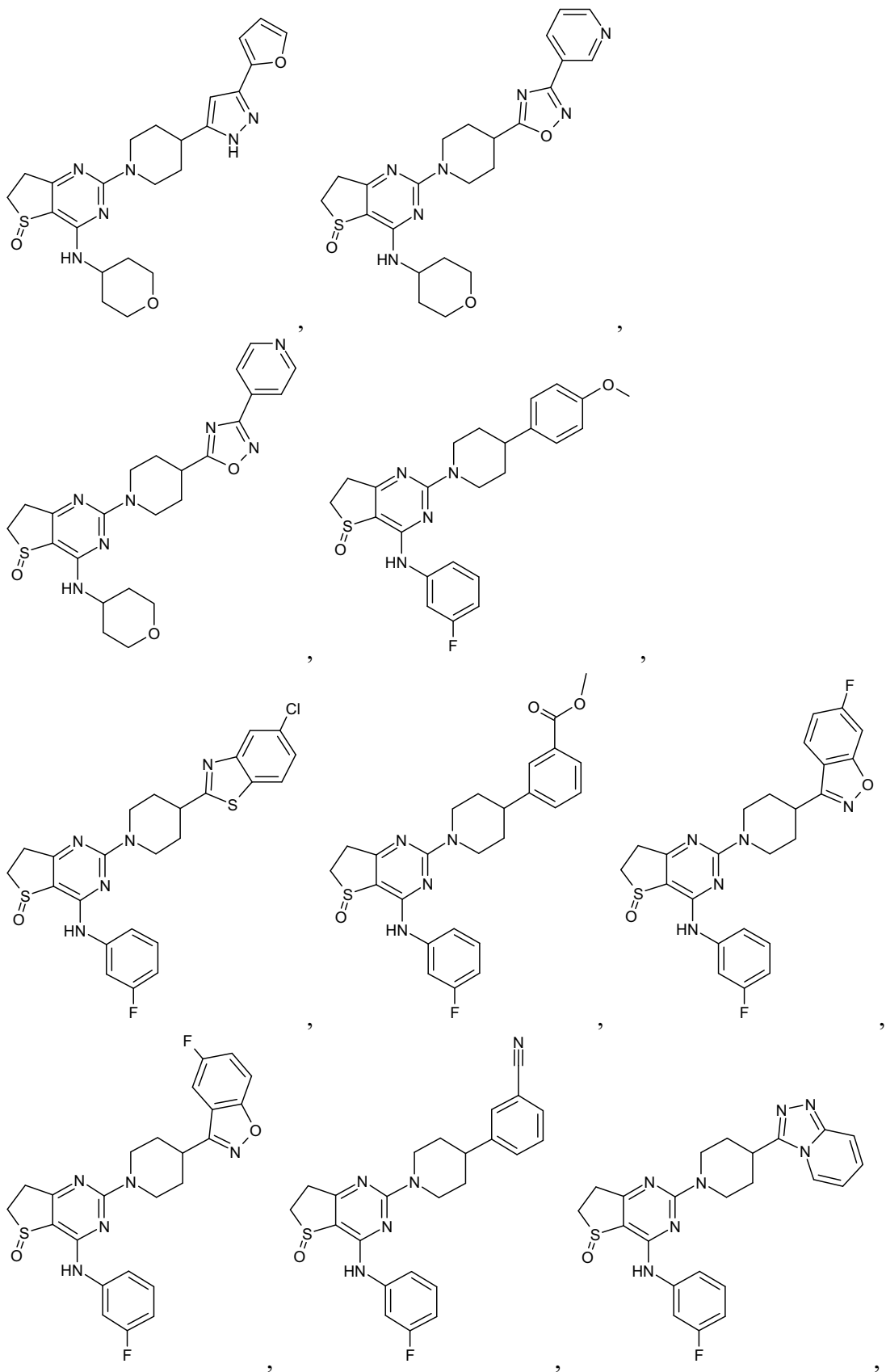


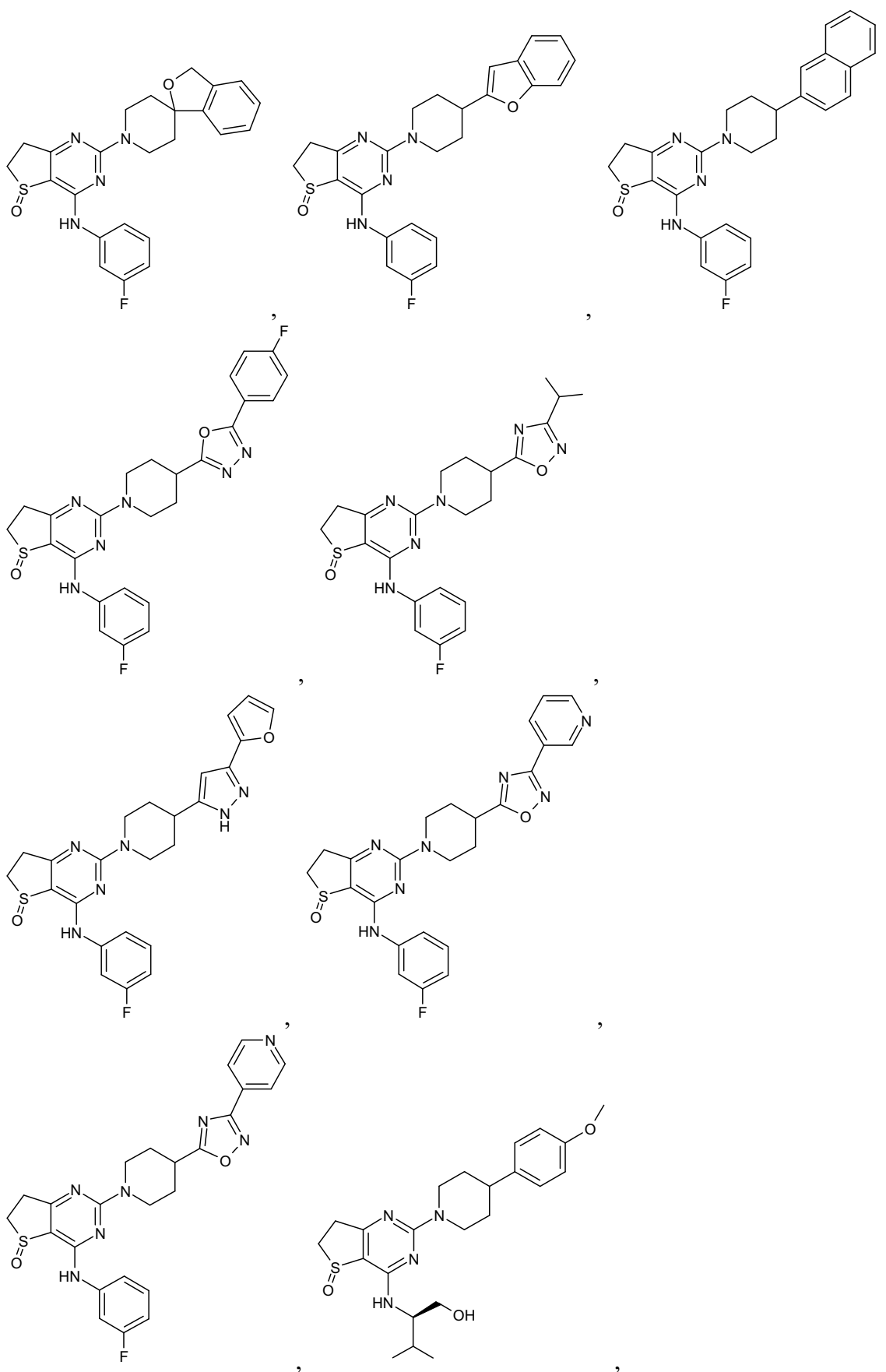
283

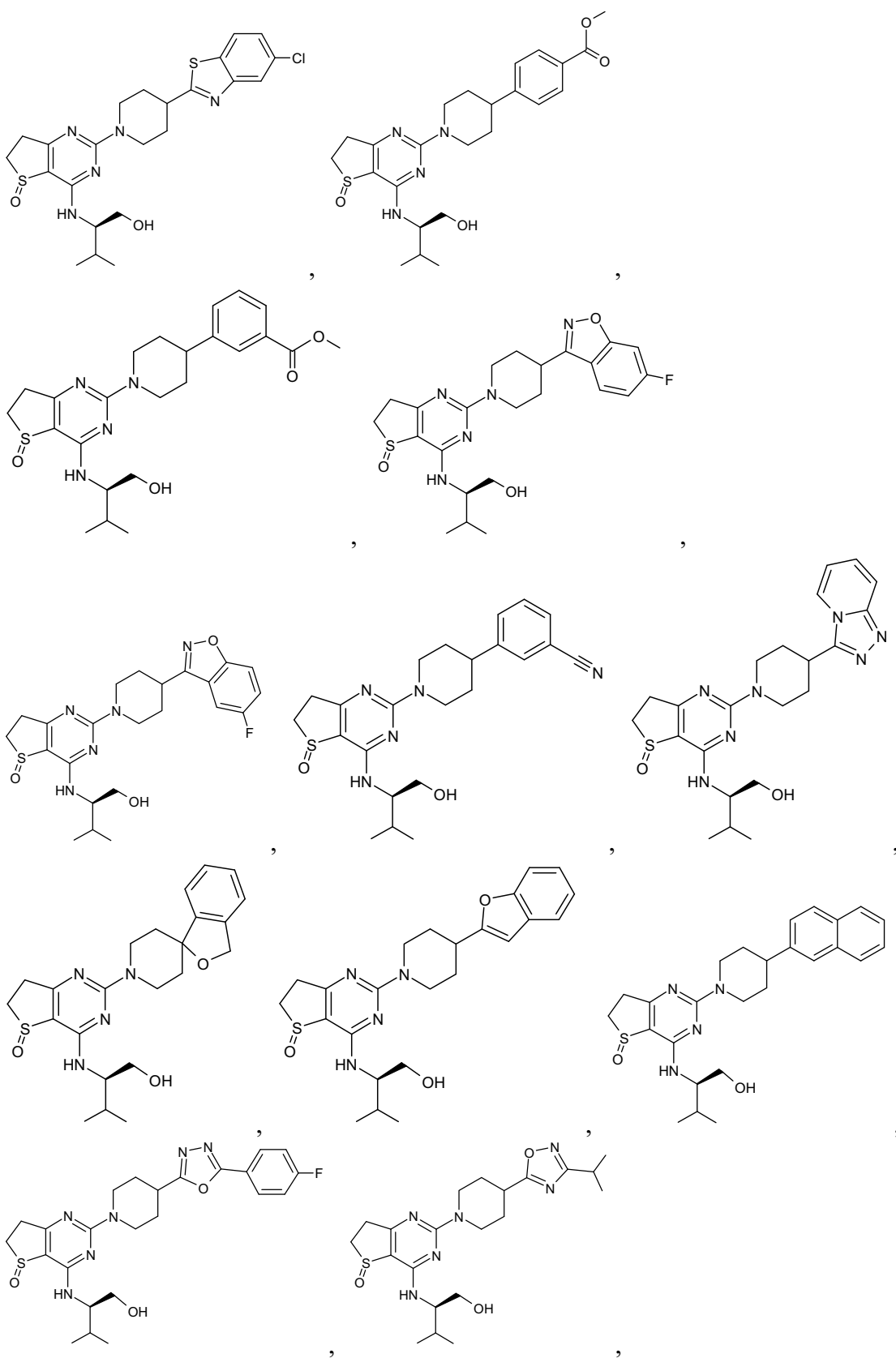


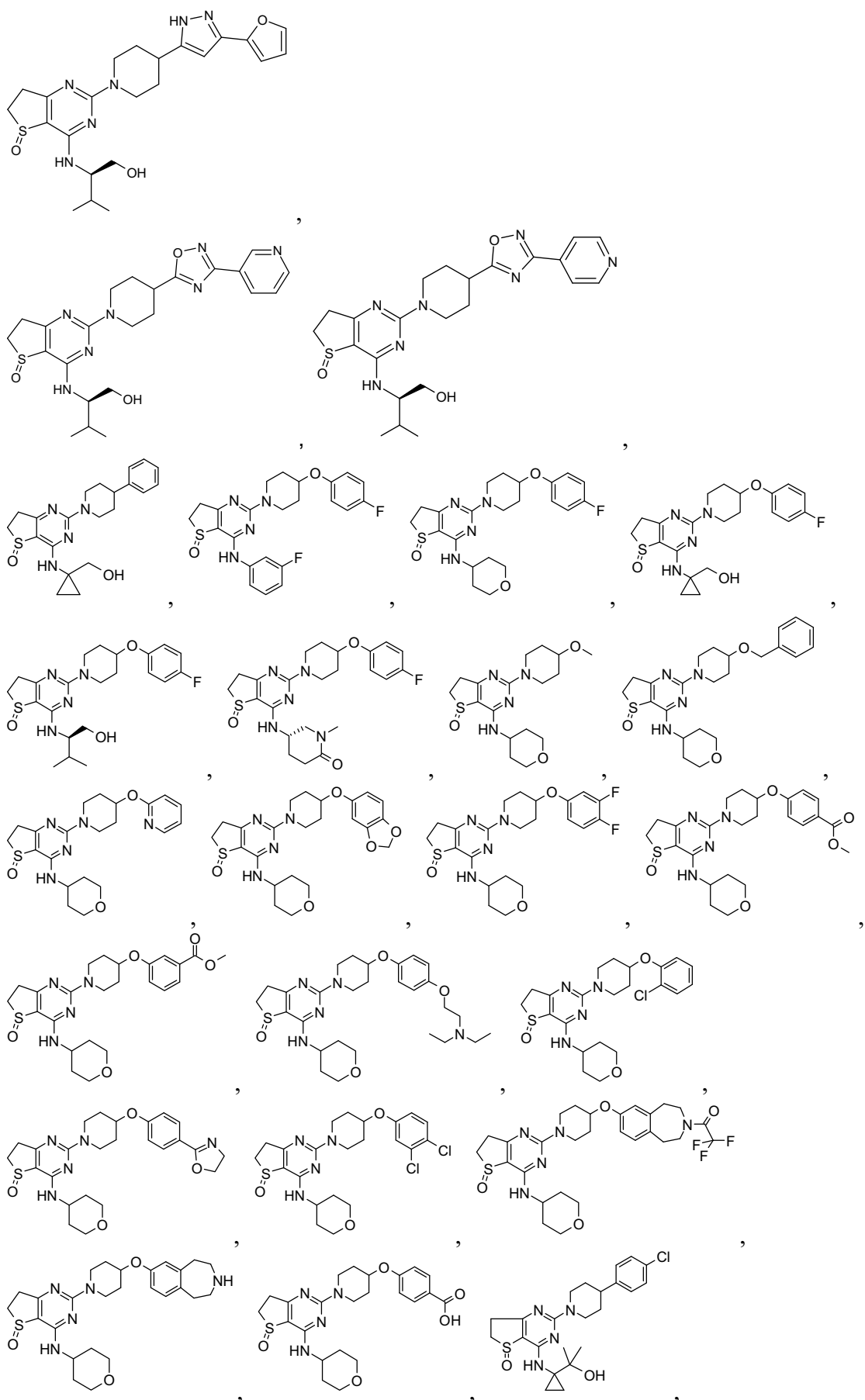


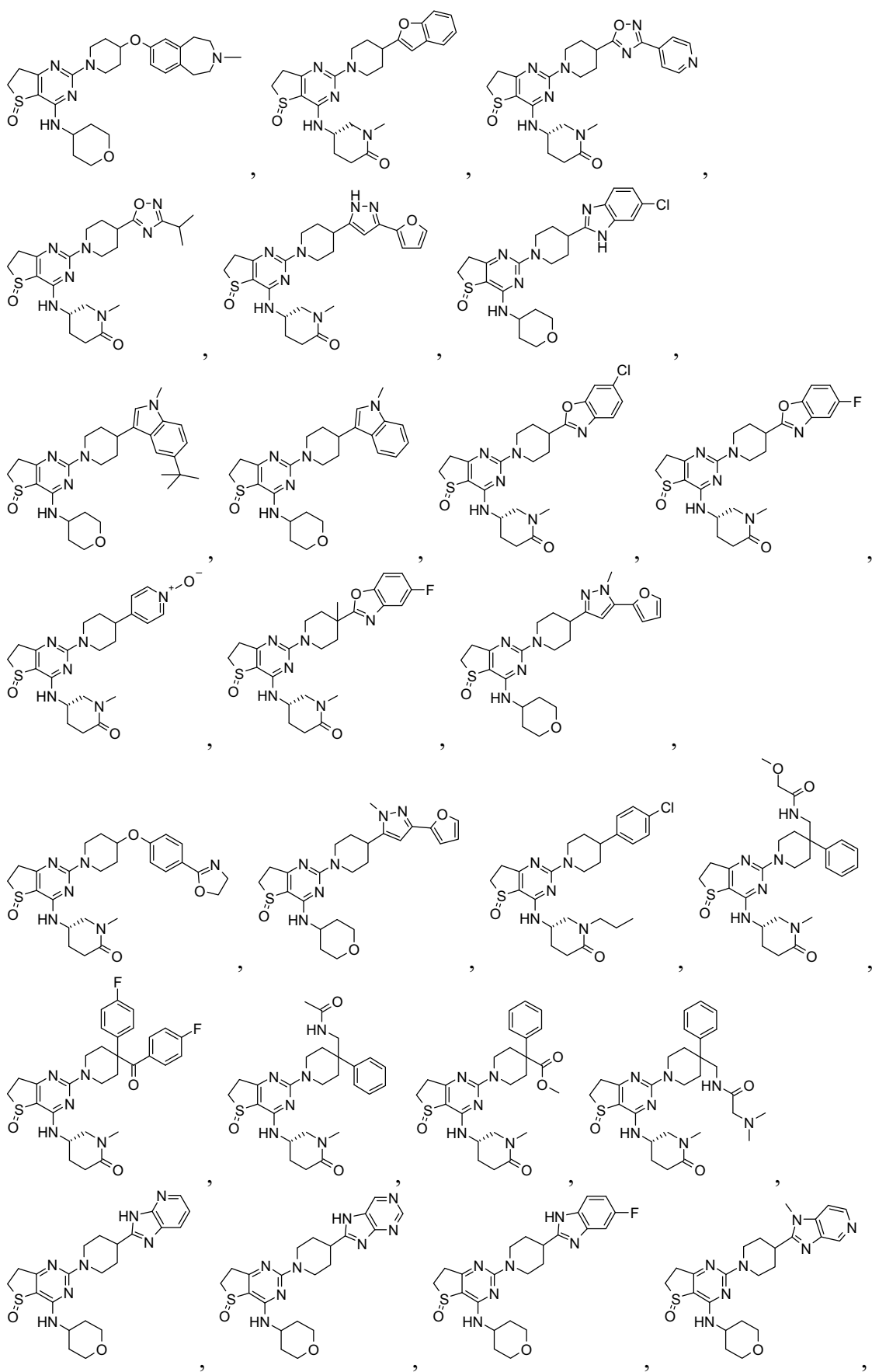


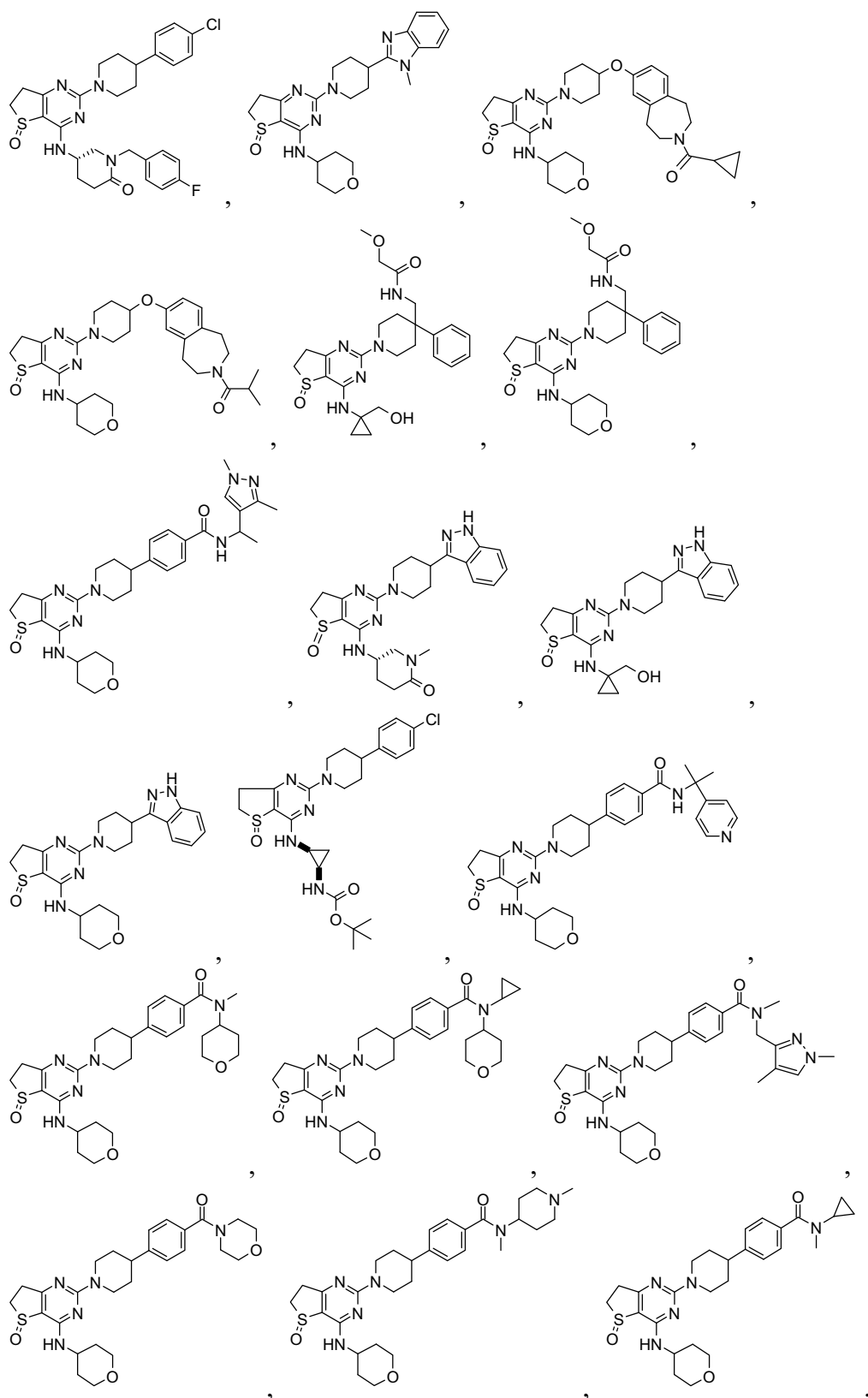


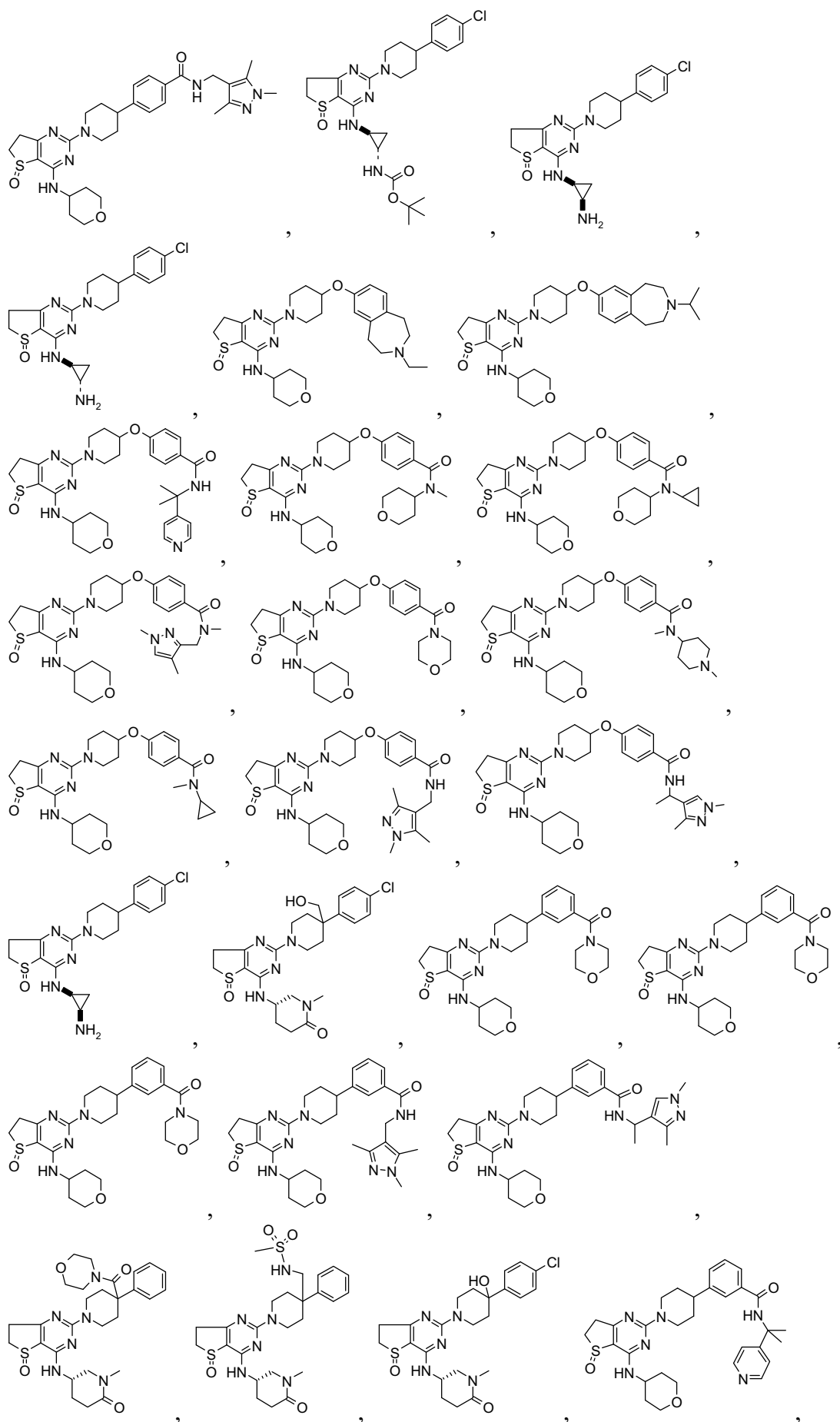


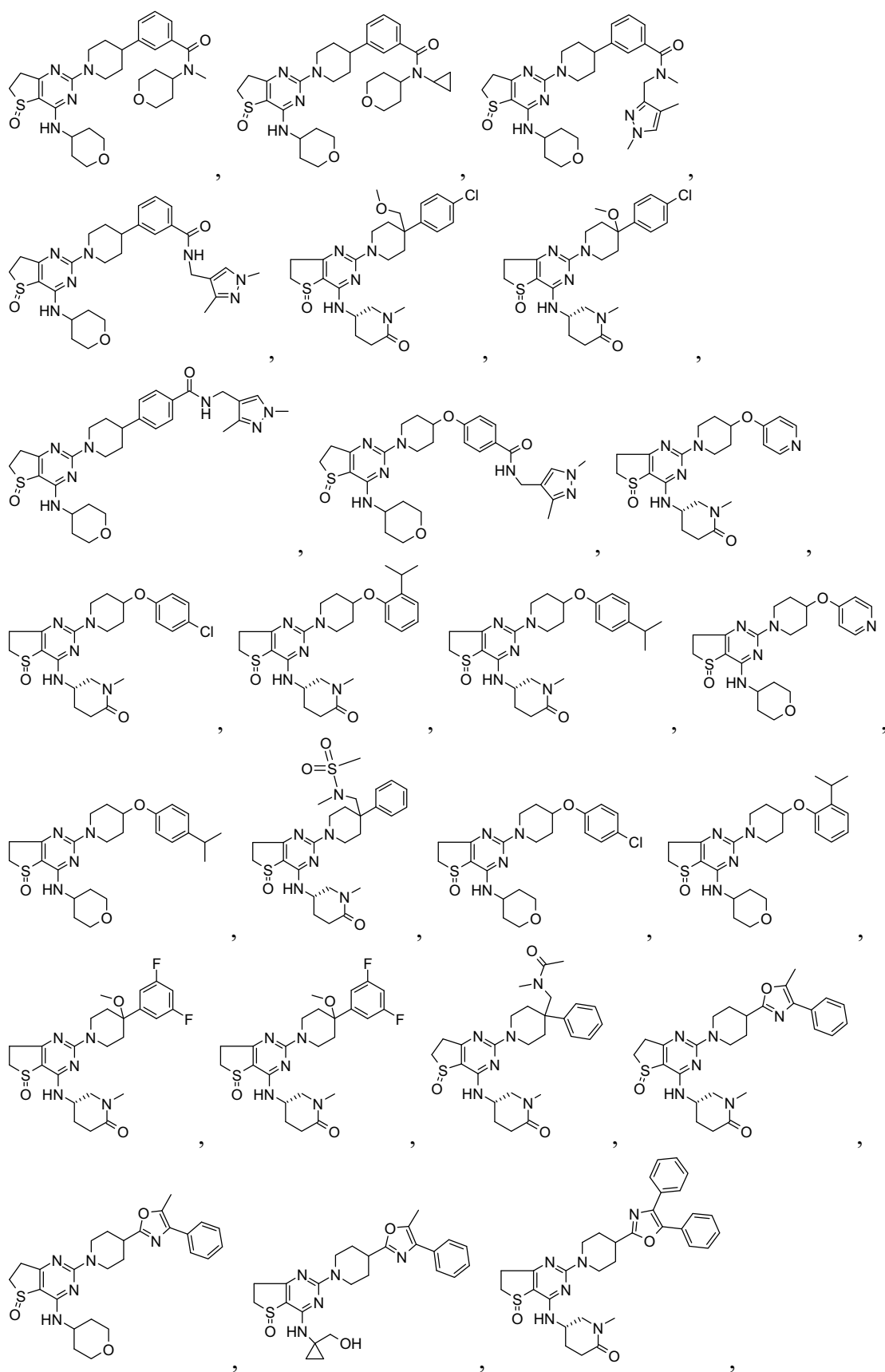


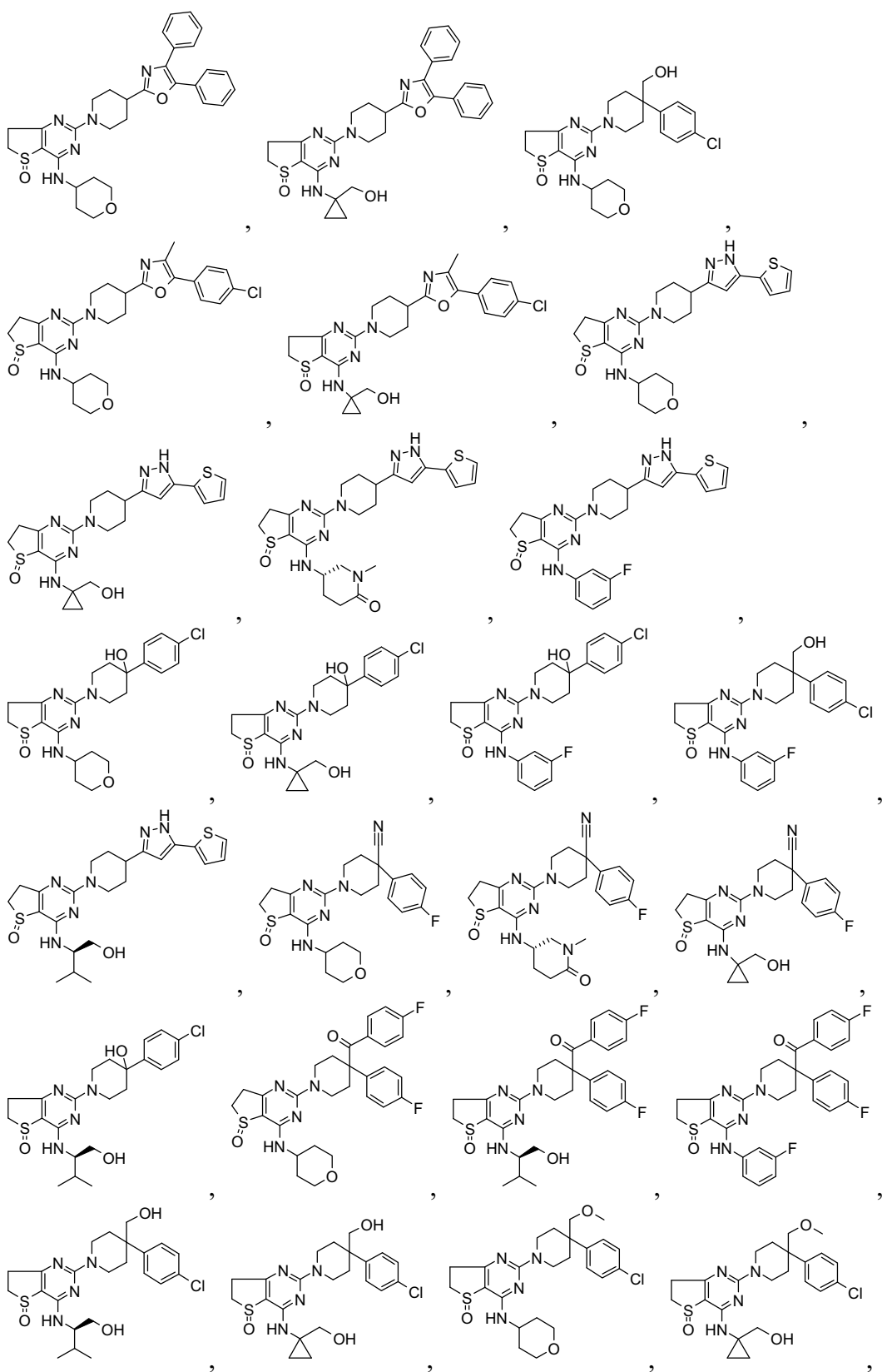


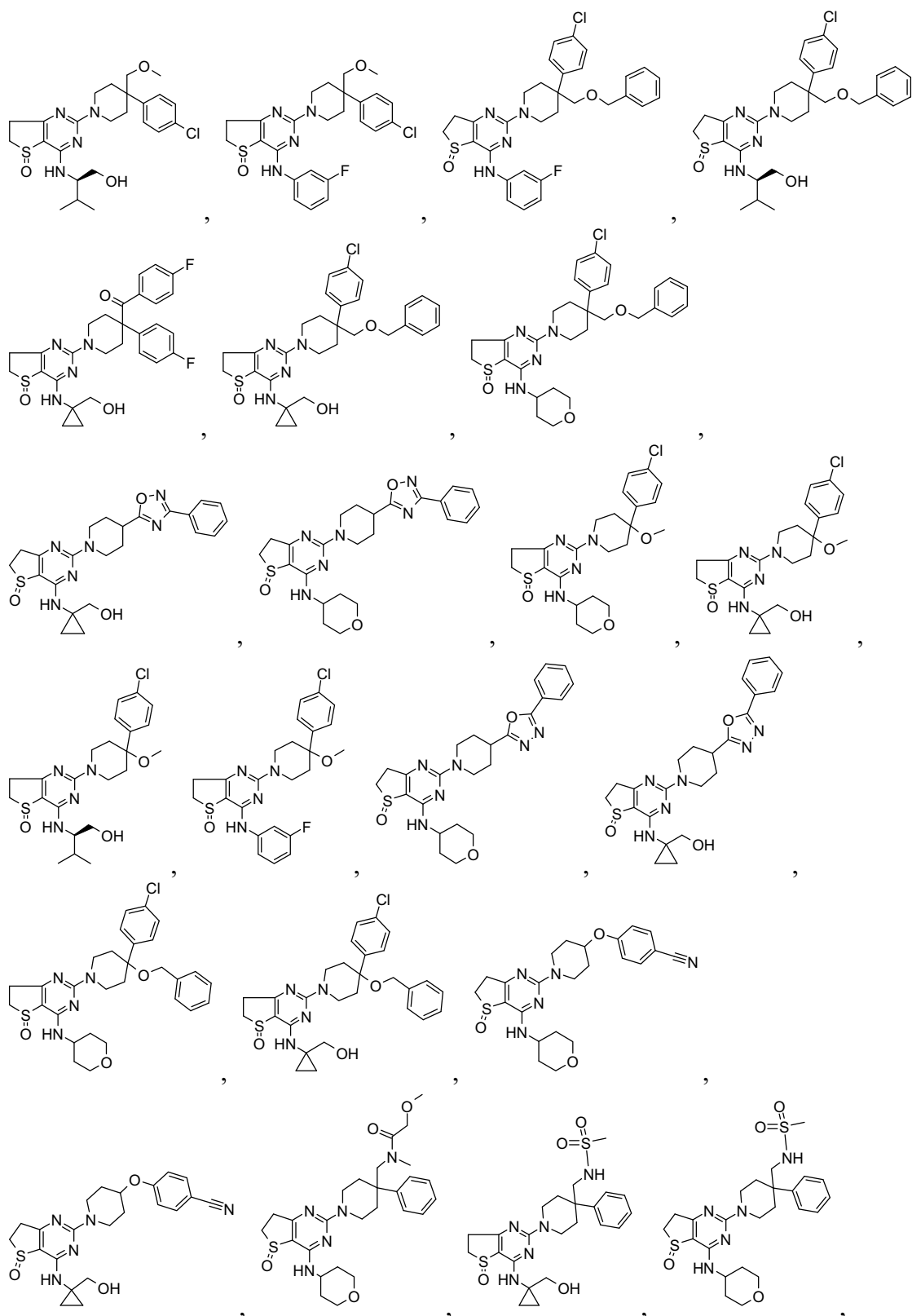


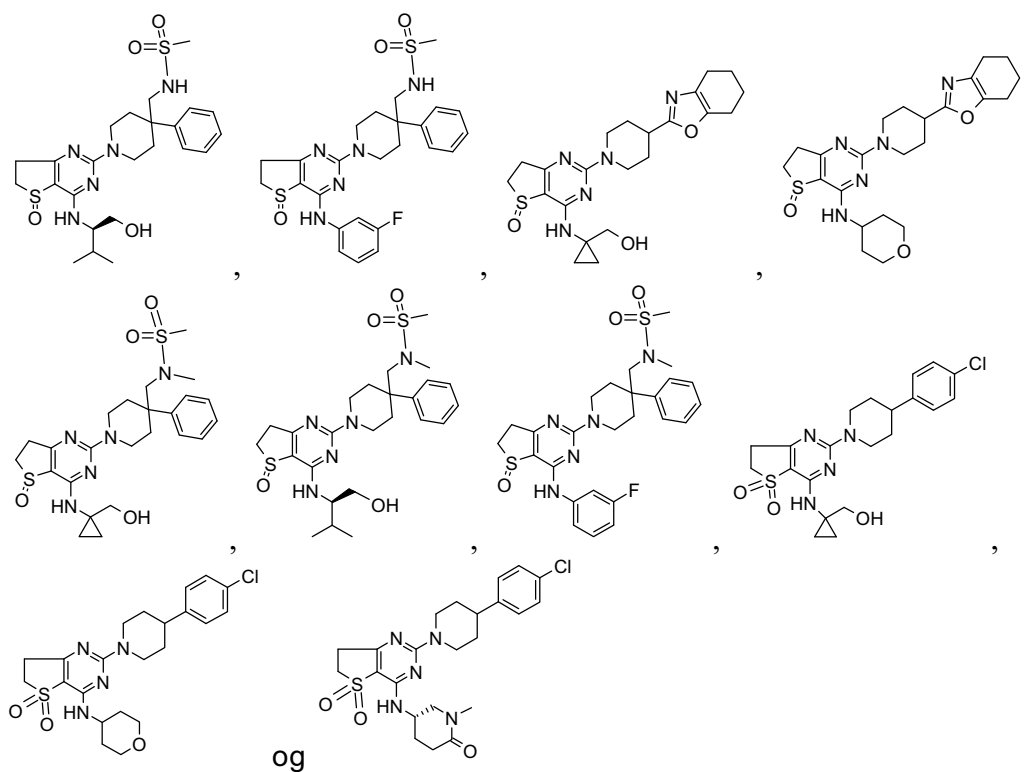






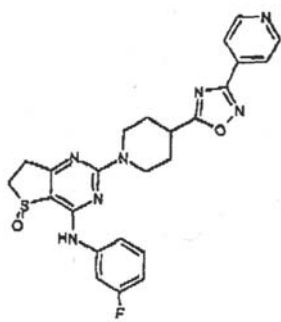






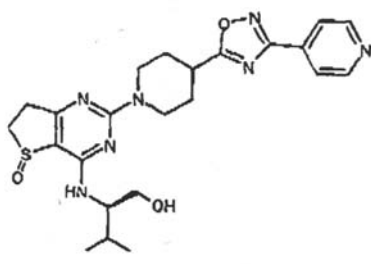
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

21. Forbindelse med formel 5 ifølge et av kravene 1-3,



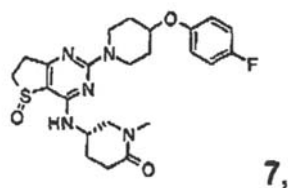
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

22. Forbindelse med formel 6 ifølge et av kravene 1-3,



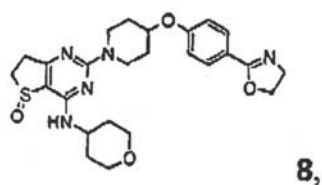
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

23. Forbindelse med formel 7 ifølge et av kravene 1-3,



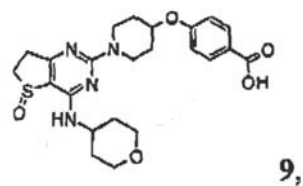
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

24. Forbindelse med formel 8 ifølge et av kravene 1-3,



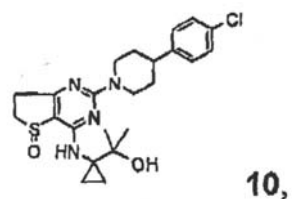
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

25. Forbindelse med formel 9 ifølge et av kravene 1-3,



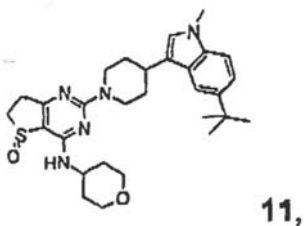
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

26. Forbindelse med formel 10 ifølge et av kravene 1-3,



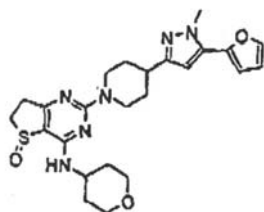
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

27. Forbindelse med formel 11 ifølge et av kravene 1-3,



samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

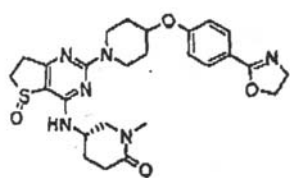
28. Forbindelse med formel 12 ifølge et av kravene 1-3,



12.

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

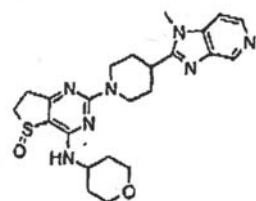
29. Forbindelse med formel 13 ifølge et av kravene 1-3,



13.

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

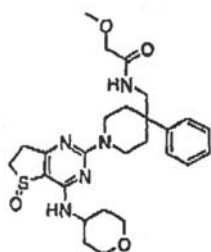
30. Forbindelse med formel 14 ifølge et av kravene 1-3,



14.

samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

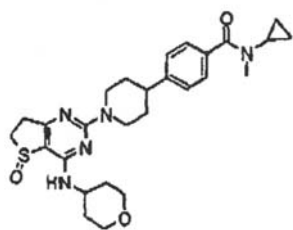
31. Forbindelse med formel 15 ifølge et av kravene 1-3,



15.

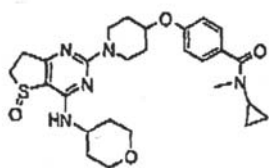
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

32. Forbindelse med formel 16 ifølge et av kravene 1-3,

**16.**

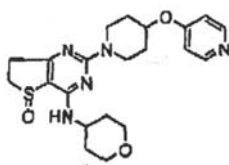
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

33. Forbindelse med formel 17 ifølge et av kravene 1-3,

**17.**

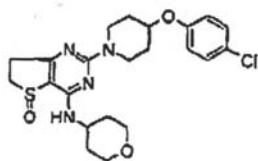
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

34. Forbindelse med formel 18 ifølge et av kravene 1-3,

**18.**

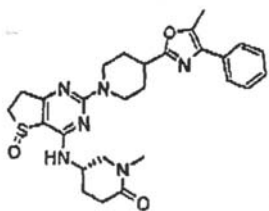
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

35. Forbindelse med formel 19 ifølge et av kravene 1-3,

**19.**

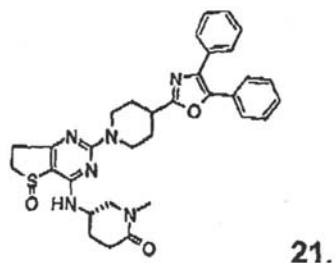
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

36. Forbindelse med formel 20 ifølge et av kravene 1-3,

**20.**

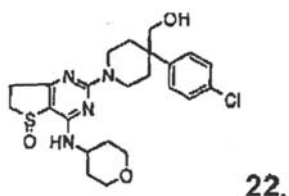
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

37. Forbindelse med formel 21 ifølge et av kravene 1-3,



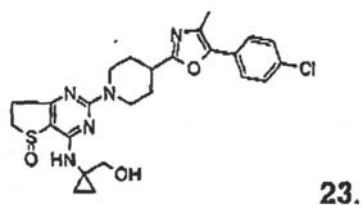
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

38. Forbindelse med formel 22 ifølge et av kravene 1-3,



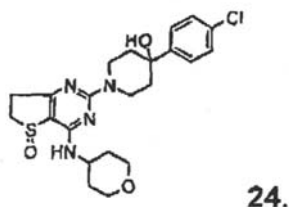
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

39. Forbindelse med formel 23 ifølge et av kravene 1-3,



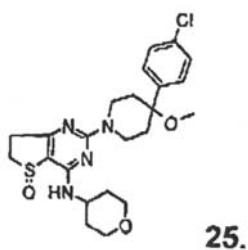
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

40. Forbindelse med formel 24 ifølge et av kravene 1-3,



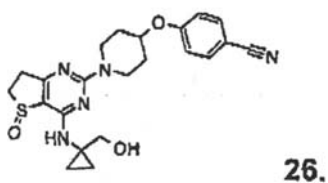
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

41. Forbindelse med formel 25 ifølge et av kravene 1-3,



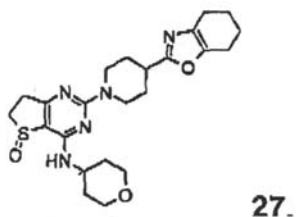
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

42. Forbindelse med formel 26 ifølge et av kravene 1-3,



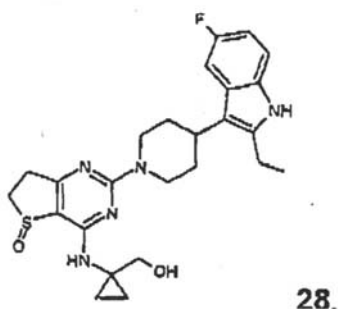
samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

43. Forbindelse med formel 27 ifølge et av kravene 1-3,



samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

44. Forbindelse med formel 28 ifølge et av kravene 1-3,



samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater derav.

45. Forbindelser ifølge et av kravene 1-44 som legemiddel.

46. Anvendelse av forbindelsene ifølge et av kravene 1-44, for fremstilling av et medikament for behandling av luftveis- eller mage-tarmkanallidelser eller -

sykdommer, som også betennelsessykdommer i ledd, hud eller øynene, kreftsykdommer, samt sykdommer i perifere eller sentrale nervesystemer.

47. Anvendelse av forbindelser ifølge et av kravene 1-44, for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av luftveis- eller lungesykdommer, som innehar en forhøyet slimproduksjon, betennelse og/eller obstruktiv sykdom i luftveiene.

48. Anvendelse av forbindelser ifølge et av kravene 1-44, for fremstilling av et medikament for behandling av betennelses- og obstruktive sykdommer som COPD, kronisk sinusitt, astma, morbus Crohn, colitis ulcerosa.

49. Anvendelse av forbindelser ifølge et av kravene 1-44, for fremstilling av et medikament for forebygging og behandling av sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet, som depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutte og kroniske angsttilstander, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel sklerose, eller akutt og kronisk smertetilstand, samt skader i hjernen oppnådd gjennom hjerneslag, hypoksi eller kraneo-cerebral trauma.

50. Farmasøytiske formuleringer, karakterisert ved at de inneholder én eller flere forbindelser med formel 1 ifølge et av kravene 1-44, i kombinasjon med ett eller flere virkestoffer valgt fra gruppen bestående av anticholinergika, betamimetika, kortikosteroider, videre PDE4-inhibitorer, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister, CCR3-inhibitorer, iNOS-inhibitorer og SYK-inhibitorer.