



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 249/18 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|---|--|
| (21) | Oversettelse publisert | 2014.04.22 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.12.04 |
| (86) | Europeisk søknadsnr | 08806565.1 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2008.10.10 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2010.08.18 |
| (30) | Prioritet | 2007.10.10, GB, 0719803
2007.10.10, US, 978792 P |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR |
| (73) | Innehaver | Cancer Research Technology Limited, Angel Building 407 St John Street,
London EC1V 4AD, GB-Storbritannia |
| (72) | Oppfinner | PAVÉ, Grégoire, Alexandre, Cancer Research Technology Limited
Sardinia House Sardinia Street, London, Greater London WC2A 3NL, GB-Storbritannia
FIRTH, James, Donald, Cancer Research Technology Limited
Sardinia House Sardinia Street, London, Greater London WC2A 3NL, GB-Storbritannia
STEWART, Lorna, Cancer Research Technology Limited
Sardinia House Sardinia Street, London, Greater London WC2A 3NL, GB-Storbritannia
RIGOREAU, Laurent, Jean, Martin, Cancer Research Technology Limited
Sardinia House Sardinia Street, London, Greater London WC2A 3NL, GB-Storbritannia
WYNNE, Emma, Louise, Cancer Research Technology Limited
Sardinia House Sardinia Street, London, Greater London WC2A 3NL, GB-Storbritannia |
| (74) | Fullmektig | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge |
-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIDIN- OG [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PYRIMIDINFOR8INDELSER OG DERES ANVENDELSE |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 0 132 851 , WO-A-03/010167 , WO-A-2004/072072 , WO-A-2005/019216
WO-A-2006/038116 , WO-A-2008/025821
NETTEKOVEN MATTHIAS ET AL: "Synthetic access to 2-amido-5-aryl-8-methoxy-triazolopyridine and 2-amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine derivatives as potential inhibitors of the adenosine receptor subtypes" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 11, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1649-1652, XP002416826
ISSN: 0039-7881 |

[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIDIN- OG [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PYRIMIDINFORBINDELSER OG DERES ANVENDELSE

TEKNISK OMRÅDE

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører generelt feltet for terapeutiske forbindelser, og nærmere bestemt visse triazoloforbindelser (betegnet heri som TAZ-forbindelser), og spesielt visse [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser, som blant annet inhiberer AXL-reseptortyrosinkinasefunksjonen. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende slike forbindelser, og anvendelsen av slike forbindelser og sammensetninger, både *in vitro* og *in vivo*, for å inhibere AXL-reseptortyrosinkinasefunksjonen, og i behandlingen av sykdommer og tilstander som medieres ved AXL-reseptortyrosinkinase, som forbedres ved inhibering av AXL-reseptortyrosinkinasefunksjonen, osv., inkludert proliferative tilstander slik som cancer, osv.

10

15

BAKGRUNN

20

En rekke patenter og publikasjoner er anført heri for bedre å beskrive oppfinnelsen og utviklingstrinnet i teknikken som oppfinnelsen vedrører.

25

I hele denne beskrivelsen, inkludert de medfølgende kravene, skal betegnelsen "omfatte" og varianter slik som "omfatter" og "omfattende", med mindre sammenhengen tilsier noe annet, forstås å implisere inkludering av et nevnt heltall eller et nevnt trinn eller en nevnt gruppe av heltall eller trinn, men ikke utelukkelse av et eventuelt annet heltall eller et eventuelt annet trinn eller en eventuell annen gruppe av heltall eller trinn.

30

Det skal bemerkes at entallsformene "en", "et", "den" og "det" som anvendt i beskrivelsen og de medfølgende kravene inkluderer flertallsformene, med mindre sammenhengen klart tilsier noe annet. Henvisning til "en farmasøytisk bærer" inkluderer således for eksempel blandinger av to eller flere slike bærere og lignende.

35

Områder uttrykkes ofte heri som fra "ca." én særlig verdi og/eller til "ca." en annen særlig verdi. Når et slikt område uttrykkes, inkluderer en annen utførelsesform fra den ene særlige verdien og/eller til den andre særlige verdien. Når verdier uttrykkes som tilnærminger ved anvendelse av leddet "ca.", skal det likeledes forstås at den særlige verdien utgjør en annen utførelsesform.

Denne beskrivelsen inkluderer informasjon som kan være nyttig i forståelsen av den foreliggende oppfinnelsen. Det er ikke en vedgåelse av at noe av informasjonen tilveiebrakt heri er kjent teknikk eller relevant for oppfinnelsen ifølge de foreliggende kravene, eller at noen som helst spesifikt eller implisitt nevnt publikasjon er kjent teknikk.

Axl-reseptortyrosinkinase (nukleotidaksesjonsnummer NM_021913 og NM_001699) er et transmembran-reseptortyrosinkinase (RTK)-protein og et medlem av Axl RTK-underfamilien. Axl RTK-genet har en kromosomal lokalisering på 19q13.2 (se f.eks. O'Bryan et al., 1991). Axl er også kjent som UFO, ARK og TYRO7 og har IUBMB-enzymnomenklatur EC 2.7.10.1.

Axl RTK-underfamilien omfatter Axl, Mer (Stk, Nyk) og Tyro3(Rse/Dtk/Sky). Denne underfamilien er karakterisert ved en vanlig proteindomenestruktur. Hele Axl RTK-underfamilien har en kombinasjon av to ekstracellulære N-terminale immunoglobulintypedomener og to fibronektin III-domener, en enkelt transmembranregion etterfulgt av C-terminalt kinsedomene (se f.eks. Hafizi et al., 2006a).

Gas6 virker som en ligand for hele Axl RTK-familien, men viser forskjellig affinitet for reseptorene og aktiverer de tre proteinene i varierende grad. Gas6 er et medlem av den vitamin K-avhengige familien av proteiner og viser en 43 % sekvensidentitet og samme domeneorganisering som protein S, et serumprotein som er funnet å være en negativ regulator av blodkoagulering (se f.eks. Hafizi et al., 2006b).

Gas6 oppreguleres i celler med stanset vekst (se f.eks. Manfioletti et al., 1993), hvilket indikerer en funksjon i beskyttelsen av cellen mot cellulære belastninger. Det er siden blitt vist at Gas6 kan kryssbinde Axl-monomerer og fremme cellulær overlevelse, proliferasjon og migrering (se f.eks. Bellosta et al., 1997; Sainaghi et al., 2005; Fridell et al., 1998).

Homofil binding av det ekstracellulære domenet i Axl kan resultere i cellulær aggregering, og denne hendelsen er uavhengig av den intracellulære kinaseaktiviteten (se f.eks. Bellosta et al., 1995).

5

Det intracellulære kinasedomenet (ICD) i Axl er ansvarlig for den onkogene transformasjonsevnen til Axl RTK. Gas6/Axl-signaltransduksjonsreaksjonsveien virker, skjønt ikke utelukkende, gjennom aktivering av pH-enosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-reaksjonsveien (se f.eks. Shankar et al., 2006).

10

PI3K/Akt-signaleringsnettverket er avgjørende for svært forskjellige fysiologiske prosesser som inkluderer celledyklusprogresjon, differensiering, transkripsjon, translasjon og apoptose (se f.eks. Hanada et al., 2004).

15

Aktivering av PI3K/Akt-signaleringsnettverket resulterer i forstyrrelse av kontrollen av celleproliferasjon og apoptose, hvilket medfører kompetitiv vekstfordel for tumorceller. Aktivering av Akt er assosiert med fosforylering av Ser⁴⁷³ (se f.eks. Alessi et al., 1996), og overvåkning av endringer i nivåer av total og fosforolert Akt innenfor cellen muliggjør en vurdering av effekten av legemiddel som virker oppstrøms for Akt.

20

Det intracellulære domenet i Axl-kinase er funnet å assosiere med mange proteiner (underenheterne p55gamma, p85alfa og beta av PI3K, fosfolipase C-gamma, Grb2, c-Src, Lck, SOCS-1, Nck2, RanBMP, C1-ti og Axl ICD selv) (se f.eks. Hafizi et al., 2006a; Braunger et al., 1997; Hafizi et al., 2002).

25

Axl er ubikvitært uttrykt ved lave nivåer og er detekterbar i en rekke organer (se f.eks. Rescigno et al. (1991). Ekspresjonsmønster for de to andre familiemedlemmene (Mer og Tyro3) er forskjellige fra Axl. Ekspresjon av Tyro3 er hovedsakelig i hjernen og sentralnervesystemet (se f.eks. Mark et al., 1994), og ekspresjon av Mer er nesten utelukkende i monocytceller (se f.eks. Graham et al., 1994).

30

Overekspresjon av Axl er vist i atskillige cancerceller (f.eks. tykktarm, mage, bryst, lunge, AML, skjoldbruskkjertel, øye, prostata, øyemelanom, eggstokk, nyre og SCC) (se f.eks. Sainaghi et al., 2005; Sawaby et al., 2007; Vajkoczy et al., 2006; Meric et al., 2002; Shieh et al., 2005). Denne ekspresjonen er knyttet

35

til utviklingen av onkogen cellulær fenotype (se f.eks. Shieh et al., 2005). Overekspressjon av Axl er blitt knyttet til sykdomsstadium og prognose (se f.eks. Sawabu et al., 2007; Shieh et al., 2005; Sun et al., 2003; Green et al., 2006).

5 Modulering av Axl-nivåer in vivo og in vitro viser involveringen av Axl i progresjonen av en cancerfenotype. siRNA-mediert silencing viser at Axl er en regulator av flere angiogene atferder in vitro, og Axl-knockdown reduserer vekst av brystkarsinomcellelinjer i en xenograft (se f.eks. Holland et al., 2005).

10 Det er et behov for ytterligere og bedre terapeutiske middel for behandling av proliferative tilstander slik som cancer, osv., inkludert for eksempel ytterligere og bedre terapeutiske middel som inhiberer Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen.

15 **[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner**

WO 2008/025821 (Wilson - Cellzome), og dets prioritetsøknad, EP 1 894 931 (Wilson - Cellzome), ble publisert i mars 2008, etter denne patentsøknadens prioritetsdato. Disse dokumentene beskriver visse forbindelser som ikke er
20 omfattet av de medfølgende kravene.

WO 2003/010167 (Nettekoven - Hoffmann LaRoche), tilsvarende US-patentnr. 6,514,989 (Nettekoven), beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser. I hver forbindelse som har en substituent tilsvarende -R^{5A},
25 er imidlertid substituenten som ville tilsvare -R^{8A}, en gruppe -H eller -OMe, hvilket ikke tillates av den foreliggende definisjonen av forbindelser.

WO 2003/031445 (Nettekoven - Hoffmann LaRoche), tilsvarende US-patentnr. 6,693,116 (Nettekoven), beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser. I hver forbindelse er imidlertid substituenten som ville
30 tilsvare -R^{5A}, en gruppe -OMe, hvilket ikke tillates av den foreliggende definisjonen av forbindelser.

Nettekoven et al., 2003 (Nettekoven et al., 2003, Synthesis, bd. 11, s. 1649-
35 1652) beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser. I hver forbindelse

er imidlertid substituenten som ville tilsvare $-R^{8A}$, en gruppe $-OMe$, hvilket ikke tillates av den foreliggende definisjonen av forbindelser.

5 WO 2006/038116 (Butler - Warner Lambert) beskriver visse [1,2,4]triazoto[1,5-a]pyridinforbindelser. I hver forbindelse er imidlertid gruppen som ville tilsvare $-NH-W$, en urea, hvilket ikke tillates av den foreliggende definisjonen av forbindelser.

[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidiner

10

US-patentnr. 5,358,950 (Bru-Magniez) beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinforbindelser som ikke er omfattet av de medfølgende kravene.

15

US-patentnr. 3,046,276 (Miller), og dets prioritetsdokument, GB 897,870 (Miller - ICI Limited), beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinforbindelser som ikke er omfattet av de medfølgende kravene.

20

WO 2005/018532 (Westman - Actar Ab.) beskriver visse 1H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]kinazolinformbindelser (som har en fusjonert trisyklisk kjerne) som ikke er omfattet av den foreliggende definisjonen av forbindelser.

25

US-patentnr. 3,053,844 (Miller) og dets prioritetsdokument, GB 873,223 (Miller - ICI Limited), beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinforbindelser som ikke er omfattet av de medfølgende kravene.

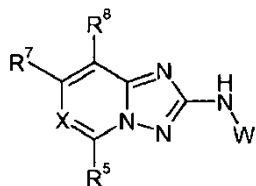
30

EP 0 132 851 (Paul - American Cyanamid), og den relaterte tidsskriftartikkelen, Medwig et al., 1990 (Medwig et al., 1990, J. Med. Chem., bind 33(4), s. 1230-1241), beskriver visse [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidinforbindelser som ikke er omfattet av de medfølgende kravene.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

35

Et første aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse valgt fra forbindelsene med den følgende formelen og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



hvari:

-X= uavhengig er $-CR^6=$;

-R⁵ uavhengig er -R^{5A};

5 -R⁶ uavhengig er -R^{6A};

-R⁷ uavhengig er -R^{7A};

-R⁸ uavhengig er -R^{8A};

-W uavhengig er -W^A; og

-W^A uavhengig er -R^{WA1};

10 hvori:

-R^{5A} uavhengig er -Q^{5A};

-Q^{5A} uavhengig er -R^{2A7} eller -R^{2A8};

-R^{6A} uavhengig er -H;

-R^{7A} uavhengig er -H;

15 -R^{8A} uavhengig er -H;

-R^{WA1} uavhengig er -R^{1A7} eller -R^{1A8};

hvari:

-R^{1A7} uavhengig er fenyl; og

-R^{1A8} uavhengig er furanyl, tienyl, pyridyl eller pyrimidinyl;

20 hvori:

-R^{1A7} og -R^{1A8} eventuelt er substituert med én eller flere substituentter -R^{1B1} og/eller én eller flere substituentter -R^{1B2};

hvari:

hver -R^{1B1} uavhengig er:

25 -R^{1D1}, -R^{1D2}, -R^{1D3}, -R^{1D4}, -R^{1D5}, -R^{1D6}, -R^{1D7}, -R^{1D8},

-L^{1D}-R^{1D4}, -L^{1D}-R^{1D5}, -L^{1D}-R^{1D6}, -L^{1D}-R^{1D7}, eller -L^{1D}-R^{1D8};

hver -R^{1B2} uavhengig er:

-F, -Cl, -Br, -I,

- CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{1C}-OH, -O-L^{1C}-OH,
 -OR^{1C1}, -L^{1C}-OR^{1C1}, -O-L^{1C}-OR^{1C1},
 -SH, -SR^{1C1},
- 5 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1C1}, -NR^{1C1}₂, -NR^{1C2}R^{1C3},
 -L^{1C}-NH₂, -L^{1C}-NHR^{1C1}, -L^{1C}-NR^{1C1}₂, -L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
 -O-L^{1C}-NH₂, -O-L^{1C}-NHR^{1C1}, -O-L^{1C}-NR^{1C1}₂, -O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
- 10 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{1C1},
 -C(=O)R^{1C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1C1}, -C(=O)NR^{1C1}₂, -C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHC(=O)R^{1C1}, -NR^{1C1}C(=O)R^{1C1},
 -NHC(=O)OR^{1C1}, -NR^{1C1}C(=O)OR^{1C1},
- 15 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{1C1}, -OC(=O)NR^{1C1}₂, -OC(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{1C1},
 -NHC(=O)NR^{1C1}₂, -NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NR^{1C1}C(=O)NH₂, -NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1},
 -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
- 20 -NHS(=O)₂R^{1C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{1C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{1C1}, -S(=O)₂NR^{1C1}₂, -S(=O)₂NR^{1C2}R^{1C3},
 -S(=O)R^{1C1}, -S(=O)₂R^{1C1}, -OS(=O)₂R^{1C1}, eller -S(=O)₂OR^{1C1};
- hvor:
- hver -L^{1C}- uafhængig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen;
- 25 hver -NR^{1C2}R^{1C3} uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;
- hver -R^{1C1} uafhængig er:
- 30 -R^{1D1}, -R^{1D2}, -R^{1D3}, -R^{1D4}, -R^{1D5}, -R^{1D6}, -R^{1D7}, -R^{1D8},

8

$-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1D1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;

hver $-R^{1D2}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;

hver $-R^{1D3}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;

5 hver $-R^{1D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;

hver $-R^{1D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;

hver $-R^{1D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosykl;

hver $-R^{1D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;

hver $-R^{1D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;

10 hver $-L^{1D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

hver $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ og $-R^{1D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{1E1}$ og/eller én eller flere substituentter $-R^{1E2}$,

15 hver $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ og $-L^{1D}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{1E2}$, og

hvor:

hver $-R^{1E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{1E2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

20 $-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,

$-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

$-SH$, $-SR^{1F1}$,

$-CN$,

25 $-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1F1}$, $-NR^{1F1}_2$, $-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-L^{1F}-NH_2$, $-L^{1F}-NHR^{1F1}$, $-L^{1F}-NR^{1F1}_2$, $-L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1F1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1F1}$, $-C(=O)NR^{1F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}$;

30 hvor:

hver $-R^{1F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-L^{1F}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;

5

hvari:

$-R^{2A7}$ uavhengig er fenyl eller naftyl; og

$-R^{2A8}$ uavhengig er furanyl, tienyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,3]dioksolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksinyll, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepinyll eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyl;

10

hvari:

$-R^{2A7}$ og $-R^{2A8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{2B1}$ og/eller én eller flere substituentter $-R^{2B2}$;

hvari:

15

hver $-R^{2B1}$ uavhengig er:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,

$-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;

hver $-R^{2B2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

20

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,

$-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

$-SH$, $-SR^{2C1}$,

$-CN$,

25

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2C1}$,

30

$-C(=O)R^{2C1}$,

- $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}_2$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}$,
 $-NHC(=O)OR^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{2C1}$, $-OC(=O)NR^{2C1}_2$, $-OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
5 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NHC(=O)NR^{2C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{2C1}$, $-NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1}$,
10 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-S(=O)R^{2C1}$, $-S(=O)_2R^{2C1}$, $-OS(=O)_2R^{2C1}$, eller $-S(=O)_2OR^{2C1}$;
hvari:
hver $-L^{2C}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;
hver $-NR^{2C2}R^{2C3}$ uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino,
15 piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er
substitueret med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;
hver $-R^{2C1}$ uafhængig er:
 $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,
20 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;
hver $-R^{2D1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;
hver $-R^{2D2}$ uafhængig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;
hver $-R^{2D3}$ uafhængig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;
hver $-R^{2D4}$ uafhængig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;
25 hver $-R^{2D5}$ uafhængig er C_{3-6} sykloalkenyl;
hver $-R^{2D6}$ uafhængig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklyl;
hver $-R^{2D7}$ uafhængig er C_{6-10} karboaryl;
hver $-R^{2D8}$ uafhængig er C_{5-10} heteroaryl;
hver $-L^{2D}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;
30 hvori:

hver $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$ og $-R^{2D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenter $-R^{2E1}$ og/eller én eller flere substituenter $-R^{2E2}$,

hver $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$ og $-L^{2D}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenter $-R^{2E2}$, og

5 hvori:

hver $-R^{2E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{2E2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

10 $-OH$, $-L^{2F}-OH$, $-O-L^{2F}-OH$,

$-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,

$-SH$, $-SR^{2F1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

15 $-NH_2$, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2F1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$;

hvor:

20 hver $-R^{2F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-L^{2F}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

25

I én utførelsesform er $-R^{WA1}$ uavhengig $-R^{1A7}$.

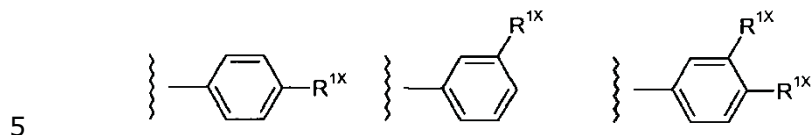
I én utførelsesform er $-R^{WA1}$ uavhengig $-R^{1A8}$.

30

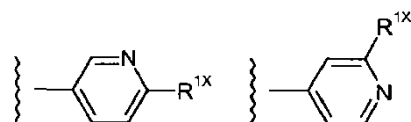
I én utførelsesform er $-Q^{5A}$ uavhengig $-R^{2A7}$.

I én utførelsesform er $-Q^{5A}$ uavhengig $-R^{2A8}$.

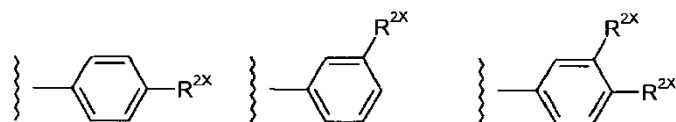
I én utførelsesform er $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1KS}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



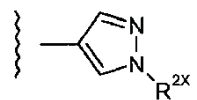
I én utførelsesform er $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1KS}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



I én utførelsesform er $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:

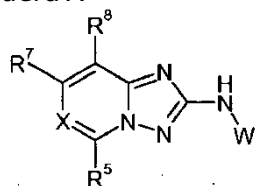


I én utførelsesform er $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



I én utførelsesform er $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl og er eventuelt substituert.

Et andre aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse valgt fra forbindelser med den følgende formelen og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



5 hvori:

- X= uavhengig er $-CR^6=$;
- R^5 uavhengig er $-R^{5A}$;
- R^6 uavhengig er $-R^{6A}$;
- R^7 uavhengig er $-R^{7A}$;
- R^8 uavhengig er $-R^{8A}$;
- W uavhengig er $-W^A$; og
- W^A uavhengig er $-C(=O)R^{WA2}$;

hvori:

- R^{5A} uavhengig er $-Q^{5A}$;
- 15 - Q^{5A} uavhengig er $-R^{2A7}$, $-R^{2A8}$ eller $-NH^{2C1}$;
- R^{6A} uavhengig er -H;
- R^{7A} uavhengig er -H;
- R^{8A} uavhengig er -H;
- R^{WA2} uavhengig er $-R^{1A1}$, $-R^{1A4}$ eller $-L^{1A}-R^{1A4}$;

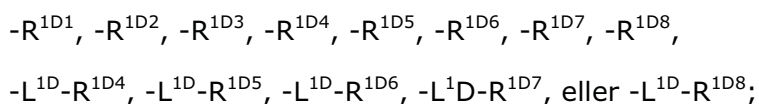
20 hvori:

- R^{1A1} uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;
- hver $-R^{1A4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;
- L^{1A} - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

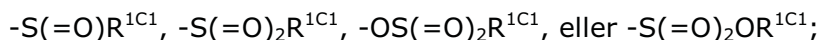
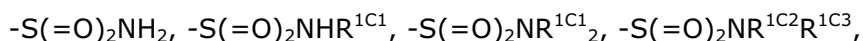
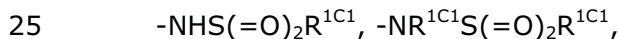
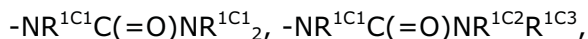
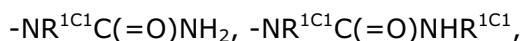
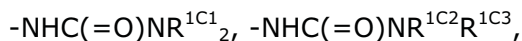
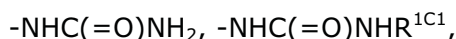
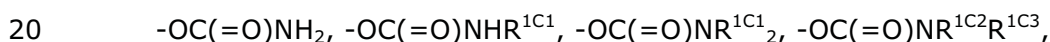
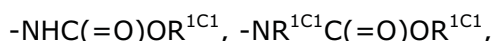
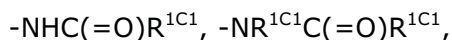
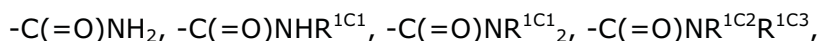
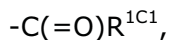
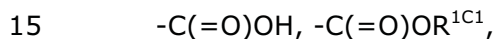
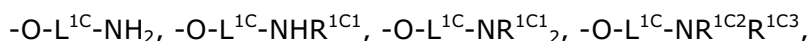
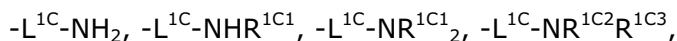
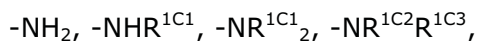
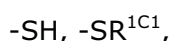
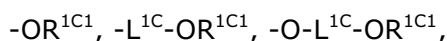
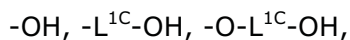
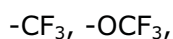
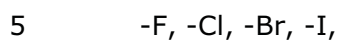
hvori:

- 25 hver $-R^{1A4}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{1B1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{1B2}$; og
- hver $-R^{1A1}$ og $-L^{1A}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{1B2}$;
- hvori:

hver $-R^{1B1}$ uafhængig er:



hver $-R^{1B2}$ uafhængig er:



hvor:

hver $-L^{1C}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;

hver $-NR^{1C2}R^{1C3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, -F og $-CF_3$;

5 hver $-R^{1C1}$ uavhengig er:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1O1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;

hver $-R^{1D2}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;

10 hver $-R^{1D3}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;

hver $-R^{1D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;

hver $-R^{1D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;

hver $-R^{1D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklil;

hver $-R^{1D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;

15 hver $-R^{1D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;

hver $-L^{1D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

hver $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ og $-R^{1D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{1E1}$ og/eller én eller flere substituentter $-R^{1E2}$,

20 hver $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ og $-L^{1D}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{1E2}$, og

hvor:

hver $-R^{1E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{1E2}$ uavhengig er:

25 -F, -Cl, -Br, -I,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

-OH, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,

$-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

-SH, $-SR^{1F1}$,

30 -CN,

-NO₂,

-NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},

-L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{1F1},

5 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂, eller -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3};

hvor:

hver -R^{1F1} uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₄alkyl, fenyl eller benzyl;

hver -L^{1F}- uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen; og

10 hver -NR^{1F2}R^{1F3} uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;

hvor:

-R^{2A7} uavhengig er fenyl eller naftyl; og

15 -R^{2A8} uavhengig er furanyl, tienyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,3]dioksolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksinyll, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepinyll eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyl;

hvor:

-R^{2A7} og -R^{2A8} eventuelt er substituert med én eller flere substituentter -R^{2B1} og/eller én eller flere substituentter -R^{2B2};

20 hvor:

hver -R^{2B1} uavhengig er:

- R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
- L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D8};

hver -R^{2B2} uavhengig er:

25 -F, -Cl, -Br, -I,

-CF₃, -OCF₃,

-OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,

-OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},

-SH, -SR^{2C1},

30 -CN,

- NO₂,
- NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
- L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
- O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
- 5 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
- C(=O)R^{2C1},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
- NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
- 10 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
- NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
- NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- 15 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
- S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
- S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1};

hvor:

hver -L^{2C}- uafhængig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen;

- 20 hver -NR^{2C2}R^{2C3} uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;

hver -R^{2C1} uafhængig er:

- 25 • R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
- L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7}, eller -L^{2D}-R^{2D8};

hver -R^{2D1} uafhængig er mettet alifatisk C₁₋₆alkyl;

hver -R^{2D2} uafhængig er alifatisk C₂₋₆alkenyl;

hver -R^{2D3} uafhængig er alifatisk C₂₋₆alkynyl;

- 30 hver -R^{2D4} uafhængig er mettet C₃₋₆sykloalkyl;

hver $-R^{2D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;

hver $-R^{2D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosykl;yl;

hver $-R^{2D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;

hver $-R^{2D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;

5 hver $-L^{2D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

hver $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$ og $-R^{2D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{2E1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{2E2}$,

10 hver $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$ og $-L^{2D}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{2E2}$, og

hvor:

hver $-R^{2E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{2E2}$ uavhengig er:

-F, -Cl, -Br, -I,

15 -CF₃, -OCF₃,

-OH, $-L^{2F}$ -OH, $-O-L^{2F}$ -OH,

$-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,

-SH, $-SR^{2F1}$,

-CN,

20 -NO₂,

$-NH_2$, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2F1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$;

25 hvor:

hver $-R^{2F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-L^{2F}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

30 hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, -F og -CF₃.

med forbehold om at forbindelsen ikke er en forbindelse valgt fra de følgende forbindelsene:

Syklopropankarboksylsyre (5-fenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-001) (WW-001);

5 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-acetylamino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-002) (WW-002);

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid (PP-003) (WW-003);

10 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-klor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-004) (WW-004);

Syklopropankarboksylsyre [5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-005) (WW-005);

Syklopropankarboksylsyre [5-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-006) (WW-006);

15 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-fluor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-007) (WW-007);

Syklopropankarboksylsyre [5-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-008) (WW-008);

20 4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(2-dimetyl-amino-etyl)-benzamid (PP-009) (WW-009);

Syklopropankarboksylsyre [5-(2,4-dimetoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-010) (WW-010);

Syklopropankarboksylsyre [5-(3-metansulfonylamino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-011) (WW-011);

25 Syklopropankarboksylsyre [5-(2-dimetyl-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-012);

Syklopropankarboksylsyre [5-(3-klor-4-fluor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-013);

30 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-trifluormetoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-014);

Syklopropankarboksylsyre [5-((E)-styryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-015);

Syklopropankarboksylysyre (5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amid (PP-016);

3-sykloheksyl-N-[5-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-propionamid (PP-017);

5 Sykloheksankarboksylysyre (5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amid (PP-018);

3-metoksy-N-(5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-propionamid (PP-021);

10 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(2-hydroksy-etyl)-benzamid (PP-022); og

Syklopropankarboksylysyre (5-furan-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-023).

15 I én utførelsesform er $-R^{WA2}$ uavhengig $-R^{1A1}$.

I én utførelsesform er $-R^{WA2}$ uavhengig $-R^{1A4}$.

I én utførelsesform er $-R^{WA2}$ uavhengig $-L^{1A}-R^{1A4}$.

20 I én utførelsesform er $-Q^{5A}$ uavhengig $-R^{2A7}$.

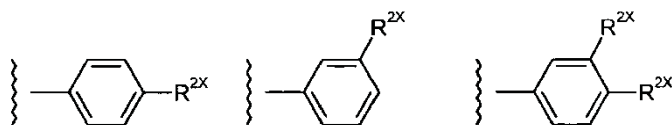
I én utførelsesform er $-Q^{5A}$ uavhengig $-R^{2A8}$.

I én utførelsesform er $-Q^{5A}$ uavhengig $-NHR^{2C1}$.

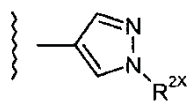
25

I én utførelsesform er hver $-R^{1A4}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet C_3 sykloalkyl.

30 I én utførelsesform er $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



I én utførelsesform er $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



- 5 I én utførelsesform er $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform (av det første eller andre aspektet):

er hver $-R^{1B1}$ uavhengig:

- 10 $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$, $-L^{1D}-R^{104}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

er hver $-R^{1B2}$ uavhengig:

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

- 15 $-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,

$-SR^{1C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,

- 20 $-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-C(=O)R^{1C1}$,

$-C(=O)NHR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C1}_2$, $-C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHC(=O)R^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)R^{1C1}$,

- 25 $-NHC(=O)NHR^{1C1}$,

$-NHC(=O)NR^{1C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1}$,

$-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHS(=O)_2R^{1C1}$, $-NR^{1C1}S(=O)_2R^{1C1}$,

$-S(=O)_2NHR^{1C1}$, $-S(=O)_2NR^{1C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-S(=O)R^{1C1}$, eller $-S(=O)_2R^{1C1}$;

er hver $-L^{1C}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

er hver $-NR^{1C2}R^{1C3}$ uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;

5

er hver $-R^{1C1}$ uavhengig: $-R^{1D1}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

er hver $-L^{1D}$ -, hvis den er til stede, uavhengig $-CH_2-$;

er hver $-R^{1D1}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet alifatisk C_{1-3} alkyl;

10

er hver $-R^{1D4}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet C_{5-6} sykloalkyl;

er hver $-R^{1D6}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranyl eller tetrahydropyranyl og er eventuelt substituert;

er hver $-R^{1D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyl eller naftyl og er eventuelt substituert;

15

er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og er eventuelt substituert; eller

er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig benzofuranyl, benzotienyl, benzopyrrolyl, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzopyridyl, benzopyrimidinyl eller benzopyridazinyl og er eventuelt substituert;

20

er hver $-R^{1E1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

er hver $-R^{1E2}$ uavhengig:

25

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-CN$,

$-OH$, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,

$-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

30

$-NH_2$, $-NHR^{1F1}$, $-NR^{1F1}_2$, $-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-L^{1F}-NH_2$, $-L^{1F}-NHR^{1F1}$, $-L^{1F}-NR^{1F1}_2$, $-L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-C(=O)NHR^{1F1}$, $-C(=O)NR^{1F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}$;

er hver $-R^{1F1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

er hver $-L^{1F}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen; og

er hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og

5 er eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

I én utførelsesform (av det første eller andre aspektet):

er hver $-R^{2B1}$ uavhengig:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$, $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;

10 er hver $-R^{2B2}$ uavhengig:

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,

$-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

15 $-SR^{2C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

20 $-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-C(=O)R^{2C1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}_2$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,

25 $-NHC(=O)NR^{2C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NR^{2C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,

$-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NHS(=O)_2R^{2C1}$, $-NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1}$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3}$,

30 $-S(=O)R^{2C1}$, eller $-S(=O)_2R^{2C1}$;

er hver $-L^{2C}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

er hver $-NR^{2C2}R^{2C3}$ uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;

5 er hver $-R^{2C1}$ uavhengig: $-R^{2D1}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$ eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;

er hver $-L^{2D}$ -, hvis den er til stede, uavhengig $-CH_2$ -;

er hver $-R^{2D1}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet alifatisk C_{1-3} alkyl;

er hver $-R^{2D4}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet C_{5-6} sykloalkyl;

10 er hver $-R^{2D6}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranlyl eller tetrahydropyranlyl og er eventuelt substituert;

er hver $-R^{2D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyl eller naftyl og er eventuelt substituert;

15 er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanlyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og er eventuelt substituert; eller

20 er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig benzofuranlyl, benzotienyl, benzopyrrolyl, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzopyridyl, benzopyrimidinyl eller benzopyridazinyl og er eventuelt substituert;

er hver $-R^{2E1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

er hver $-R^{2E2}$ uavhengig:

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

25 $-OH$, $-L^{2F}-OH$, $-O-L^{2F}-OH$,

$-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,

$-CN$,

$-NH_2$, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,

30 $-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$;

er hver $-R^{2F1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

er hver $-L^{2F}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen; og

er hver $-NR^{2F_2}R^{2F_3}$ uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

5 I én utførelsesform av det første aspektet er forbindelsen valgt fra de følgende forbindelsene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:

XX-001, XX-002, XX-004, XX-005, XX-006, XX-007, XX-008, XX-009, XX-010,
 XX-011, XX-012, XX-014, XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-019, XX-021,
 XX-022, XX-023, XX-024, XX-025, XX-026, XX-027, XX-028, XX-029, XX-030,
 10 XX-031, XX-032, XX-033, XX-034, XX-035, XX-036, XX-037, XX-038, XX-040,
 XX-041, XX-042, XX-043, XX-044, XX-045, XX-046, XX-047, XX-048, XX-049,
 XX-052, XX-053, XX-054, XX-055, XX-056, XX-057, XX-059, XX-060, XX-061,
 XX-063, XX-064, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-071, XX-072,
 XX-073, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-078, XX-079, XX-080, XX-081,
 15 XX-082, XX-083, XX-087, XX-088, XX-089, XX-090, XX-092, XX-093, XX-094,
 XX-095, XX-096, XX-097, XX-098, XX-099, XX-100, XX-101, XX-102, XX-103,
 XX-104, XX-105, XX-106, XX-107, XX-108, XX-109, XX-110, XX-111, XX-112,
 XX-113, XX-114, XX-115, XX-116, XX-117, XX-118, XX-119, XX-120, XX-121,
 XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-127, XX-128, XX-129, XX-130,
 20 XX-131, XX-132, XX-133, XX-134, XX-135, XX-136, XX-137, XX-138, XX-139,
 XX-140, XX-141, XX-142, XX-143, XX-144, XX-145, XX-146, XX-147, XX-148,
 XX-149, XX-150, XX-151, XX-153, XX-154, XX-155, XX-156, XX-157, XX-158,
 XX-159, XX-160, XX-161, XX-162, XX-163, XX-164, XX-165, XX-166, XX-167,
 XX-168, XX-169, XX-170, XX-171, XX-172, XX-173, XX-174, XX-175, XX-176,
 25 XX-177, XX-178, XX-179, XX-180, XX-181, XX-182, XX-183, XX-184, XX-185,
 XX-186, XX-187, XX-188, XX-189, XX-190, XX-191, XX-192, XX-193, XX-194,
 XX-195, XX-196, XX-197, XX-198, XX-199, XX-200, XX-201, XX-202, XX-203,
 XX-204, XX-205, XX-206, XX-207, XX-208, XX-209, XX-210, XX-211, XX-212,
 XX-213, XX-215, XX-216, XX-217, XX-218, XX-219, XX-220, XX-221, XX-222,
 30 XX-223, XX-224, XX-225, XX-226, XX-227, XX-228, XX-229, XX-230, XX-231,
 XX-232, XX-233, XX-234, XX-235, XX-236, XX-237, XX-238, XX-239, XX-240,
 XX-241, XX-242, XX-243, XX-244, XX-245, XX-246, XX-247, XX-248, XX-249,
 XX-250, XX-251, XX-252, XX-253, XX-254, XX-255, XX-256, XX-257, XX-258,
 XX-259, XX-260, XX-261, XX-262, XX-263, XX-264, XX-265, XX-266, XX-267,
 35 XX-268, XX-269, XX-270, XX-271, XX-272, XX-273, XX-274, XX-275, XX-276,
 XX-278, XX-279, XX-280, XX-282, XX-283, XX-284, XX-285, XX-286, XX-287,

XX-288, XX-289, XX-290, XX-291, XX-292, XX-295, XX-296, XX-297, XX-298,
 XX-299, XX-300, XX-301, XX-302, XX-303, XX-304, XX-305, XX-306, XX-307,
 XX-308, XX-309, XX-312, XX-313, XX-314, XX-315, XX-316, XX-318, XX-319,
 XX-320, XX-321, XX-322, XX-326, XX-328, XX-329, XX-330, XX-331, XX-332,
 5 XX-333, XX-334, XX-335, XX-336, XX-337, XX-338, XX-339, XX-340, XX-341,
 XX-342, XX-343, XX-344, XX-345, XX-349, XX-350, XX-351, XX-352, XX-353,
 XX-354, XX-355, XX-356, XX-357, XX-358, XX-359, XX-360, XX-361, XX-362,
 XX-365, XX-366, XX-367, XX-368, XX-369, XX-374, XX-375, XX-377, XX-378,
 XX-379, XX-380, XX-381, XX-382, XX-383, XX-384, XX-385, XX-386, XX-387,
 10 XX-388, XX-389, XX-390, XX-391, XX-392, XX-393, XX-394, XX-395, XX-396,
 XX-397, XX-398, XX-399, XX-400, XX-401, XX-402, XX-403, XX-404, XX-405,
 XX-407, XX-408, XX-409, XX-410, XX-411, XX-412, XX-413, XX-414, XX-415,
 XX-416, XX-417, XX-418, XX-419, XX-420, XX-421, XX-422, XX-423, XX-432,
 XX-433, XX-434, XX-438, XX-440, XX-441, XX-442, XX-443, XX-444, XX-445,
 15 XX-446, XX-447, XX-448, XX-449, XX-450, XX-451, XX-452, XX-453, XX-454,
 XX-455, XX-456, XX-457, XX-458, XX-459, XX-460, XX-462, XX-463, XX-464,
 XX-465, XX-466, XX-467, XX-468, and XX-469.

I én utførelsesform av det andre aspektet er forbindelsen valgt fra de følgende
 20 forbindelsene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:

WW-012, WW-013, WW-014, WW-015, WW-016, WW-017, WW-019, WW-020,
 WW-021, WW-022, WW-023, WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-028,
 WW-029, WW-030, WW-031, WW-032, WW-033, WW-034, WW-035, WW-036,
 WW-037, WW-038, WW-039, WW-040, WW-041, WW-042, WW-043, WW-044,
 25 WW-046, WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-053,
 WW-054, WW-055, WW-057, WW-058, WW-060, WW-061, WW-062, WW-063,
 WW-064, WW-067, WW-068, WW-069, WW-070, WW-071, WW-073, WW-074,
 WW-075, WW-076, WW-077, WW-078, WW-079, WW-080, WW-081, WW-082,
 WW-083, WW-084, WW-086, WW-087, WW-088, WW-089, WW-090, WW-091,
 30 WW-093, WW-094, WW-095, WW-096, WW-097, WW-098, WW-099, WW-100,
 WW-101, WW-102, WW-103, WW-104, WW-105, WW-107, WW-108, WW-109,
 WW-110, WW-112, WW-113, WW-114, WW-115, WW-116, WW-117, WW-118,
 WW-119, WW-120, WW-121, WW-122, WW-124, WW-125, WW-127, WW-128,
 WW-129, WW-130, WW-131, WW-132, WW-134, WW-135, WW-136, WW-137,
 35 WW-138, WW-139, WW-140, WW-141, WW-142, WW-143, WW-144, WW-147,
 WW-148, WW-150, WW-151, WW-152, WW-153, WW-154, WW-155, WW-156,

WW-157, WW-158, WW-159, WW-160, WW-161, WW-162, WW-163, WW-165, WW-166, and WW-167.

5 Et tredje aspekt ved oppfinnelsen er en farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge det første eller andre aspektet og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

10 Et fjerde aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse ifølge det første eller andre aspektet, til anvendelse i behandlingen av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

Et femte aspekt ved oppfinnelsen er en forbindelse ifølge det første eller andre aspektet, til anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av:

15 en proliferativ tilstand; eller
cancer; eller
cancer med fast tumor; eller
cancer med flytende tumor; eller
hematologisk cancer; eller
20 tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokk cancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.

25 Et sjette aspekt ved oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse ifølge det første eller andre aspektet i produksjonen av et medikament for behandlingen av:

en proliferativ tilstand; eller
cancer; eller
cancer med fast tumor; eller
cancer med flytende tumor; eller
30 hematologisk cancer; eller
tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokk cancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

5 Det beskrives heri visse triazoloforbindelser (betegnet heri som TAZ-forbindelser), som beskrevet heri.

10 Et annet aspekt ved oppfinnelsen vedrører en sammensetning (f.eks. en farmasøytisk sammensetning) omfattende en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortykker.

15 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning (f.eks. en farmasøytisk sammensetning) omfattende trinnet med blanding av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortykker.

20 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen i en celle, *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av cellen med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

25 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for regulering (f.eks. inhibering) av celleproliferasjon (f.eks. proliferasjon av en celle), inhibering av cellesyklusprogresjon, fremme av apoptose, eller en kombinasjon av én eller flere disse, *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av en celle med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

30 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling, omfattende administrering til et individ med behov for behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, foretrukket i form av en farmasøytisk sammensetning.

35 Det beskrives også heri en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

Det beskrives også heri anvendelse av en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, i produksjonen av et medikament for anvendelse i behandling.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av en sykdom eller tilstand som medieres ved Axl-reseptortyrosinkinase.

5 I én utførelsesform er behandlingen behandling av en sykdom eller tilstand som forbedres ved inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av en proliferativ tilstand.

10 I én utførelsesform er behandlingen behandling av cancer.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av cancer med fast tumor.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av cancer med flytende tumor.

15

I én utførelsesform er behandlingen behandling av hematologisk cancer.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av: tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokk cancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.

20

Det beskrives også heri et kit omfattende (a) en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri, foretrukket tilveiebrakt som en farmasøytisk sammensetning og i en egnet beholder og/eller med egnet emballasje; og (b) bruksanvisning, for eksempel skriftlige anvisninger for hvordan forbindelsen administreres.

25

Det beskrives også heri en TAZ-forbindelse som er *oppnåelig* ved en fremgangsmåte for syntese som beskrevet heri, eller en fremgangsmåte omfattende en fremgangsmåte for syntese som beskrevet heri.

30

Det beskrives også heri en TAZ-forbindelse som er *oppnådd* ved en fremgangsmåte for syntese som beskrevet heri, eller en fremgangsmåte omfattende en fremgangsmåte for syntese som beskrevet heri.

35

Det beskrives også heri hittil ukjente mellomprodukter, som beskrevet heri, som er egnet til anvendelse i fremgangsmåtene for syntese beskrevet heri.

Det beskrives også heri anvendelse av slike hittil ukjente mellomprodukter, som beskrevet heri, i fremgangsmåtene for syntese beskrevet heri.

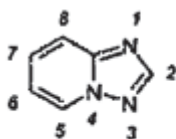
Forbindelser

5

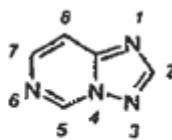
Beskrevet heri er visse [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner og [1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidiner (av praktiske grunner blir disse samlet betegnet heri som "triazoloforbindelser" eller "TAZ-forbindelser"), hvilke er 2-aminer eller 2-amider.

10

I én spesielt foretrukket utførelsesform er forbindelsene 2-aminer.

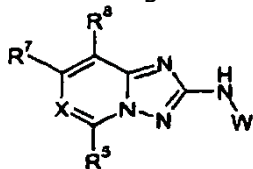


[1,2,4]Triazolo[1,5-a]pyridin



[1,2,4]Triazolo[1,5-c]pyrimidin

I én utførelsesform er forbindelsene valgt fra forbindelser med den følgende formelen og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



15

hvor:

-X= uavhengig er -CR⁶= eller -N=;

og hvor:

hvis -X= er -CR⁶=, så:

20

er -R⁵ uavhengig -R^{5A};

er -R⁶ uavhengig -R^{6A};

er -R⁷ uavhengig -R^{7A};

er -R⁸ uavhengig -R^{8A}; og

er -W uavhengig -W^A;

25

hvor:

-R^{5A} uavhengig er -Q^{5A};

-R^{6A} uavhengig er -H eller -Q^{6A};
 -R^{7A} uavhengig er -H eller -Q^{7A};
 -R^{8A} uavhengig er -H eller -Q^{8A}; og
 -W^A uavhengig er -R^{WA1} eller -C(=O)R^{WA2};

5 hvis -X= er -N=, så:
 er -R⁵ uavhengig -R^{5B};
 er -R⁷ uavhengig -R^{7B};
 er -R⁸ uavhengig -R^{8B}; og
 er -W uavhengig -W^B;

10 hvori:
 -R^{5B} uavhengig er -Q^{5B};
 -R^{7B} uavhengig er -H eller -Q^{7B};
 -R^{8B} uavhengig er -H eller -Q^{8B}; og
 -W^B uavhengig er -R^{WB1} eller -C(=O)R^{WB2}.

15

"Aminer" og "amider"

I én utførelsesform ("amider"):

er -W^A uavhengig -R^{WA1}; og

20 er -W^B uavhengig -R^{WB1}.

Gruppen -X=

I én utførelsesform er -X= uavhengig -CR⁶⁼ eller -N=.

25

I én utførelsesform

er -X= uavhengig -CR⁶⁼;

er -R⁵ uavhengig -R^{5A};

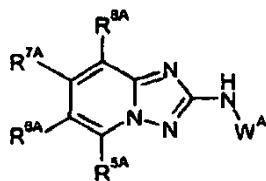
er -R⁸ uavhengig -R^{6A};

30 er -R⁷ uavhengig -R^{7A};

er $-R^8$ uavhengig $-R^{8A}$; og

er $-W$ uavhengig $-W^A$;

som i for eksempel:



5 Gruppen $-W^A$

I én utførelsesform er $-W^A$ uavhengig $-R^{WA1}$.

Kombinasjoner av grupper $-X=$ og $-W$

10 I én utførelsesform:

er $-X=$ uavhengig $-CR^6=$;

er $-R^5$ uavhengig $-R^{5A}$;

er $-R^6$ uavhengig $-R^{6A}$;

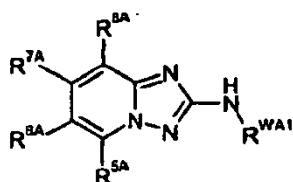
er $-R^7$ uavhengig $-R^{7A}$;

15 er $-R^8$ uavhengig $-R^{8A}$;

er $-W$ uavhengig $-W^A$; og

er $-W^A$ uavhengig $-R^{WA1}$;

som i for eksempel:



20 Gruppen $-R^{6A}$

I én utførelsesform er $-R^{6A}$, hvis den er til stede, uavhengig $-H$.

Gruppen $-R^{7A}$

I én utførelsesform er R^{7A} uavhengig -H.

Gruppen -R^{8A}

I én utførelsesform er R^{8A} uavhengig -H.

5 **Gruppen -R^{WA1}**

I én utførelsesform er $-R^{WA1}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{1A7}$ eller $-R^{1A8}$.

I én utførelsesform er $-R^{WA1}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{1A7}$.

10

I én utførelsesform er $-R^{WA1}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{1A8}$.

Gruppen -R^{WA2}

I én utførelsesform er $-R^{WA2}$, hvis den er til stede, uavhengig:

15

$-R^{1A1}$, $-R^{1A2}$, $-R^{1A3}$, $-R^{1A4}$, $-R^{1A5}$, $-R^{1A8}$, $-R^{1A7}$, $-R^{1A8}$,
 $-L^{1A}-R^{1A4}$, $-L^{1A}-R^{1A5}$, $-L^{1A}-R^{1A8}$, $-L^{1A}-R^{1A7}$, eller $-L^{1A}-R^{1A8}$.

Gruppen -R^{WB1}

20

I én utførelsesform er $-R^{WB1}$, hvis den er til stede, uavhengig:

$-R^{1A2}$, $-R^{1A3}$, $-R^{1A4}$, $-R^{1A5}$, $-R^{1A8}$, $-R^{1A7}$, $-R^{1A8}$,
 $-L^{1A}-R^{1A4}$, $-L^{1A}-R^{1A5}$, $-L^{1A}-R^{1A7}$, eller $-L^{1A}-R^{1A8}$.

Gruppen -R^{WB2}

25

I én utførelsesform er $-R^{WB2}$, hvis den er til stede, uavhengig:

$-R^{1A2}$, $-R^{1A3}$, $-R^{1A4}$, $-R^{1A5}$, $-R^{1A8}$, $-R^{1A7}$, $-R^{1A8}$,
 $-L^{1A}-R^{1A4}$, $-L^{1A}-R^{1A5}$, $-L^{1A}-R^{1A8}$, $-L^{1A}-R^{1A7}$, eller $-L^{1A}-R^{1A8}$.

30

Grupper forbundet med -R^{WA1}, -R^{WA2}, -R^{WB1} og -R^{WB2}

I én utførelsesform

er hver $-R^{1A1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;

er hver $-R^{1A2}$ uavhengig alifatisk C_{2-6} alkenyl;

5 er hver $-R^{1A3}$ uavhengig alifatisk C_{2-6} alkynyl;

er hver $-R^{1A4}$ uavhengig mettet C_{3-6} sykloalkyl;

er hver $-R^{1A5}$ uavhengig C_{3-6} sykloalkenyl;

er hver $-R^{1A6}$ uavhengig ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklyl;

er hver $-R^{1A7}$ uavhengig C_{6-10} karboaryl;

10 er hver $-R^{1A8}$ uavhengig C_{5-10} heteroaryl;

hver $-L^{1A}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

hver $-R^{1A4}$, $-R^{1A5}$, $-R^{1A6}$, $-R^{1A7}$ og $-R^{1A8}$ eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten $-R^{1B1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{1B2}$, og

15 hver $-R^{1A1}$, $-R^{1A2}$, $-R^{1A3}$ og $-L^{1A}$ - eventuelt er substituert, for eksempel med en eller flere substituenten $-R^{1B2}$,

hvor:

hver $-R^{1B1}$ uavhengig er:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,

20 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1B2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

25 $-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,

$-SH$, $-SR^{1C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,

30 $-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

- $-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1C1}$,
 $-C(=O)R^{1C1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C1}_2$, $-C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,
5 $-NHC(=O)R^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)R^{1C1}$,
 $-NHC(=O)OR^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)OR^{1C1}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{1C1}$, $-OC(=O)NR^{1C1}_2$, $-OC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{1C1}$,
 $-NHC(=O)NR^{1C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,
10 $-NR^{1C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1}$,
 $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{1C1}$, $-NR^{1C1}S(=O)_2R^{1C1}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{1C1}$, $-S(=O)_2R^{1C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-S(=O)R^{1C1}$, $-S(=O)_2R^{1C1}$, $-OS(=O)_2R^{1C1}$, eller $-S(=O)_2OR^{1C1}$;
15 hvori:
hver $-L^{1C}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;
i hver gruppe $-NR^{1C2}R^{1C3}$, R^{1C2} og R^{1C3} , tatt sammen med nitrogenatomet til
hvilke de er bundet, danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ikke-aromatisk ring som
har nøyaktig 1 ringheteroatom eller nøyaktig 2 ringheteroatomer, hvori ett av de
20 nøyaktig 2 ringheteroatomene er N og det andre av de nøyaktig 2
ringheteroatomene uavhengig er N eller O;
hver $-R^{1C1}$ uavhengig er:
 $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;
25 hver $-R^{1D1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;
hver $-R^{1D2}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;
hver $-R^{1D3}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;
hver $-R^{1D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;
hver $-R^{1D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;
30 hver $-R^{1D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklil;

hver $-R^{1D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;

hver $-R^{1D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;

hver $-L^{1D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

5 hver $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ og $-R^{1D8}$ eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten $-R^{1E1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{1E2}$,

hver $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ og $-L^{1D}$ - eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten $-R^{1E2}$, og

hvor:

10 hver $-R^{1E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{1E2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,

15 $-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

$-SH$, $-SR^{1F1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1F1}$, $-NR^{1F1}_2$, $-NR^{1F2}R^{1F3}$,

20 $-L^{1F}-NH_2$, $-L^{1F}-NHR^{1F1}$, $-L^{1F}-NR^{1F1}_2$, $-L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1F1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1F1}$, $-C(=O)NR^{1F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}$;

hvor:

hver $-R^{1F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

25 hver $-L^{1F}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

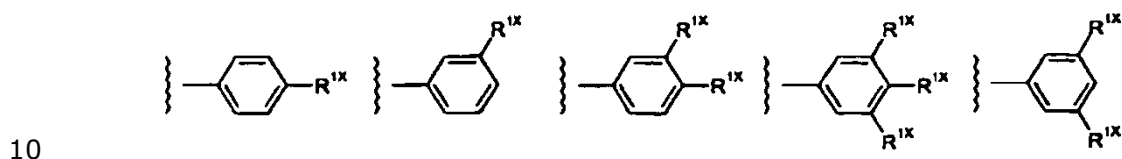
i hver gruppe $-NR^{1F2}R^{1F3}$, R^{1F2} og R^{1F3} , tatt sammen med nitrogenatomet til hvilke de er bundet, danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ikke-aromatisk ring som har nøyaktig 1 ringheteroatom eller nøyaktig 2 ringheteroatomer, hvor ett av de nøyaktig 2 ringheteroatomene er N og det andre av de nøyaktig 2

30 ringheteroatomene uavhengig er N eller O.

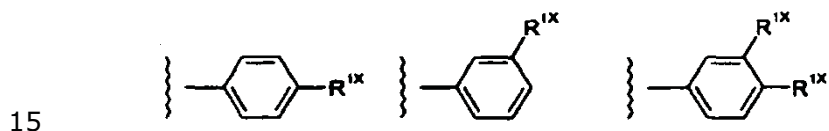
I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyl eller naftyl og er eventuelt substituert.

5 I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyl og er eventuelt substituert.

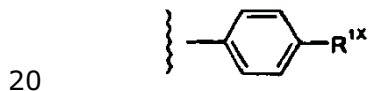
I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



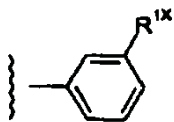
I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



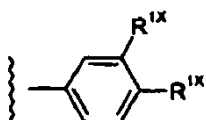
I én utførelsesform er hver $-R^{1A1}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



5 I én utførelsesform er hver $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



10 I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{5-6} heteroaryl og er eventuelt substituert.

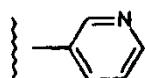
I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og er eventuelt substituert.

15 I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyl, tienyl, pyridyl eller pyrimidinyl og er eventuelt substituert.

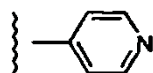
I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig pyridyl og er eventuelt substituert.

20

I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrid-3-yl eller pyrid-4-yl og er eventuelt substituert.

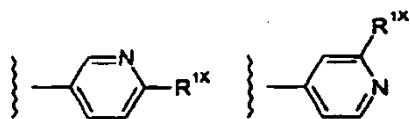


pyrid-3-yl



pyrid-4-yl

25 I én utførelsesform er hver $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



I én utførelsesform er hver $-R^{1B1}$ uavhengig:

- 5 $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D6}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, eller $-L^{1D}-R^{1D6}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1B1}$ uavhengig:

- 10 $-R^{1D4}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1B1}$ uavhengig:

- $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1B1}$ uavhengig:

- 15 $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D1}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1B2}$ uavhengig:

- 20 $-F$, $-Cl$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,
 $-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,
 $-SR^{1C1}$,
 $-CN$,
 25 $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,
 $-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

- C(=O)OR^{1C1},
 -C(=O)R^{1C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1C1}, -C(=O)NR^{1C1}₂, -C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHC(=O)R^{1C1}, -NR^{1C1}C(=O)R^{1C1},
 5 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{1C1},
 -NHC(=O)NR^{1C1}₂, -NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NR^{1C1}C(=O)NH₂, -NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1},
 -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHS(=O)₂R^{1C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{1C1},
 10 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{1C1}, -S(=O)₂NR^{1C1}₂, -S(=O)₂NR^{1C2}R^{1C3},
 -S(=O)R^{1C1}, eller -S(=O)₂R^{1C1}.

I én utførelsesform er hver -R^{1B2} uavhengig:

- F, -Cl,
 15 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{1C}-OH, -O-L^{1C}-OH,
 -OR^{1C1}, -L^{1C}-OR^{1C1}, -O-L^{1C}-OR^{1C1},
 -SR^{1C1},
 -CN,
 20 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1C1}, -NR^{1C1}₂, -NR^{1C2}R^{1C3},
 -L^{1C}-NH₂, -L^{1C}-NHR^{1C1}, -L^{1C}-NR^{1C1}₂, -L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
 -O-L^{1C}-NH₂, -O-L^{1C}-NHR^{1C1}, -O-L^{1C}-NR^{1C1}₂, -O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
 -C(=O)R^{1C1},
 25 -C(=O)NHR^{1C1}, -C(=O)NR^{1C1}₂, -C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHC(=O)R^{1C1}, -NR^{1C1}C(=O)R^{1C1},
 -NHC(=O)NHR^{1C1},
 -NHC(=O)NR^{1C1}₂, -NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1},

-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NHS(=O)₂R^{1C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{1C1},
 -S(=O)₂NHR^{1C1}, -S(=O)₂NR^{1C1}₂, -S(=O)₂NR^{1C2}R^{1C3},
 -S(=O)R^{1C1}, eller -S(=O)₂R^{1C1}.

5

I én utførelsesform er hver -L^{1C} mettet alifatisk C₁₋₃alkylen.

I én utførelsesform er hver -NR^{1C2}R^{1C3} uavhengig azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

10

I én utførelsesform er hver -NR^{1C2}R^{1C3} uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

15

I én utførelsesform er hver -R^{1C1} uavhengig:

-R^{1D1}, -R^{1D4}, -R^{1D6},
 -L^{1D}-R^{1D4}, eller -L^{1D}-R^{1D8}.

20

I én utførelsesform er hver -R^{1C1} uavhengig:

-R^{1D1}, -R^{1D4}, -R^{1D8}, -R^{1D7}, -R^{1D8},
 -L^{1D}-R^{1D4}, -L^{1D}-R^{1D6}, -L^{1D}-R^{1D7}, eller -L^{1D}-R^{1D8}.

25

I én utførelsesform er hver -R^{1C1} uavhengig:

-R^{1D1}, -R^{1D4}, -R^{1D7}, -R^{1D8},
 -L^{1D}-R^{1D4}, -L^{1D}-R^{1D7}, eller -L^{1D}-R^{1D8}.

I én utførelsesform er hver -R^{1C1} uavhengig:

30

-R^{1D1}, -R^{1D7}, -R^{1D8}, -L^{1D}-R^{1D7}, eller -L^{1D}-R^{1D8}.

I én utførelsesform er hver -R^{1C1} uavhengig -R^{1D1}, -R^{1D7} eller -L^{1D}-R^{1D7}.

I én utførelsesform er hver $-R^{1C1}$ uavhengig $-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D7}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1C1}$ uavhengig $-R^{1D1}$.

5

I én utførelsesform er hver $-L^{1D}-$, hvis den er til stede, uavhengig $-CH_2-$.

I én utførelsesform er hver $-R^{1D1}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet alifatisk C_{1-3} alkyl.

10

I én utførelsesform er hver $-R^{1D4}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet C_{5-6} sykloalkyl.

I én utførelsesform er hver $-R^{1D6}$, hvis den er til stede, uavhengig azetidinyll, pyrrolidinyll, imidazolidinyll, pyrazolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll, azepinyll, diazepinyll, tetrahydrofuranyll, tetrahydropyranyll, dioksanyll og er eventuelt substituert.

15

I én utførelsesform er hver $-R^{1D6}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll, tetrahydrofuranyll eller tetrahydropyranyll og er eventuelt substituert.

20

I én utførelsesform er hver $-R^{1D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyll eller naftyll og er eventuelt substituert.

25

I én utførelsesform er hver $-R^{1D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyll og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{5-6} heteroaryll og er eventuelt substituert.

30

I én utførelsesform er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyll, tienyll, pyrrolyll, imidazolyll, pyrazolyll, triazolyll, oksazolyll, isoksazolyll, tiazolyll, isotiazolyll, pyridyll, pyrimidinyll eller pyridazinyll og er eventuelt substituert.

35

I én utførelsesform er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{9-10} heteroaryll og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uavhengig benzofuranyl, benzotienyl, benzopyrrolyl, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzopyridyl, benzopyrimidinyl eller benzopyridazinyl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{1E1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl.

I én utførelsesform er hver $-R^{1E2}$ uavhengig:

- 10 -F, -Cl, -Br,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{1F}-OH, -O-L^{1F}-OH,
 -OR^{1F1}, -L^{1F}-OR^{1F1}, -O-L^{1F}-OR^{1F1},
 -SR^{1F1},
- 15 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},
 -L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},
 -C(=O)OR^{1F1},
- 20 -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂, eller -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}.

I én utførelsesform er hver $-R^{1E2}$ uavhengig:

- F, -Cl,
 -CF₃, -OCF₃,
- 25 -CN,
 -OH, -L^{1F}-OH, -O-L^{1F}-OH,
 -OR^{1F1}, -L^{1F}-OR^{1F1}, -O-L^{1F}-OR^{1F1},
 -NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},
 -L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},
- 30 -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂, eller -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}.

I én utførelsesform er hver $-R^{1F1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl.

I én utførelsesform er hver $-L^{1F}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen.

5 I én utførelsesform er hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uavhengig azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

10 I én utførelsesform er hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

Gruppen $-Q^{5A}$

15 I én utførelsesform er $-Q^{5A}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{2A7}$ eller $-R^{2A8}$.

I én utførelsesform er $-Q^{5A}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{2A7}$.

I én utførelsesform er $-Q^{5A}$, hvis den er til stede, uavhengig $-R^{2A8}$.

20 **Gruppen $-Q^{8A}$**

I én utførelsesform er $-Q^{8A}$, hvis den er til stede, uavhengig:

$-R^{2A1}$, $-R^{2A2}$, $-R^{2A3}$, $-R^{2A4}$, $-R^{2A5}$, $-R^{2A6}$, $-R^{2A7}$, $-R^{2A8}$,

$-L^{2A}-R^{2A4}$, $-L^{2A}-R^{2A5}$, $-L^{2A}-R^{2A6}$, $-L^{2A}-R^{2A7}$, $-L^{2A}-R^{1A8}$,

25 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,

$-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

$-SH$, $-SR^{2C1}$,

30 $-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

- C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
- 5 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- 10 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1}.

Gruppen -Q^{5B}

15

I én utførelsesform er -Q^{5B}, hvis den er til stede, uafhængig:

- R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A8}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
- 20 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
- 25 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},

- C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
- 5 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- 10 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1}.

Gruppen -Q^{8B}

15

I én utførelsesform er -Q^{8B}, hvis den er til stede, uafhængig:

- R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A8}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A6}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
- 20 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
- 25 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},

- C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
- 5 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- 10 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1}.

Gruppene -Q^{6A}, Q^{7A} og -Q^{7B}

15

I én utførelsesform er hver av -Q^{6A}, -Q^{7A} og -Q^{7B}, hvis de er til stede, uavhengig:

- R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A6}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
- 20 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
- 25 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},

- C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 5 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 10 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1}.

Gruppene assosiert med -Q^{5A}, -Q^{5B}, -Q^{6A}, -Q^{7A}, -Q^{7B}, -Q^{8A} og -Q^{8B}

15

I én utførelsesform:

er hver -R^{2A1} uavhengig mettet alifatisk C₁₋₆alkyl;

er hver -R^{2A2} uavhengig alifatisk C₂₋₈alkenyl;

er hver -R^{2A3} uavhengig alifatisk C₂₋₆alkynyl;

20

er hver -R^{2A4} uavhengig mettet C₃₋₆sykloalkyl;

er hver -R^{2A5} uavhengig C₃₋₆sykloalkenyl;

er hver -R^{2A6} uavhengig ikke-aromatisk C₃₋₈heterosyklyl;

er hver -R^{2A7} uavhengig C₆₋₁₀karboaryl;

er hver -R^{2AB} uavhengig C₅₋₁₀heteroaryl;

25

er hver -L^{2A-} uavhengig mettet alifatisk C₁₋₃alkylen;

hvor:

hver -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7} og -R^{2A8} eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten -R^{2B1} og/eller én eller flere substituenten -R^{2B2}, og

hver -R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3} og -L^{2A-} eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten -R^{2B2},

30

hvor:

hver $-R^{2B1}$ uafhængig er:

$-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},$
 $-L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7},$ eller $-L^{2D}-R^{2D8};$

5 hver $-R^{2B2}$ uafhængig er:

$-F, -Cl, -Br, -I,$

$-CF_3, -OCF_3,$

$-OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,$

$-OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},$

10 $-SH, -SR^{2C1},$

$-CN,$

$-NO_2,$

$-NH_2, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}_2, -NR^{2C2}R^{2C3},$

$-L^{2C}-NH_2, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}_2, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},$

15 $-O-L^{2C}-NH_2, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}_2, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},$

$-C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},$

$-C(=O)R^{2C1},$

$-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$

$-NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}(=O)R^{2C1},$

20 $-NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}(=O)OR^{2C1},$

$-OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}_2, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$

$-NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR^{2C1},$

$-NHC(=O)NR^{2C1}_2, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$

$-NR^{2C1}(=O)NH_2, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},$

25 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$

$-NHS(=O)_2R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1},$

$-S(=O)_2NH_2, -S(=O)_2NHR^{2C1}, -S(=O)_2NR^{2C1}_2, -S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3},$

$-S(=O)R^{2C1}, -S(=O)_2R^{2C1}, -OS(=O)_2R^{2C1},$ eller $-S(=O)_2OR^{2C1};$

hvor:

- hver $-L^{2C}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;
- i hver gruppe $-NR^{2C2}R^{2C3}$, R^{2C2} og R^{2C3} , tatt sammen med nitrogenatomet til hvilke de er bundet, danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ikke-aromatisk ring som har nøyaktig 1 ringheteroatom eller nøyaktig 2 ringheteroatomer, hvori ett av de
- 5 nøyaktig 2 ringheteroatomene er N og det andre av de nøyaktig 2 ringheteroatomene uavhengig er N eller O;
- hver $-R^{2C1}$ uavhengig er:
- $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D8}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,
 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D8}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$. eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;
- 10 hver $-R^{2D1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;
- hver $-R^{2D2}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;
- hver $-R^{2D3}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;
- hver $-R^{2D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;
- hver $-R^{2D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;
- 15 hver $-R^{2D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosykl;yl;
- hver $-R^{2D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;
- hver $-R^{2D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;
- hver $-L^{2D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;
- hvori:
- 20 hver $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$ og $-R^{2D8}$ eventuelt er substituert, for eksempel med én eller flere substituenten $-R^{2E1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{2E2}$,
- hver $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$ og $-L^{2D}$ - eventuelt er substituert, for eksempel, med én eller flere substituenten $-R^{2E2}$, og
- hvori:
- 25 hver $-R^{2E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;
- hver $-R^{2E2}$ uavhengig er:
- $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
- $-CF_3$, $-OCF_3$.
- $-OH$, $-L^{2F}-OH$, $-O-L^{2F}-OH$,
- 30 $-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,
- $-SH$, $-SR^{2F1}$,

-CN,

-NO₂,

-NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},

-L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},

5 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂, eller -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3};

hvor:

hver -R^{2F1} uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₄alkyl, fenyl eller benzyl;

hver -L^{2F}- uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen; og

10 i hver gruppe -NR^{2F2}R^{2F3}, R^{2F2} og R^{2F3}, tatt sammen med nitrogenatomet til hvilke de er bundet, danner en 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ikke-aromatisk ring som har nøyaktig 1 ringheteroatom eller nøyaktig 2 ringheteroatomer, hvori ett av de nøyaktig 2 ringheteroatomene er N og det andre av de nøyaktig 2 ringheteroatomene uavhengig er N eller O.

15

I én utførelsesform er hver -L^{2A}-, hvis den er til stede, uavhengig -CH₂-.

I én utførelsesform er hver -R^{2A1}, hvis den er til stede, uavhengig mettet alifatisk C₁₋₃alkyl.

20

I én utførelsesform er hver -R^{2A4}, hvis den er til stede, uavhengig mettet C₅₋₆sykloalkyl.

25

I én utførelsesform er hver -R^{2A6}, hvis den er til stede, uavhengig azetidinyll, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, azepinyl, diazepinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, dioksanyl og er eventuelt substituert.

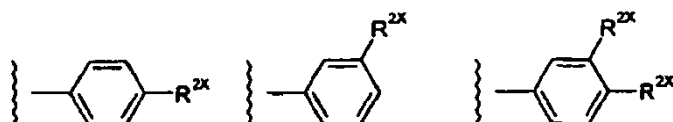
30

I én utførelsesform er hver -R^{2A6}, hvis den er til stede, uavhengig pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranyl eller tetrahydropyranyl og er eventuelt substituert.

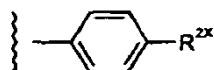
I én utførelsesform er hver -R^{2A7}, hvis den er til stede, uavhengig fenyl eller naftyl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyl og er eventuelt substituert.

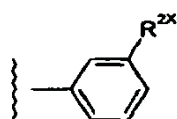
- 5 I én utførelsesform er hver $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2X}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



- 10 I én utførelsesform er hver $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2X}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



- 15 I én utførelsesform er hver $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2X}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



- 20 I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{5-6} heteroaryl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og er eventuelt substituert.

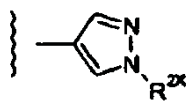
25

I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyl, tienyl, pyrazolyl, pyridyl eller pyrimidinyl og er eventuelt substituert.

5 I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrazolyl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrazol-4-yl og er eventuelt substituert.

10 I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{2x}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



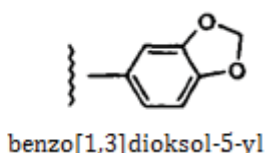
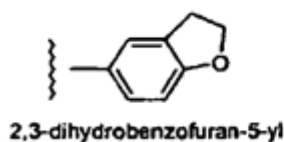
15 I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{9-10} heteroaryl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,3]dioksolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksinyll, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepinyll eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyll og er eventuelt substituert.

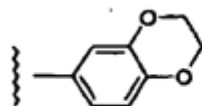
20

I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-7-yl eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-7-yl og er eventuelt substituert.

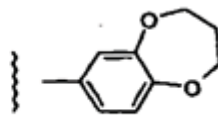
25



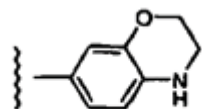
54



2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl



3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepín-7-yl



3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]toksasin-7-yl

- 5 I én utførelsesform er hver $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2B1}$ uavhengig:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,

- 10 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{2B1}$ uavhengig:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$.

- 15 I én utførelsesform er hver $-R^{2B2}$ uavhengig:

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,

$-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

- 20 $-SR^{2C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

- 25 $-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2C1}$,

- $-C(=O)R^{2C1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,
5 $-NHC(=O)NR^{2C1}$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{2C1}$, $-NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3}$,
10 $-S(=O)R^{2C1}$, eller $-S(=O)_2R^{2C1}$.

I én utførelsesform er hver $-R^{2B2}$ uavhengig:

- $-F$, $-Cl$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
15 $-OH$, $-L^{2C}OH$, $-O-L^{2C}-OH$,
 $-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,
 $-SR^{2C1}$,
 $-CN$,
 $-NO_2$,
20 $-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-C(=O)R^{2C1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}_2$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
25 $-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NHC(=O)NR^{2C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

-NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, eller -S(=O)₂R^{2C1}.

5 I én utførelsesform er hver -L^{2C} mettet alifatisk C₁₋₃alkylen.

I én utførelsesform er hver -NR^{2C2}R^{2C3} uavhengig azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

10

I én utførelsesform er hver -NR^{2C2}R^{2C3} uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

15

I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig:

-R^{2D1}, -R^{2D4}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D8}.

20 I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig:

-R^{2D1}, -R^{2D4}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D8}.

I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig:

25 -R^{2D1}, -R^{2D7}, -R^{2D8}, -L^{2D}-R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D8}.

I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig -R^{2D1}, -R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D7}.

I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig -R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D7}.

30

I én utførelsesform er hver -R^{2C1} uavhengig -R^{2D1}.

I én utførelsesform er hver -L^{2D}-, hvis den er til stede, uavhengig -CH₂-.

I én utførelsesform er hver $-R^{2D1}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet alifatisk C_{1-3} alkyl.

5 I én utførelsesform er hver $-R^{2D4}$, hvis den er til stede, uavhengig mettet C_{5-6} sykloalkyl.

10 I én utførelsesform er hver $-R^{2D6}$, hvis den er til stede, uavhengig azetidinyll, pyrrolidinyll, imidazolidinyll, pyrazolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll, azepinyll, diazepinyll, tetrahydrofuranyll, tetrahydropyranyll, dioksanyll og er eventuelt substituert.

15 I én utførelsesform er hver $-R^{2D6}$, hvis den er til stede, uavhengig pyrrolidinyll, piperidinyll, piperazinyll, morfolinyll, tetrahydrofuranyll eller tetrahydropyranyll og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyll eller naftyll og er eventuelt substituert.

20 I én utførelsesform er hver $-R^{2D7}$, hvis den er til stede, uavhengig fenyll og er eventuelt substituert.

25 I én utførelsesform er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{5-6} heteroaryll og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig furanyll, tienyll, pyrrolyll, imidazolyll, pyrazolyll, triazolyll, oksazolyll, isokazolyll, tiazolyll, isotiazolyll, pyridyll, pyrimidinyll eller pyridazinyll og er eventuelt substituert.

30 I én utførelsesform er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig C_{9-10} heteroaryll og er eventuelt substituert.

35 I én utførelsesform er hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uavhengig benzofuranyll, benzotienyll, benzopyrrolyll, benzoimidazolyll, benzopyrazolyll, benzotriazolyll, benzokazolyll, benzoisokazolyll, benzotiazolyll, benzoisotiazolyll, benzopyridyll, benzopyrimidinyll eller benzopyridazinyll og er eventuelt substituert.

I én utførelsesform er hver $-R^{2E1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl.

I én utførelsesform er hver $-R^{2E2}$ uavhengig:

-F, -Cl,

5 -CF₃, -OCF₃,

-OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,

-OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},

-SR^{2F1},

-CN,

10 -NO₂,

-NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},

-L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},

-C(=O)OR^{2F1},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂, eller -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}.

15

I én utførelsesform er hver $-R^{2E2}$ uavhengig:

-F, -Cl,

-CF₃, -OCF₃,

-OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,

20 -OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},

-CN,

-NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},

-L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},

-C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂, eller -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}.

25

I én utførelsesform er hver $-R^{2F1}$ uavhengig mettet alifatisk C_{1-4} alkyl.

I én utførelsesform er hver $-L^{2F}$ mettet alifatisk C_{1-3} alkylen.

30

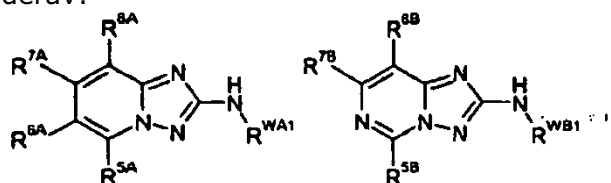
I én utførelsesform er hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uavhengig azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller

diazepino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

I én utførelsesform er hver -NR^{2F2}R^{2F3} uavhengig pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og er eventuelt substituert, for eksempel med én eller flere grupper valgt fra C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃.

Noen særlig foretrukne forbindelser

I én særlig foretrukket utførelsesform er forbindelsen valgt fra forbindelser med de følgende formlene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



hvor:

- R^{5A} uavhengig er -Q^{5A};
 - R^{6A} uavhengig er -H;
 - R^{7A} uavhengig er -H;
 - R^{8A} uavhengig er -H;
 - R^{5B} uavhengig er -Q^{5B};
 - R^{7B} uavhengig er -H;
 - R^{8B} uavhengig er -H;
 - R^{WA1} uavhengig er -R^{1A7} eller -R^{1A8};
 - R^{WB1} uavhengig er -R^{1A7} eller -R^{1A8};
 - Q^{5A} uavhengig er -R^{2A7} eller -R^{2A8}; og
 - Q^{5B} uavhengig er -R^{2A7} eller -R^{2A8};
- hvor hver -R^{1A7}, -R^{1A8}, -R^{2A7} og -R^{2A8} er som definert heri.

I én utførelsesform er i tillegg:

- R^{WA1} uavhengig -R^{1A7}; og
- R^{WB1} uavhengig -R^{1A7}.

I én utførelsesform er i tillegg:

-R^{WA1} uavhengig -R^{1A7};

-R^{WB1} uavhengig -R^{1A7};

-Q^{5A} uavhengig -R^{2A7}; og

5 -Q^{5B} uavhengig -R^{2A7}.

Molekylvekt

I én utførelsesform har BA-forbindelsen en molekylvekt fra 174 til 1200.

10

I én utførelsesform er nedre del av området fra 180, 200, 225, 250, 275, 300 eller 350.

I én utførelsesform er øvre del av området 1100, 1000, 900, 800, 700 eller 600.

15

I én utførelsesform er området 180 til 600.

Kombinasjoner

Hver eneste forenlig kombinasjon av utførelsesformene beskrevet over er eksplisitt beskrevet heri, som om hver kombinasjon var individuelt og eksplisitt omtalt.

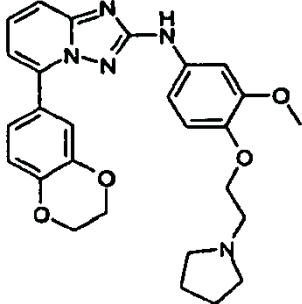
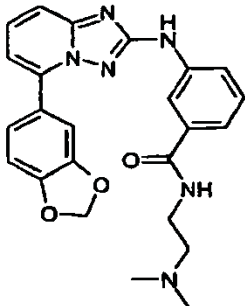
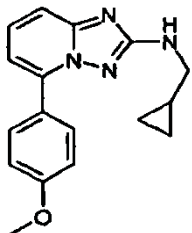
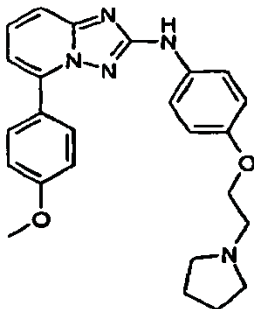
20

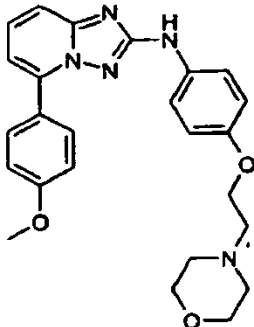
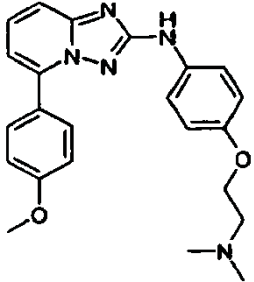
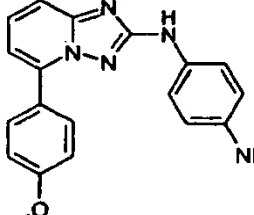
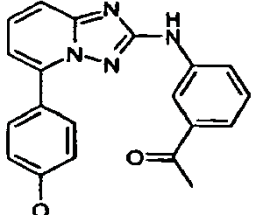
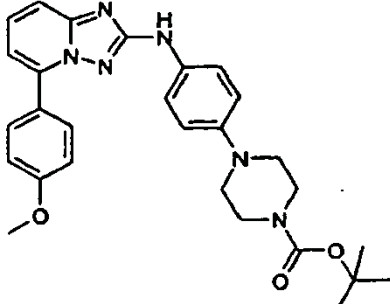
Eksempel på spesifikke utførelsesformer

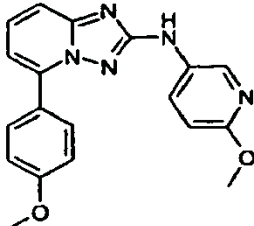
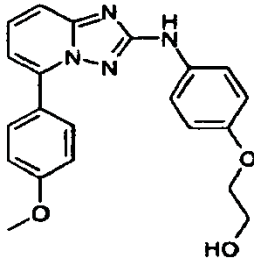
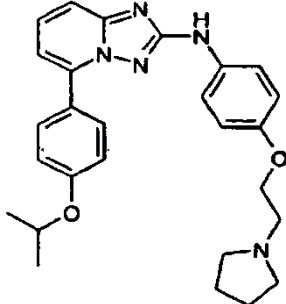
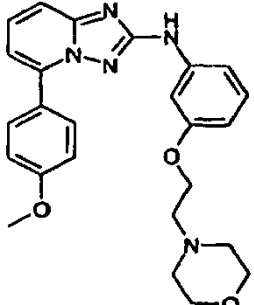
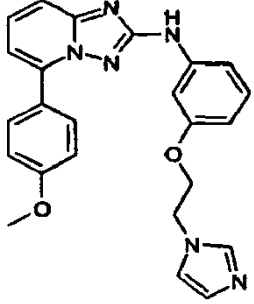
I én utførelsesform er forbindelsene valgt fra forbindelser med de følgende formlene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:

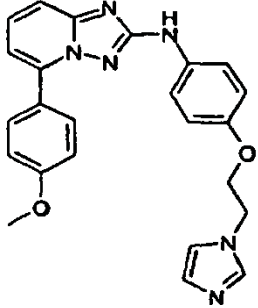
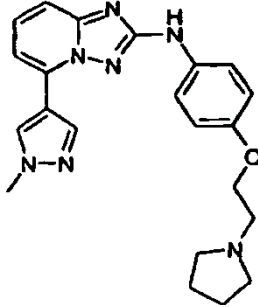
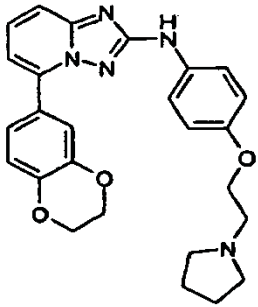
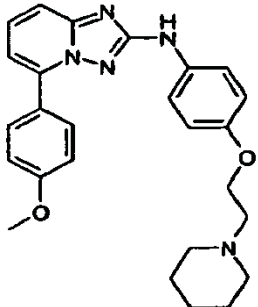
25

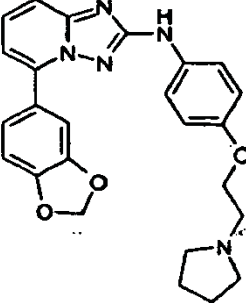
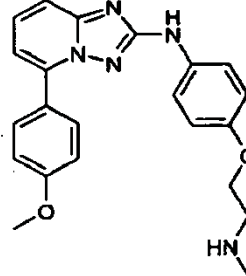
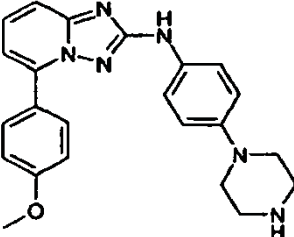
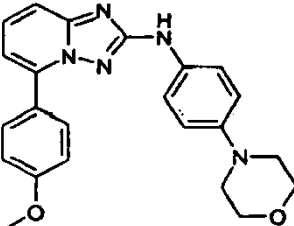
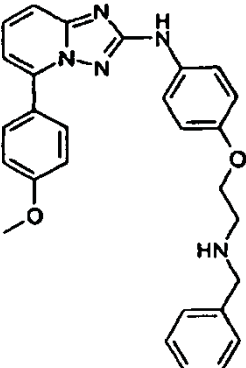
Nr.	Kode	Struktur
170	XX-001	

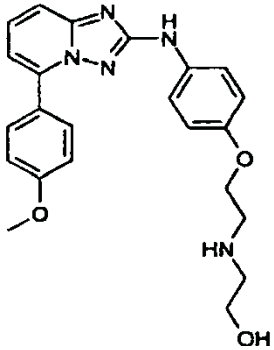
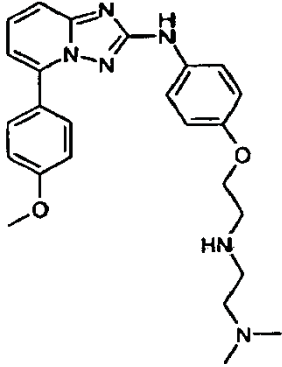
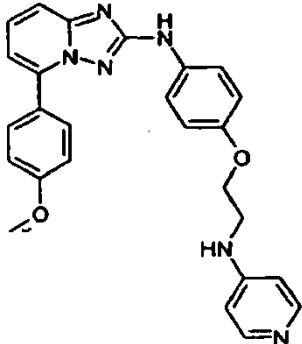
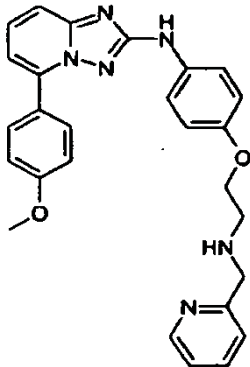
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of compound XX-001: A pyridine ring substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 2-position and a 2,3-dihydrobenzofuran ring at the 4-position. The 5-position of the triazole ring is substituted with an amide group (-NH-) linked to a 3-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the 4-position with a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group.</p>
171	XX-002	 <p>Chemical structure of compound XX-002: A pyridine ring substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 2-position and a 2,3-dihydrobenzofuran ring at the 4-position. The 5-position of the triazole ring is substituted with an amide group (-NH-) linked to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the 2-position with a carbonyl group (-C(=O)-) linked to a secondary amine (-NH-) which is substituted with a propyl chain and a methyl group.</p>
172	XX-003	 <p>Chemical structure of compound XX-003: A pyridine ring substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 2-position and a 4-methoxyphenyl ring at the 4-position. The 5-position of the triazole ring is substituted with an amide group (-NH-) linked to a propyl chain, which is further substituted at the 3-position with a cyclopropyl ring.</p>
173	XX-004	 <p>Chemical structure of compound XX-004: A pyridine ring substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 2-position and a 4-methoxyphenyl ring at the 4-position. The 5-position of the triazole ring is substituted with an amide group (-NH-) linked to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl ring.</p>
174	XX-005	

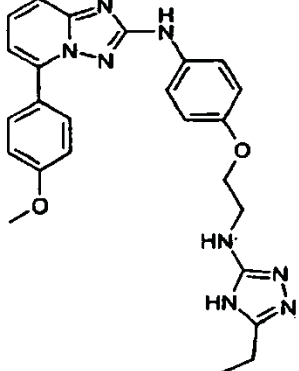
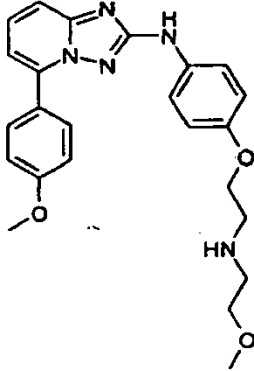
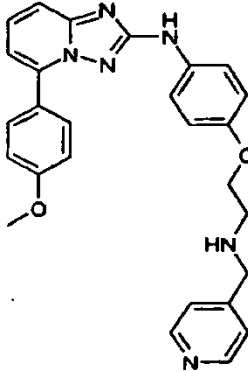
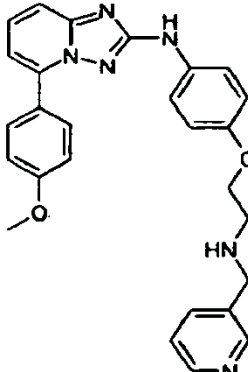
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of compound XX-005: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 3-position with an amino group (-NH-). This amino group is linked to a 4-(2-(2-morpholinoethyl)ethoxy)phenyl group.</p>
175	XX-006	 <p>Chemical structure of compound XX-006: Similar to XX-005, but the morpholine ring is replaced by a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>
176	XX-007	 <p>Chemical structure of compound XX-007: Similar to XX-005, but the amino group is linked to a 4-aminophenyl group (-NH-C₆H₄-NH₂).</p>
177	XX-008	 <p>Chemical structure of compound XX-008: Similar to XX-005, but the amino group is linked to a 3-acetylphenyl group (-NH-C₆H₄-C(=O)CH₃).</p>
178	XX-009	 <p>Chemical structure of compound XX-009: Similar to XX-005, but the amino group is linked to a 4-(2-(2-(tert-butoxycarbonyl)ethyl)ethyl)phenyl group.</p>
179	XX-010	

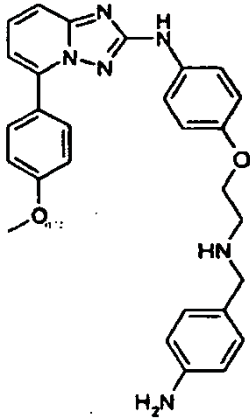
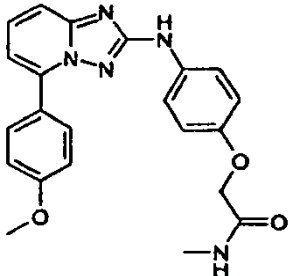
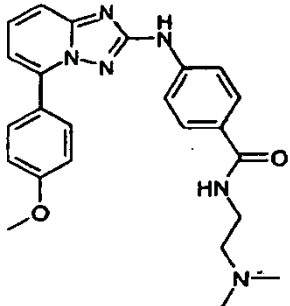
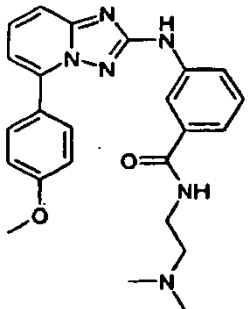
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 4-methoxyphenylamino group.</p>
180	XX-011	 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 4-(2-hydroxyethoxy)phenylamino group.</p>
181	XX-012	 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 4-isopropoxyphenyl group and at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
183	XX-014	 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 4-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
184	XX-015	 <p>Chemical structure of a pyridine derivative. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 4-(2-(1H-imidazol-2-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
185	XX-016	

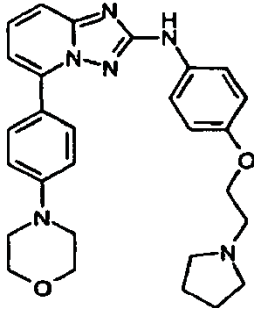
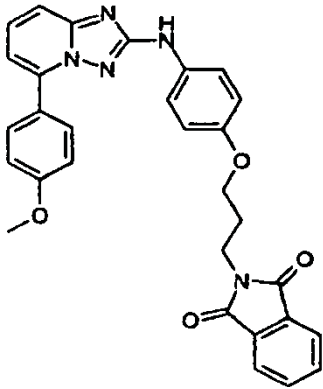
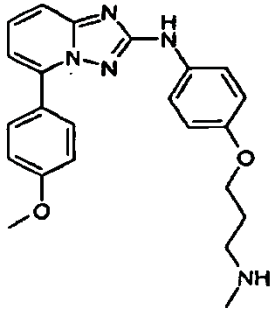
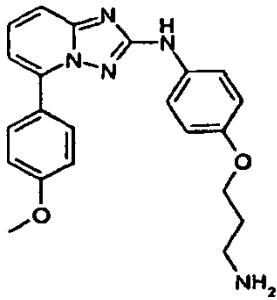
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of compound XX-016: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 4-methoxyphenyl group at the 6-position. The triazole ring has an NH group at the 5-position, which is connected to a 4-(2-(1H-imidazol-2-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
186	XX-017	 <p>Chemical structure of compound XX-017: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 1-methyl-1H-imidazol-2-yl group at the 6-position. The triazole ring has an NH group at the 5-position, which is connected to a 4-(2-(1H-pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
187	XX-018	 <p>Chemical structure of compound XX-018: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl group at the 6-position. The triazole ring has an NH group at the 5-position, which is connected to a 4-(2-(1H-pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
188	XX-019	 <p>Chemical structure of compound XX-019: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 4-methoxyphenyl group at the 6-position. The triazole ring has an NH group at the 5-position, which is connected to a 4-(2-(1,4-diazepan-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
190	XX-021	

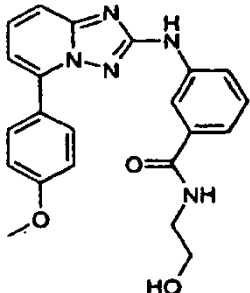
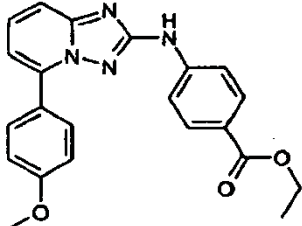
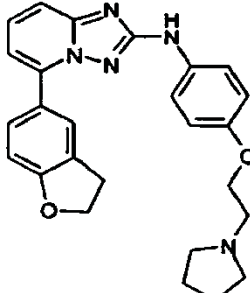
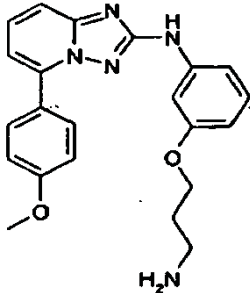
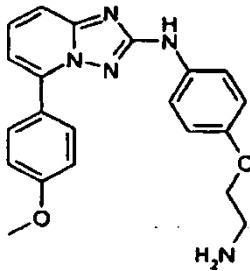
Nr.	Kode	Struktur
		
191	XX-022	
192	XX-023	
193	XX-024	
194	XX-025	

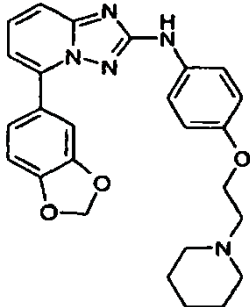
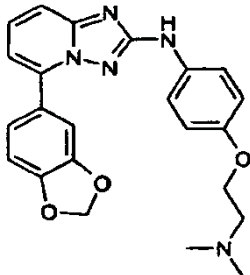
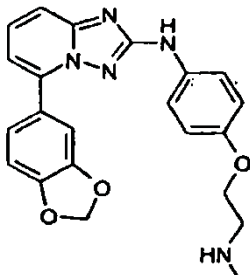
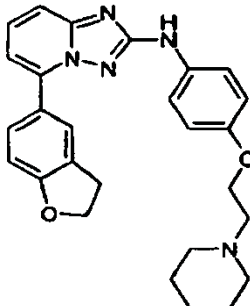
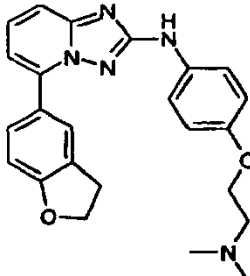
Nr.	Kode	Struktur
195	XX-026	 <chem>COc1ccc(cc1)-n2nc3c(ncn3c2)Nc4ccc(OCCNCCO)cc4</chem>
196	XX-027	 <chem>COc1ccc(cc1)-n2nc3c(ncn3c2)Nc4ccc(OCCNCCN(C)C)cc4</chem>
197	XX-028	 <chem>COc1ccc(cc1)-n2nc3c(ncn3c2)Nc4ccc(OCCNc5cccnc5)cc4</chem>
198	XX-029	 <chem>COc1ccc(cc1)-n2nc3c(ncn3c2)Nc4ccc(OCCNc5cncn5)cc4</chem>
199	XX-030	

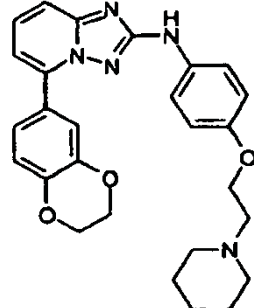
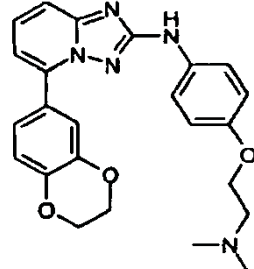
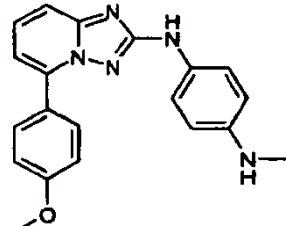
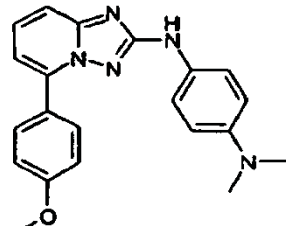
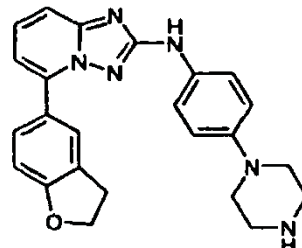
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a 4-methoxyphenyl group at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 4-position, which is connected to a 4-(2-ethylhydrazonoethoxy)phenyl group. The ethyl group is attached to the terminal nitrogen of the hydrazono group.</p>
200	XX-031	 <p>The structure is similar to the first one, but the ethyl group is replaced by a 2-methoxyethyl group.</p>
201	XX-032	 <p>The structure is similar to the first one, but the ethyl group is replaced by a 2-(pyridin-2-yl)ethyl group.</p>
202	XX-033	 <p>The structure is similar to the first one, but the ethyl group is replaced by a 2-(pyridin-4-yl)ethyl group.</p>

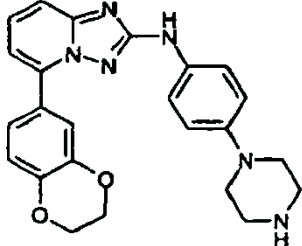
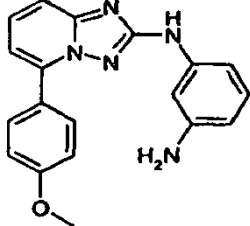
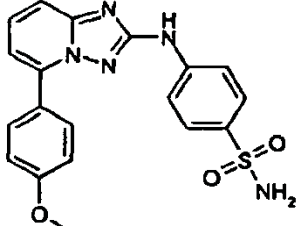
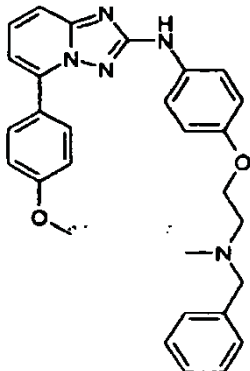
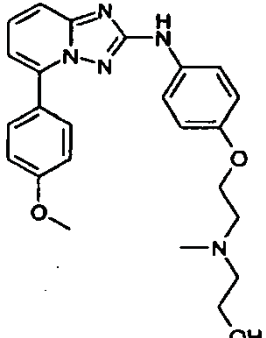
Nr.	Kode	Struktur
203	XX-034	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)c3nn[nH]3NC(=O)c4ccc(OCCNCC5=CC=C(N)C=C5)cc4</chem>
204	XX-035	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)c3nn[nH]3NC(=O)COC(=O)N(C)C</chem>
205	XX-036	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)c3nn[nH]3NC(=O)NCCN(C)C</chem>
206	XX-037	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)c3nn[nH]3NC(=O)NCCN(C)C</chem>
207	XX-038	

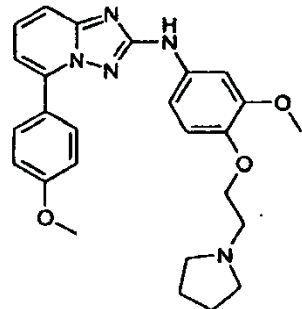
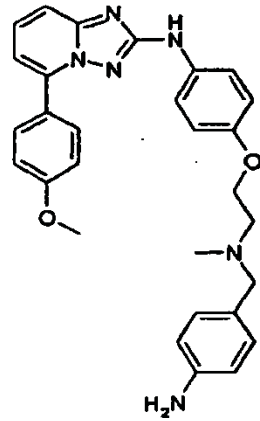
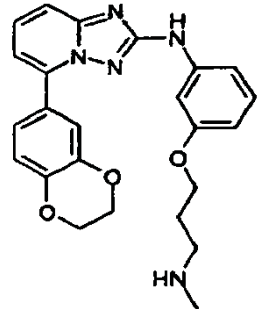
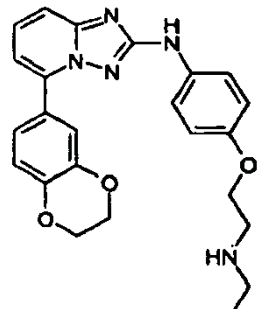
Nr.	Kode	Struktur
		
208	Reference Compound XX-039	
209	XX-040	
210	XX-041	
211	XX-042	

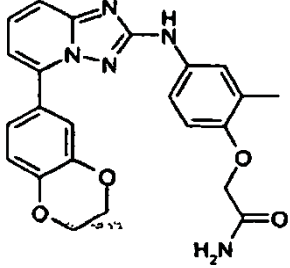
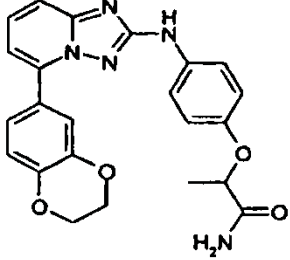
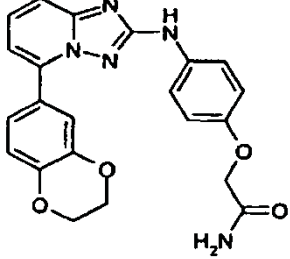
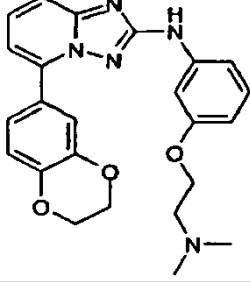
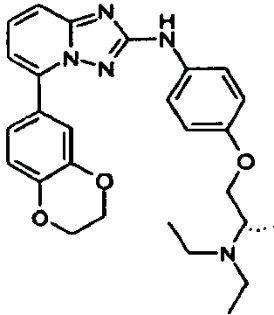
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of XX-042: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-hydroxyethyl)phenylamino group.</p>
212	XX-043	 <p>Chemical structure of XX-043: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-ethoxycarbonylphenylamino group.</p>
213	XX-044	 <p>Chemical structure of XX-044: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzofuran ring system. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
214	XX-045	 <p>Chemical structure of XX-045: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(3-aminopropoxy)phenylamino group.</p>
215	XX-046	 <p>Chemical structure of XX-046: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-aminoethoxy)phenylamino group.</p>
216	XX-047	

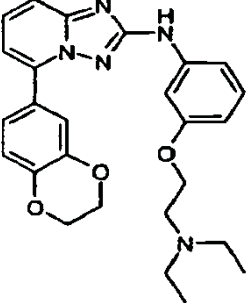
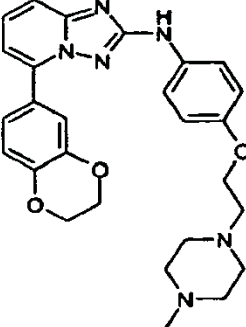
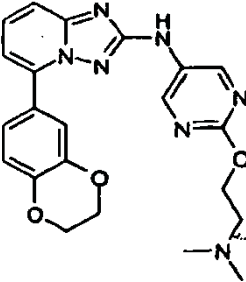
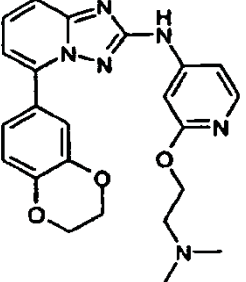
Nr.	Kode	Struktur
		
217	XX-048	
218	XX-049	
221	XX-052	
222	XX-053	

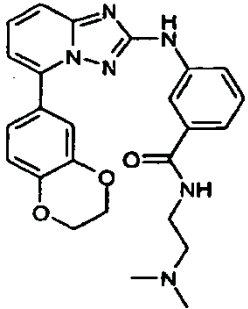
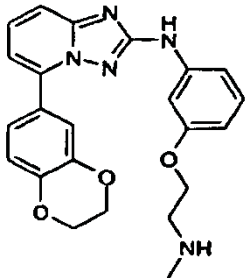
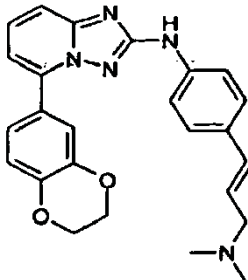
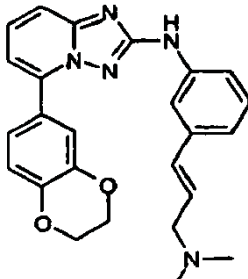
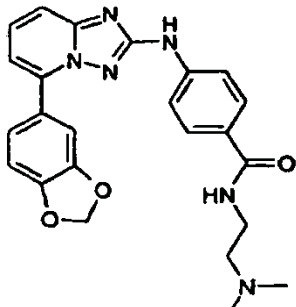
Nr.	Kode	Struktur
223	XX-054	
224	XX-055	
225	XX-056	
226	XX-057	
228	XX-059	
229	XX-060	

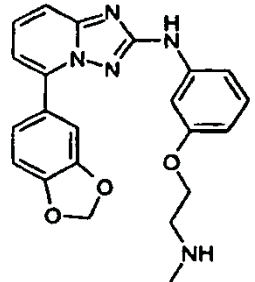
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a morpholine ring attached at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 2-position, which is connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected to a morpholine ring.</p>
230	XX-061	 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a para-substituted benzene ring at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 2-position, which is connected to a meta-substituted benzene ring with an amino group (-NH₂) at the 3-position.</p>
232	XX-063	 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a para-substituted benzene ring at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 2-position, which is connected to a para-substituted benzene ring with a sulfonamide group (-SO₂NH₂) at the 4-position.</p>
233	XX-064	 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a para-substituted benzene ring at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 2-position, which is connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected to a chain containing a morpholine ring and a benzyl group (-CH₂-C₆H₅).</p>
234	XX-065	 <p>The structure shows a pyridine ring fused to an imidazole ring. The pyridine ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position and a para-substituted benzene ring at the 2-position. The imidazole ring has an NH group at the 2-position, which is connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected to a chain containing a morpholine ring and a hydroxyethyl group (-CH₂-CH₂-OH).</p>

Nr.	Kode	Struktur
235	XX-066	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CN2C3=CC=C(C=C3)NCCN4CCCC4</chem>
236	XX-067	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=CN2C3=CC=C(C=C3)NCCOC4=CC=C(N)C=C4</chem>
238	XX-069	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC=CN3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
239	XX-070	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC=CN3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
240	XX-071	

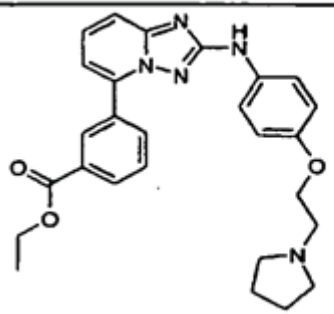
Nr.	Kode	Struktur
		
241	XX-072	
242	XX-073	
243	XX-074	
244	XX-075	
245	XX-076	

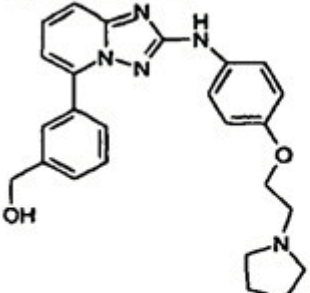
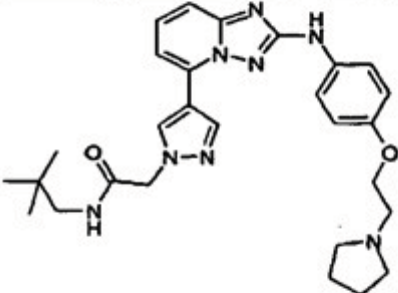
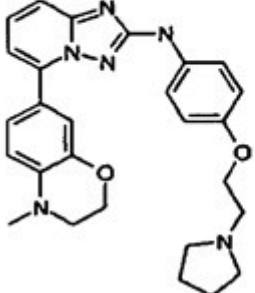
Nr.	Kode	Struktur
		 <p>Chemical structure of compound XX-076: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an amino group (-NH-), which is linked to a 4-(diethylaminoethoxy)phenyl group.</p>
246	XX-077	 <p>Chemical structure of compound XX-077: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an amino group (-NH-), which is linked to a 4-(N-methylpiperazine-1-ylmethoxy)phenyl group.</p>
247	XX-078	 <p>Chemical structure of compound XX-078: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an amino group (-NH-), which is linked to a 4-(N-methylpiperazine-1-ylmethoxy)pyridine group.</p>
248	XX-079	 <p>Chemical structure of compound XX-079: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an amino group (-NH-), which is linked to a 4-(N-methylpiperazine-1-ylmethoxy)pyridine group.</p>
249	XX-080	

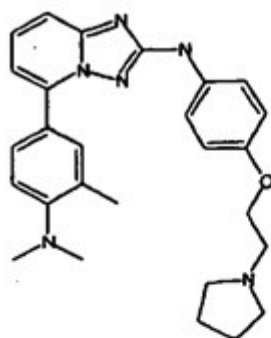
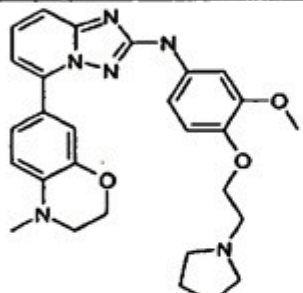
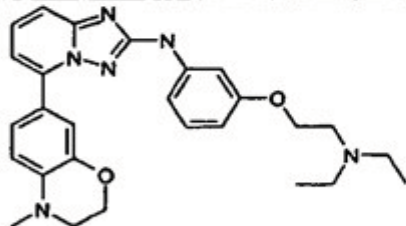
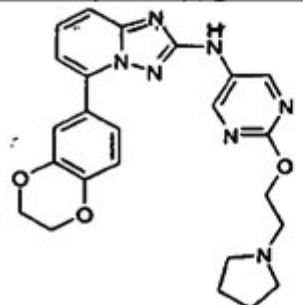
Nr.	Kode	Struktur
		
250	XX-081	
251	XX-082	
252	XX-083	
256	XX-087	

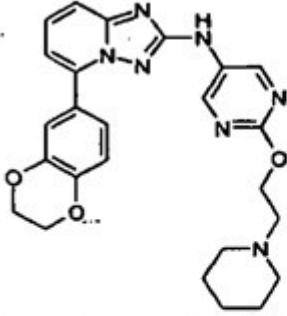
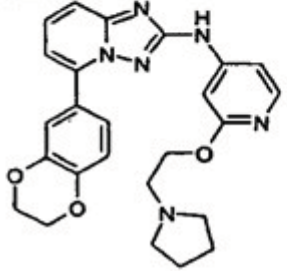
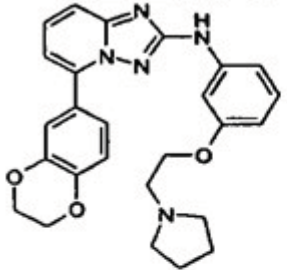
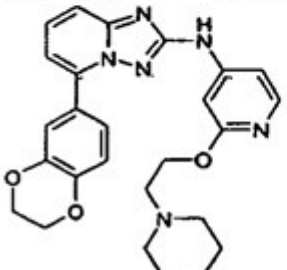
Nr.	Kode	Struktur
257	XX-088	

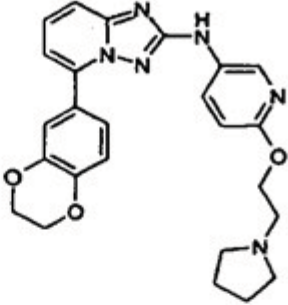
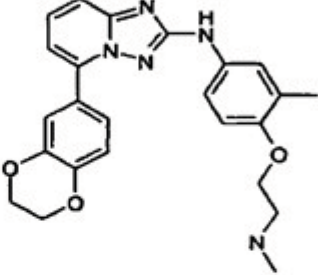
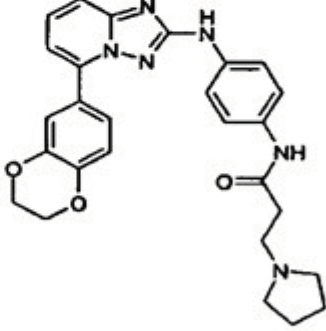
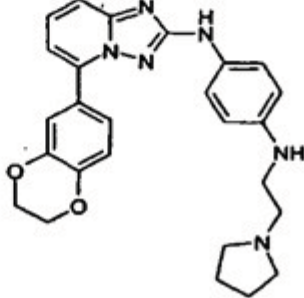
I én utførelsesform er forbindelsene valgt fra forbindelser med de følgende formlene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:

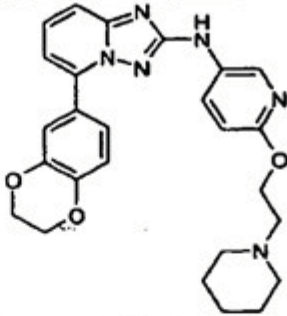
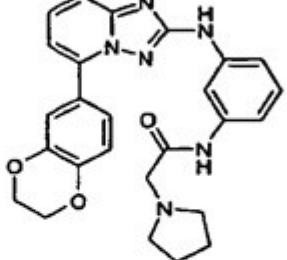
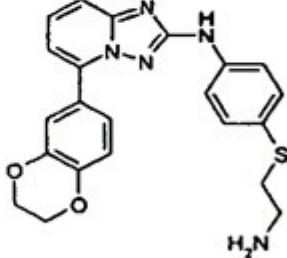
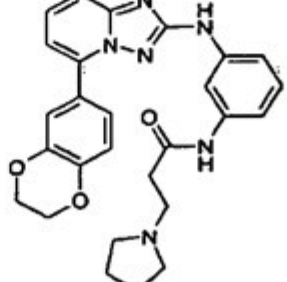
Nr.	Kode	Struktur
258	XX-089	

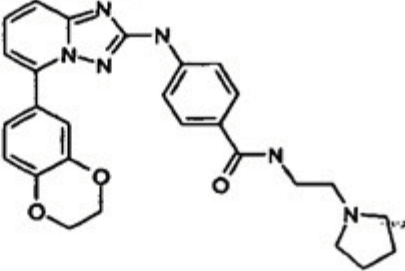
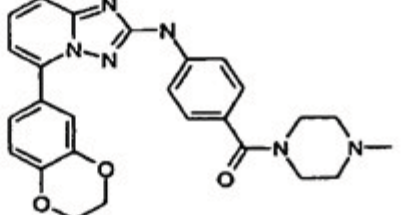
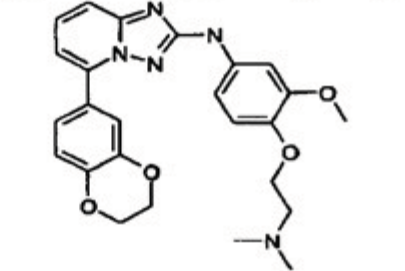
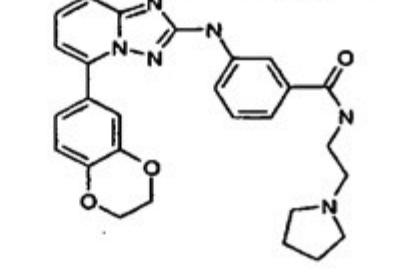
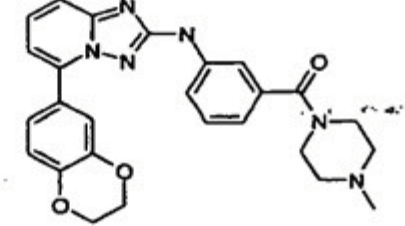
Nr.	Kode	Struktur
259	XX-090	 <p>Chemical structure of XX-090: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 4-hydroxyphenyl group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
261	XX-092	 <p>Chemical structure of XX-092: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted at the 4-position with a 2-(2-(tert-butyl)ethyl)acetamide group.</p>
262	XX-093	 <p>Chemical structure of XX-093: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

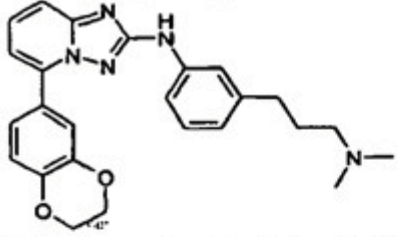
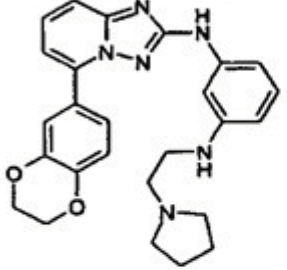
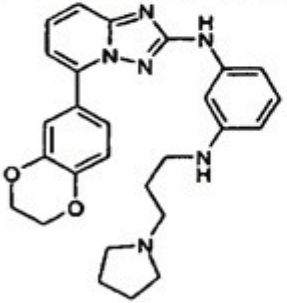
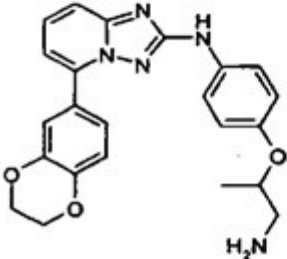
Nr.	Kode	Struktur
263	XX-094	
264	XX-095	
265	XX-096	
266	XX-097	

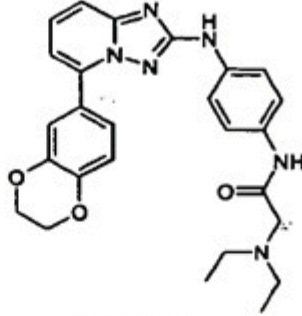
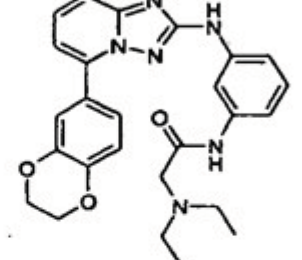
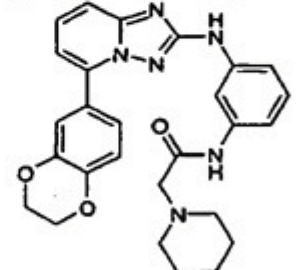
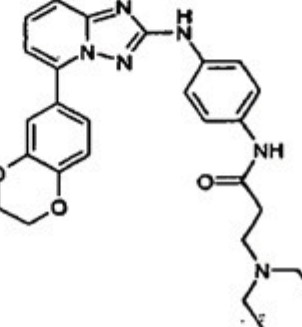
Nr.	Kode	Struktur
267	XX-098	
268	XX-099	
269	XX-100	
270	XX-101	

Nr.	Kode	Struktur
271	XX-102	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(NC3=NC4=CC=CC=C4N3)C=C2</chem>
272	XX-103	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(NC2=NC3=CC=CC=C3N2)C=C1C</chem>
273	XX-104	 <chem>C1CCN1CCNC(=O)NC2=CC=C(NC3=NC4=CC=CC=C4N3)C=C2</chem>
274	XX-105	 <chem>C1CCN1CCNC2=CC=C(NC3=NC4=CC=CC=C4N3)C=C2</chem>

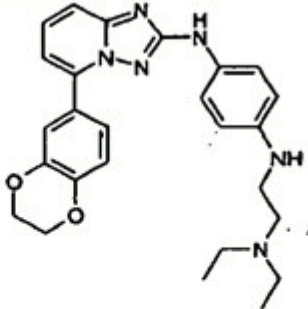
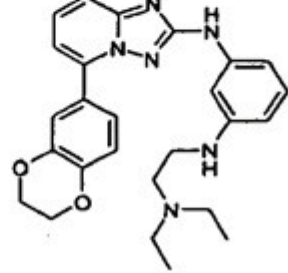
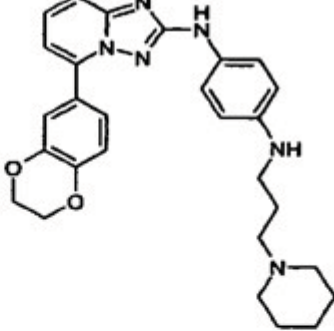
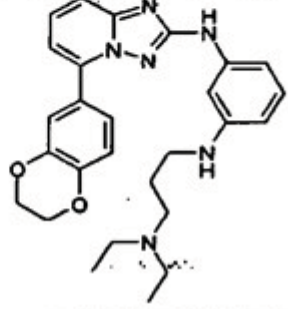
Nr.	Kode	Struktur
275	XX-106	 <p>Chemical structure of XX-106: A 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl group and at the 3-position with a 2-(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)ethylamino group.</p>
276	XX-107	 <p>Chemical structure of XX-107: A 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl group and at the 3-position with a 2-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenylamino group.</p>
277	XX-108	 <p>Chemical structure of XX-108: A 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl group and at the 3-position with a 2-(4-(2-(2-aminoethylsulfanyl)ethyl)phenyl)ethylamino group.</p>
278	XX-109	 <p>Chemical structure of XX-109: A 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-4-yl group and at the 3-position with a 2-(2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenylamino group.</p>

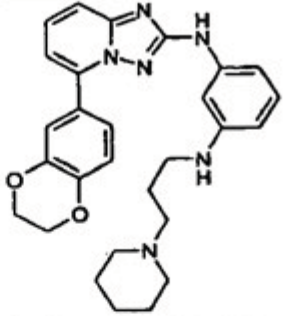
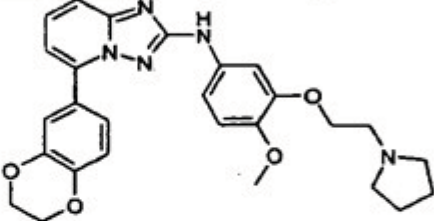
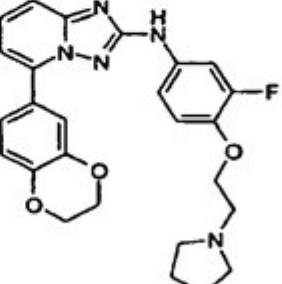
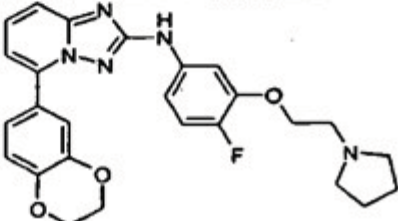
Nr.	Kode	Struktur
279	XX-110	
280	XX-111	
281	XX-112	
282	XX-113	
283 ^{ca}	XX-114	

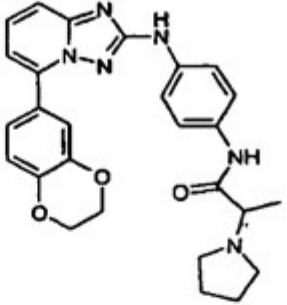
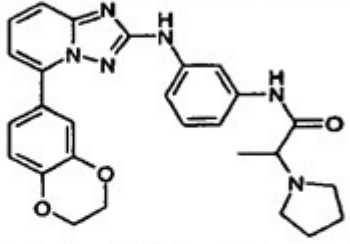
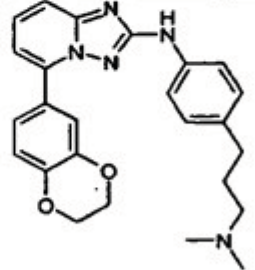
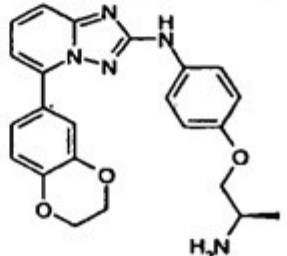
Nr.	Kode	Struktur
284	XX-115	 <chem>CN(C)CCc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1-c4ccc5c(c4)OCCO5</chem>
285	XX-116	 <chem>C1CCN1CCc2ccc(Nc3nc4ccccc4n3)cc2-c5ccc6c(c5)OCCO6</chem>
286	XX-117	 <chem>C1CCN1CCc2ccc(Nc3nc4ccccc4n3)cc2-c5ccc6c(c5)OCCO6</chem>
287	XX-118	 <chem>CC(C)COc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1-c4ccc5c(c4)OCCO5</chem>

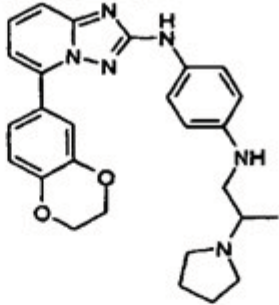
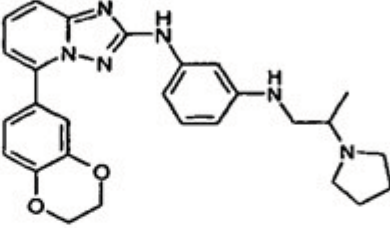
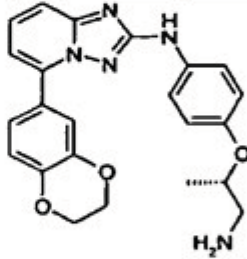
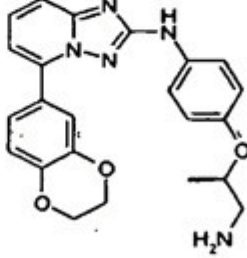
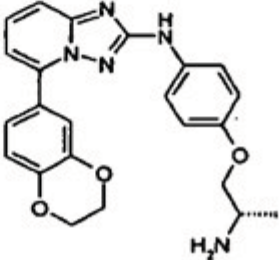
Nr.	Kode	Struktur
288	XX-119	 <p>Chemical structure of XX-119: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1,3-dioxol-5-yl)phenyl group and at the 4-position with a 4-((2-(diethylamino)ethyl)amino)phenylamino group.</p>
289	XX-120	 <p>Chemical structure of XX-120: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1,3-dioxol-5-yl)phenyl group and at the 4-position with a 2-((2-(diethylamino)ethyl)amino)phenylamino group.</p>
290	XX-121	 <p>Chemical structure of XX-121: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1,3-dioxol-5-yl)phenyl group and at the 4-position with a 2-phenylamino group.</p>
291	XX-122	 <p>Chemical structure of XX-122: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1,3-dioxol-5-yl)phenyl group and at the 4-position with a 4-((3-(diethylamino)propyl)amino)phenylamino group.</p>

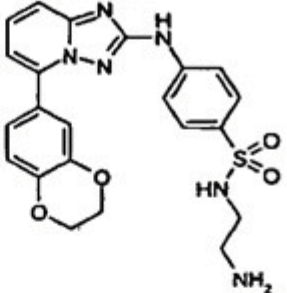
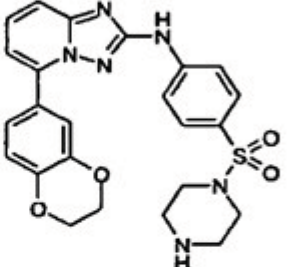
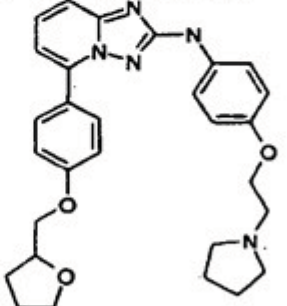
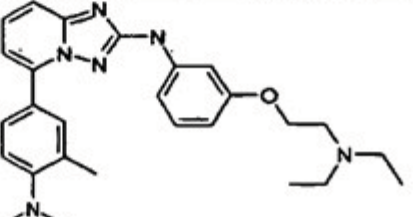
Nr.	Kode	Struktur
292	XX-123	
293	XX-124	
294	XX-125	
295	XX-126	

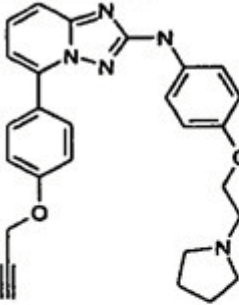
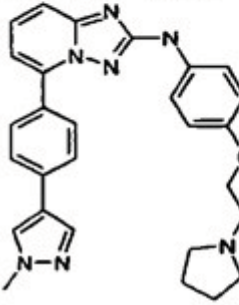
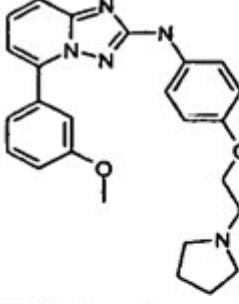
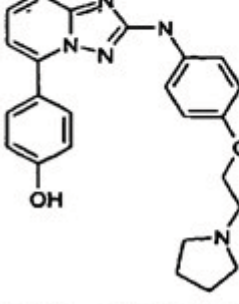
Nr.	Kode	Struktur
296	XX-127	
297	XX-128	
298	XX-129	
299	XX-130	

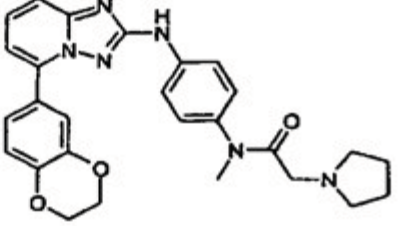
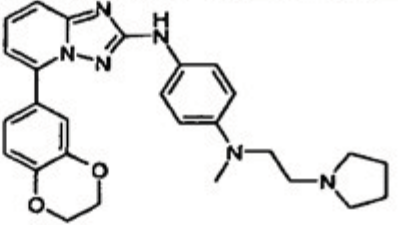
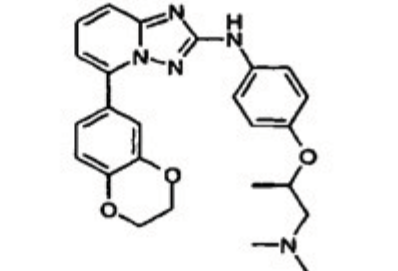
Nr.	Kode	Struktur
300	XX-131	 <p>Chemical structure of XX-131: A pyridine ring is connected at its 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is linked via an NH group to a phenyl ring. This phenyl ring is further connected via a propyl chain to a nitrogen atom in a piperidine ring. Additionally, the 4-position of the phenyl ring is linked via another propyl chain to a nitrogen atom in a second piperidine ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring, which has a morpholine ring fused to it at the 1 and 2 positions.</p>
301	XX-132	 <p>Chemical structure of XX-132: A pyridine ring is connected at its 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is linked via an NH group to a phenyl ring. This phenyl ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and is connected via a propyl chain to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring, which has a morpholine ring fused to it at the 1 and 2 positions.</p>
302	XX-133	 <p>Chemical structure of XX-133: A pyridine ring is connected at its 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is linked via an NH group to a phenyl ring. This phenyl ring has a fluorine atom (-F) at the 3-position and is connected via a propyl chain to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring, which has a morpholine ring fused to it at the 1 and 2 positions.</p>
303	XX-134	 <p>Chemical structure of XX-134: A pyridine ring is connected at its 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is linked via an NH group to a phenyl ring. This phenyl ring has a fluorine atom (-F) at the 3-position and is connected via a propyl chain to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring, which has a morpholine ring fused to it at the 1 and 2 positions.</p>

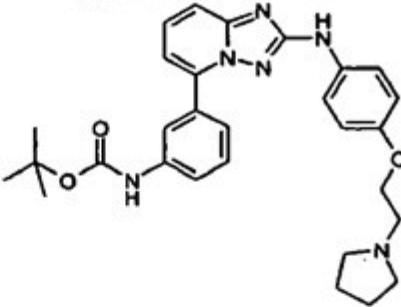
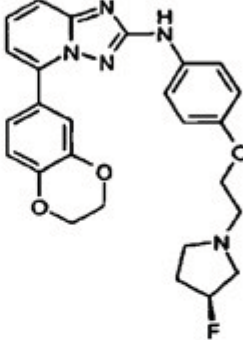
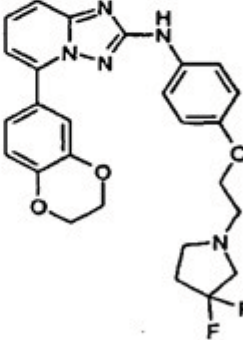
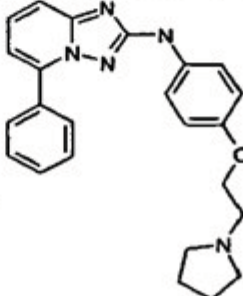
Nr.	Kode	Struktur
304	XX-135	 <p>Chemical structure of XX-135: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,3-triazole ring, which is further substituted at the 4-position with a benzene ring. This benzene ring is connected via an amide bond to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is substituted at the alpha position with a methyl group and a pyrrolidine ring.</p>
305	XX-136	 <p>Chemical structure of XX-136: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,3-triazole ring, which is further substituted at the 4-position with a benzene ring. This benzene ring is connected via an amide bond to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is substituted at the alpha position with a methyl group and a pyrrolidine ring.</p>
306	XX-137	 <p>Chemical structure of XX-137: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,3-triazole ring, which is further substituted at the 4-position with a benzene ring. This benzene ring is connected via an amide bond to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is substituted at the alpha position with a methyl group and a dimethylamino group.</p>
307	XX-138	 <p>Chemical structure of XX-138: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,3-triazole ring, which is further substituted at the 4-position with a benzene ring. This benzene ring is connected via an amide bond to a propanoic acid derivative. The propanoic acid derivative is substituted at the alpha position with a methyl group and a primary amino group.</p>

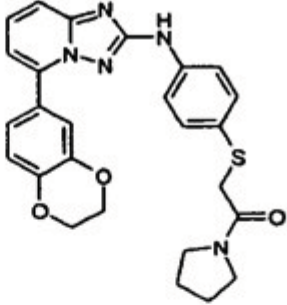
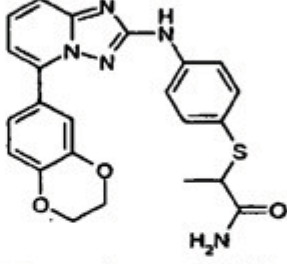
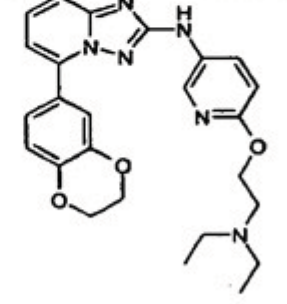
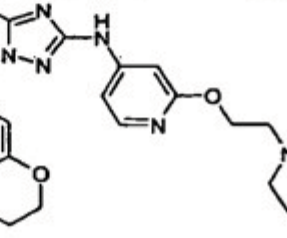
Nr.	Kode	Struktur
308	XX-139	 <p>Chemical structure of XX-139: A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system is substituted at the 6-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 4-(2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl)phenylamino group.</p>
309	XX-140	 <p>Chemical structure of XX-140: A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system is substituted at the 6-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 3-(1-methylpyrrolidin-2-yl)phenylamino group.</p>
310	XX-141	 <p>Chemical structure of XX-141: A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system is substituted at the 6-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 4-(1-amino-2-methylpropyl)oxyphenylamino group.</p>
311	XX-142	 <p>Chemical structure of XX-142: A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system is substituted at the 6-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 4-(1-amino-2-methylpropyl)oxyphenylamino group.</p>
312	XX-143	 <p>Chemical structure of XX-143: A 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring system is substituted at the 6-position with a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 4-(1-amino-2-methylpropyl)oxyphenylamino group.</p>

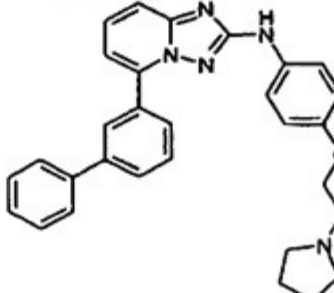
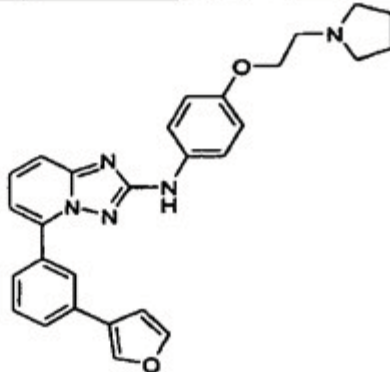
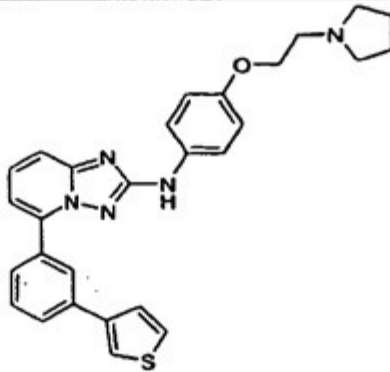
Nr.	Kode	Struktur
313	XX-144	 <chem>C1=CC=C2N3C=CC=C3N=C2N1c1ccc2c(c1)OCO2Nc3ccc(cc3)S(=O)(=O)NCCCN</chem>
314	XX-145	 <chem>C1=CC=C2N3C=CC=C3N=C2N1c1ccc2c(c1)OCO2Nc3ccc(cc3)S(=O)(=O)N4CCNCC4</chem>
315	XX-146	 <chem>C1=CC=C2N3C=CC=C3N=C2N1c1ccc2c(c1)OCO2Nc3ccc(cc3)OCC4OCOC4</chem>
316	XX-147	 <chem>CN(C)CCOCCOc1ccc(cc1)Nc2ccc3c(c2)nc4ccccc34</chem>

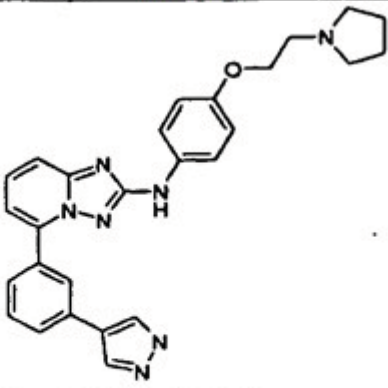
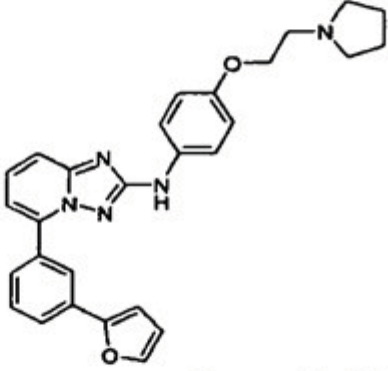
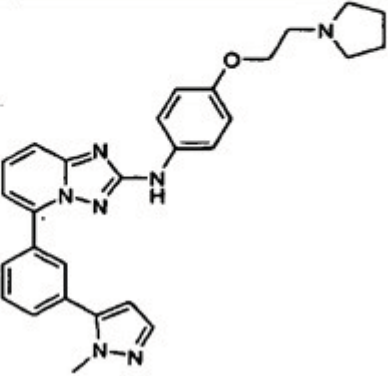
Nr.	Kode	Struktur
317	XX-148	 <chem>C#CCOC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=C2N3N=CN=C3N4C=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
318	XX-149	 <chem>CN1C=CN=C1N2C=CC=C2N3N=CN=C3N4C=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
319	XX-150	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N2C=CC=C2N3N=CN=C3N4C=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
320	XX-151	 <chem>Oc1ccc(cc1)N2C=CC=C2N3N=CN=C3N4C=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>

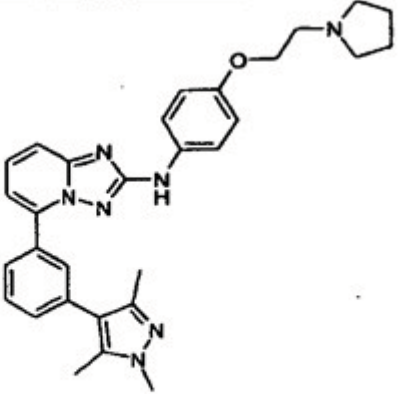
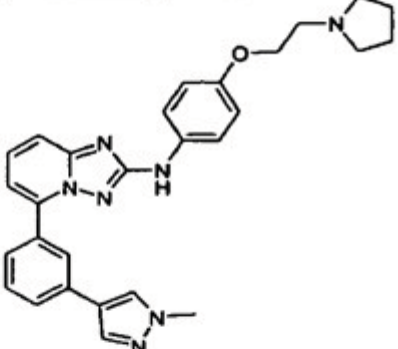
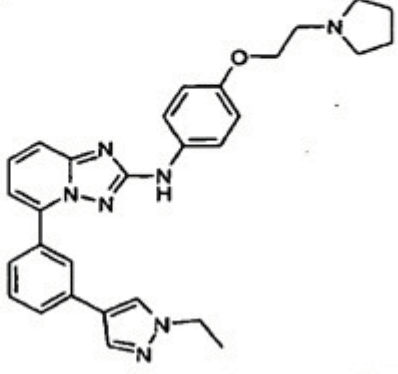
Nr.	Kode	Struktur
322	XX-153	 <p>Chemical structure of compound XX-153. It features a 4,5,6,7-tetrahydro-2H-benzopyridine core. The 2-position of the benzopyridine is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the benzopyridine is substituted with a 4-(N-methyl-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzyl)amino group.</p>
323	XX-154	 <p>Chemical structure of compound XX-154. It features a 4,5,6,7-tetrahydro-2H-benzopyridine core. The 2-position of the benzopyridine is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the benzopyridine is substituted with a 4-(N-methyl-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzyl)amino group.</p>
324	XX-155	 <p>Chemical structure of compound XX-155. It features a 4,5,6,7-tetrahydro-2H-benzopyridine core. The 2-position of the benzopyridine is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the benzopyridine is substituted with a 4-(N-methyl-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzyl)amino group.</p>

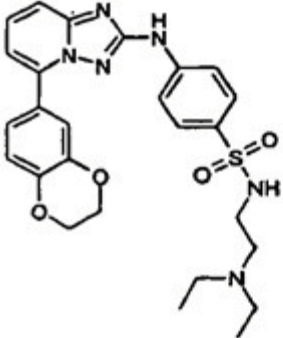
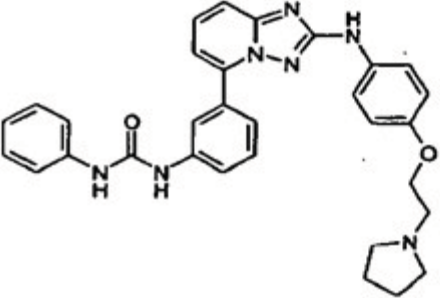
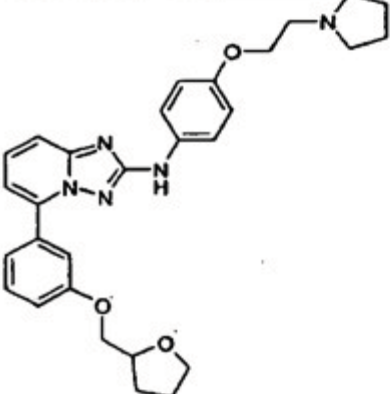
Nr.	Kode	Struktur
325	XX-156	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccc(cc1)N2C3=NC=NC=C3N2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
326	XX-157	 <chem>Oc1ccc2c(c1)occc2N3C4=NC=NC=C4N3Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5</chem>
327	XX-158	 <chem>Fc1ccc2c(c1)occc2N3C4=NC=NC=C4N3Nc5ccc(OCCN6C(F)CC6)cc5</chem>
328	XX-159	 <chem>c1ccc2c(c1)nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>

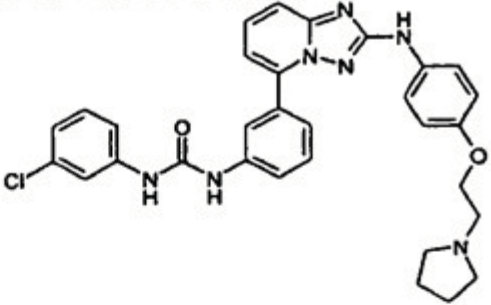
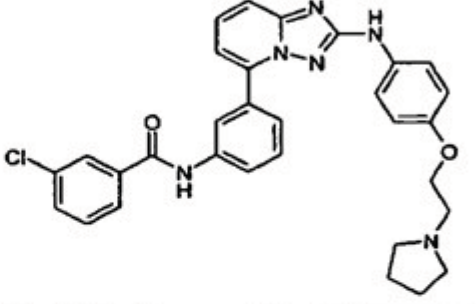
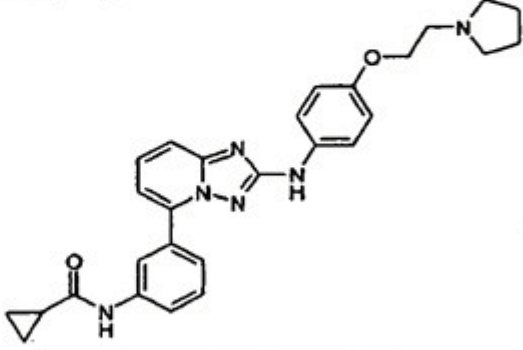
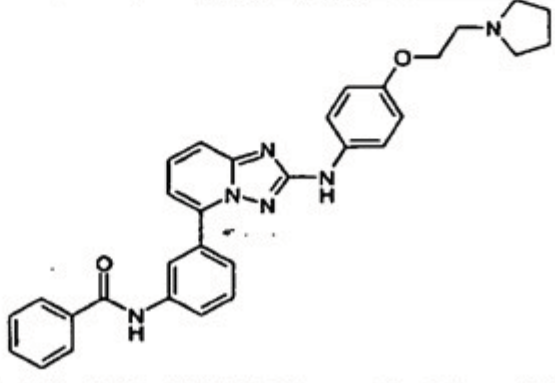
Nr.	Kode	Struktur
329	XX-160	 <p>Chemical structure of XX-160: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethylsulfanyl)phenylamino group. The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl group.</p>
330	XX-161	 <p>Chemical structure of XX-161: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(aminopropanoyl)sulfanyl)phenylamino group. The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl group.</p>
331	XX-162	 <p>Chemical structure of XX-162: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(diethylamino)ethoxy)pyridin-2-ylamino group. The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl group.</p>
332	XX-163	 <p>Chemical structure of XX-163: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(diethylamino)ethoxy)pyridin-3-ylamino group. The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-6-yl group.</p>

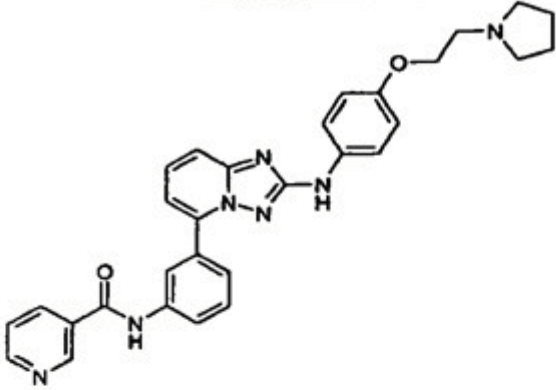
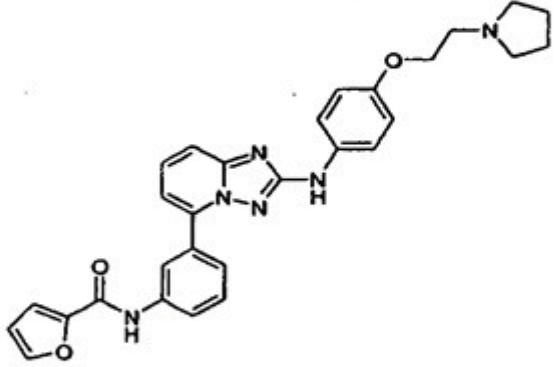
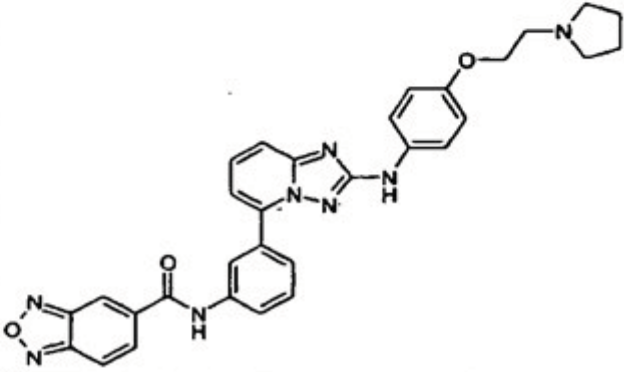
Nr.	Kode	Struktur
333	XX-164	 <p>Chemical structure of XX-164: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring and at the 5-position with a benzimidazol-2-ylamino group. The benzimidazol-2-ylamino group is further substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
334	XX-165	 <p>Chemical structure of XX-165: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring and at the 5-position with a benzimidazol-2-ylamino group. The benzimidazol-2-ylamino group is further substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. Additionally, the phenyl ring at the 2-position is substituted at the 3-position with a furfuryl group.</p>
335	XX-166	 <p>Chemical structure of XX-166: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring and at the 5-position with a benzimidazol-2-ylamino group. The benzimidazol-2-ylamino group is further substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. Additionally, the phenyl ring at the 2-position is substituted at the 3-position with a thiophen-2-yl group.</p>

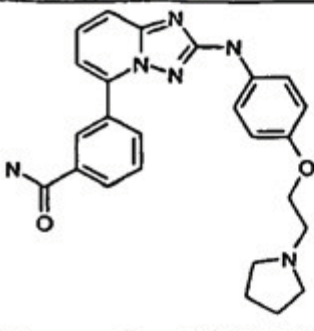
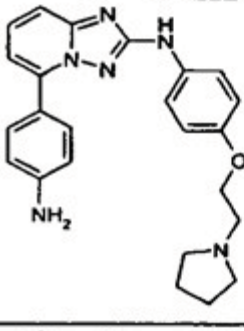
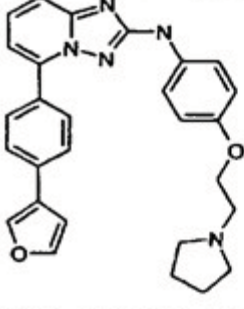
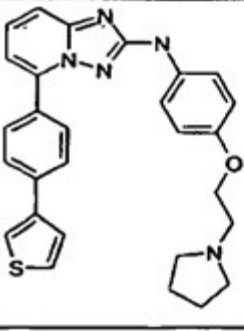
Nr.	Kode	Struktur
336	XX-167	 <p>Chemical structure of XX-167: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group.</p>
337	XX-168	 <p>Chemical structure of XX-168: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(furan-2-yl)phenyl group.</p>
338	XX-169	 <p>Chemical structure of XX-169: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>

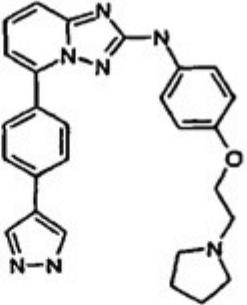
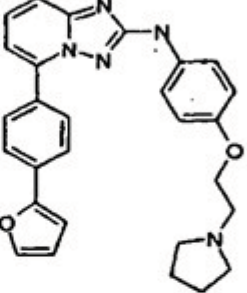
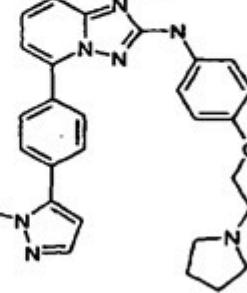
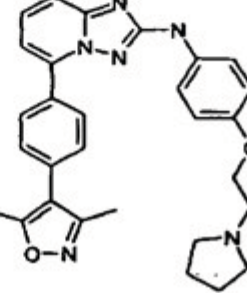
Nr.	Kode	Struktur
339	XX-170	 <p>Chemical structure of compound XX-170: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 4-position of the triazole ring is substituted with a methyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
340	XX-171	 <p>Chemical structure of compound XX-171: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 4-position of the triazole ring is substituted with a methyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
341	XX-172	 <p>Chemical structure of compound XX-172: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 4-position of the triazole ring is substituted with an ethyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

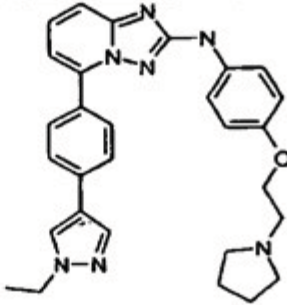
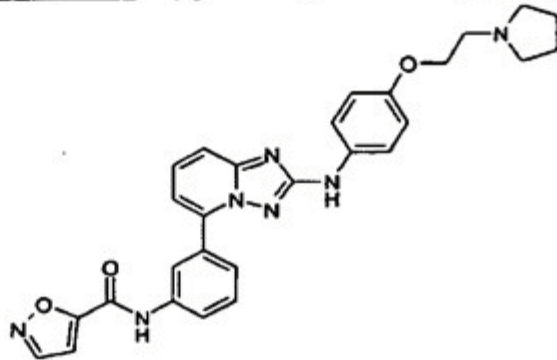
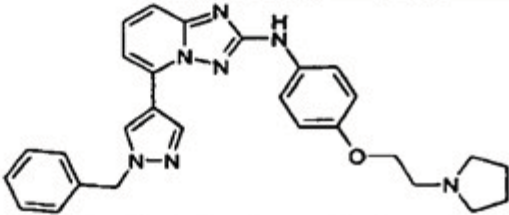
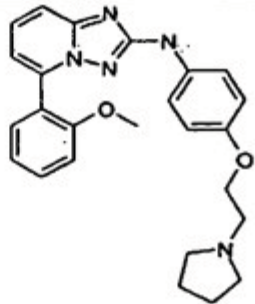
Nr.	Kode	Struktur
342	XX-173	 <p>Chemical structure of XX-173: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(diethylamino)benzenesulfonamide group and at the 5-position with a 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl group.</p>
343	XX-174	 <p>Chemical structure of XX-174: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-phenylacetamido)phenoxy)pyrrolidine group and at the 5-position with a benzamide group.</p>
344	XX-175	 <p>Chemical structure of XX-175: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethoxy)phenoxy)pyrrolidine group and at the 5-position with a 4-(2-(2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)ethoxy)phenoxy)phenyl group.</p>

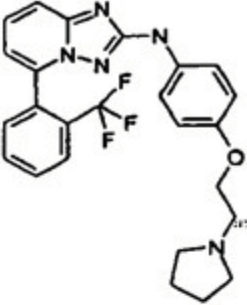
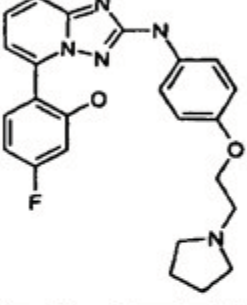
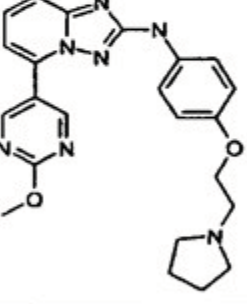
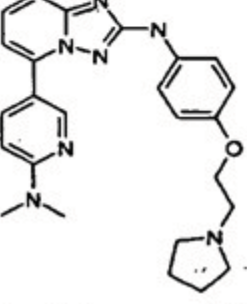
Nr.	Kode	Struktur
345	XX-176	
346	XX-177	
347	XX-178	
348	XX-179	

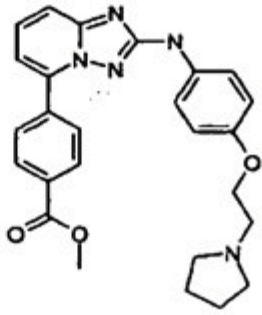
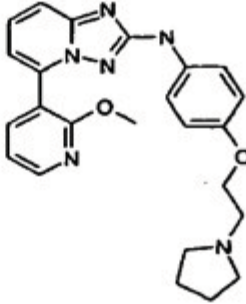
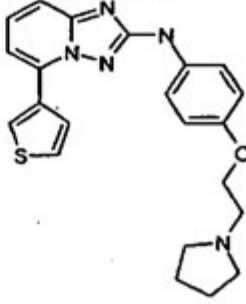
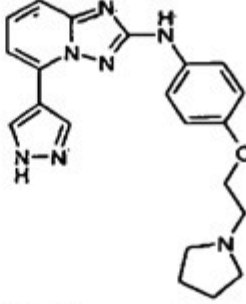
Nr.	Kode	Struktur
349	XX-180	 <p>Chemical structure of XX-180: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a pyridine ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an ether group (-O-CH2-CH2-) attached to a pyrrolidine ring.</p>
350	XX-181	 <p>Chemical structure of XX-181: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a furfuryl ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an ether group (-O-CH2-CH2-) attached to a pyrrolidine ring.</p>
351	XX-182	 <p>Chemical structure of XX-182: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a benzotriazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-C(=O)-) attached to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an ether group (-O-CH2-CH2-) attached to a pyrrolidine ring.</p>

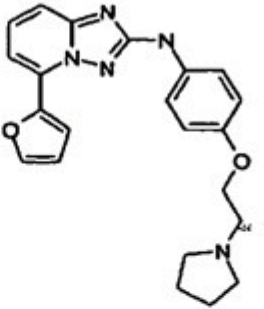
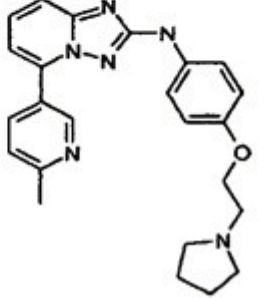
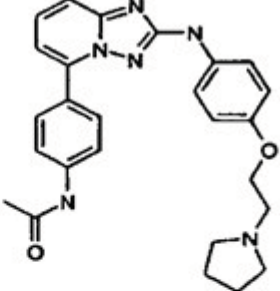
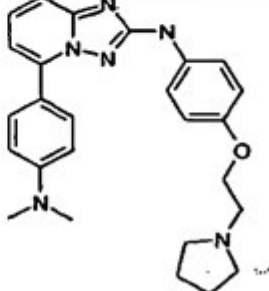
Nr.	Kode	Struktur
352	XX-183	
353	XX-184	
354	XX-185	
355	XX-186	

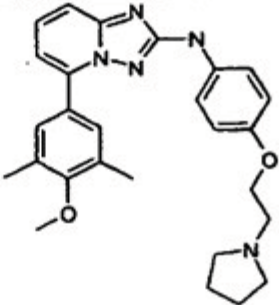
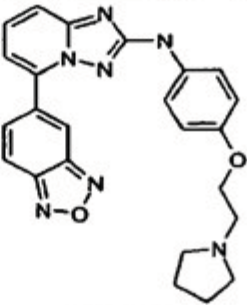
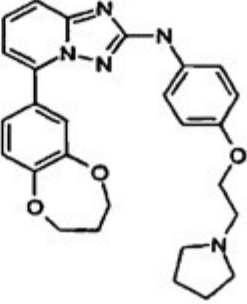
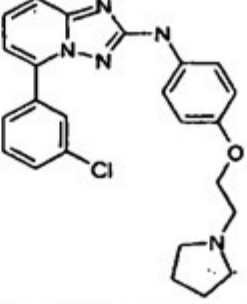
Nr.	Kode	Struktur
356	XX-187	 <p>Chemical structure of XX-187: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>
357	XX-188	 <p>Chemical structure of XX-188: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(furan-2-yl)phenyl group.</p>
358	XX-189	 <p>Chemical structure of XX-189: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>
359	XX-190	 <p>Chemical structure of XX-190: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2,6-dimethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl group.</p>

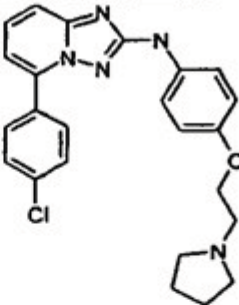
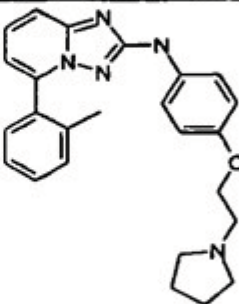
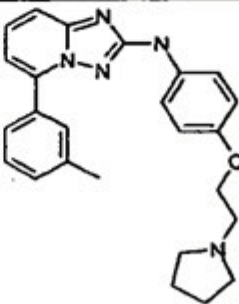
Nr.	Kode	Struktur
360	XX-191	
361	XX-192	
362	XX-193	
363	XX-194	

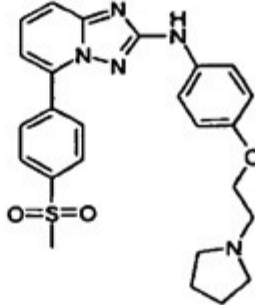
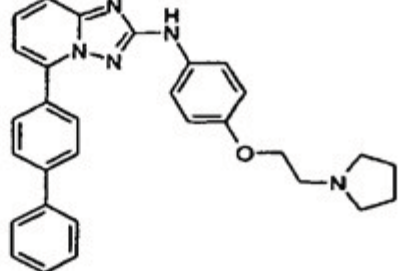
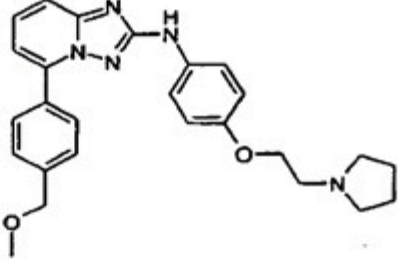
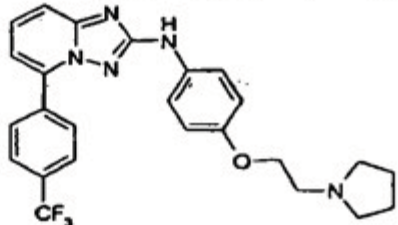
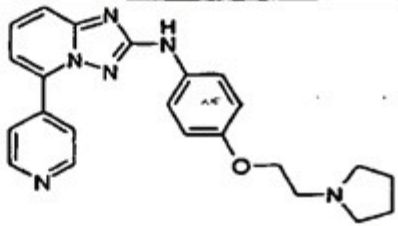
Nr.	Kode	Struktur
364	XX-195	 <chem>C1CN(C1)CCOC2=CC=C(N=C3C=CC=C3N4C=CC=C4C5C=CC=C5C(F)(F)F)C=C2</chem>
365	XX-196	 <chem>C1CN(C1)CCOC2=CC=C(N=C3C=CC=C3N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)F)C=C2</chem>
366	XX-197	 <chem>C1CN(C1)CCOC2=CC=C(N=C3C=CC=C3N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)OC)C=C2</chem>
367	XX-198	 <chem>C1CN(C1)CCOC2=CC=C(N=C3C=CC=C3N4C=CC=C4C5=CC=C(C=C5)N(C)C)C=C2</chem>

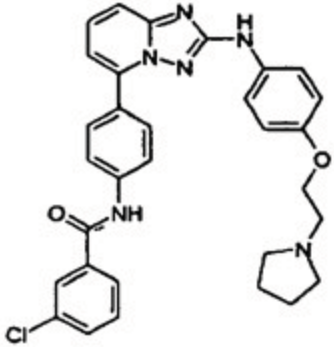
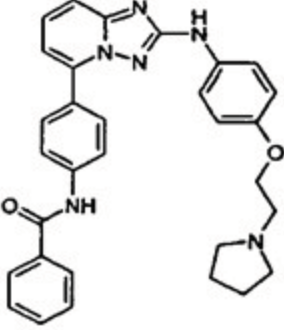
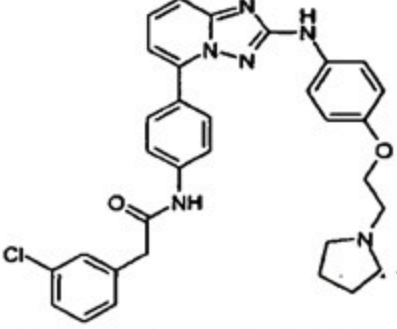
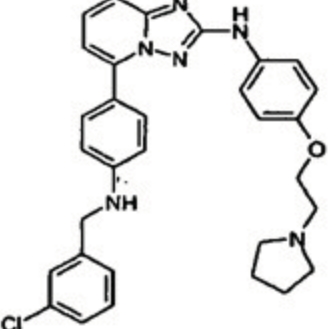
Nr.	Kode	Struktur
368	XX-199	
369	XX-200	
370	XX-201	
371	XX-202	

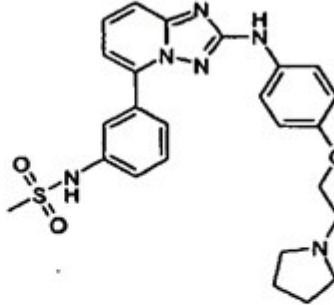
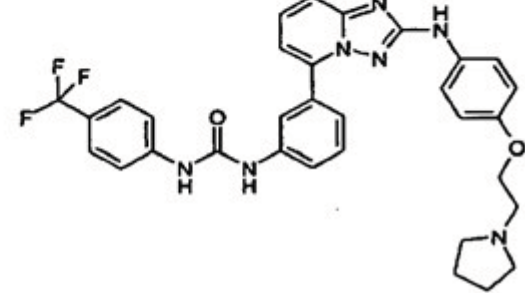
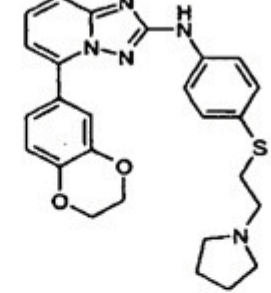
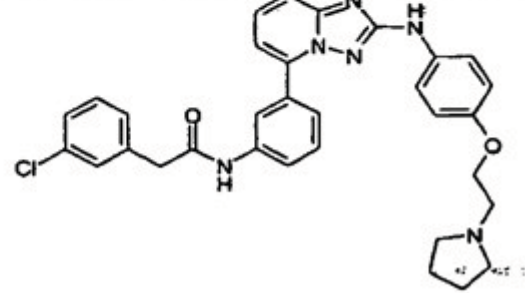
Nr.	Kode	Struktur
372	XX-203	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5=CC=CC=C5N6C(=O)C=C6</chem>
373	XX-204	 <chem>C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5=CC=CC=C5N6C(=O)C=C6</chem>
374	XX-205	 <chem>CC(=O)N1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5=CC=CC=C5N6C(=O)C=C6</chem>
375	XX-206	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=C(N3)C=CC=C4C5=CC=CC=C5N6C(=O)C=C6</chem>

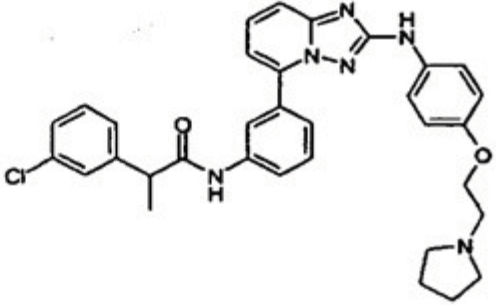
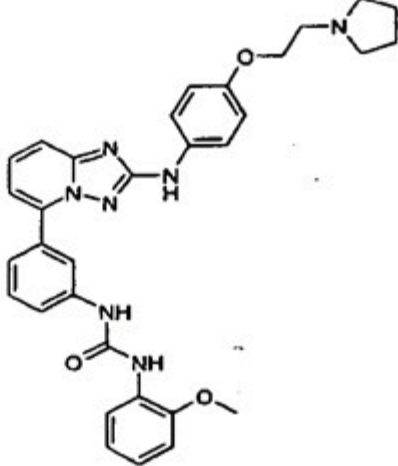
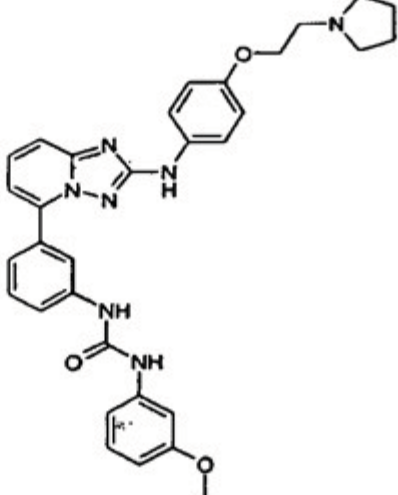
Nr.	Kode	Struktur
376	XX-207	
377	XX-208	
378	XX-209	
379	XX-210	

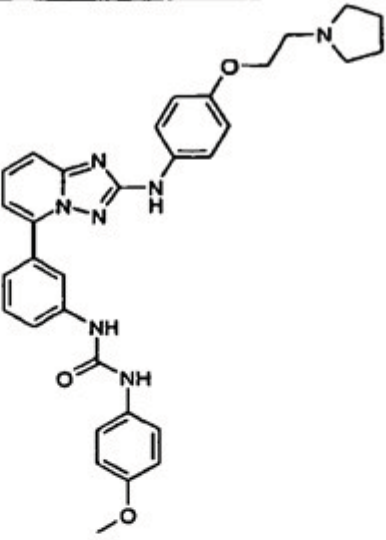
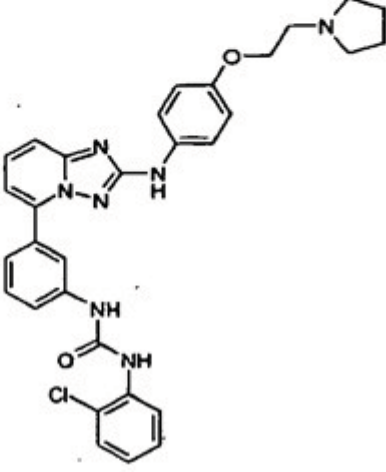
Nr.	Kode	Struktur
380	XX-211	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
381	XX-212	 <chem>Cc1cccc(c1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
382	XX-213	 <chem>Cc1cccc(c1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>

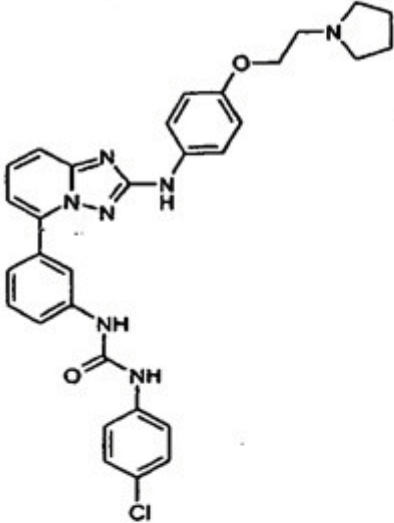
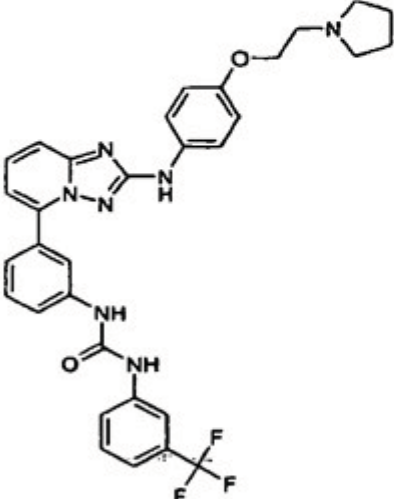
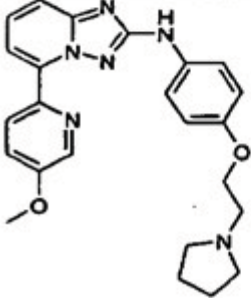
Nr.	Kode	Struktur
384	XX-215	
385	XX-216	
386	XX-217	
387	XX-218	
388	XX-219	

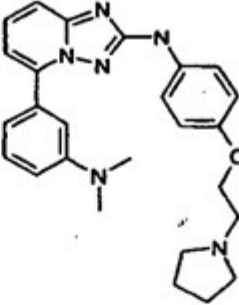
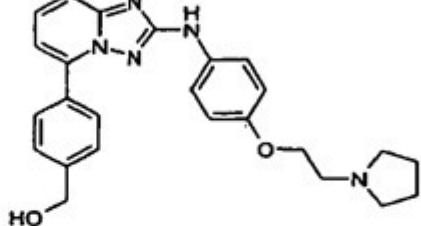
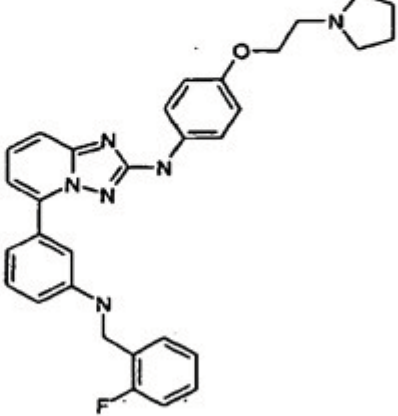
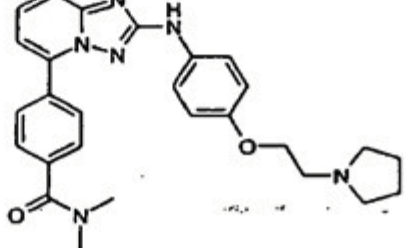
Nr.	Kode	Struktur
389	XX-220	
390	XX-221	
391	XX-222	
392	XX-223	

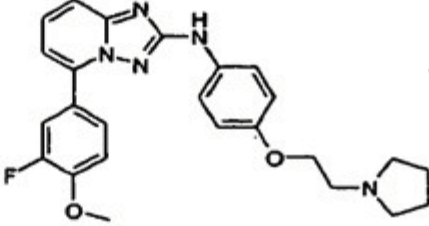
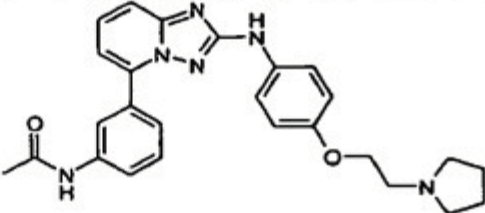
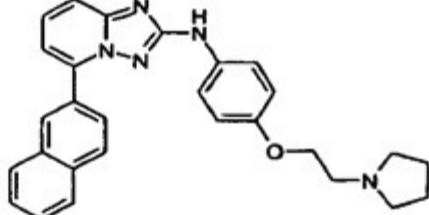
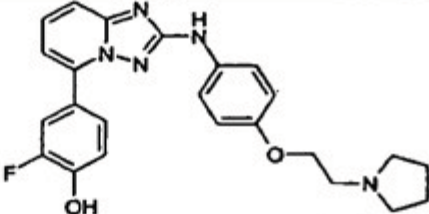
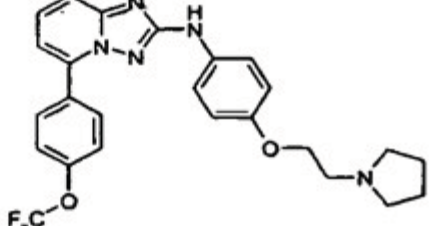
Nr.	Kode	Struktur
393	XX-224	 <p>Chemical structure of XX-224: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(methylsulfonylamino)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
394	XX-225	 <p>Chemical structure of XX-225: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(difluoromethyl)phenyl)acetamido)phenyl group.</p>
395	XX-226	 <p>Chemical structure of XX-226: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)phenyl) group.</p>
396	XX-227	 <p>Chemical structure of XX-227: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)acetamido)phenyl group.</p>

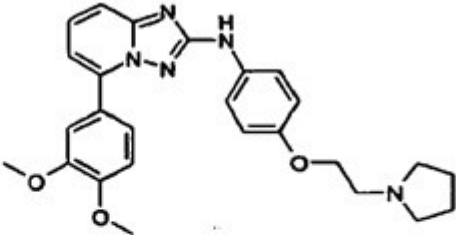
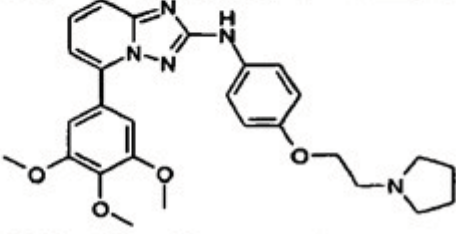
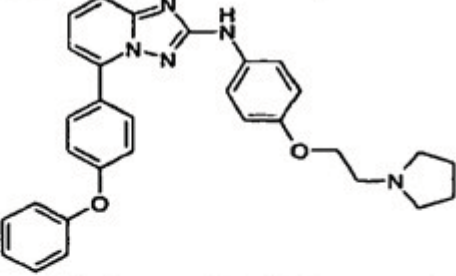
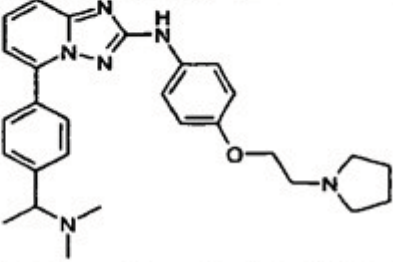
Nr.	Kode	Struktur
397	XX-228	 <p>Chemical structure of compound XX-228: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group, at the 4-position with a 4-(2-chlorophenyl)phenyl group, and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group. The 1-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group.</p>
398	XX-229	 <p>Chemical structure of compound XX-229: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group, at the 4-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group, and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group. The 1-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group.</p>
399	XX-230	 <p>Chemical structure of compound XX-230: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group, at the 4-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group, and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group. The 1-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(4-chlorophenyl)butan-1-yl)phenyl group.</p>

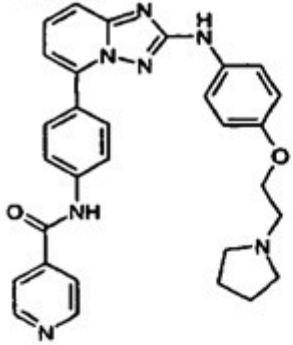
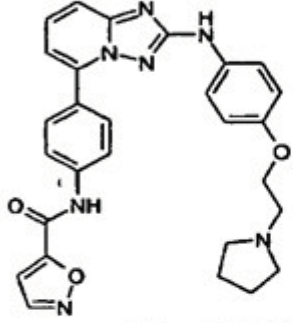
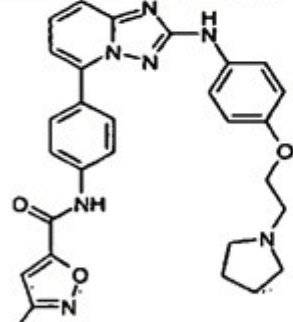
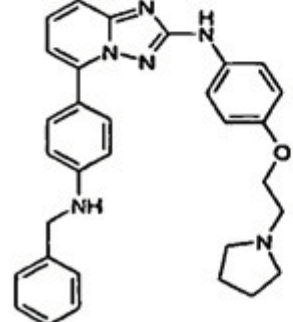
Nr.	Kode	Struktur
400	XX-231	 <p>The chemical structure of compound XX-231 consists of a central benzimidazole ring system. One of the benzimidazole nitrogen atoms is substituted with a hydrogen atom. The 2-position of the benzimidazole ring is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a piperidine ring connected via a two-carbon chain and an oxygen atom. The 5-position of the benzimidazole ring is attached to another phenyl ring, which is substituted at the meta position with a hydrazide group (-NH-CO-NH-). This hydrazide group is further substituted at the para position with a 4-methoxyphenyl ring.</p>
401	XX-232	 <p>The chemical structure of compound XX-232 is very similar to XX-231. It features the same benzimidazole core and the 2-(4-(piperidin-2-yl)phenoxy)phenyl substituent. However, the 5-position of the benzimidazole ring is attached to a phenyl ring that is substituted at the meta position with a hydrazide group (-NH-CO-NH-), which is further substituted at the para position with a 3-chlorophenyl ring.</p>

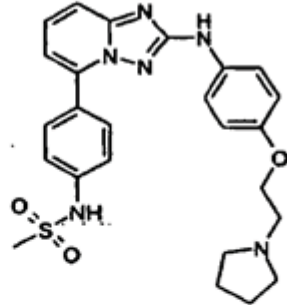
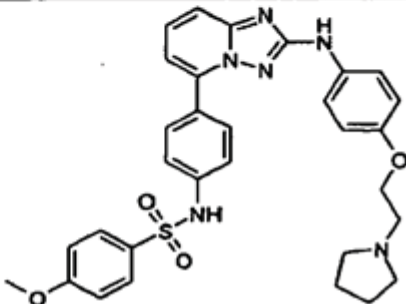
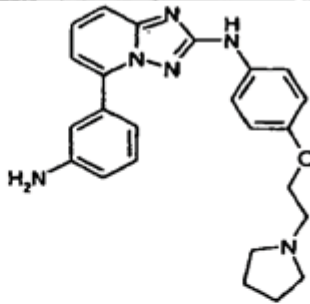
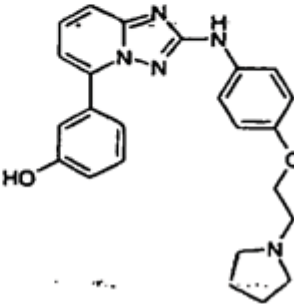
Nr.	Kode	Struktur
402	XX-233	 <p>Chemical structure of XX-233: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with an amide group (-NH-C(=O)-NH-) attached to a 4-chlorophenyl ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
403	XX-234	 <p>Chemical structure of XX-234: Similar to XX-233, but the 4-chlorophenyl ring is replaced by a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>
404	XX-235	 <p>Chemical structure of XX-235: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenyl ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

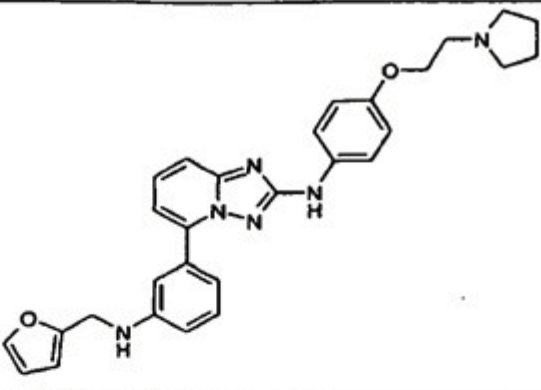
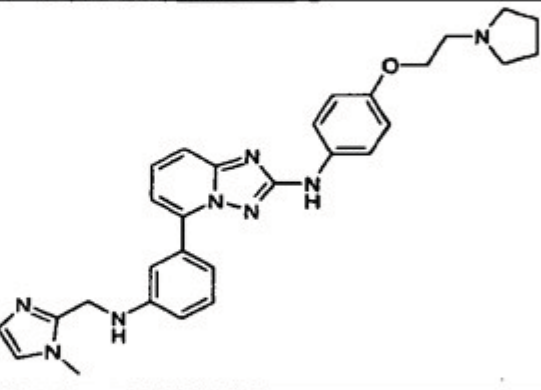
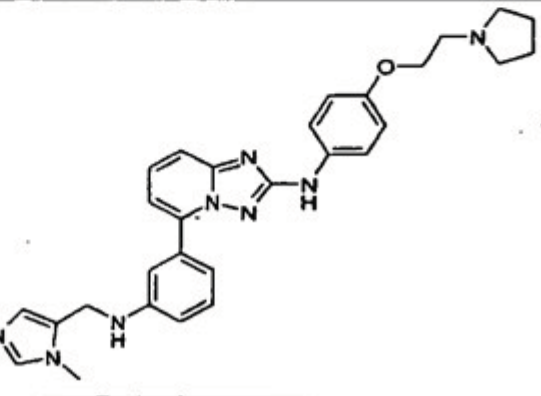
Nr.	Kode	Struktur
405	XX-236	
406	XX-237	
407	XX-238	
408	XX-239	

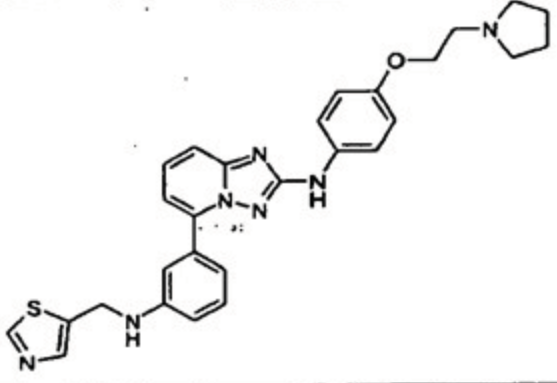
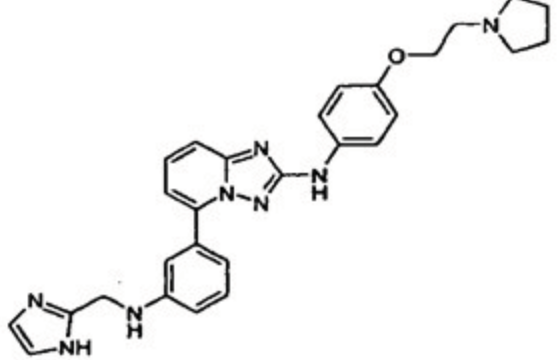
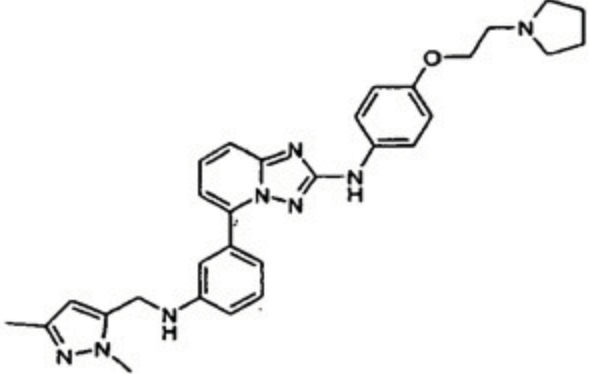
Nr.	Kode	Struktur
409	XX-240	
410	XX-241	
411	XX-242	
412	XX-243	
413	XX-244	

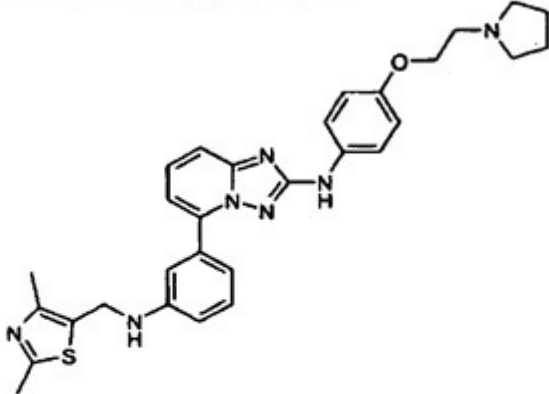
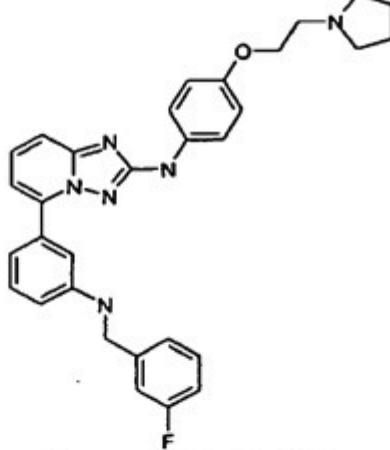
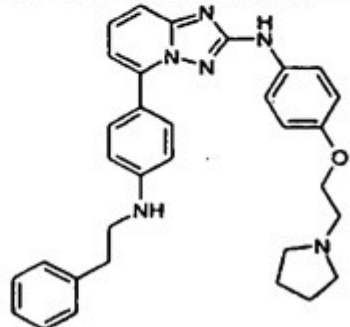
Nr.	Kode	Struktur
414	XX-245	
415	XX-246	
416	XX-247	
417	XX-248	

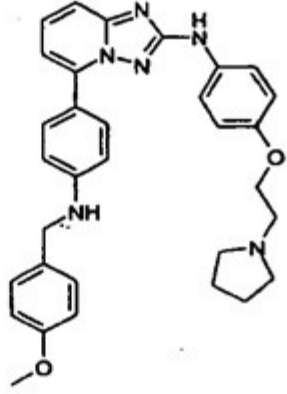
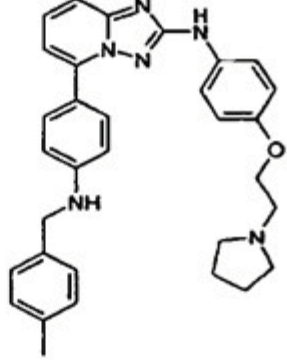
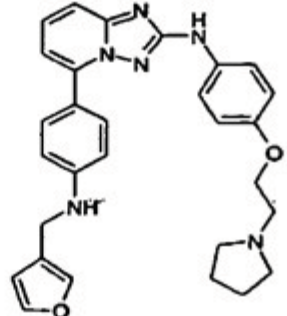
Nr.	Kode	Struktur
418	XX-249	 <p>Chemical structure of XX-249: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is connected to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further substituted with a pyridine ring at the 3-position and a carbonyl group (-C(=O)NH-) at the 1-position. The carbonyl group is attached to a 2-pyridyl ring. The 5-position of the triazole ring is substituted with an NH group, which is further attached to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is connected via an ether linkage (-O-) to a propyl chain, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
419	XX-250	 <p>Chemical structure of XX-250: Similar to XX-249, but the pyridine ring at the 3-position of the central benzene ring is replaced by an isoxazole ring.</p>
420	XX-251	 <p>Chemical structure of XX-251: Similar to XX-250, but the isoxazole ring is substituted with a methyl group at the 4-position.</p>
421	XX-252	 <p>Chemical structure of XX-252: Similar to XX-249, but the pyridine ring at the 3-position of the central benzene ring is replaced by a benzene ring, which is further substituted with a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) at the 1-position.</p>

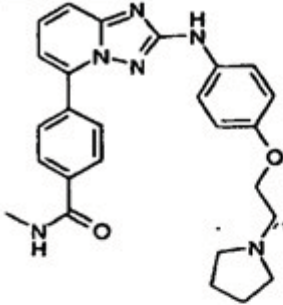
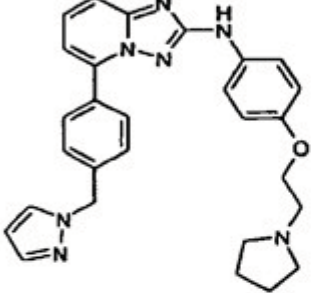
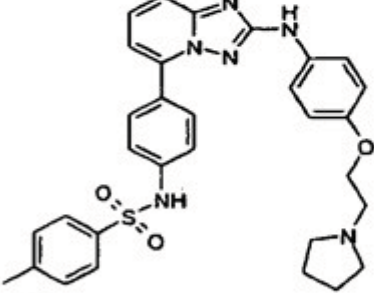
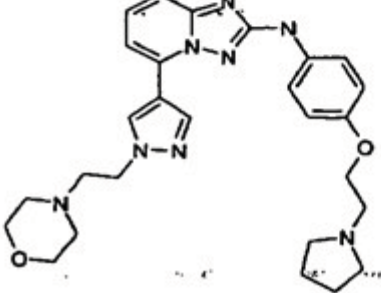
Nr.	Kode	Struktur
422	XX-253	 <chem>CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2ccn3c2nnc3Nc4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>
423	XX-254	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)Nc2ccc(cc2)c3ccn4c3nnc4Nc5ccc(OCCCN6CCCC6)cc5</chem>
424	XX-255	 <chem>Nc1ccc(cc1)c2ccn3c2nnc3Nc4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>
425	XX-256	 <chem>Oc1ccc(cc1)c2ccn3c2nnc3Nc4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>

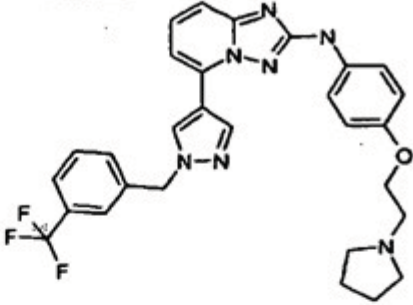
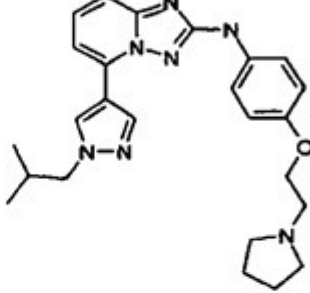
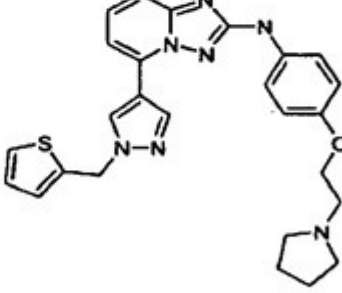
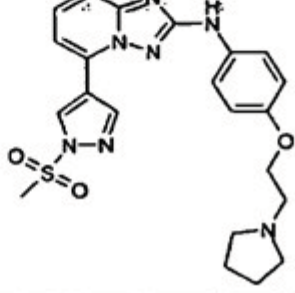
Nr.	Kode	Struktur
426	XX-257	 <p>Chemical structure of XX-257: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(furan-2-ylmethyl)amino)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
427	XX-258	 <p>Chemical structure of XX-258: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
428	XX-259	 <p>Chemical structure of XX-259: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)amino)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

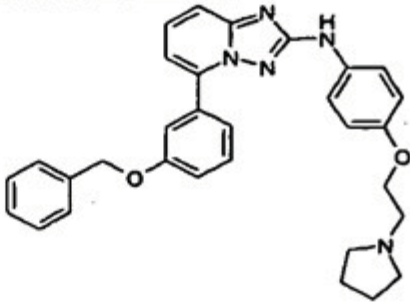
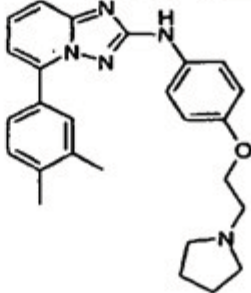
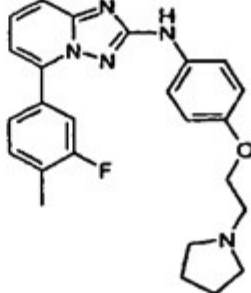
Nr.	Kode	Struktur
429	XX-260	 <p>Chemical structure of XX-260: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(thiazol-5-yl)ethyl)phenyl group.</p>
430	XX-261	 <p>Chemical structure of XX-261: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group.</p>
431	XX-262	 <p>Chemical structure of XX-262: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group.</p>

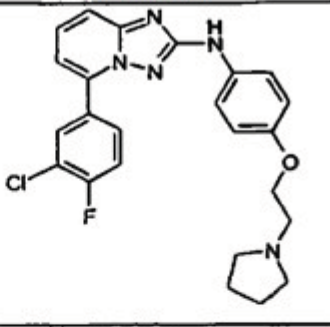
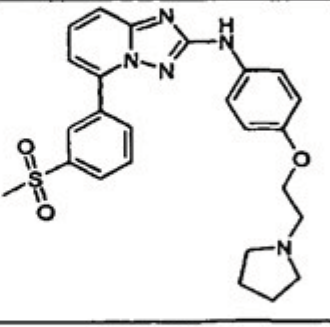
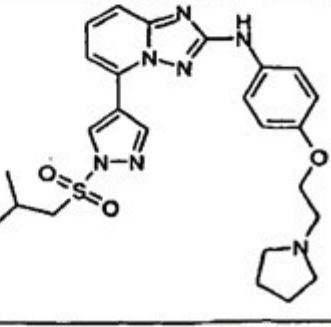
Nr.	Kode	Struktur
432	XX-263	 <p>Chemical structure of XX-263: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(2-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl)phenylamino group.</p>
433	XX-264	 <p>Chemical structure of XX-264: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 3-(benzylamino)phenyl group.</p>
434	XX-265	 <p>Chemical structure of XX-265: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(benzylamino)phenyl group.</p>

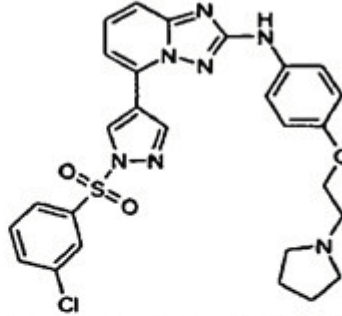
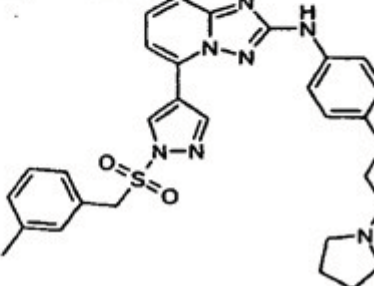
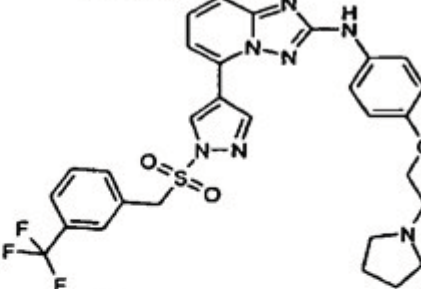
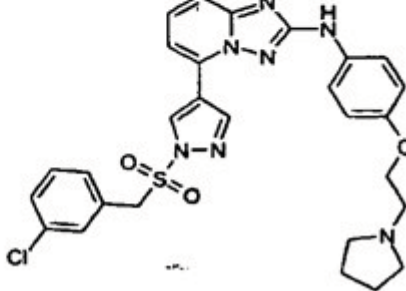
Nr.	Kode	Struktur
435	XX-266	 <p>Chemical structure of XX-266: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group.</p>
436	XX-267	 <p>Chemical structure of XX-267: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group.</p>
437	XX-268	 <p>Chemical structure of XX-268: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group. The 4-position of the triazole ring is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenylamino group.</p>

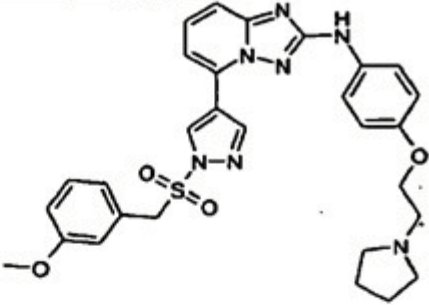
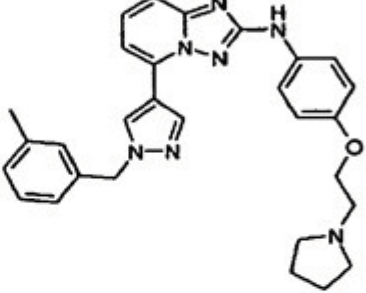
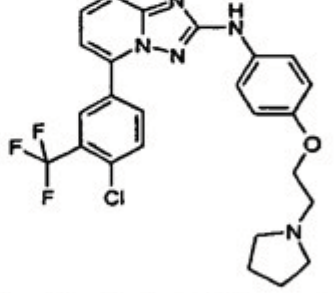
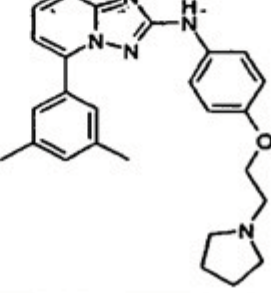
Nr.	Kode	Struktur
438	XX-269	 <p>Chemical structure of XX-269: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(N-methylacetamido)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
439	XX-270	 <p>Chemical structure of XX-270: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
440	XX-271	 <p>Chemical structure of XX-271: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(4-methylphenylsulfonamido)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
441	XX-272	 <p>Chemical structure of XX-272: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)ethyl)imidazol-5-yl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

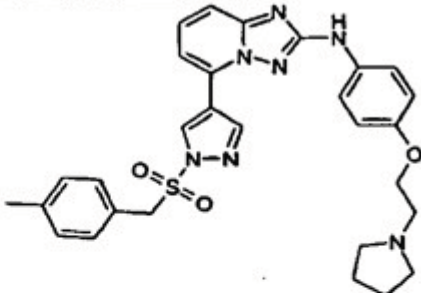
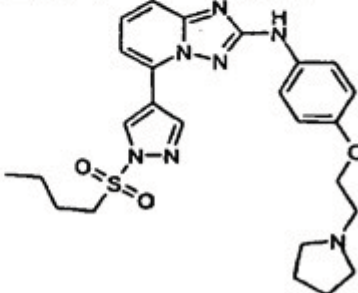
Nr.	Kode	Struktur
442	XX-273	 <chem>C1=CC=C(C=C1C2=NC=NC=C2N3C=NC=N3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
443	XX-274	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1C2=NC=NC=C2N3C=NC=N3)C4=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
444	XX-275	 <chem>C1=CC=C(C=C1C2=NC=NC=C2N3C=NC=N3)C4=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
445	XX-276	 <chem>C1=CC=C(C=C1C2=NC=NC=C2N3C=NC=N3)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)C</chem>

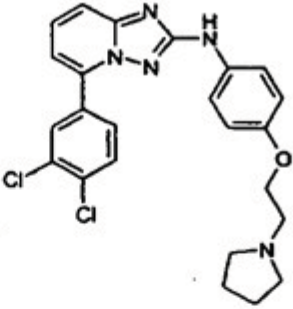
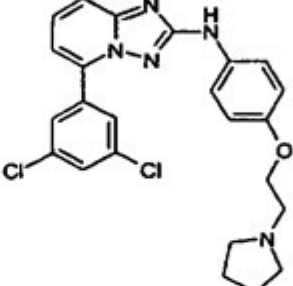
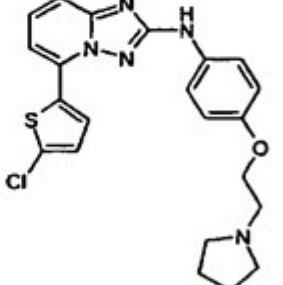
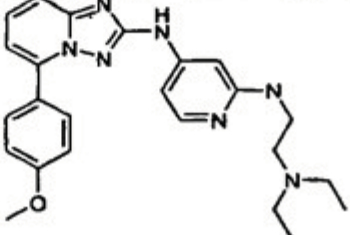
Nr.	Kode	Struktur
447	XX-278	
448	XX-279	
449	XX-280	

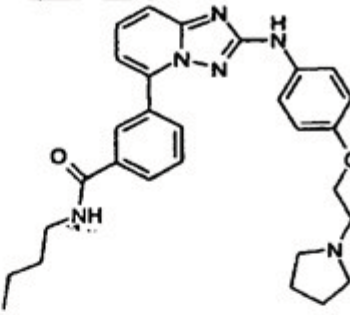
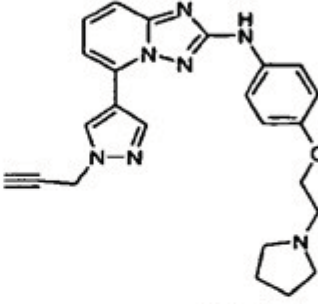
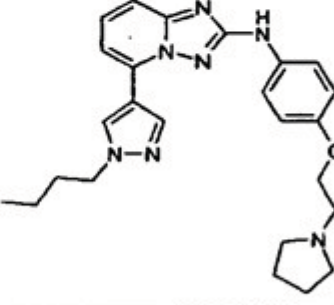
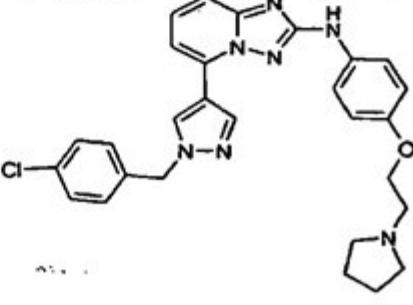
Nr.	Kode	Struktur
451	XX-282	 <chem>Clc1ccc(F)cc1-c2ccc3c(c2)nc4c3nc(Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5)cn4</chem>
452	XX-283	 <chem>COS(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)nc4c3nc(Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5)cn4</chem>
453	XX-284	 <chem>CC(C)CS(=O)(=O)n1cnc1-c2ccc3c(c2)nc4c3nc(Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5)cn4</chem>

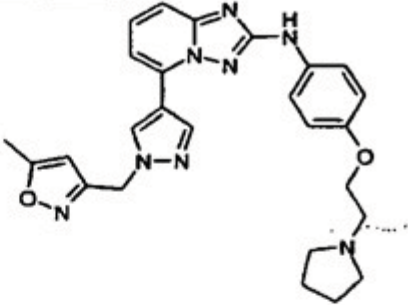
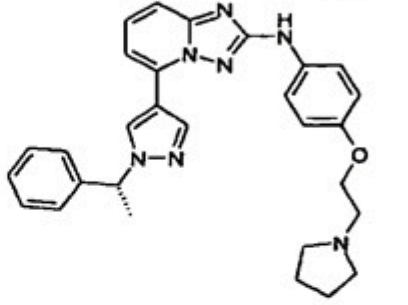
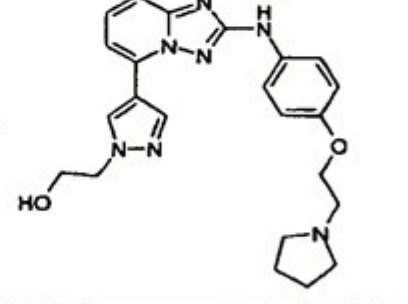
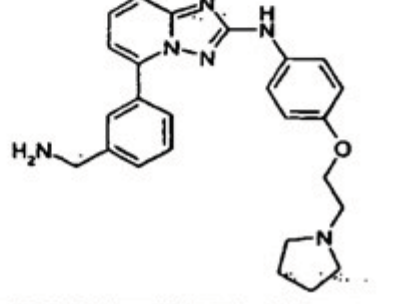
Nr.	Kode	Struktur
454	XX-285	
455	XX-286	
456	XX-287	
457	XX-288	

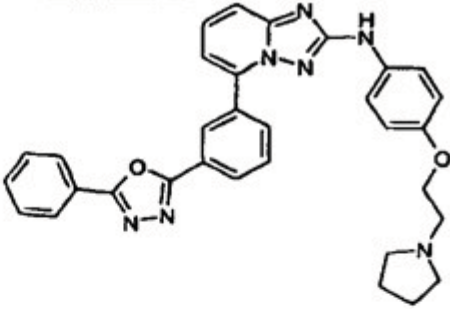
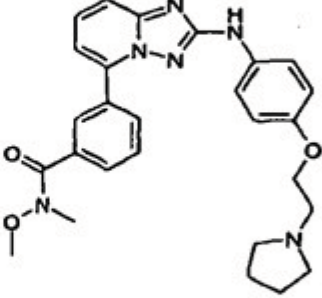
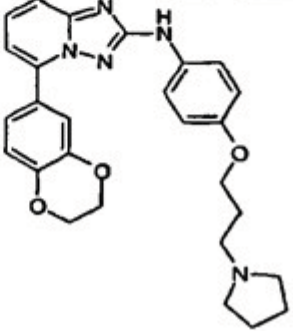
Nr.	Kode	Struktur
458	XX-289	
459	XX-290	
460	XX-291	
461	XX-292	

Nr.	Kode	Struktur
464	XX-295	 <p>The chemical structure of XX-295 consists of a central benzimidazole ring system. The benzimidazole is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine). The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 1-(4-methylphenyl)methyl-1H-imidazole-2-sulfonyl group (-CH₂-C₆H₄(CH₃)-N=N-SO₂-). The imidazole ring is further substituted at the 4-position with a methyl group.</p>
465	XX-296	 <p>The chemical structure of XX-296 is similar to XX-295, featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine). The benzimidazole is also substituted at the 5-position with a 1-propyl-1H-imidazole-2-sulfonyl group (-CH₂-N=N-SO₂-CH₂-CH₂-CH₃). The imidazole ring is further substituted at the 4-position with a methyl group.</p>

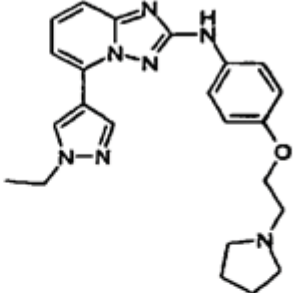
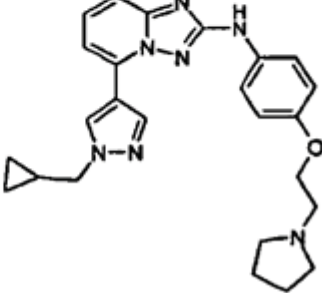
Nr.	Kode	Struktur
466	XX-297	 <chem>Clc1ccc(Cl)cc1-c2ccc3nn[nH]3-c4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>
467	XX-298	 <chem>Clc1ccc(Cl)cc1-c2ccc3nn[nH]3-c4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>
468	XX-299	 <chem>Clc1ccsc1-c2ccc3nn[nH]3-c4ccc(OCCCN5CCCC5)cc4</chem>
469	XX-300	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc3nn[nH]3-c4ccc5nncn5-c6ccncc6N(CC)CC</chem>

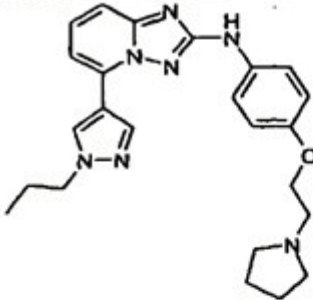
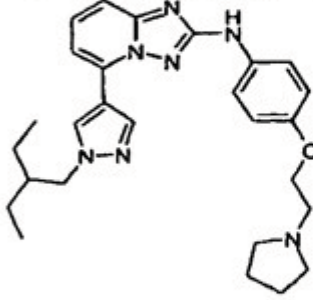
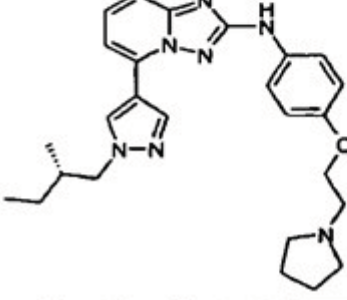
Nr.	Kode	Struktur
470	XX-301	
471	XX-302	
472	XX-303	
473	XX-304	

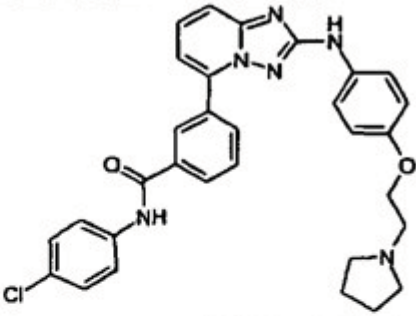
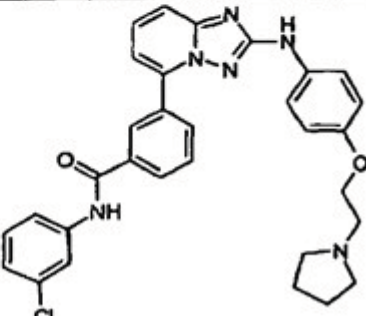
Nr.	Kode	Struktur
474	XX-305	 <p>Chemical structure of XX-305: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 2-methyl-5-isoxazol-3-ylmethyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
475	XX-306	 <p>Chemical structure of XX-306: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 1-phenylethyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
476	XX-307	 <p>Chemical structure of XX-307: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 2-hydroxyethyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
477	XX-308	 <p>Chemical structure of XX-308: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 4-aminophenyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>

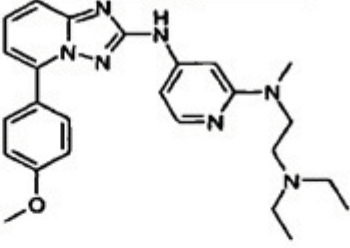
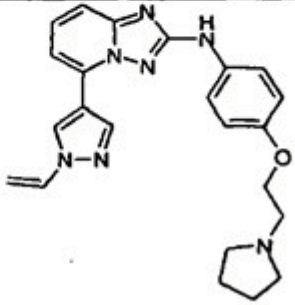
Nr.	Kode	Struktur
478	XX-309	 <p>Chemical structure of XX-309: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a benzimidazole-2-ylamino group. The phenyl ring at the 5-position is further substituted at the para position with a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group. The phenyl ring at the 2-position is substituted at the para position with a 1,3,4-oxadiazole ring, which is further substituted at the 5-position with a phenyl ring.</p>
479	XX-310 Reference Compound	 <p>Chemical structure of XX-310: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a benzimidazole-2-ylamino group. The phenyl ring at the 5-position is further substituted at the para position with a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group. The phenyl ring at the 2-position is substituted at the para position with a methoxy carbonyl group (COOMe).</p>
481	XX-312	 <p>Chemical structure of XX-312: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a benzimidazole-2-ylamino group. The phenyl ring at the 5-position is further substituted at the para position with a 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy group. The phenyl ring at the 2-position is substituted at the para position with a 1,3-dioxolane ring.</p>

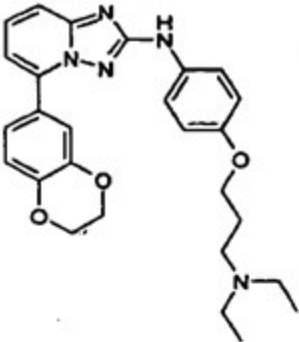
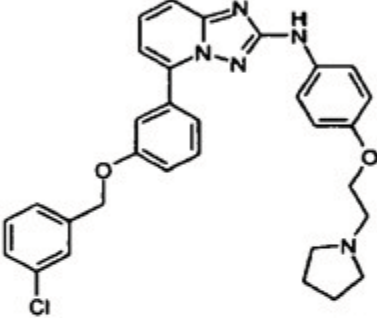
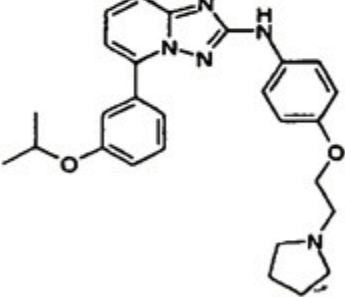
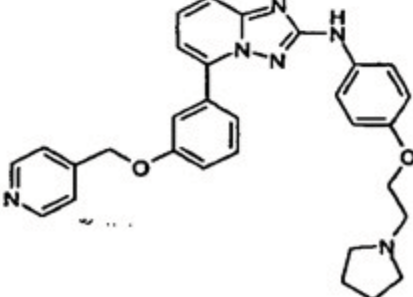
137

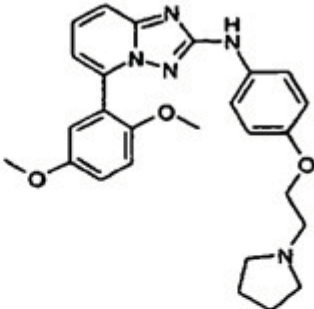
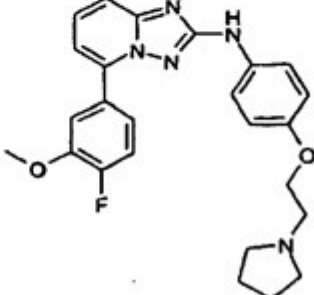
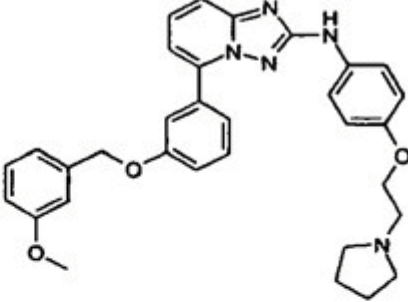
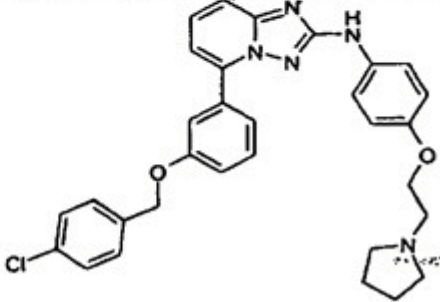
Nr.	Kode	Struktur
484	XX-315	 <p>Chemical structure of XX-315: A benzimidazole ring system substituted at the 2-position with a 4-ethyl-1H-imidazole-2-yl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
485	XX-316	 <p>Chemical structure of XX-316: A benzimidazole ring system substituted at the 2-position with a 1-(cyclopropylmethyl)-1H-imidazole-2-yl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>

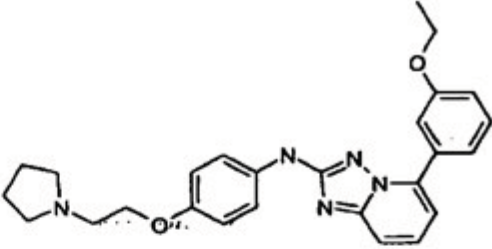
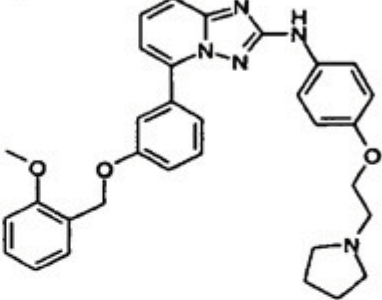
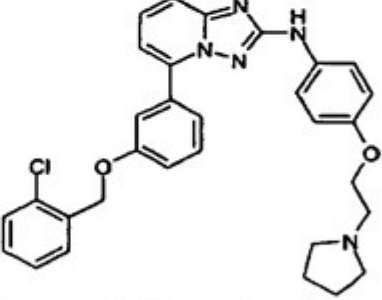
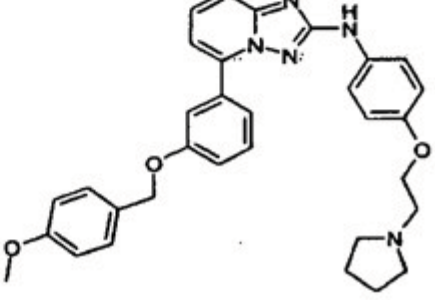
Nr.	Kode	Struktur
487	XX-318	 <p>Chemical structure of XX-318: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a propyl group.</p>
488	XX-319	 <p>Chemical structure of XX-319: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2-ethylbutyl group.</p>
489	XX-320	 <p>Chemical structure of XX-320: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with an NH group, which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 2-(1S)-butyl group, indicated by a wedge bond to the chiral center.</p>

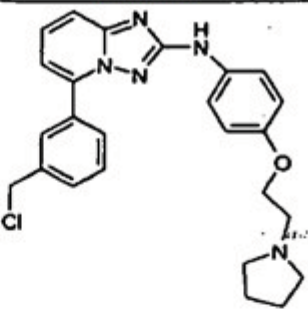
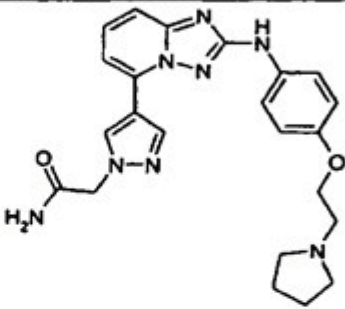
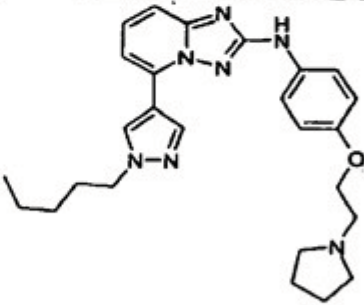
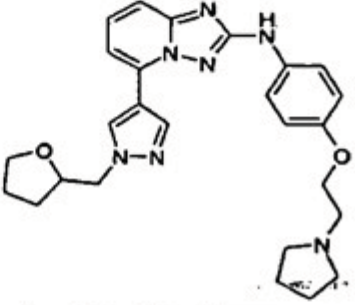
Nr.	Kode	Struktur
490	XX-321	
491	XX-322	

Nr.	Kode	Struktur
495	XX-326	
497	XX-328	

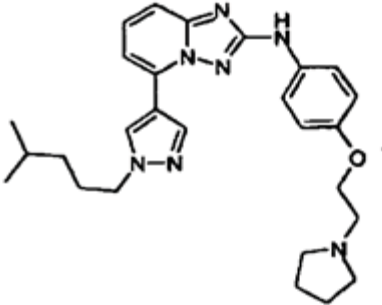
Nr.	Kode	Struktur
498	XX-329	
499	XX-330	
500	XX-331	
501	XX-332	

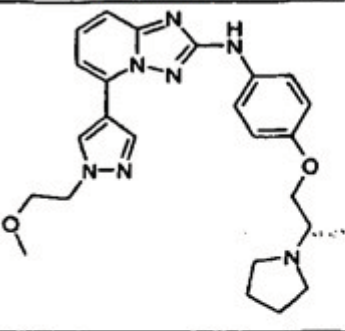
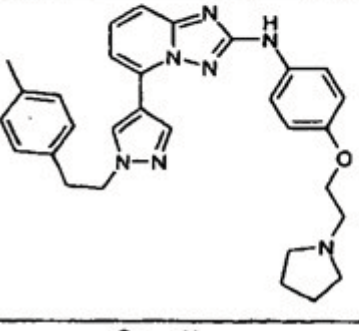
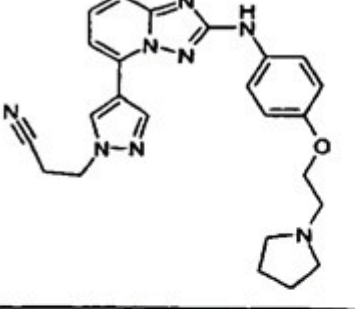
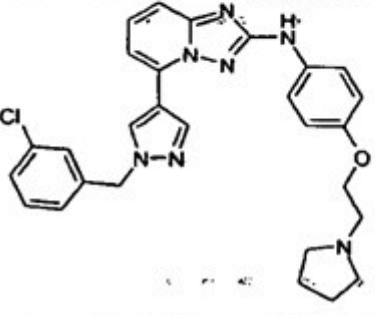
Nr.	Kode	Struktur
502	XX-333	
503	XX-334	
504	XX-335	
505	XX-336	

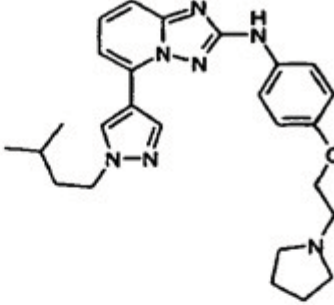
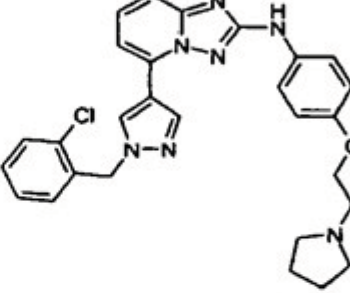
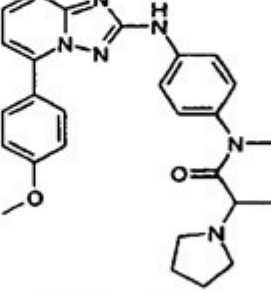
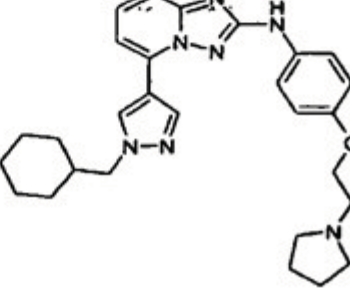
Nr.	Kode	Struktur
506	XX-337	
507	XX-338	
508	XX-339	
509	XX-340	

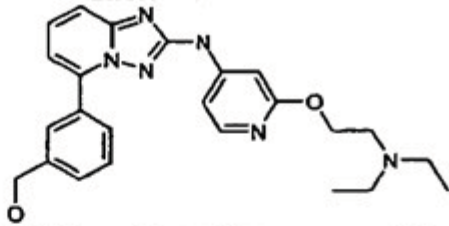
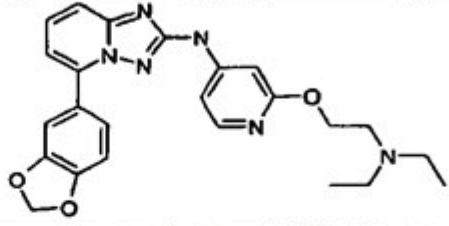
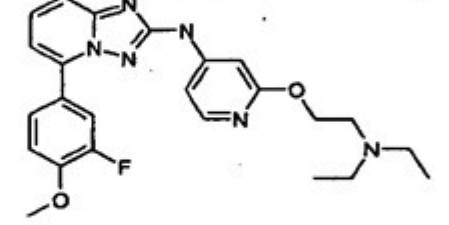
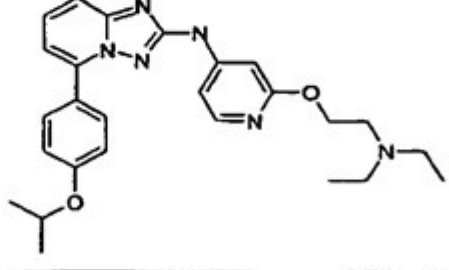
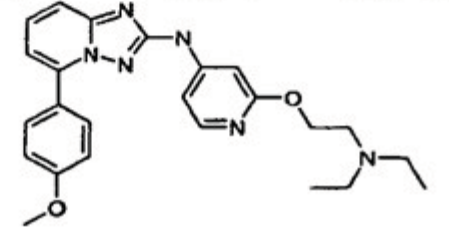
Nr.	Kode	Struktur
510	XX-341	 <chem>Clc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
511	XX-342	 <chem>NCC1=CN=C(C1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
512	XX-343	 <chem>CCCCCN1=CN=C(C1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
513	XX-344	 <chem>C1CCOC1CN2=CN=C(C2)c3nc4ccccc4n3Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5</chem>

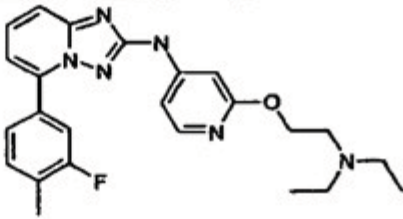
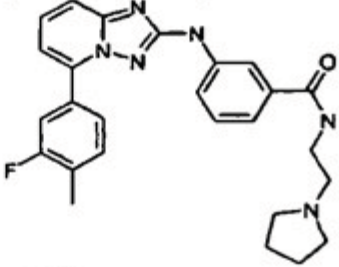
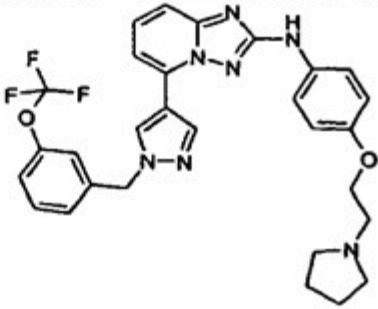
144

Nr.	Kode	Struktur
514	XX-345	 <p>The chemical structure of compound XX-345 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One of the nitrogen atoms in the benzimidazole is substituted with a 4-isobutyl-1H-imidazole-2-yl group. The other nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The structure is drawn in a skeletal format.</p>

Nr.	Kode	Struktur
518	XX-349	 <p>Chemical structure of XX-349: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-methoxyethyl)imidazole ring and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
519	XX-350	 <p>Chemical structure of XX-350: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(3-methylphenyl)imidazole ring and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
520	XX-351	 <p>Chemical structure of XX-351: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-cyanoethyl)imidazole ring and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
521	XX-352	 <p>Chemical structure of XX-352: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(3-chlorophenyl)imidazole ring and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>

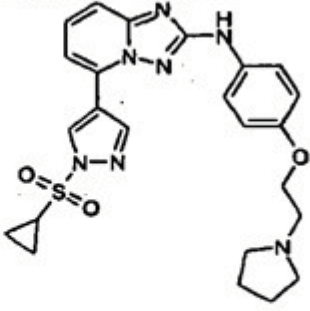
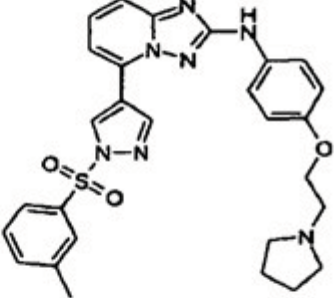
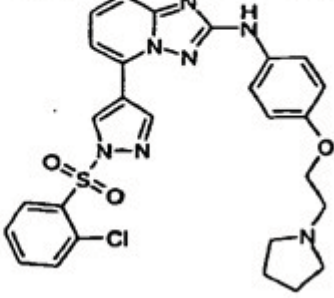
Nr.	Kode	Struktur
522	XX-353	
523	XX-354	
524	XX-355	
525	XX-356	

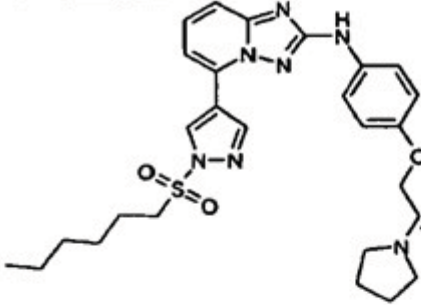
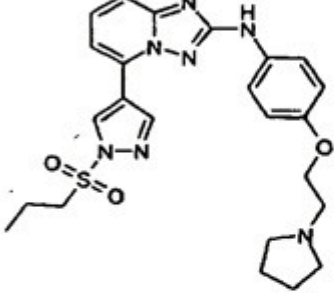
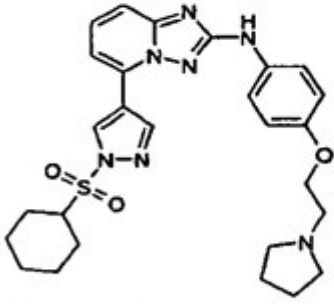
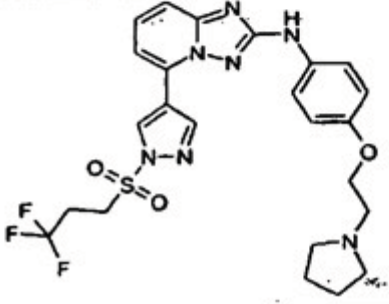
Nr.	Kode	Struktur
526	XX-357	
527	XX-358	
528	XX-359	
529	XX-360	
530	XX-361	

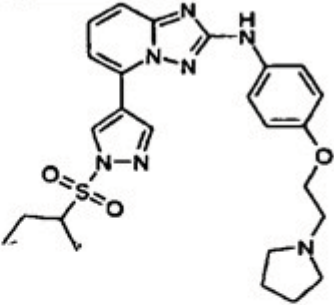
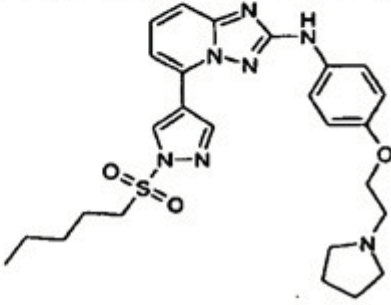
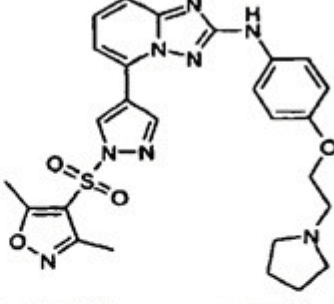
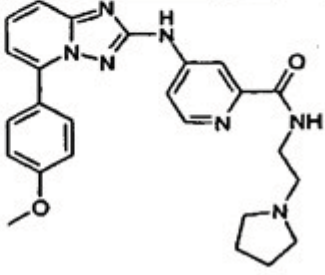
Nr.	Kode	Struktur
531	XX-362	 <p>Chemical structure of XX-362: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 3-fluorophenyl group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 2-(diethylamino)ethoxy group.</p>
534	XX-365	 <p>Chemical structure of XX-365: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 3-fluorophenyl group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)benzoyl group.</p>
535	XX-366	 <p>Chemical structure of XX-366: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 2-(2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)ethyl group. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)phenylamino group.</p>

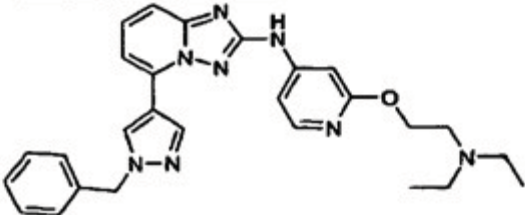
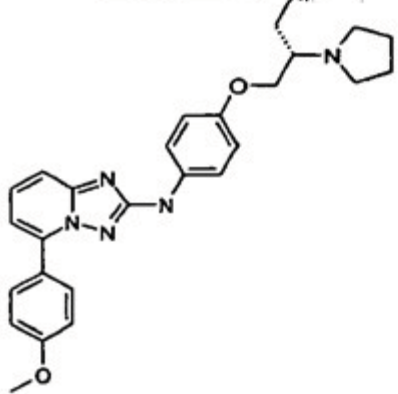
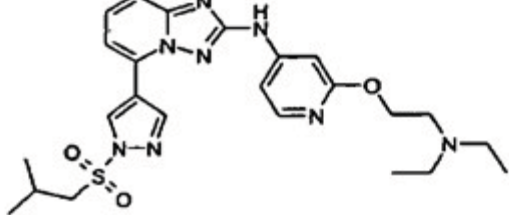
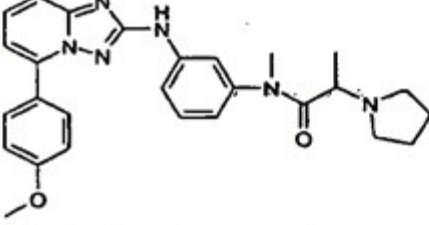
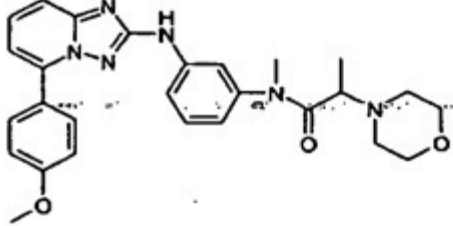
Nr.	Kode	Struktur
536	XX-367	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CN=CN3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6=CC=CC=C6N7=CC=CC=C7N8=CC=CC=C8N9=CC=CC=C9OCCN10CCCC10</chem>
537	XX-368	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CN=CN3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6=CC=CC=C6N7=CC=CC=C7N8=CC=CC=C8N9=CC=CC=C9OCCN10CCCC10</chem>
538	XX-369	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2C3=CN=CN3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5N6=CC=CC=C6N7=CC=CC=C7N8=CC=CC=C8N9=CC=CC=C9OCCN10CCCC10</chem>

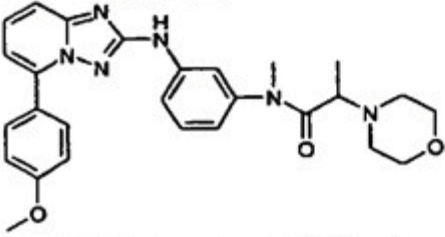
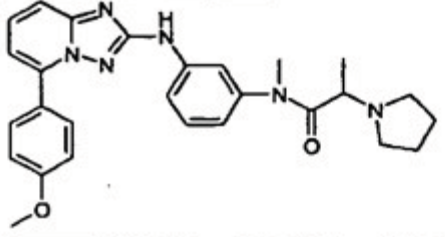
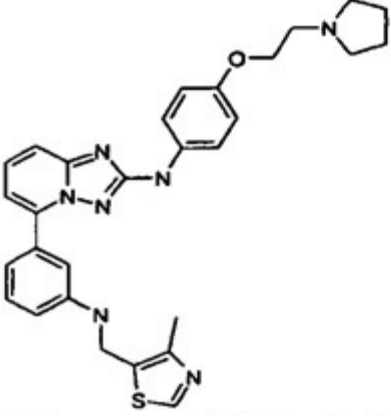
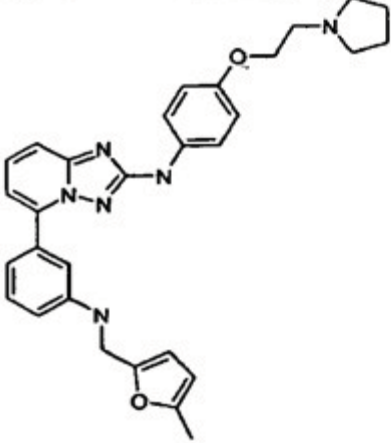
Nr.	Kode	Struktur
543	XX-374	 <chem>CC(=O)N1=CN=CN1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3N4=CC=CC=C4N5=CC=CC=C5N6=CC=CC=C6N7=CC=CC=C7OCCN8CCCC8</chem>

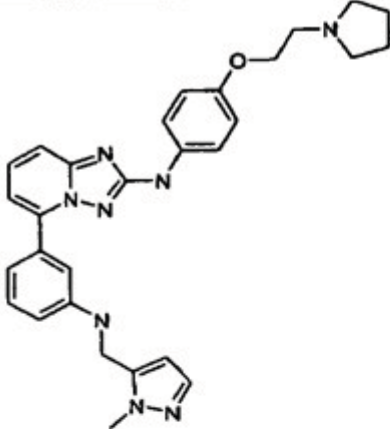
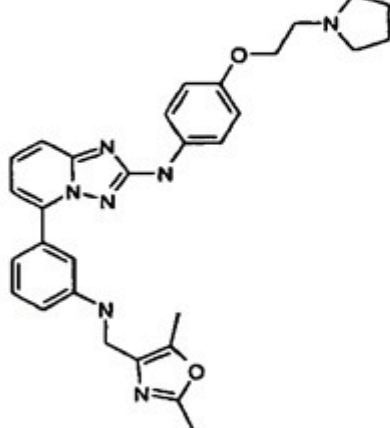
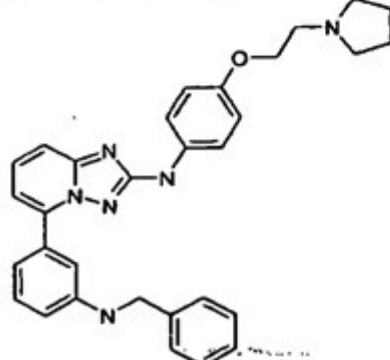
Nr.	Kode	Struktur
544	XX-375	 <p>Chemical structure of XX-375: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of this triazole ring is substituted with a cyclopropylsulfonamide group (-SO₂-cyclopropyl). The 4-position of the triazole ring is substituted with an amino group (-NH-), which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
546	XX-377	 <p>Chemical structure of XX-377: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of this triazole ring is substituted with a 4-tolylsulfonamide group (-SO₂-C₆H₄-CH₃). The 4-position of the triazole ring is substituted with an amino group (-NH-), which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
547	XX-378	 <p>Chemical structure of XX-378: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of this triazole ring is substituted with a 2-chlorophenylsulfonamide group (-SO₂-C₆H₄-Cl). The 4-position of the triazole ring is substituted with an amino group (-NH-), which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

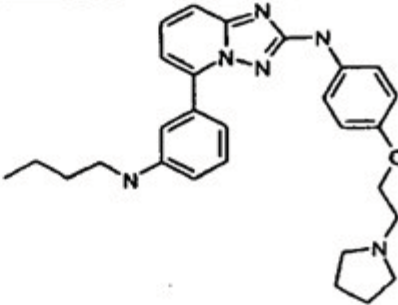
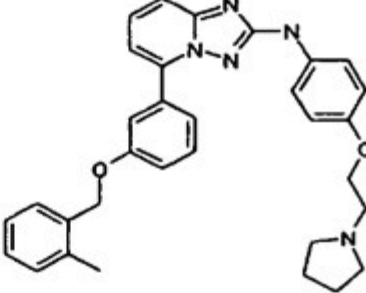
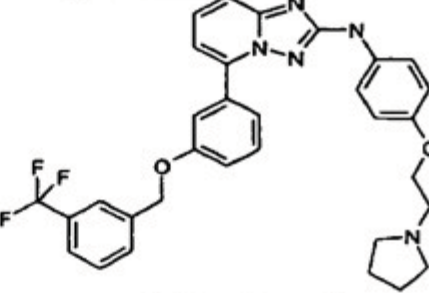
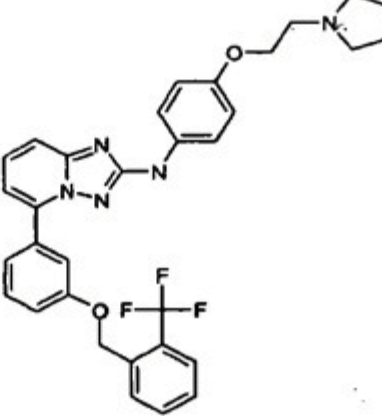
Nr.	Kode	Struktur
548	XX-379	 <p>Chemical structure of XX-379: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a propyl chain. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a propyl chain. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 2-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
549	XX-380	 <p>Chemical structure of XX-380: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a propyl chain. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a propyl chain. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 2-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
550	XX-381	 <p>Chemical structure of XX-381: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a cyclohexyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a cyclohexyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 2-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
551	XX-382	 <p>Chemical structure of XX-382: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 2,2,2-trifluoroethyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 2,2,2-trifluoroethyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 2-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

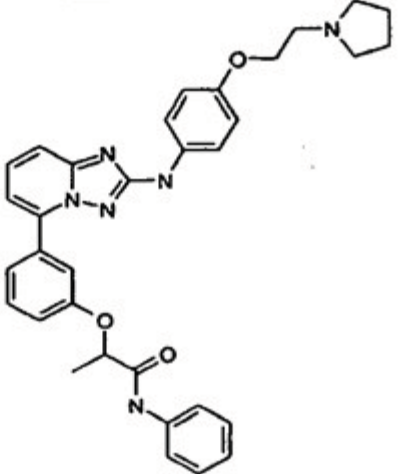
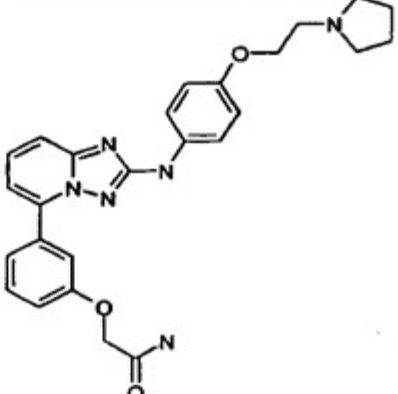
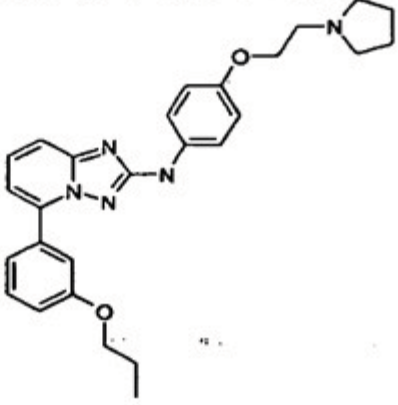
Nr.	Kode	Struktur
552	XX-383	 <p>Chemical structure of XX-383: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the triazole is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this second triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the second triazole is substituted with a propylsulfonamide group.</p>
553	XX-384	 <p>Chemical structure of XX-384: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the triazole is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this second triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the second triazole is substituted with a hexylsulfonamide group.</p>
554	XX-385	 <p>Chemical structure of XX-385: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the triazole is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this second triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the second triazole is substituted with a 2,6-dimethyl-1,2,4-triazol-5-ylsulfonamide group.</p>
555	XX-386	 <p>Chemical structure of XX-386: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the triazole is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this second triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group. The 5-position of the second triazole is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-ylsulfonamide group.</p>

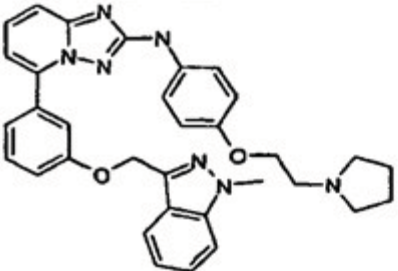
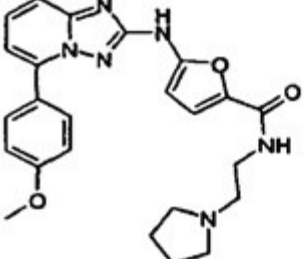
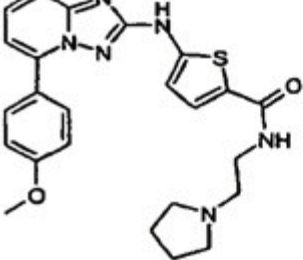
Nr.	Kode	Struktur
556	XX-387	
557	XX-388	
558	XX-389	
559	XX-390	
560	XX-391	

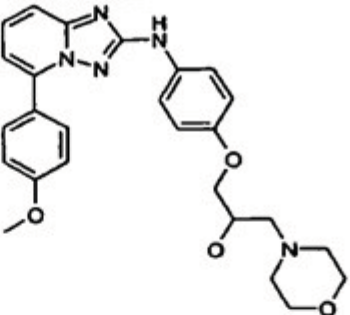
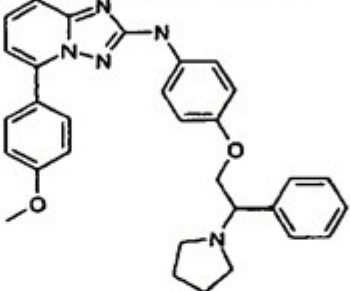
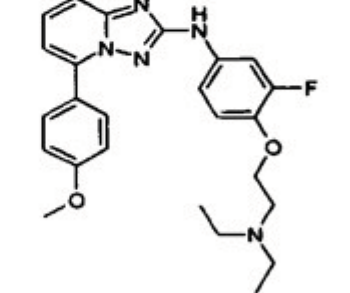
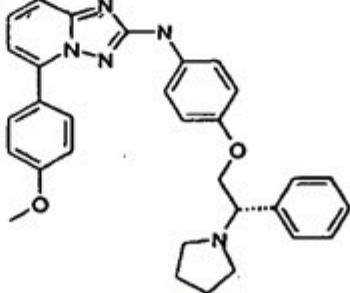
Nr.	Kode	Struktur
561	XX-392	
562	XX-393	
563	XX-394	
564	XX-395	

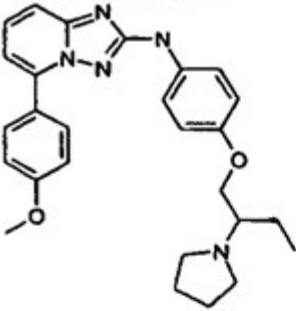
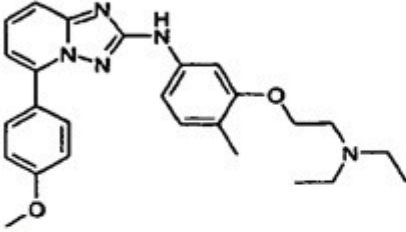
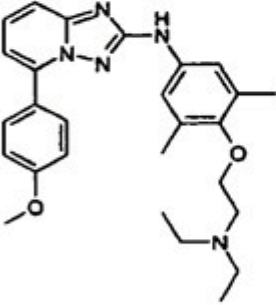
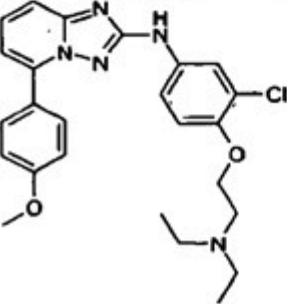
Nr.	Kode	Struktur
565	XX-396	 <p>Chemical structure of XX-396: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group.</p>
566	XX-397	 <p>Chemical structure of XX-397: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)phenyl group.</p>
567	XX-398	 <p>Chemical structure of XX-398: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-phenylethyl)phenyl group.</p>

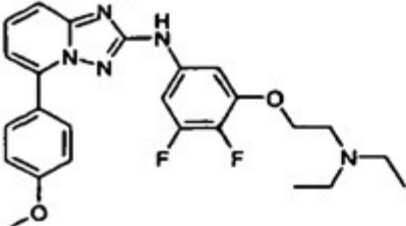
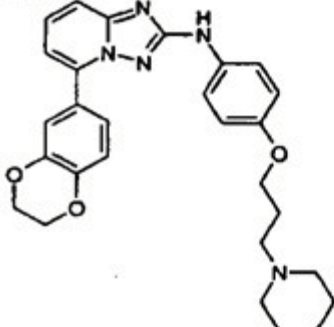
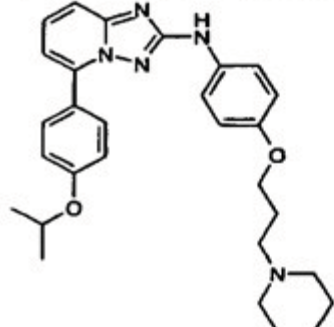
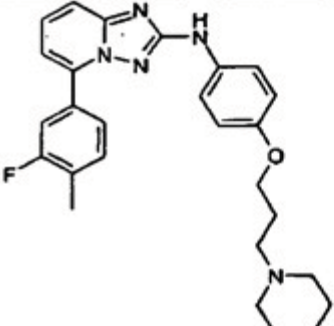
Nr.	Kode	Struktur
568	XX-399	 <chem>CCCCNc1ccc(cc1)c2nc3ccccc3n2Nc4ccc(OCCN5CCCC5)cc4</chem>
569	XX-400	 <chem>c1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)c3nc4ccccc4n3Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5</chem>
570	XX-401	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)c3nc4ccccc4n3Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5</chem>
571	XX-402	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(cc1)COc2ccc(cc2)c3nc4ccccc4n3Nc5ccc(OCCN6CCCC6)cc5</chem>

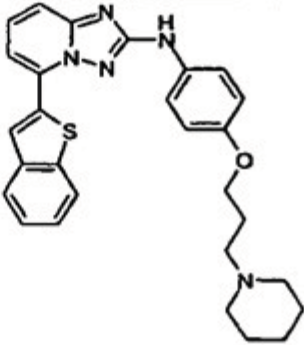
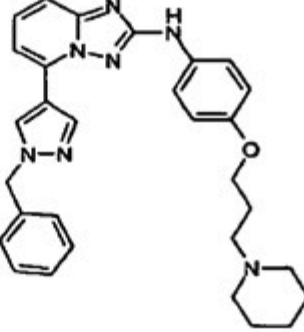
Nr.	Kode	Struktur
572	XX-403	 <p>Chemical structure of XX-403: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-phenylacetamidoethoxy)phenyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-(2-phenylacetamidoethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl group.</p>
573	XX-404	 <p>Chemical structure of XX-404: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-(2-phenylacetamidoethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-phenylacetamidoethoxy)phenyl)phenyl group.</p>
574	XX-405	 <p>Chemical structure of XX-405: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-(2-phenylacetamidoethoxy)phenyl)phenoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-ethoxyphenyl)phenyl group.</p>

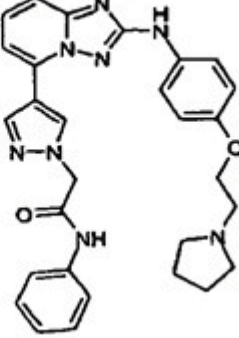
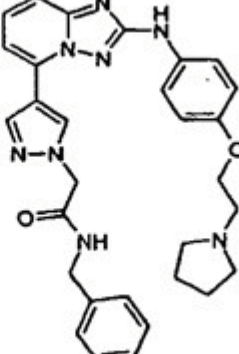
Nr.	Kode	Struktur
576	XX-407	 <p>Chemical structure of XX-407: A complex molecule featuring a benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(benzyloxy)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(benzyloxy)phenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(benzyloxy)phenyl group.</p>
577	XX-408	 <p>Chemical structure of XX-408: A complex molecule featuring a benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group.</p>
578	XX-409	 <p>Chemical structure of XX-409: A complex molecule featuring a benzimidazole core. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(4-methoxyphenyl)phenyl group.</p>

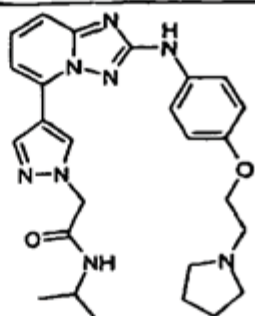
Nr.	Kode	Struktur
579	XX-410	 <p>Chemical structure of XX-410: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(morpholin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 4-methoxyphenyl group.</p>
580	XX-411	 <p>Chemical structure of XX-411: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(1-phenylethyl)pyrrolidin-1-yl)oxyphenyl group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 4-methoxyphenyl group.</p>
581	XX-412	 <p>Chemical structure of XX-412: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 2-(2-(diethylamino)ethoxy)-4-fluorophenyl group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 4-methoxyphenyl group.</p>
582	XX-413	 <p>Chemical structure of XX-413: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(1-phenylethyl)pyrrolidin-1-yl)oxyphenyl group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 4-methoxyphenyl group.</p>

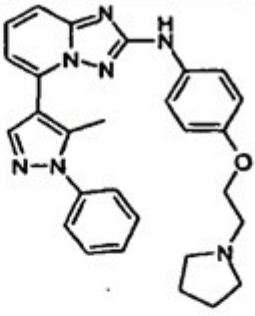
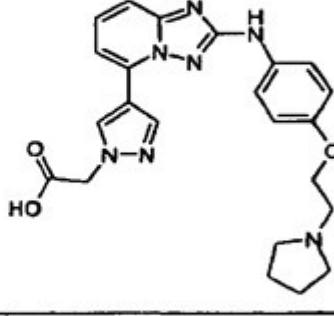
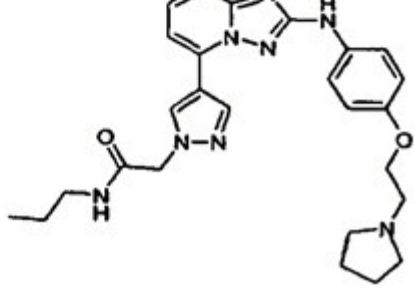
Nr.	Kode	Struktur
583	XX-414	 <p>Chemical structure of XX-414: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(1-ethylpyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
584	XX-415	 <p>Chemical structure of XX-415: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 3-(diethylaminoethoxy)phenyl group.</p>
585	XX-416	 <p>Chemical structure of XX-416: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 3-(diethylaminoethoxy)-2,6-dimethylphenyl group.</p>
586	XX-417	 <p>Chemical structure of XX-417: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 3-(diethylaminoethoxy)-4-chlorophenyl group.</p>

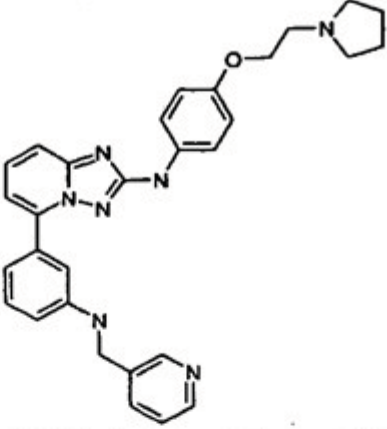
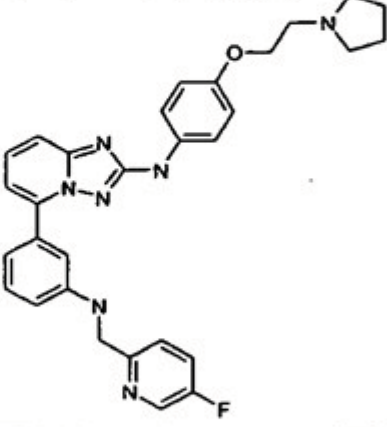
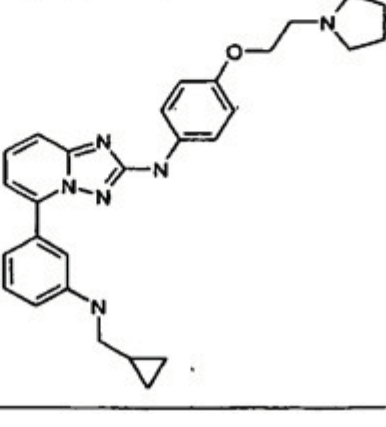
Nr.	Kode	Struktur
587	XX-418	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(C=C1)C(F)=C(F)N2C=NC3=C(N2)N=CN=C3C4=CC=C(C=C4)OC</chem>
588	XX-419	 <chem>C1CCNCC1OCCOC2=CC=C(C=C2)N3C=NC4=C(N3)N=CN=C4C5=CC=C(C=C5)C6=CC=CC=C6O7C8CCNCC8</chem>
589	XX-420	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)N2C=NC3=C(N2)N=CN=C3C4=CC=C(C=C4)OCCOC5=CC=C(C=C5)N6C7CCNCC7</chem>
590	XX-421	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)F2C=NC3=C(N2)N=CN=C3C4=CC=C(C=C4)OCCOC5=CC=C(C=C5)N6C7CCNCC7</chem>

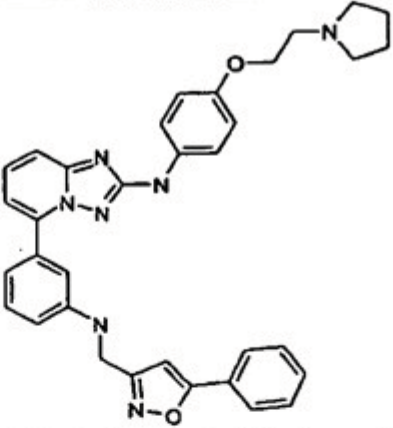
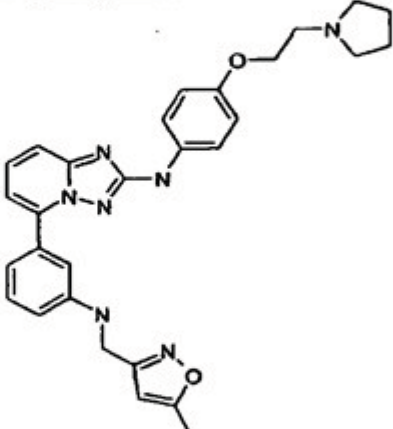
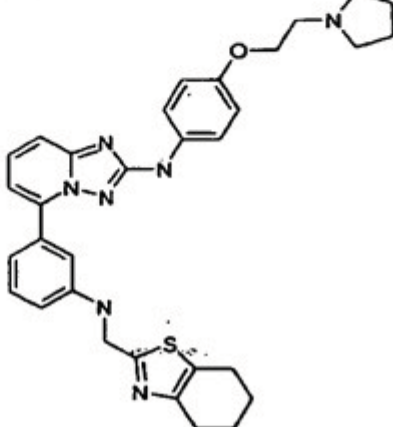
Nr.	Kode	Struktur
591	XX-422	
592	XX-423	

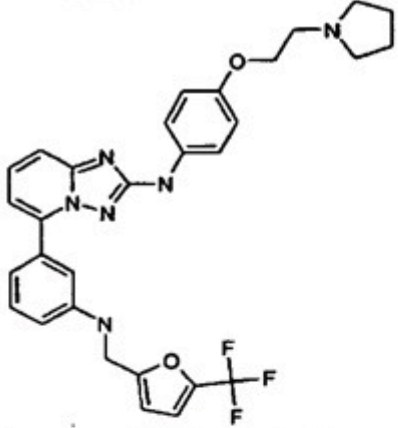
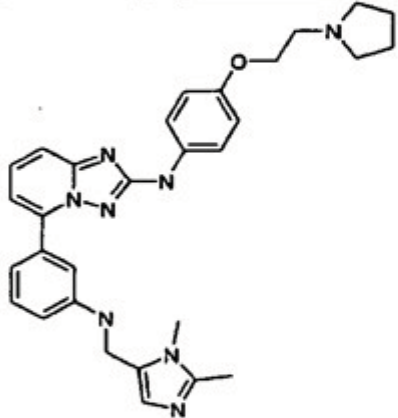
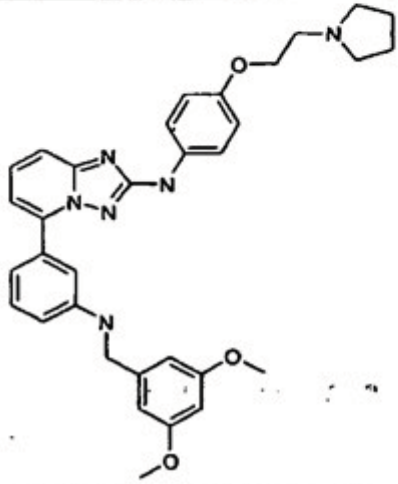
Nr.	Kode	Struktur
601	XX-432	
602	XX-433	

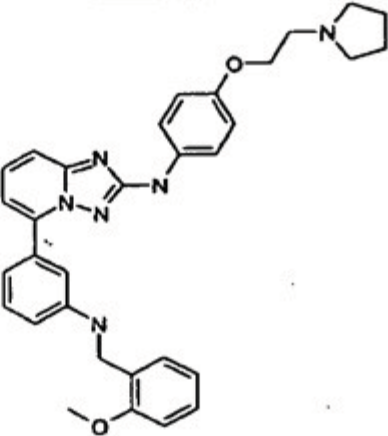
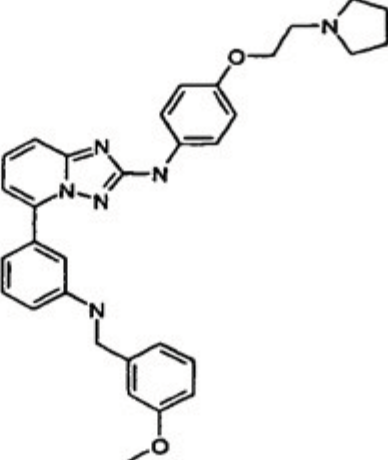
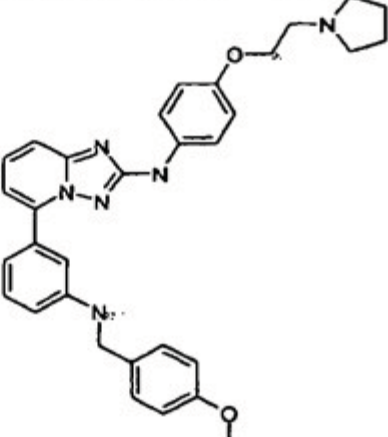
Nr.	Kode	Struktur
603	XX-434	

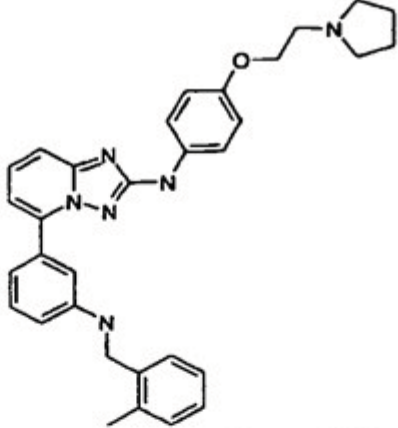
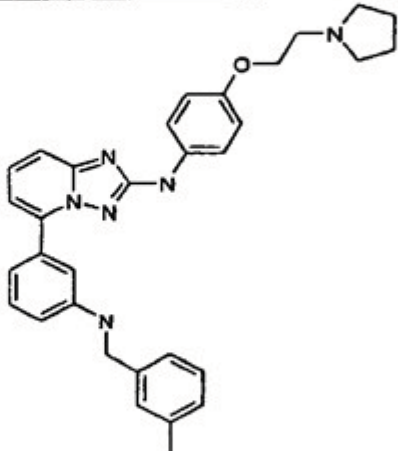
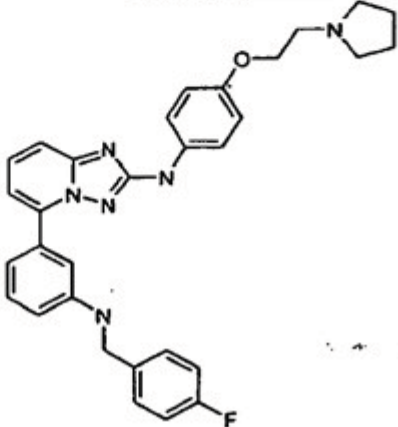
Nr.	Kode	Struktur
607	XX-438	
609	XX-440	
610	XX-441	

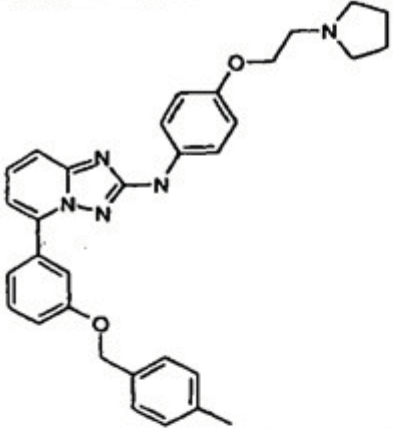
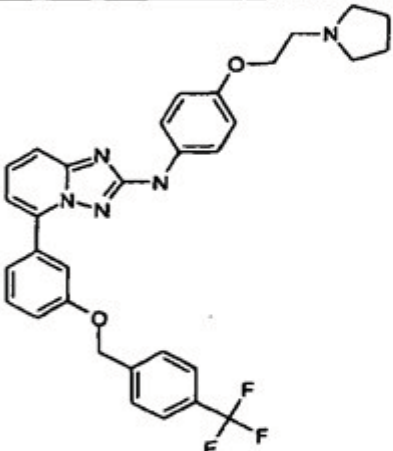
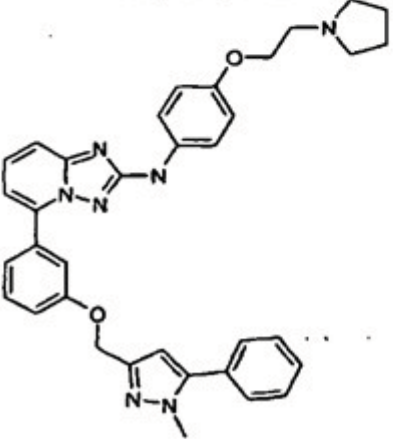
Nr.	Kode	Struktur
611	XX-442	 <p>Chemical structure of XX-442: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(pyridin-2-ylmethyl)phenyl group.</p>
612	XX-443	 <p>Chemical structure of XX-443: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(4-fluorophenylmethyl)phenyl group.</p>
613	XX-444	 <p>Chemical structure of XX-444: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(cyclopropylmethyl)phenyl group.</p>

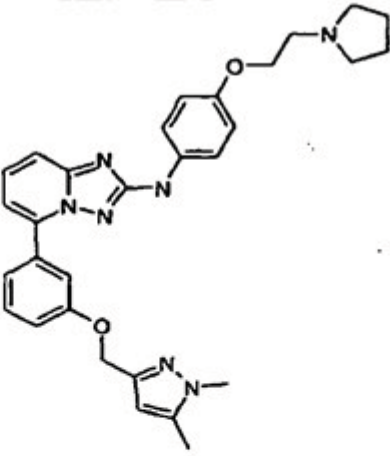
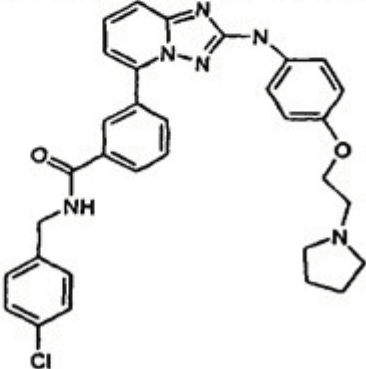
Nr.	Kode	Struktur
614	XX-445	 <p>Chemical structure of XX-445: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a phenyl ring at the 4-position, a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, and a 3-(benzofuran-2-ylmethyl)phenyl group at the 5-position.</p>
615	XX-446	 <p>Chemical structure of XX-446: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a phenyl ring at the 4-position, a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, and a 3-(5-methylisoxazol-3-ylmethyl)phenyl group at the 5-position.</p>
616	XX-447	 <p>Chemical structure of XX-447: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a phenyl ring at the 4-position, a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, and a 3-(1,2,4,5-tetrahydrothiazolo[5,4-d]thiazol-5-ylmethyl)phenyl group at the 5-position.</p>

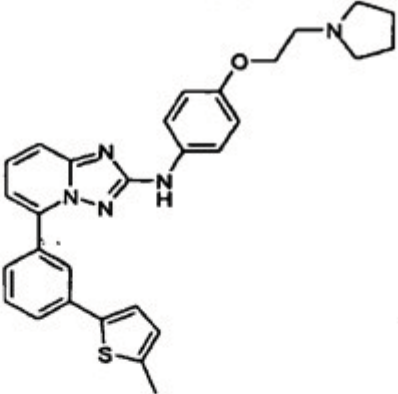
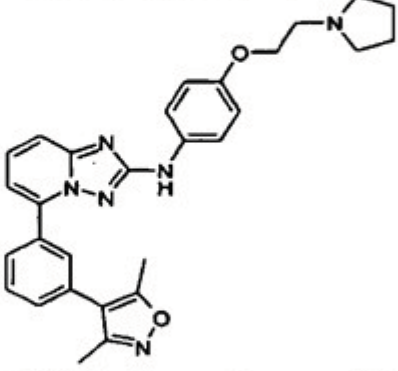
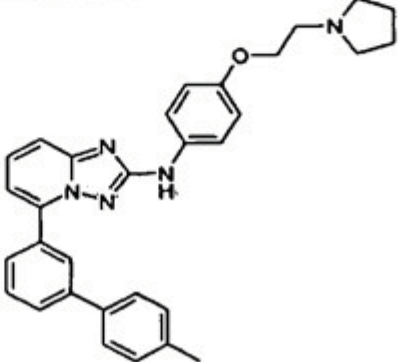
Nr.	Kode	Struktur
617	XX-448	 <p>Chemical structure of XX-448: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group. The 4-(dimethylamino)phenyl group is further substituted at the para position with a 2-(trifluoromethyl)oxyethyl group.</p>
618	XX-449	 <p>Chemical structure of XX-449: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group. The 4-(dimethylamino)phenyl group is further substituted at the para position with a 2-(dimethylamino)ethyl group.</p>
619	XX-450	 <p>Chemical structure of XX-450: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group. The 4-(dimethylamino)phenyl group is further substituted at the para position with a 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl group.</p>

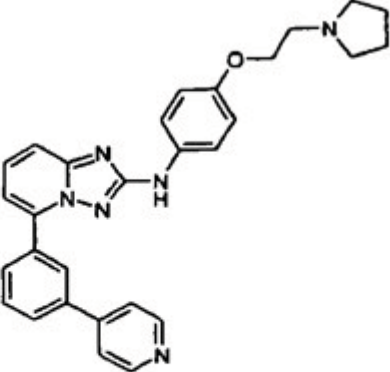
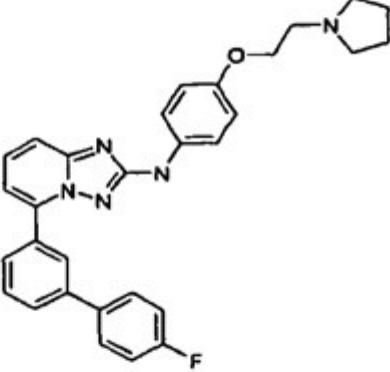
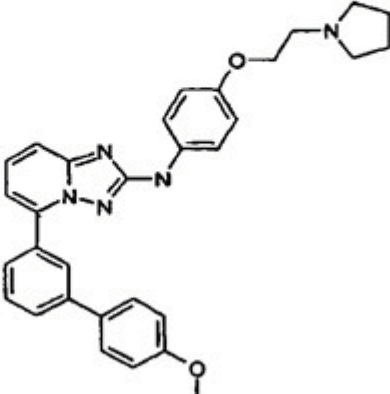
Nr.	Kode	Struktur
620	XX-451	 <p>Chemical structure of XX-451: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group.</p>
621	XX-452	 <p>Chemical structure of XX-452: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group.</p>
622	XX-453	 <p>Chemical structure of XX-453: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)ethyl)phenyl group.</p>

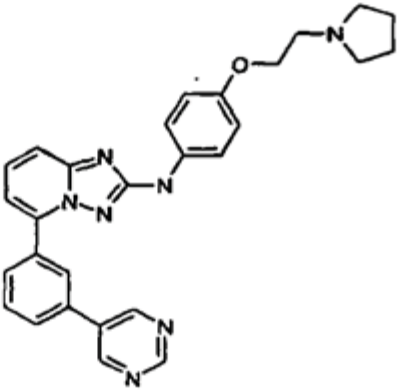
Nr.	Kode	Struktur
623	XX-454	 <p>Chemical structure of XX-454: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(2-(4-methylphenylamino)phenyl)phenyl group.</p>
624	XX-455	 <p>Chemical structure of XX-455: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(2-(4-methylphenylamino)phenyl)phenyl group.</p>
625	XX-456	 <p>Chemical structure of XX-456: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 3-(2-(4-fluorophenylamino)phenyl)phenyl group.</p>

Nr.	Kode	Struktur
626	XX-457	 <p>Chemical structure of XX-457: A central pyridopyrimidopyrimidine core is substituted with a 4-(2-(4-methylphenoxy)ethoxy)phenyl group and a 4-(2-(4-(4-methylphenoxy)phenoxy)ethoxy)phenyl group.</p>
627	XX-458	 <p>Chemical structure of XX-458: A central pyridopyrimidopyrimidine core is substituted with a 4-(2-(4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy)ethoxy)phenyl group and a 4-(2-(4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenoxy)ethoxy)phenyl group.</p>
628	XX-459	 <p>Chemical structure of XX-459: A central pyridopyrimidopyrimidine core is substituted with a 4-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethoxy)phenyl)ethoxy)phenyl group and a 4-(2-(4-(4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl)ethoxy)phenyl)ethoxy)phenyl group.</p>

Nr.	Kode	Struktur
629	XX-460	 <p>The chemical structure of XX-460 features a central benzimidazole ring system. One nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
631	XX-462	 <p>The chemical structure of XX-462 features a central benzimidazole ring system. One nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 4-(2-(4-chlorobenzyl)amino)phenyl group.</p>

Nr.	Kode	Struktur
632	XX-463	 <p>Chemical structure of XX-463: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(2-methylthien-5-yl)phenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
633	XX-464	 <p>Chemical structure of XX-464: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(2-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
634	XX-465	 <p>Chemical structure of XX-465: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 4-(4-methylphenyl)phenyl group. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

Nr.	Kode	Struktur
635	XX-466	 <p>Chemical structure of XX-466: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-pyridinylphenyl group at the 4-position, and a 4-pyridinylphenyl group at the 6-position.</p>
636	XX-467	 <p>Chemical structure of XX-467: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(4-fluorophenyl)phenyl group at the 4-position, and a 4-pyridinylphenyl group at the 6-position.</p>
637	XX-468	 <p>Chemical structure of XX-468: A pyridopyrimidopyrimidine core substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group at the 2-position, a 4-(4-methoxyphenyl)phenyl group at the 4-position, and a 4-pyridinylphenyl group at the 6-position.</p>

Nr.	Kode	Struktur
638	XX-469	

I det vesentlige rensede former

5 Det beskrives også heri TAZ-forbindelser, som beskrevet heri, i en i det vesentlige rensede form og/eller i en form i det vesentlige fri for kontaminanter.

I én utførelsesform er den i det vesentlige rensede formen minst 50 vekt-%, f.eks., minst 60 vekt-%, f.eks. minst 70 vekt-%, f.eks. minst 80 vekt-%, f.eks. 10 minst 90 vekt-%, f.eks. minst 95 vekt-%, f.eks. minst 97 vekt-%, f.eks. minst 98 vekt-%, f.eks. minst 99 vekt-%.

Med mindre noe annet er spesifisert, betyr i det vesentlige rensede form forbindelsen i hvilken som helst stereoisomer eller enantiomer form. I én 15 utførelsesform betyr den i det vesentlige rensede formen en blanding av stereoisomerer, dvs. rensede med hensyn til andre forbindelser. I én utførelsesform betyr den i det vesentlige rensede formen én stereoisomer, f.eks. optisk ren stereoisomer. I én utførelsesform betyr den i det vesentlige rensede formen en blanding av enantiomerer. I én utførelsesform betyr den i det 20 vesentlige rensede formen en ekvimolar blanding av enantiomerer (dvs. en racemisk blanding, et racemat). I én utførelsesform betyr den i det vesentlige rensede formen én enantiomer, f.eks. optisk ren enantiomer.

I én utførelsesform representerer kontaminantene høyst 50 vekt-%, f.eks. høyst 25 40 vekt-%, f.eks. høyst 30 vekt-%, f.eks. høyst 20 vekt-%, f.eks. høyst 10 vekt-%, f.eks. høyst 5 vekt-%, f.eks. høyst 3 vekt-%, f.eks. høyst 2 vekt-%, f.eks. høyst 1 vekt-%.

Med mindre noe annet er spesifisert, betyr kontaminantene andre forbindelser, dvs. andre enn stereoisomerer eller enantiomerer. I én utførelsesform betyr kontaminantene andre forbindelser og andre stereoisomerer. I én utførelsesform
5 betyr kontaminantene andre forbindelser og den andre enantiomeren.

I én utførelsesform er den i det vesentlige rensede formen minst 60 % optisk ren (dvs. 60 % av forbindelsen på et molart grunnlag er den ønskede stereoisomeren eller enantiomeren, og 40 % er den uønskede stereoisomeren eller enantiomeren), f.eks. minst 70 % optisk ren, f.eks. minst 80 % optisk ren,
10 f.eks. minst 90 % optisk ren f.eks. minst 95 % optisk ren, f.eks. minst 97 % optisk ren, f.eks. minst 98 % optisk ren, f.eks. minst 99 % optisk ren.

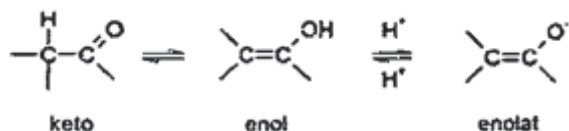
Isomerer

15 Visse forbindelser kan finnes i én eller flere særlige geometriske, optiske, enantiomere, diastereomere, epimere, atropiske, stereoisomere, tautomere, konformasjonelle eller anomere former inkludert, men ikke begrenset til, cis- og trans-former; E- og Z-former; c-, t- og r-forms; endo- og ekso-former; R-, S- og meso-former: D- og L-former; d- og l-former; (+)- og (-)-former; keto-, enol- og enolat-former; syn- og anti-former; synklinale og antiklinale former; α - og β -former; aksiale og ekvatoriale former; båt-, stol-, bøy-, kappe- og halvstolformer; og kombinasjoner derav, i det følgende samlet kalt "isomerer" (eller "isomere former").

25 Det skal bemerkes at bortsett fra som beskrevet nedenfor for tautomere former, er spesifikt utelukket fra betegnelsen "isomerer" som anvendt heri strukturelle (eller konstitusjonelle) isomerer (dvs. isomerer som er forskjellige i forbindelsene mellom atomer i stedet for simpelthen ved atomenes posisjon i
30 rommet). En henvisning til en metoksygruppe, $-\text{OCH}_3$, skal for eksempel ikke tolkes som en henvisning til dens strukturelle isomer, en hydroksymetylgruppe, $-\text{CH}_2\text{OH}$. En henvisning til orto-klorfenyl skal likeledes ikke tolkes som en henvisning til dens strukturelle isomer, meta-klorfenyl. En henvisning til en klasse av strukturer kan imidlertid godt inkludere strukturelt isomere former som
35 faller innenfor den klassen (f.eks. inkluderer C_{1-7} -alkyl n-propyl og iso-propyl; butyl inkluderer n-, iso-, sek- og tert-butyl; metoksyfenyl inkluderer orto-, meta- og para-metoksyfenyl).

Ovenstående utelukkelse vedrører ikke tautomere former, f.eks. keto-, enol- og enolat-former, som i for eksempel følgende tautomere par: keto/enol (illustrert nedenfor), imin/enamin, amid-/iminoalkohol, amidin/amidin, nitroso/oksim, tioketon/entiol, N-nitroso/hydroksyazo og nitro/aci-nitro.

5



Det skal bemerkes at spesifikt inkludert i betegnelsen "isomer" er forbindelser med én eller flere isotope substitusjoner. H kan for eksempel være i hvilken som helst isotop form, inkludert ^1H , ^2H (D) og ^3H (T); C kan være i hvilken som helst isotop form, inkludert ^{12}C , ^{13}C og ^{14}C ; O kan være i hvilken som helst isotop form, inkludert ^{16}O og ^{18}O ; og lignende.

10

Med mindre noe annet er angitt, inkluderer en henvisning til en særlig forbindelse alle slike isomere former, inkludert blandinger (f.eks. racemiske blandinger) derav. Fremgangsmåter for fremstilling (f.eks. asymmetrisk syntese) og separering (f.eks. fraksjonell krystallisering og kromatografisk middel) av slike isomere former er enten kjent i teknikken eller oppnås uten videre ved tilpasning av fremgangsmåtene beskrevet heri, eller kjente fremgangsmåter, på en kjent måte.

15

20

Salter

Det kan være praktisk eller ønskelig å fremstille, rense og/eller håndtere et tilsvarende salt av forbindelsen, f.eks. et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempel på farmasøytisk akseptable salter er beskrevet i Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., bd. 66, s. 1-19.

25

Hvis forbindelsen er anionisk eller har en funksjonell gruppe som kan være anionisk (f.eks. kan $-\text{COOH}$ være $-\text{COO}^-$), kan et salt for eksempel dannes med et egnet kation. Eksempel på egnede uorganiske kationer inkluderer, men er ikke begrenset til, alkalimetallioner slik som Na^+ og K^+ , jordalkalikationer slik som Ca^{2+} og Mg^{2+} , og andre kationer slik som Al^{3+} . Eksempel på egnede

30

organiske kationer inkluderer, men er ikke begrenset til, ammoniumion (dvs. NH_4^+) og substituerte ammoniumioner (f.eks., NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Eksempel på noen egnede substituerte ammoniumioner er dem avledet fra: etylamin, dietylamin, disykloheksylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, fenylbenzylamin, kolin, meglumin og trometamin samt aminosyrer, slik som lysin og arginin. Et eksempel på et vanlig kvaternært ammoniumion er $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Hvis forbindelsen er kationisk eller har en funksjonell gruppe som kan være kationisk (f.eks. kan $-\text{NH}_2$ være $-\text{NH}_3^+$), kan et salt dannes med et egnet anion. Eksempel på egnede uorganiske anioner inkluderer, men er ikke begrenset til, dem avledet fra følgende uorganiske syrer: saltsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, svovelsyre, svovelsyring, salpetersyre, salpetersyring, fosforsyre og fosforsyring.

Eksempel på egnede organiske anioner inkluderer, men er ikke begrenset til, dem avledet fra følgende organiske syrer: 2-acetyoksybenzo-, eddik-, askorbin-, aspargin-, benzo-, kamfersulfon-, cinnamin-, sitron-, edetin-, etandisulfon-, etansulfon-, fumar-, glukhepton-, glukon-, glutamin-, glykol-, hydroksymalein-, hydroksynaftalenkarboksyl-, isetion-, melke-, laktobion-, lauri-, malein-, eple-, metansulfon-, mucin-, olein-, oksal-, palmitin-, pamo-, pantoten-, fenyleddik-, fenylsulfon-, propion-, pyrodrue-, salisyl-, stearin-, rav-, sulfanilin-, vin-, toluensulfon- og valeriansyre. Eksempel på egnede polymere organiske anioner inkluderer, men er ikke begrenset til, dem avledet fra følgende polymere syrer: garvesyre, karboksymetylcellulose.

Med mindre noe annet er angitt, inkluderer en henvisning til en særlig forbindelse også saltformer derav.

Hydrater og solvater

Det kan være praktisk eller ønskelig å fremstille, rense og/eller håndtere et tilsvarende hydrat eller solvat av forbindelsen. Betegnelsen "solvat" anvendes heri i den konvensjonelle betydningen for å bety et kompleks av solut (f.eks. forbindelse, salt av forbindelse) og løsemiddel. Hvis løsemiddelet er vann, kan

solvatet passende betegnes som et hydrat, f.eks. et monohydrat, et dihydrat, et trihydrat, osv.

5 Med mindre noe annet er angitt, inkluderer en henvisning til en særlig forbindelse også solvat- og hydratformer derav.

Kjemisk beskyttede former

10 Det kan være praktisk eller ønskelig å fremstille, rense og/eller håndtere forbindelsen i en kjemisk beskyttet form. Betegnelsen "kjemisk beskyttet form" anvendes heri i den konvensjonelle kjemiske betydningen og vedrører en forbindelse i hvilken én eller flere reaktive funksjonelle grupper beskyttes mot uønskede kjemiske reaksjoner under spesifiserte betingelser (f.eks. pH, temperatur, stråling, løsemiddel og lignende). I praksis benyttes velkjente
15 kjemiske fremgangsmåter for reversibelt å gjøre ureaktiv en funksjonell gruppe, som på annen måte ville være reaktiv, under spesifiserte betingelser. I en kjemisk beskyttet form er én eller flere reaktive funksjonelle grupper i form av en beskyttet gruppe eller beskyttelsesgruppe (også kjent som en maskert gruppe eller maskeringsgruppe eller en blokkert gruppe eller blokkeringsgruppe).
20 Ved beskyttelse av en reaktiv funksjonell gruppe kan det utføres reaksjoner som involverer andre ubeskyttede reaktive funksjonelle grupper, uten påvirkning av den beskyttede gruppen; beskyttelsesgruppen kan fjernes, vanligvis i et etterfølgende trinn, uten i det vesentlige å påvirke resten av molekylet. Se for eksempel Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 4. utgave; John Wiley and Sons, 2006).
25

En lang rekke slike fremgangsmåter for "beskyttelse", "blokkering" eller "maskering" er mye anvendt og velkjent i organisk syntese. En forbindelse som har to ikke-ekvivalente reaktive funksjonelle grupper, hvorav begge ville være reaktive under spesifiserte betingelser, kan for eksempel være derivatisert for å
30 gjøre én av de funksjonelle gruppene "beskyttet" og derfor ureaktiv under de spesifiserte betingelsene; så i beskyttet form kan forbindelsen anvendes som en reaktant som i virkeligheten bare har én reaktiv funksjonell gruppe. Etter at den ønskede reaksjonen (som involverer den andre funksjonelle gruppen) er fullført,
35 kan den beskyttede gruppen "avbeskyttes" for å returnere den til dens opprinnelige funksjonalitet.

En hydroksygruppe kan for eksempel beskyttes som en eter (-OR) eller en ester (-OC(=O)R), for eksempel som: en t-butyleter; et benzyl, benzhydryl(difenylemetyl) eller trityl(trifenylmetyl)eter; en trimetylsilyl- eller t-butyl(dimetylsilyl)eter; eller en acetylestere (-OC(=O)CH₃, -OAc).

En aldehyd- eller ketongruppe kan for eksempel beskyttes som henholdsvis et acetal (R-CH(eller)₂) eller ketal (R₂C(eller)₂), i hvilket karbonylgruppen (>C=O) konverteres til en dieter (>C(eller)₂) ved reaksjon med for eksempel et primært alkohol. Aldehyd- eller ketongruppen regenereres uten videre ved hydrolyse ved anvendelse av et stort overskudd av vann i nærvær av syre.

En amingruppe kan for eksempel beskyttes, f.eks. som et amid (-NRCO-R) eller et uretan (-NRCO-OR), for eksempel som: et metylamid (-NHCO-CH₃); et benzyloksyamid (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); som et t-butoksyamid (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); et 2-bifenyl-2-propoksyamid (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), som et 9-fluorenylmetoksyamid (-NH-Fmoc), som et 6-nitroveratryloksyamid (-NH-Nvoc), som et 2-trimetylsilyletyloksyamid (-NH-Teoc), som et 2,2,2-trikloretytoksyamid (-NH-Troc), som et allyloksyamid (-NH-Alloc), som et 2(-fenylsulfonyl)etyloksyamid (-NH-Psec); eller i egnede tilfeller (f.eks. sykliske aminer), som en nitroksidradikal (>N-O•).

En karboksylsyregruppe kan for eksempel beskyttes som en ester, for eksempel som: en C₁₋₇-alkylester (f.eks. en metylester, en t-butylester); en C₁₋₇-haloalkylester (f.eks. en C₁₋₇-trihaloalkylester); en tri-C₁₋₇-alkylsilyl-C₁₋₇-alkylester; eller en C₅₋₂₀aryl-C₁₋₇-alkylester (f.eks. en benzylester; en nitrobenzylester); eller som et amid, for eksempel som et metylamid.

En tiolgruppe kan for eksempel beskyttes som en tioeter (-SR), for eksempel som: en benzyltioeter; en acetamidometyleter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

Kjemisk syntese

Det beskrives flere fremgangsmåter heri for den kjemiske syntesen av TAZ-forbindelser beskrevet heri. Disse og/eller andre velkjente fremgangsmåter kan

modifiseres og/eller tilpasses på kjente måter for å lette syntesen av ytterligere forbindelser.

Sammensetninger

5

Det beskrives også heri en sammensetning (f.eks. en farmasøytisk sammensetning) omfattende en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortykker eller eksipient.

10

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning (f.eks. en farmasøytisk sammensetning) omfattende blanding av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortykker eller eksipient.

15

Anvendelser

Forbindelsene beskrevet heri er nyttige for eksempel i behandlingen av sykdommer og tilstander som forbedres ved inhibering av Axl-reseptortyrosinkinase, slik som for eksempel proliferative tilstander, cancer, osv.

20

Anvendelse i fremgangsmåter for inhibering av AXL-reseptortyrosinkinase

25

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen, *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av en Axl-reseptortyrosinkinase med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

30

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen i en celle, *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av cellen med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

35

Egnede assayer for bestemmelse av inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen beskrives heri og/eller er kjent i teknikken.

Anvendelse i fremgangsmåter for inhibering av celleproliferasjon, osv.

5 TAZ-forbindelsene beskrevet heri, f.eks. (a) regulerer (f.eks. inhiberer) celleproliferasjon; (b) inhiberer cellesyklusprogresjon; (c) fremmer apoptose; eller (d) en kombinasjon av én eller flere av disse.

10 Det beskrives også heri en fremgangsmåte for regulering (f.eks. inhibering) av celleproliferasjon (f.eks. proliferasjon av en celle), inhibering av cellesyklusprogresjon, fremme av apoptose, eller en kombinasjon av én eller flere av disse, *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av en celle med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

15 I én utførelsesform er fremgangsmåten en fremgangsmåte for regulering (f.eks. inhibering) av celleproliferasjon (f.eks. proliferasjon av en celle), *in vitro* eller *in vivo*, omfattende kontaktering av en celle med en virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse, som beskrevet heri.

20 I én utførelsesform utføres fremgangsmåten *in vitro*.

I én utførelsesform utføres fremgangsmåten *in vivo*.

25 I én utførelsesform tilveiebringes TAZ-forbindelsen i form av en farmasøytisk akseptabel sammensetning.

Hvilken som helst type av celle kan behandles inkludert, men ikke begrenset til, lunge-, mage-tarm- (inkludert for eksempel tarm-, tykktarm-), bryst-, eggstokk-, prostata-, lever-, nyre-, blære-, bukspyttkjertel-, hjerne- og hudcelle.

30 Fagmannen er uten videre i stand til å bestemme hvorvidt en kandidatforbindelse regulerer (f.eks. inhiberer) celleproliferasjon, osv. For eksempel beskrives det assayer som passende kan anvendes for å vurdere aktiviteten til en særlig forbindelse.

35 En prøve av celler (f.eks. fra en tumor) kan for eksempel dyrkes *in vitro*, og en forbindelse bringes i kontakt med cellene, og effekten av forbindelsen på de cellene observeres. Som et eksempel på "effekt" kan cellenes morfologiske

status (f.eks. levende eller død, osv.) bestemmes. Hvis forbindelsen er funnet å ha en innflytelse på cellene, kan dette anvendes som en prognostisk eller diagnostisk markør for effekten av forbindelsen i fremgangsmåter for behandling av en pasient som er bærer av celler av samme cellulære type.

5

Anvendelse i fremgangsmåter for terapi

Det beskrives også heri en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekropp ved terapi.

10

Anvendelse i produksjonen av medikamenter

Det beskrives også heri anvendelse av en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, i produksjonen av et medikament for anvendelse i behandling

15

I én utførelsesform omfatter medikamentet TAZ-forbindelsen.

Fremgangsmåter for behandling

20

Det beskrives også heri en fremgangsmåte for behandling omfattende administrering til en pasient med behov for behandling av en terapeutisk virkningsfull mengde av en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, foretrukket i form av en farmasøytisk sammensetning.

25

Tilstander behandlet – tilstander mediert ved Axl-reseptortyrosinkinase

I én utførelsesform (f.eks. for anvendelse i fremgangsmåter for terapi, for anvendelse i produksjonen av medikamenter, for fremgangsmåter for behandling) er behandlingen behandling av en sykdom eller tilstand som medieres ved Axl-reseptortyrosinkinase.

30

Tilstander behandlet – tilstander forbedret ved inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen

I én utførelsesform (f.eks. for anvendelse i fremgangsmåter for behandling, for anvendelse i produksjonen av medikamenter, for fremgangsmåter for behandling) er behandlingen behandling av: En sykdom eller tilstand som forbedres ved inhibering av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen.

Tilstander behandlet – proliferative tilstander og cancer

I én utførelsesform (f.eks. for anvendelse i fremgangsmåter for behandling, for anvendelse i produksjonen av medikamenter, for fremgangsmåter for behandling) er behandlingen behandling av: en proliferativ tilstand.

Betegnelsen "proliferativ tilstand" vedrører som anvendt heri en uønsket eller ukontrollert cellulær proliferasjon av overskytende eller unormale celler som er uønsket, slik som neoplastisk eller hyperplastisk vekst.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av: en proliferativ tilstand karakterisert ved benign, pre-malign eller malign cellulær proliferasjon inkludert, men ikke begrenset til, neoplasmer, hyperplasier og tumorer (f.eks. histocytom, gliom, astrocytom, osteom), cancere (se nedenfor), psoriasis, bensykdommer, fibroproliferative lidelser (f.eks. i bindevev), pulmonal fibrose, aterosklerose, celleproliferasjon fra glatt muskulatur i blodkarene, slik som stenose eller restenose etter angioplastikk.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av: cancer.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av: lungecancer, småcellet lungecancer, ikke-småcellet lungecancer, gastrointestinalcancer, magecancer, tarmcancer, tykktarmcancer, rektalcancer, kolorektalcancer, skjoldbruskkjertelcancer, brystcancer, eggstokkcancer, endometrialcancer, prostatacancer; testikkelcancer, levercancer, nyrecancer, nyrecellekarsinom, blærecancer, bukspyttkjertelcancer, hjernecancer, gliom, sarkom, osteosarkom, bencancer, nasofaryngealcancer (f.eks. hodecancer, halscancer), hudcancer, plateepitelcancer, Kaposi sarkom, melanom, malignt melanom, lymfom eller leukemi.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av:

et karsinom, for eksempel et karsinom i blæren, brystet, tykktarmen (f.eks. kolorektale karsinomer slik som adenokarsinom i tykktarmen og adenom i tykktarmen), nyre, epiderm, lever, lunge (f.eks. adenokarsinom, småcellet lungecancer og ikke-småcellede lungekarsinomer), spiserør, galleblære, eggstokk, bukspyttkjertel (f.eks. eksokrint pankreatisk karsinom), mage, livmorhals, skjoldbruskkjertel, prostata, hud (f.eks. plateepitelkarsinom);

en hematopoietisk tumor av lymfoidlineage, for eksempel leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, B-cellelymfom, T-cellelymfom, Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom, hårcellelymfom eller Burketts lymfom;

en hematopoietisk tumor av myeloidlineage, for eksempel akutt og kronisk myelogenleukemi, myelodysplastisk syndrom eller promyeolocyttisk leukemi;

en tumor av mesenkymal opprinnelse, for eksempel fibrosarkom eller habdomyosarkom;

en tumor i det sentrale eller perifere nervesystemet, for eksempel astrocytom, nevroblastom, gliom eller schwannom;

melanom; seminom; teratokarsinom; osteosarkom; xenoderom pigmentom; keratoktantom; follikkelcancer i skjoldbruskkjertelen; eller Kaposis sarkom.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av cancer med fast tumor.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av cancer med flytende tumor.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av hematologisk cancer.

I én utførelsesform er behandlingen behandling av: tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokkcancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.

Anticancereffekten kan oppstå gjennom én eller flere mekanismer inkludert, men ikke begrenset til, regulering av celleproliferasjon, inhibering av cellesyklusprogresjon, inhibering av angiogenese (dannelse av nye blodkar), inhibering av metastase (spredning av en tumor fra dens opprinnelse), inhibering av invasjon (spredning av tumorceller i omkringliggende normale

strukturer) eller fremme av apoptose (programmert celledød). Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes i behandlingen av cancerne beskrevet heri, uavhengig av mekanismene drøftet heri.

5 **Behandling**

Betegnelsen "behandling" betyr som anvendt heri i sammenheng med behandling av en tilstand generelt behandling, enten av et menneske eller et dyr (f.eks. i veterinære anvendelser), i hvilken noe ønsket terapeutisk effekt oppnås, f.eks. inhibering av tilstandens progresjon, og inkluderer en reduksjon i progresjonsraten, en stopp i progresjonsraten, lindring av symptomene på tilstanden, forbedring av tilstanden og tilheling av tilstanden. Behandling som et profylaktisk tiltak (dvs. profylakse) er også inkludert. Anvendelse med pasienter som ennå ikke har fått tilstanden, men som står i fare for å få tilstanden, er for eksempel omfattet av betegnelsen "behandling".

Behandling inkluderer for eksempel profylakse av cancer, reduksjon av insidensen av cancer, lindring av symptomene på cancer, osv.

Betegnelsen "terapeutisk virkningsfull mengde" vedrører som anvendt heri den mengden av en forbindelse, eller et materiale, en sammensetning eller en doseringsform omfattende en forbindelse som er virkningsfull for produksjon av noe ønsket terapeutisk effekt, i tråd med et fornuftig nytte/risiko-forhold, når den administreres ifølge et ønsket behandlingsregime.

25

Kombinasjonsbehandlinger

Betegnelsen "behandling" inkluderer kombinasjonsbehandlinger og -terapier i hvilke to eller flere behandlinger eller terapier kombineres, f.eks. suksessivt eller samtidig. Forbindelsene beskrevet heri kan for eksempel også anvendes i kombinasjonsbehandlinger, f.eks. i kombinasjon med andre middel, f.eks. cytotoksiske middel, anticancermiddel, osv. Eksempel på behandlinger og terapier inkluderer, men er ikke begrenset til, kjemoterapi (administrering av aktive middel, inkludert for eksempel legemiddel, antistoffer (f.eks. som i immunterapi), prolegemiddel (f.eks. som i fotodynamisk terapi, GDEPT, ADEPT,

osv.); kirurgi; strålingsterapi; fotodynamisk terapi; genterapi; og kontrollerte dietter.

5 Det kan for eksempel være gunstig å kombinere behandling med en forbindelse som beskrevet heri med én eller flere andre (f.eks. 1, 2, 3, 4) middel eller terapier som regulerer cellevekst eller overlevelse eller differensiering via en annen mekanisme, hvilket således behandler flere karakteristiske trekk ved cancerutvikling.

10 Det beskrives også heri en forbindelse som beskrevet heri, i kombinasjon med én eller flere ytterligere terapeutiske middel, som beskrevet nedenfor.

15 Den særlige kombinasjonen ville være etter vurdering fra legen som ville velge doseringer ved anvendelse av sin allmennkunnskap og doseringsregimer som er kjent for fagmannen.

20 Midlene (dvs. forbindelsen beskrevet heri, pluss ett eller flere andre middel) kan administreres samtidig eller suksessivt, og kan administreres i individuelt varierende doseplaner og via forskjellige veier. Når midlene administreres suksessivt, kan de for eksempel administreres ved korte intervaller (f.eks. i en periode på 5–10 minutter) eller ved lengre intervaller (f.eks. en periode på 1, 2, 3, 4 eller flere timer, eller eventuelt også lengre intervaller), idet det presise doseringsregimet sammenlignes med egenskapene ved de terapeutiske midlene.

25 Midlene (dvs. forbindelsen beskrevet her, pluss ett eller flere andre middel) kan formuleres sammen i en enkelt doseringsform, eller alternativt kan det individuelle middelet formuleres separat og presenteres sammen i form av et kit, eventuelt med bruksanvisning.

30 **Andre anvendelser**

TAZ-forbindelsene beskrevet heri kan også anvendes som cellekulturadditiver for å inhibere Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen, f.eks. for å inhibere celleproliferasjon, osv.

35

TAZ-forbindelser beskrevet heri kan også anvendes som del av et *in vitro*-assay, f.eks. for å bestemme hvorvidt en kandidatvert sannsynligvis vil dra fordel av behandling med den aktuelle forbindelsen.

5 TAZ-forbindelsene beskrevet heri kan også anvendes som en standard, for eksempel i et assay, for å identifisere andre forbindelser, andre inhibitorer av Axl-reseptortyrosinkinasefunksjonen, andre antiproliferative middel, andre anticancermiddel, osv.

10 **Kit**

Det beskrives også heri et kit omfattende (a) en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, eller en sammensetning omfattende en TAZ-forbindelse som beskrevet heri, f.eks. foretrukket tilveiebrakt i en egnet beholder og/eller med egnet emballasje; og (b) bruksanvisning, f.eks. skriftlige anvisninger for hvordan
15 forbindelsen eller sammensetningen administreres.

De skriftlige anvisninger kan også inkludere en liste over indikasjoner for hvilke den aktive ingrediensen er en egnet behandling.

20

Administreringsveier

TAZ-forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetningen omfattende TAZ-forbindelsen kan administreres til et individ ved hvilken som helst praktisk
25 administreringsvei, enten systemisk/perifert eller topisk (dvs. på stedet for ønsket virkning).

Administreringsveier inkluderer, men er ikke begrenset til, orale (f.eks. ved inntak); bukkale; sublingvale; transdermale (inkludert f.eks. ved en patch, et
30 plaster, osv.); transmukosale (inkludert f.eks. ved en patch, et plaster ,osv.); intranasale (f.eks. ved nes spray); okulære (f.eks. ved øyedråper); pulmonale (f.eks. ved inhalerings- eller insuffleringsterapi ved anvendelse av f.eks. en aerosol, f.eks. gjennom munnen eller nesen); rektale (f.eks. ved stikkpille eller klyster); vaginale (f.eks. ved pessoar); parenterale, for eksempel ved injeksjon,
35 inkludert subkutane, intradermale, intramuskulære, intravenøse, intraarteriale, intrakardiale, intratekale, intraspinale, intrakapsulære, subkapsulære,

intraorbitale, intraperitoneale, intratrakeale, subkutikulære, intraartikulære, subarachnoide og intrastemiale; ved implantat av et depot eller reservoar, for eksempel subkutan eller intramuskulært.

5 **Individet/pasienten**

Individet/pasienten kan være et ryggstrengdyr, et virveldyr, et pattedyr, et placentalt pattedyr, et pungdyr (f.eks. kenguru, wombat), en gnager (f.eks. marsvin, hamster, rotte, mus), mus, et haredyr (f.eks. kanin), fugl, et hundedyr (f.eks. hund), kattedyr (f.eks. katt), hestedyr (f.eks. hest), svin (f.eks. gris), sauedyr (f.eks. sau), kveg (f.eks. ku), et primat, et høyere apedyr (f.eks. silkeape, bavian), en menneskeape (f.eks. gorilla, sjimpanse, orangutang, gibbon) eller et menneske.

15 Individet/pasienten kan videre være i hvilken som helst utviklingsform, for eksempel et foster.

I én foretrukket utførelsesform er individet/pasienten et menneske.

20 **Formuleringer**

Selv om det er mulig å administrere TAZ-forbindelsen alene, er det foretrukket å presentere den som en farmasøytisk formulering (f.eks. sammensetning, fremstilling, medikament) omfattende minst én TAZ-forbindelse som beskrevet heri, sammen med én eller flere andre farmasøytisk akseptable ingredienser som er velkjent for fagmannen inkludert, men ikke begrenset til, farmasøytisk akseptable bærere, fortynnere, eksipienter, adjuvanser, fyllmiddel, buffere, konserveringsmiddel, antioksidanter, smøremiddel, stabiliseringsmiddel, solubiliseringmiddel, overflateaktive middel (f.eks. fuktemiddel), maskeringsmiddel, fargemiddel, smakstilsetningsmiddel og søtningsmiddel. Formuleringen kan videre omfatte andre aktive middel, for eksempel andre terapeutiske eller profylaktiske middel.

35 Det beskrives også heri ytterligere farmasøytiske sammensetninger, som definert ovenfor, og fremgangsmåter for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning omfattende blanding av minst én TAZ-forbindelse, som definert

heri, sammen med én eller flere andre farmasøytisk akseptable ingredienser som er velkjent for fagmannen, f.eks. bærere, fortynnere, eksipienter, osv. Hvis enhetene formuleres som atskilte enheter (f.eks. tabletter, osv.), inneholder hver enhet en forhåndsbestemt mengde (dosering) av forbindelsen.

5

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" vedrører som anvendt heri forbindelser, ingredienser, materialer, sammensetninger, doseringsformer, osv. som etter sunt medisinsk skjønn er egnet til anvendelse i kontakt med vevet hos det aktuelle individet (f.eks. mennesket) uten overdreven toksisitet, irritasjon, allergisk respons eller andre problemer eller komplikasjoner, i tråd med et fornuftig nytte/risiko-forhold. Hver bærer, fortynner, eksipient, osv. må også være "akseptabel" i den forstand at den er kompatibel med de andre ingrediensene i formuleringen.

10

15

Egnede bærere, fortynnere, eksipienter, osv. finnes i standard farmasøytiske tekster, for eksempel Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. utgave, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; og Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5. utgave, 2005.

20

Formuleringene kan fremstilles ved hvilke som helst fremgangsmåter som er velkjent i farmasiteknikken. Slike fremgangsmåter inkluderer trinnet med kontaktering av forbindelsen med en bærer som utgjør én eller flere ytterligere ingredienser. Formuleringene fremstilles generelt ved jevn og omhyggelig kontaktering av forbindelsen med bærere (f.eks. flytende bærere, findelt fast bærer, osv.) og deretter eventuell forming av produktet.

25

Formuleringen kan fremstilles for å tilrettelegge for hurtig eller langsom frisetting; umiddelbar, forsinket, tidsstyrt eller vedvarende frisetting; eller en kombinasjon derav.

30

Formuleringene kan passende være i form av væsker, løsninger (f.eks. vandig, ikke-vandig), suspensjoner (f.eks. vandig, ikke-vandig), emulsjoner (f.eks. olje-i-vann, vann-i-olje), eliksirer, siruper, elektuarier, munnskyllingsmiddel, dråper, tabletter (inkludert f.eks. overtrukne tabletter), granulater, pulvere, sugetabletter, pastiller; kapsler (inkludert f.eks. harde og myke gelatinkapsler), oblater, piller, ampuller, boluser, stikkpiller, pessoarer, tinkturer, geler, pastaer, salver, kremer, lotioner, oljer, skum, sprayer, mists eller aerosoler.

35

5 Formuleringene kan passende tilveiebringes som en patch, klebende plaster, bandasje, forbindelse eller lignende som impregneres med én eller flere forbindelser og eventuelt én eller flere andre farmasøytisk akseptable ingredienser, inkludert for eksempel penetrerings-, permeasjons- og absorpsjonsenhancere. Formuleringene kan også passende tilveiebringes i form av et depot eller reservoar.

10 Forbindelsen kan oppløses i, suspenderes i eller blandes med én eller flere andre farmasøytisk akseptable ingredienser. Forbindelsen kan presenteres i et liposom eller annen mikropartikkel som er utformet for å målrette forbindelsen, for eksempel blodbestanddeler eller ett eller flere organer.

15 Formuleringer som er egnet til oral administrering (f.eks. ved inntak), inkluderer væsker, løsninger (f.eks. vandig, ikke-vandig), suspensjoner (f.eks. vandig, ikke-vandig), emulsjoner (f.eks. olje-i-vann, vann-i-olje). eliksirer, siruper, elektuarier, tabletter, granulater, pulvere, kapsler, oblater, piller, ampuller, boluser.

20 Formuleringer som er egnet til bukkal administrering inkluderer munnskyllingsmiddel, sugetabletter, pastiller, samt patcher, klebende plaster, depoter og reservoarer. Sugetabletter omfatter typisk forbindelsen på en smakstilsatt basis, vanligvis sukrose og akasie eller tragakant. Pastiller omfatter typisk forbindelsen i en inert matrise, slik som gelatin og glyserin, eller sukrose
25 og akasie. Munnskyllingsmiddel omfatter typisk forbindelsen i en egnet flytende bærer.

30 Formuleringer som er egnet til sublingval administrering inkluderer tabletter, sugetabletter, pastiller, kapsler og piller.

35 Formuleringer som er egnet til oral transmukosal administrering inkluderer væsker, løsninger (f.eks. vandig, ikke-vandig), suspensjoner (f.eks. vandig, ikke-vandig), emulsjoner (f.eks. olje-i-vann, vann-i-olje), munnskyllingsmiddel, sugetabletter, pastiller, samt patcher, klebende plaster, depoter, og reservoarer.

Formuleringer som er egnet til ikke-oral transmukosal administrering inkluderer væsker, løsninger (f.eks. vandig, ikke-vandig), suspensjoner (f.eks. vandig,

ikke-vandig), emulsjoner (f.eks. olje-i-vann, vann-i-olje), stikkpiller, pessobarer, geler, pastaer, salver, kremer, lotioner, oljer samt patcher, klebende plaster, depoter og reservoarar.

5 Formuleringer som er egnet til transdermal administrering inkluderer geler, pastaer, salver, kremer, lotioner, og oljer, samt patcher, klebende plaster, bandasjer, forbindinger, depoter og reservoarar.

10 Tabletter kan fremstilles ved konvensjonelle middel, f.eks. kompresjon eller forming, eventuelt med én eller flere ytterligere ingredienser. Komprimerte tabletter kan fremstilles ved komprimering i en egnet maskin av forbindelsen i en frittflytende form slik som et pulver eller granulater, eventuelt blandet med ett eller flere bindemiddel (f.eks. povidon, gelatin, akasie, sorbitol, tragakant, hydroksypropylmetylcellulose); fyllmiddel eller fortynnere (f.eks. laktose, 15 mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumhydrogenfosfat); smøremiddel (f.eks. magnesiumstearat, talkum, silika); desintegreringsmiddel (f.eks. natriumstivelseglykolat, kryssbundet povidon, kryssbundet natriumkarboksymetylcellulose); surfaktanter eller dispersjonsmiddel eller fuktemiddel (f.eks. natriumlaurylsulfat); konserveringsmiddel (f.eks. metyl-p- 20 hydroksybenzoat, propyl-p-hydroksybenzoat, sorbinsyre); smakstilsetningsmiddel, smaksforbedringsmiddel og søtningsmiddel. Formede tabletter kan fremstilles ved forming i en egnet maskin av en blanding av den pulveriserte forbindelsen fuktet med en inert flytende fortynner. Tablettene kan eventuelt være overtrukket eller scoret og kan formuleres for å tilveiebringe 25 langsom eller kontrollert frisetting av forbindelsen deri ved anvendelse av for eksempel hydroksypropylmetylcellulose i varierende proporsjoner for å tilveiebringe den ønskede frisettingsprofilen. Tabletter kan eventuelt tilveiebringes med et overtrekk, for eksempel for å påvirke frisettingen, for eksempel et enterisk overtrekk, for å tilveiebringe frisetting i andre deler av 30 tarmen enn magen.

Salver fremstilles typisk fra forbindelsen og en parafinsk eller vannblandbar salvebase.

35 Kremer fremstilles typisk fra forbindelsen og en olje-i-vann-krembase. Krembasens vandige fase kan om ønskelig inkludere for eksempel minst ca. 30 % (vekt/vekt) av et polyhydrisk alkohol, dvs. et alkohol som har to eller flere

hydroksylgrupper slik som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyserol og polyetylen glykol og blandinger derav. De topiske formuleringene kan ønskelig inkludere en forbindelse som forbedrer absorpsjon eller penetrering av forbindelsen gjennom huden eller andre berørte områder. Eksempel på slike dermale penetreringsenhancere inkluderer dimetylsulfoksid og relaterte analoger.

Emulsjoner fremstilles typisk fra forbindelsen og en oljeholdig fase, som eventuelt kan omfatte simpelthen et emulgeringsmiddel (ellers kjent som en emulgator), eller de kan omfatte en blanding av minst ett emulgeringsmiddel med en fettart eller en olje eller med både en fettart og en olje. Et hydrofilt emulgeringsmiddel er foretrukket inkludert sammen med et lipofilt emulgeringsmiddel som virker som stabiliseringsmiddel. Det er også foretrukket å inkludere både en olje og en fettart. Sammen utgjør emulgeringsmidlene med eller uten stabiliseringsmiddel den såkalte emulgeringsvoksen, og voksen sammen med oljen og/eller fettarten utgjør den såkalte emulgeringssalvebasen som danner den oljeholdige dispergerede fasen av kremformuleringene.

Egnede emulgeringsmiddel og emulsjonsstabilisatorer inkluderer Tween 60, Span 80, cetostearylalkohol, myristylalkohol, glycerylmonostearat og natriumlaurylsulfat. Valget av egnede oljer eller fettarter for formuleringen er basert på oppnåelse av de ønskede kosmetiske egenskapene, siden forbindelsens løselighet i de fleste oljer som sannsynligvis vil bli anvendt i farmasøytiske emulsjonsformuleringer, kan være svært lav. Kremen bør således foretrukket være et ikke-fettete, flekkfritt og vaskbart produkt med egnet konsistens for å unngå lekkasje fra slanger eller andre beholdere. Rettkjededede eller forgrenede, mono- eller dibasiske alkylestere slik som di-isoadipat, isocetylstearat, propylenglykoldiester av kokosnøttfettsyrer, isopropylmyristat, dekyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-etylheksylpalmitat eller en blanding av forgrenede estere kjent som Crodamol CAP kan anvendes, der de tre siste er foretrukne estere. Disse kan anvendes alene eller i kombinasjon avhengig av de nødvendige egenskapene. Lipider med høyt smeltepunkt slik som hvit myk parafin og/eller flytende parafin eller andre mineraloljer kan alternativt anvendes. Formuleringer som er egnet til intranasal administrering, hvor bæreren er en væske, inkluderer for eksempel nesespray, nesedråper, eller inkluderer ved aerosoladministrering ved nebulisator vandige eller oljeholdige løsninger av forbindelsen.

5 Formuleringer som er egnet til intranasal administrering, hvor bæreren er et faststoff, inkluderer for eksempel dem presentert som et grovt pulver som har en partikkelstørrelse for eksempel i området fra ca. 20 til ca. 500 mikron som administreres på samme måte som snustobakk, dvs. ved hurtig inhalering gjennom nesegangen fra en beholder med pulveret holdt tett opptil nesen.

10 Formuleringer som er egnet til pulmonal administrering (f.eks. ved inhalerings- eller insuffleringsterapi), inkluderer dem presentert som en aerosolspray fra en trykksatt pakning, ved anvendelse av et egnet drivmiddel slik som diklordifluometan, triklorfluometan, diklortetrafluoretan, karbondioksid eller andre egnede gasser.

15 Formuleringer som er egnet til okulær administrering inkluderer øyedråper hvori forbindelsen oppløses eller suspenderes i en egnet bærer, spesielt et vandig løsemiddel for forbindelsen.

20 Formuleringer som er egnet til rektal administrering, kan presenteres som en stikkpille med en egnet base omfattende for eksempel naturlige eller herdede oljer, voksmiddel, fettarter, halvflytende eller flytende polyoler, for eksempel kakaosmør eller et salisylat; eller som en løsning eller suspensjon for behandling ved klyster.

25 Formuleringer som er egnet til vaginal administrering, kan presenteres som pessbarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer inneholdende i tillegg til forbindelsen bærere som er kjent i teknikken for å være egnet.

30 Formuleringer som er egnet til parenteral administrering (f.eks. ved injeksjon) inkluderer vandige eller ikke-vandige, isotoniske, pyrogenfrie, sterile væsker (f.eks. løsninger, suspensjoner), i hvilke forbindelsen oppløses, suspenderes eller tilveiebringes på annen måte (f.eks. i et liposom eller annen mikropartikkel). Væskene kan i tillegg inneholde andre farmasøytisk akseptable ingredienser, slik som antioksidanter, buffere, konserveringsmiddel, stabiliseringsmiddel, 35 bakteriestater, suspensjonsmiddel, tykningsmiddel og soluter som gjør formuleringen isotonisk med blodet (eller annen relevant kroppsfluid) hos den tiltenkte mottageren. Eksempel på eksipienter inkluderer for eksempel vann,

alkoholer, polyoler, glyserol, vegetabiliske oljer og lignende. Eksempel på egnede isotoniske bærere for anvendelse i slike formuleringer inkluderer natriumkloridinjeksjon, Ringers løsning eller laktert Ringers injeksjon. Konsentrasjonen av forbindelsen i væsken er typisk fra ca. 1 ng/ml til ca. 10 µg/ml, for eksempel fra ca. 10 ng/ml til ca. 1 µg/ml. Formuleringene kan presenteres i forseglede beholdere for enhetsdoser eller multidoser, for eksempel ampuller og glass, og kan oppbevares frysetørket (lyofilisert), hvilket bare krever tilsetning av den sterile flytende bæreren, for eksempel injeksjonsvann umiddelbart før anvendelse. Provisoriske injeksjonsløsninger og suspensjoner kan fremstilles fra sterile pulvere, granulater og tabletter.

Dosering

Fagmannen vil forstå at egnede doseringer av TAZ-forbindelsene, og sammensetninger omfattende TAZ-forbindelsene, kan variere fra pasient til pasient. Bestemmelse av den optimale doseringen vil generelt involvere balansering av nivået av terapeutisk fordel mot eventuelle risikoer eller skadelige bivirkninger. Det valgte doseringsnivået vil avhenge av en rekke faktorer inkludert, men ikke begrenset til, den særlige TAZ-forbindelsens aktivitet, administreringsveien, administreringstiden, TAZ-forbindelsens ekskresjonsrate, behandlingens varighet, andre legemiddel, forbindelser og/eller materialer anvendt i kombinasjon, tilstandens alvorlighetsgrad og pasientens art, kjønn, alder, vekt, tilstand, allmennhelse og tidligere sykehistorie. Mengden av TAZ-forbindelse og administreringsvei vil til slutt bestemmes etter legens, veterinærens eller klinikerens skjønn, selv om doseringen generelt vil bli valgt for å oppnå lokale konsentrasjoner på stedet for virkning som oppnår den ønskede effekten uten å forårsake vesentlige skadelige bivirkninger.

Administrering kan utføres i én dose, kontinuerlig eller intermitterende (f.eks. i delte doser ved egnede intervaller) gjennom hele behandlingsforløpet. Fremgangsmåter for bestemmelse av det mest virkningsfulle middelet og den mest virkningsfulle doseringen for administrering er velkjent for fagmannen og vil variere med formuleringen som anvendes for terapi, terapiens formål, målcellene som behandles og individet som behandles. Enkelt- eller multiadministreringer kan utføres med dosenivået og -mønsteret som behandlende lege, veterinær eller kliniker velger.

- 5 En egnet dose av TAZ-forbindelsen er generelt i området fra ca. 10 µg til ca. 250 mg (mer typisk ca. 100 µg til ca. 25 mg) per kilogram kroppsvekt av individet per dag. Hvis forbindelsen er et salt, hydrat eller solvat eller lignende, beregnes den administrerte mengden på grunnlag av morforbindelsen, og den faktiske vekten som skal anvendes, økes således proporsjonalt.

EKSEMPEL

- 10 Av praktiske hensyn anvendes følgende vanlige forkortelser heri:

LCMS for væskekromatografi-massespektrometri.

HPLC for høytrykksvæskekromatografi.

NMR for kjernemagnetisk resonans.

DMSO for dimetylsulfoksid.

- 15 RT for retensjonstid.

MI for molekylært ion.

Boc for tert-butoksykarbonyl.

DIPEA for *N,N*-di-isopropyletylamin, Hunigs base.

MeOH for metylalkohol, metanol.

- 20 EtOH for etylalkohol, etanol.

Pd(dba)₂ for bis(dibenzylidenaceton)palladium(0).

DMA for *N,N*-dimetylacetamid.

MW for mikrobølge.

Et₃N for trietylamin.

- 25 DCM for diklormetan, metylenklorid.

NaOtBu for natrium-tert-butoksid.

KOtBu for kalium-tert-butoksid.

TFA for trifluoreddiksyre.

THF for tetrahydrofuran.

- 30 EtSO₂Cl for etansulfonylklorid.

MsCl for metansulfonylklorid.

HBTU for 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminiumheksafluorofosfat.

MP-TsOH for mikroporøs p-toluensulfonsyre.

DMF for *N,N*-dimetylformamid.

BuLi for butyllitium.

5 Xantfos for 4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylanten.

h for timer.

min for minutter.

Synteseeksempel

10

Generelle fremgangsmåter: Flashkromatografi

Flashkromatografi ble utført ved anvendelse av BDH silikagel 60.

15

Generelle fremgangsmåter: NMR

Proton NMR-spekter ble registrert ved anvendelse av en Bruker AMX-300 NMR-maskin ved 300 MHz. Endringer ble rapportert i ppm-verdier i forhold til en intern standard av tetrametylsilan (TMS) eller resterende protisk løsemiddel.

20

Følgende forkortelser ble anvendt for å beskrive oppdelingsmønstrene: s (singlett), d (doblett), t (triplett), q (kvartett), m (multiplett), dd (dobbeltdoblett), dt (dobbeltriplett), br (bred).

Generelle fremgangsmåter: LCMS-fremgangsmåter

25

Prøver analysert ved høytytelsesvæskrokromatografi-massespektrometri benyttet følgende betingelser.

Fremgangsmåte 1:

30

Fremgangsmåte 1 benyttet Gilson 306-pumper, Gilson 811C-blander, Gilson 806-manometermodul og Gilson UV/VIS 152-detektor ved 254 nm bølgelengde.

Massespektrometeret var en Finnigan AQA, og en Waters SunFire, 5 µm porestørrelse, C18-kolonne med dimensjonene 50 x 4,60 mm, ble anvendt. Injeksjonsvolumet var 10 µl.

5 Den mobile fasen besto av en blanding av vann og acetonitril inneholdende 0,1 % maursyre. Elueringsmiddelets strømningsrate var 1,5 ml/min, ved anvendelse av 95 % vann: 5 % acetonitril, endret lineært til 5 % vann 95 % acetonitril i løpet av 5,5 minutter og deretter holdt ved denne blandingen i 2 minutter.

10 **Fremgangsmåte: 2**

Fremgangsmåte: 2 benyttet Waters 515-pumper, en Waters 2525-blander og en Waters 2996-diodedetektor. Detekteringen ble utført mellom 210 nm og 650 nm. Massespektrometeret var en Waters micromass ZQ, og en Waters SunFire, 5 µm porestørrelse, C18-kolonne med dimensjonene 50 x 4,60 mm, ble anvendt. Injeksjonsvolumet var 10 µl.

15

Den mobile fasen besto av en blanding av vann og acetonitril inneholdende 0,1 % maursyre. Elueringsmiddelets strømningsrate var 1,5 ml/min, ved anvendelse av 95 % vann: 5 % acetonitril, endret lineært til 5 % vann 95 % acetonitril i løpet av 5,5 minutter og deretter holdt ved denne blandingen i 2 minutter.

20

Fremgangsmåte: 3

Fremgangsmåte: 3 benyttet et LAA209 Waters ZQ MUX LCMS-system, Waters 1525-pumper og en Waters 2996-diodedetektor med CTC PAL automatisk prøvetakingsutstyr. Detekteringen ble utført mellom 210 nm og 400 nm. Massespektrometeret var en Waters micromass Zq, og en Phenomenex Luna C18-kolonne (31 µm porestørrelse) med dimensjonene 50 x 4,60 mm ble anvendt. Injeksjonsvolumet var 10 µl.

25

Den mobile fasen besto av en blanding av vann og acetonitril inneholdende 0,1 % maursyre. Elueringsmiddelets strømningsrate var 2 ml/min, ved anvendelse av 80 % vann: 20 % acetonitril, endret lineært til 20 % vann: 80 % acetonitril i løpet av 2,5 minutter og deretter opprettholdt ved denne blandingen i 1,5 minutter.

30

35

Basisk fremgangsmåte

De anvendte pumpene var en Waters 2545 med ventiler rettet mot de forskjellige kolonnene, UV-detektoren var en Waters 2996. Detekteringen ble utført mellom 210 nm og 650 nm. Det anvendte massespektrometeret var en Waters 3100 som detekterte masser mellom 100 og 700 g/mol. Den anvendte kolonnen var en XBridge, 5 mikron porestørrelse, C18, 50 x 4,60 mm. Injeksjonsvolumet var 10 µl av en løsning (ca. 1 mg/ml). Strømningsraten var 1,5 mUmin, og de mobile fasene for vann pH 10 var 0,03 % ammoniumhydroksid (3 ml/10 l) og acetonitril 0,03 % ammoniumhydroksid (3 ml/10l). Elueringen ble startet ved 95 % vann:5 % acetonitril og opptil 5 % vann:95 % acetonitril i løpet av 5,50 minutter. Elueringsmiddelets nivå ble returnert til utgangsbetingelsene med 95 % vann:5 % acetonitril i løpet av 6 sekunder. Disse tilstandene ble holdt i 1,4 minutter for å gi mulighet til ekvibrering av kolonnen før neste prøve ble injisert. Serien varte i til sammen 7 minutter.

Generelle fremgangsmåter: Preparativ HPLC

Prøver renses ved høytytelsesvæskerkromatografi-massespektrometri benyttet følgende betingelser.

Waters 515-pumper, en Waters 2525-blander og en Waters 2996-diodedetektor. Detekteringen ble utført mellom 210 nm og 650 nm. Massespektrometeret var en Waters micromass ZQ, og en SunFire, 5 µm porestørrelse, C18-kolonne med dimensjonene 50 × 19 mm ble anvendt. Injeksjonsvolumet var opptil 500 µl løsning ved en største konsentrasjon på 50 mg/ml. Den mobile fasen besto av en blanding av vann og acetonitril inneholdende 0,1 % maursyre. Elueringsmiddelets strømningsrate var 25 ml/min ved anvendelse av 95 % vann, 5 % acetonitril, endring lineært i løpet av 5,3 minutter til 95 % acetonitril, 5 % vann og opprettholdelse i 0,5 minutter.

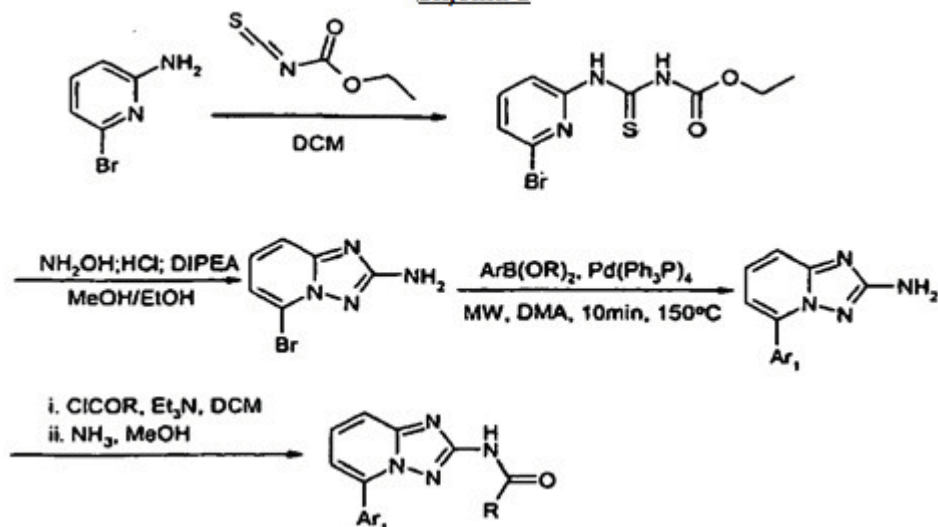
Eller forbindelse ds kunne renses etter en basisk fremgangsmåte:

Den anvendte pumpen var en Waters 2545 med ventiler rettet mot de forskjellige kolonnene, UV-detektoren var en Waters 2996. Detekteringen ble utført mellom 210 nm og 650 nm. Det anvendte massespektrometeret var en

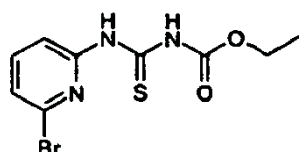
Waters 3100 som detekterte masser mellom 100 og 700 g/mol. En XBridge, 5 mikron porestørrelse, C18-kolonne med dimensjonene 19 x 50 mm, ble anvendt. Injeksjonsvolumet ble valgt av brukeren og kan være opptil 500 µl av løsningen (høyst 50 mg/ml). Strømningsraten var 25 ml/min, og de mobile fasene for vann pH 10 var 0,03 % ammoniumhydroksid (3 ml/10 l) og acetonitril 0,03 % ammoniumhydroksid (3 ml/10l). Elueringen ble startet ved 95 % vann:5 % acetonitril og opptil 5 % vann:95 % acetonitril i løpet av 5,30 minutter. Elueringsmiddelets nivå ble returnert til utgangsbetingelsene med 95 % vann:5 % acetonitril i løpet av 0,6 minutter. Disse tilstandene ble holdt i 1,4 minutter for å gi mulighet til ekvilibrering av kolonnen før neste prøve ble injisert. Serien varte i til sammen 7 minutter.

Generell syntesefremgangsmåte A

Forbindelser ble syntetisert, der det ble startet fra 2-amino-6-brompyridin etter skjemaet illustrert nedenfor. 2-amino-6-brompyridin og etoksykarbonylisotiocyanat omrøres generelt i diklormetan ved omgivelsestemperatur. Etter konsentrasjon under redusert trykk og vasking med et egnet løsemiddel ble faststoffet innsamlet via filtrering. Tioureaderivatet som ble utsatt for en sykliseringsfremgangsmåte, benyttet hydroksylamin i et protisk løsemiddel for å gi mellomproduktet 2-amino-5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin. Bromderivatet var involvert i en Suzuki-reaksjon ved benyttelse av en palladiumkatalysator eller annen egnet katalysator slik som tetrakis(trifenylfosfin)palladium og en egnet borsyre eller borester. Amidderivatene kan syntetiseres, der det startes fra syreklorider eller andre egnede aktiverte estere eller karboksylsyrer og et peptidbindingsmiddel slik som HBTU.

Skjema 1**Syntese 1****1-(6-brom-pyridin-2-yl)-3-karboetoksy-tiourea**

5

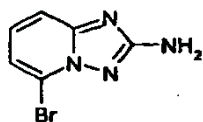


En løsning av 2-amino-6-brompyridin (25 g, 144,5 mmol) i diklormetan (25 ml) avkjølt til 5°C ble tilsatt etoksykarbonyl-isotiocyanat (17,1 ml, 144,5 mmol) dråpevis i løpet av 15 min. Reaksjonsblandingen ble deretter tillatt å varmes til romtemperatur ved hvilket tidspunkt den ble omrørt i 16 h. Inndamping *in vacuo* ga et gult faststoff som ble samlet ved filtrering og grundig vasket med sykloheksan. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 41,5 g, 94 %; LCMS-fremgangsmåte: 1, RT: 5,66 min, MI: 304-306 [M+1].

15

Syntese 2**5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin**

20

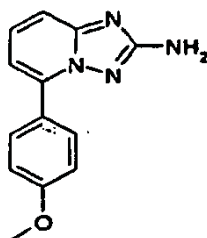


En suspensjon av hydroksylaminhydroklorid (22,84 g, 329 mmol) i etanol/metanol (100 ml/100 ml) ble tilsatt N,N-diisopropyletylamin (34,4 ml, 197 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. 1-(6-brompyridin-2-yl)-3-karboetoksy-tiourea (20 g, 65,75 mmol) ble deretter tilsatt og blandingen langsomt oppvarmet til reflux. Etter 3 h ved reflux ble blandingen tillatt å avkjøles og filtrert for å samle det utfelte faststoffet. Ytterligere produkt ble samlet ved inndamping *in vacuo* av filtratet, tilsetning av vann og filtrering. De kombinert faststoffene ble vasket i rekkefølge med vann, etanol/metanol og dietyleter, deretter tørket *in vacuo* for å gi den forventede forbindelsen som et hvitt faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 12,3 g, 88 %; LCMS-fremgangsmåte: 1, RT: 1,34 min, MI: 2133-215 [M+1].

Syntese 3

15

5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin



20

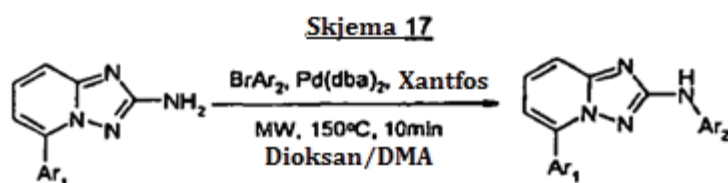
5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (2 g, 9,4 mmol), 4-metoksybenzenborsyre (1,71 g, 11,26 mmol), kaliumfosfat (3,98 g, 18,77 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,54 g, 0,47 mmol) ble tilsatt i et mikrobølgerør inneholdende et røreverk. Dimetylacetamid (12 ml) og vann (4 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til 150 °C i 10 min. Reaksjonen ble filtrert gjennom silika og vasket gjennom med metanol og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble suspendert i dietyleter og det faste stoffet samlet og ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 1,70 g, 71 %; LCMS-fremgangsmåte: 1, RT: 3,43 min, MI: 241 [M+1]. NMR 1H (DMSO):

25

3,82 (s, 3H), 6,16 (brs, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,92 (d, 2H).

Generell syntesefremgangsmåte Q

- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra 5-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt kan aminoderivatene oppnås *via* en standard krysskoblingsreaksjon ved anvendelse av en katalysator slik som bis(dibenzylidenacetone)palladium og et passende bromderivat under standardbetingelser.

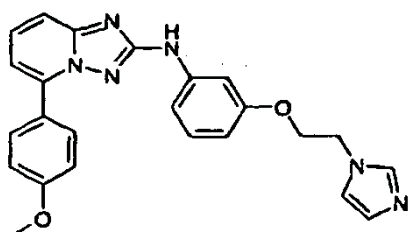


10

Syntese 24

[3-(2-imidazol-1-yl-etoksy)-fenyl]-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amin (XX-015)

15



20

I en mikrobølgeflaske ble 5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (0,05 g, 0,208 mmol), 1-[2-(3-brom-fenoksy)-etyl]-1H-imidazol (0,073 g, 0,27 mmol), bis(dibenzylidenacetone)palladium (0,01 g, 0,01 mmol), xantfos (0,012 g, 0,02 mmol) og natrium-tert butoksid (0,04 g, 0,416 mmol) tilsatt i rekkefølge, 1,4-dioksan (1,2 ml) og dimetylacetamid (4 dråper) ble tilsatt og flasken ble oppvarmet i mikrobølgeovn (150 °C, 10 min). Blandingen ble filtrert og rensert ved preparativ LCMS. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 3,36 min; MI: 427 [M+1]. NMR 1H (DMSO): 3,85 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,42 (dd, 1H),

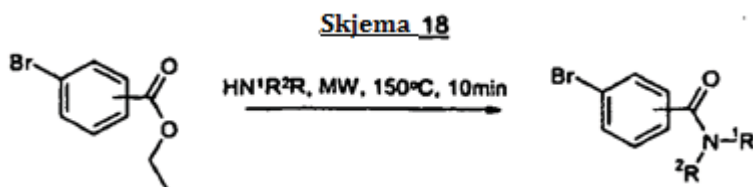
25

202

6,94 (s, 1H), 7,11–7,15 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,46–7,64 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 9,65 (s, 1H).

Forbindelser ble syntetisert startende fra bromarylester i tråd med skjemaet illustrert under.

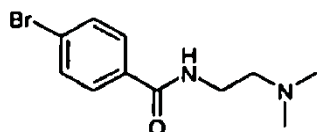
5



Syntese 25

4-brom-N-(2-dimetylamino-etyl)-benzamid

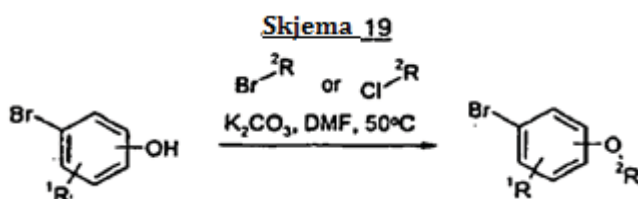
10



En mikrobølgeflaske inneholdende 4-brom-benzosyreetyler (1 g, 4,36 mmol) og N,N-dimetyletylendiamin (2,37 g, 21,38 mmol) ble oppvarmet under mikrobølgestråling (150 °C, 10 min). De flyktige stoffene ble fjernet under rotasjonsinndamping, og råmaterialet ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. Utbytte: 1,18 g, 100 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 1,93 min; MI: 271-273 [M+1].

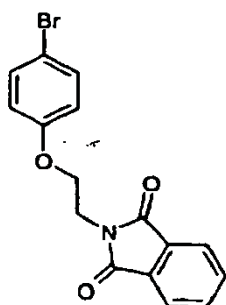
20

Forbindelser ble syntetisert startende fra bromfenoler i tråd med skjemaet illustrert under.



Syntese 26**2-[2-(4-brom-fenoksy)-etyl]-isoindol-1,3-dion**

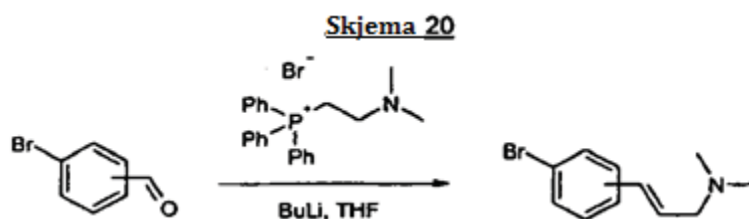
5



4-bromfenol, N-(2-brometyl)ftalimid og kaliumkarbonat ble suspendert i dimetylformamid og oppvarmet til 50 °C natten over under nitrogen. Dimetylformamidet ble fjernet under redusert trykk. Den resulterende resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske stoffene ble kombinert, vasket flere ganger med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Utbytte: 2 g, 98 %; LCMS: RT-fremgangsmåte: 2, RT: 5,33 min, MI: 382 - 384 [M+1].

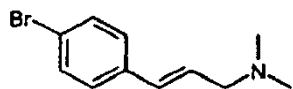
15

Forbindelser ble syntetisert startende fra brombenzaldehyd i tråd med skjemaet illustrert under.



20

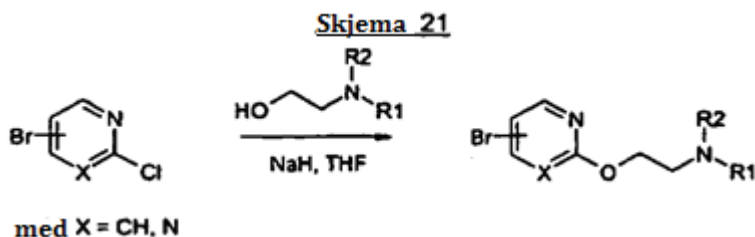
Syntese 27**[(E)-3-(4-brom-fenyl)-allyl]-dimetyl-amin**



5 I en omrørt løsning av (2-dimetylaminoetyl)trifenylfosfoniumbromid (1,12 g, 2,7 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble det tilsatt 2,5 M n-BuLi i heksan (1,08 ml, 2,7 mmol) under nitrogen ved 0 °C. Etter 30 minutter ble 4-brombenzaldehyd (0,5 g, 2,7 mmol) langsomt tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C natten over. Reaksjonsblandingen ble surgjort med 2M saltsyre og ekstrahert med toluen. Det vandige sjiktet ble deretter gjort alkalisk med 2N natriumhydroksid og ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske stoffene ble kombinert, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi produktet som gul olje. Utbytte 0,41 g, 63 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,62 min; MI: 240-242 [M+1].

10

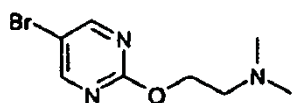
15 Forbindelser ble syntetisert fra brom klorheterosykler i tråd med skjemaet vist under. Generelt kan bromheteroarylforbindelser oppnås ved nukleofil substitusjon av et aktivert arylhalogen av en alkohol i nærværet av natriumhydrid eller annen passende base.



20 **Syntese 28**

[2-(5-brom-pyrimidin-2-yloksy)-ety]-dimetyl-amin

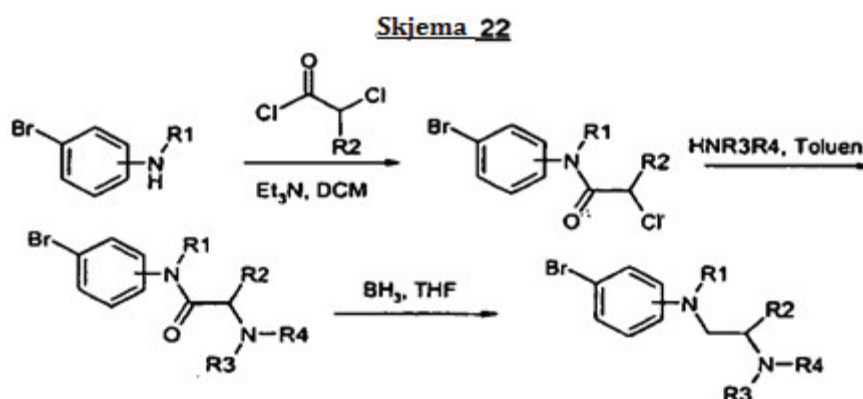
25



2-dimetylaminoetanol (0,113 ml, 1,113 mmol) ble suspendert i vannfritt tetrahydrofuran (10 ml). Natriumhydrid (60 % i mineralolje, 0,134 g, 3,334 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5 minutter. 5-brom-2-klorpyrimidin (0,2 g, 1,03 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer.

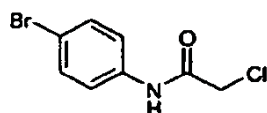
5 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 % vandig ammoniumklorid og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. LCMS-fremgangsmåte: 1, RT: 0,63 min, MI: 246 - 248 [M+1].

10 Forbindelser ble syntetisert startende fra bromaniliner i tråd med skjemaet illustrert under



Syntese 29

15 **N-(4-brom-fenyl)-2-klor-acetamid**



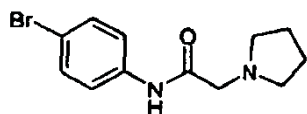
20 En løsning av bromanilin (2 g, 11,63 mmol) og trietylamin (4,84 ml, 34,89 mmol) i diklormetan (50 ml) ved 0 °C ble tilsatt kloracetylklorid dråpevis (1,11 ml, 13,96 mol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 15 min, deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 time. Mettet vandig ammoniumklorid ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert to ganger med diklormetan. De organiske stoffene ble

kombinert, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Utbytte 2,20 g, 76 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 4,85 min; MI: 289-291 [M+1].

Syntese 30

5

N-(4-brom-fenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid



10

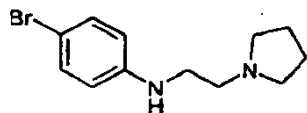
N-(4-brom-fenyl)-2-klor-acetamid (0,3 g, 1,21 mmol) ble løst i vannfritt toluen (10 ml). Pyrrolidin (0,3 ml, 3,63 mmol) ble tilsatt dråpevis i blandingen, hvilken deretter ble oppvarmet til reflux og omrørt natten over. Toluenet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble løst i etylacetat. Mettet ammoniumklorid ble tilsatt, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo*. Utbytte 0,22 g, 65 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,62 min; MI: 283-285 [M+1].

15

Syntese 31

20

(4-brom-fenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amin



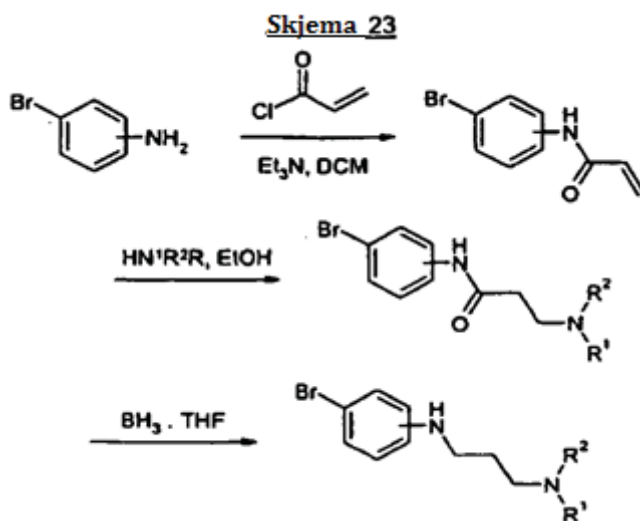
25

En 1M løsning av BH_3 i tetrahydrofuran (7,7 ml, 7,7 mmol) ble tilsatt dråpevis i N-(4-brom-fenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid (0,22 g, 0,77 mmol) ,og løsningen ble omrørt natten over ved reflux deretter i rekkefølge hydrolysert ved langsom tilsetning av overskytende metanol og refluxert i ytterligere 2 timer.

Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og vandig ammoniumklorid ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat, og de organiske stoffene ble kombinert, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,18 g, 86 %.

5

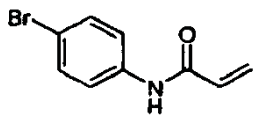
Forbindelser ble syntetisert startende fra bromaniliner i tråd med skjemaet illustrert under.



10

Syntese 32

N-(4-brom-fenyl)-akrylamid



15

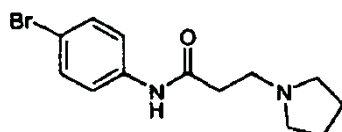
En blanding av 4-bromanilin (2,0 g, 11,63 mmol) og trietylamin (1,9 ml, 13,96 mmol) i diklormetan (50 ml) ble avkjølt til 0 °C, og acroloylchlorid (1,04 ml, 12,76 mmol) ble tilsatt dråpevis over 5 min. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 timer ved 0 °C. Blandingene ble fortynnet med diklormetan, vasket med saltløsning og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*

20

for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,97 g, 37 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,91 min; MI: 227-229 [M+1].

Syntese 33

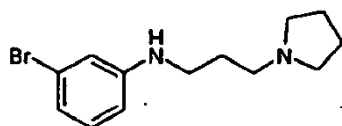
5 **N-(4-brom-fenyl)-3-pyrrolidin-1-yl-propionamid**



- 10 N-(4-brom-fenyl)-akrylamid (0,3 g, 1,33 mmol) ble løst i etanol. Pyrrolidin (0,12 ml, 1,46 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til reflux natten over. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble løst i etylacetat. Vandig ammoniumklorid ble tilsatt, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske stoffene ble kombinert, tørket over
- 15 vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,24 g, 60 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,67 min; MI: 297-299 [M+1].

Syntese 34

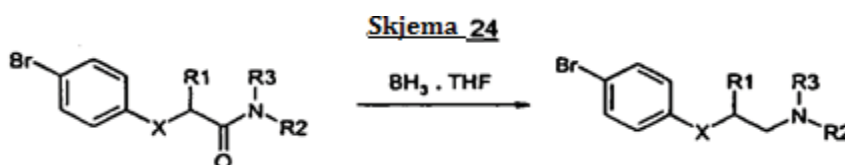
20 **(3-brom-fenyl)-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin**



- 25 En 1M løsning av BH_3 i tetrahydrofuran (10 ml, 10 mmol) ble tilsatt dråpevis i N-(3-brom-fenyl)-3-pyrrolidin-1-yl-propionamid (0,3 g, 1 mmol), og løsningen ble omrørt natten over ved reflux, deretter i rekkefølge hydrolysert ved langsom tilsetning av overskytende metanol og refluksende i ytterligere 2 timer. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og vandig ammoniumklorid ble

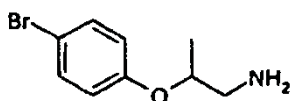
tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat, og de organiske stoffene ble kombinert, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende resten ble løst i metanol og fylt i en SCX-beholder, hvilken ble vasket med metanol og produktet deretter eluert med 2M ammoniakk i metanol. Fjerning av alle løsemiddel under rotasjonsinndamping ga det ønskede produktutbyttet 0,23 g, 82 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,71 min; MI: 283-285 [M+1].

Forbindelser ble syntetisert fra 2-(4-brom-fenoksy)-amider som vist i skjemaet under. Generelt ble amidet redusert ved anvendelse av boran-tetrahydrofurankompleks eller ved anvendelse av et hvilket som helst annet passende reduksjonsmiddel.



Syntese 35

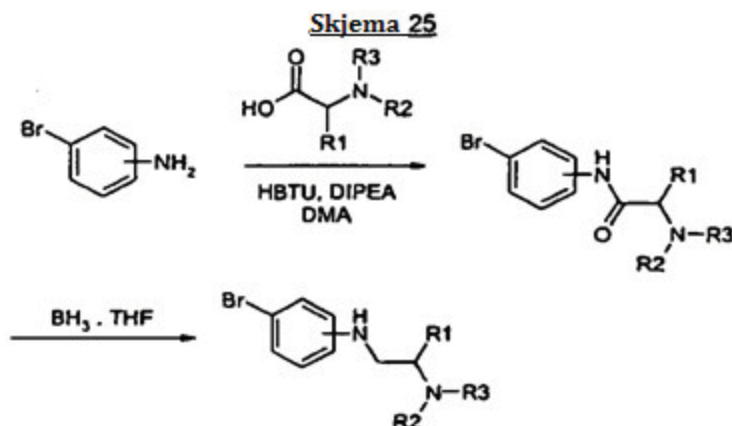
2-(4-brom-fenoksy)-propylamin



En 1M løsning av boran i tetrahydrofuran (8,2 ml, 8,2 mmol) ble tilsatt dråpevis i 2-(4-brom-fenoksy)-propionamid (0,2 g, 0,82 mmol), og løsningen ble omrørt natten over ved reflux og deretter i rekkefølge hydrolysert ved langsom tilsetning av overskytende metanol og refluxert i ytterligere 2 timer. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og vandig ammoniumklorid ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat, og de organiske stoffene ble kombinert, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,13 g, 68 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,74 min; MI: 271-273 [M+1].

Forbindelser ble syntetisert fra bromaniliner og karboksylsyrer som vist i skjemaet under. Generelt kan HBTU eller et hvilket som helst annet passende koblingsmiddel anvendes for å danne amidet. Et boran-tetrahydrofurankompleks eller et hvilket som helst annet passende reduksjonsmiddel kan anvendes for den påfølgende reduksjonen.

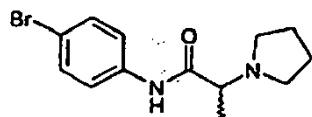
5



Syntese 36

N-(4-brom-fenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

10

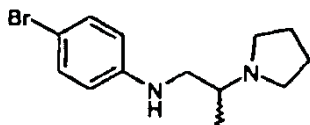


15

4-brom anilin (0,25 g, 1,45 mmol), 2-pyrrolidin-1-ylpropansyre (0,25 g, 1,74 mmol) og diisopropyletylamin (0,3 ml, 1,74 mmol) ble løst i dimetylacetamid (5 ml). HBTU (0,66 g, 1,74 mmol) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt natten over. Reaksjonsblandingen ble tilsatt vann og ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket flere ganger med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi det ønskede produktet. Utbytte: 0,43 g, 100 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,73 min; MI: 297-299 [M+1].

20

Syntese 37

(4-brom-fenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

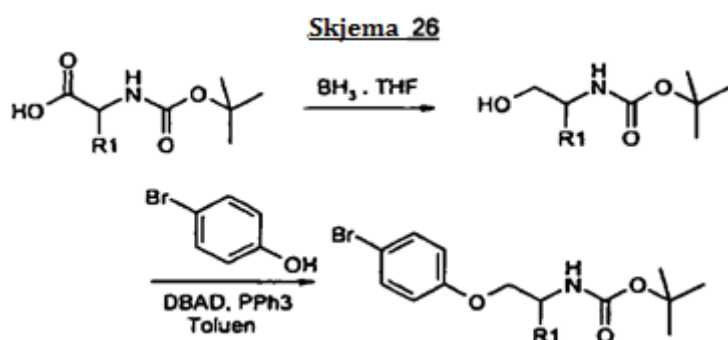
5

En 1M løsning av BH_3 i tetrahydrofuran (10 ml, 10 mmol) ble tilsatt dråpevis i N-(4-brom-fenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid (0,44g, 1,48mmol), og løsningen ble omrørt natten over ved reflux, deretter i rekkefølge hydrolysert ved langsom tilsetning av overskytende metanol og refluksende i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fylt på en SCX-beholder, hvilken ble vasket med metanol, og produktet ble deretter eluert med 2M ammoniakk i metanol. Fjerning av alle løsemiddel under rotasjonsinndamping ga det ønskede produktet. Utbytte: 0,04 g, 10 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 3,07 min; MI: 283-285 [M+1].

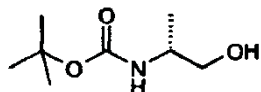
15

Forbindelser ble syntetisert fra Boc-beskyttede aminosyrer som vist i skjemaet under. Et boran-tetrahydrofurankompleks eller et hvilket som helst annet passende reduksjonsmiddel kan anvendes for den selektive reduksjonen av syren. DBAD eller en hvilken som helst annen Mitsunobu-reagens og trifenyfosfin kan anvendes for å danne eteren

20

**Syntese 38****((R)-2-hydroksy-1-metyl-etyl)-karbamidsyre-tert-butylester**

25

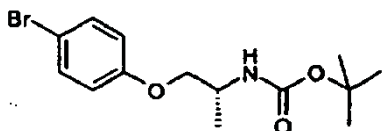


5 En løsning av Boc-*D*-Ala-OH (1,0 g, 528 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ble dråpevis tilsatt i en omrørt løsning av BH₃, 1M i tetrahydrofuran (10 ml) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0 °C, deretter stanset med 10 % eddiksyre i metanol. Etter inndamping av løsemiddel ble det ubearbeidede produktet løst i etylacetat og vasket med 1 M HCl, vann og deretter 1M natriumhydrogenkarbonat. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt

10 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,39 g, 42 %. : NMR 1H (300 MHz, CDCl₃): 0,97 (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 3,14 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,57 (m, 1 H)

Syntese 39

15 **[(*R*)-2-(4-brom-fenoksy)-1-metyl-etyl]-karbamidsyre-tert-butylester**



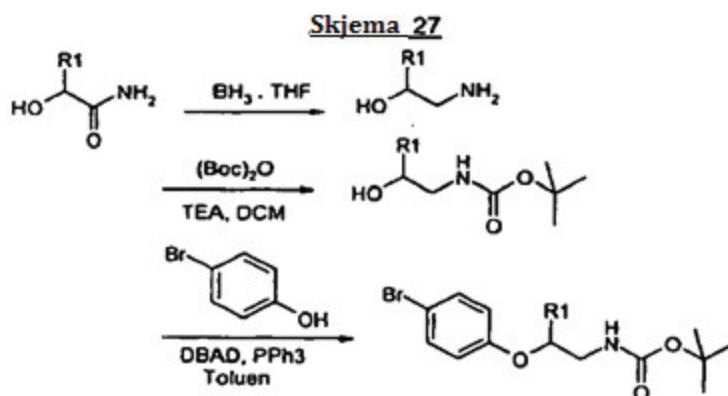
20 4-bromfenol (0,2 g, 1,14 mmol), ((*R*)-2-hydroksey-1-metyl-etyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (0,2 g, 1,14 mmol) og trifenylfosfin (0,45 g, 1,71 mmol) ble løst i vannfritt toluen (10 ml) under en atmosfære av nitrogen. En løsning av di-*tert*-butylazodikarboksyilat (0,39 g, 1,71 mmol) i toluen (5 ml) ble langsomt tilsatt, der det ble sikret at temperaturen ikke overskred 35 °C. Reaksjonsblandingen

25 ble oppvarmet til 80 °C og omrørt natten over. Løsemiddelet ble fjernet in vacuo, og resten ble løst i etylacetat og deretter vasket med 1 M HCl, vann, saltløsning og deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo. Rensing ved flashkromatografi ved anvendelse av 10 % etylacetat/sykloheksan som elueringsmiddelet ga sluttproduktet. Utbytte 80 mg,

30 21 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 6,17 min; MI: 330-332 [M+1].

Forbindelser ble syntetisert fra laktamider som vist i skjemaet under. Et boran-tetrahydrofurankompleks eller et hvilket som helst annet passende reduksjonsmiddel kan anvendes for reduksjonen til aminet. Di-tert-butyl dikarbonat kan anvendes for å beskytte aminet, og DBAD eller en hvilken som helst annen Mitsunobu-reagens og trifenyfosfin kan anvendes for å danne eteren.

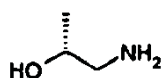
5



Syntese 40

10

(R)-1-amino-propan-2-ol



15

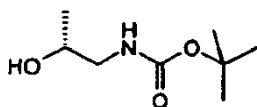
En 1 M løsning av boran i tetrahydrofuran (10 ml, 10 mmol) ble tilsatt dråpevis i (R)-laktamid (0,5 g, 5,6 mmol), og løsningen ble omrørt natten over ved reflux deretter i rekkefølge hydrolysert ved langsom tilsetning av overskytende metanol og refluksende i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fylt på en SCX-beholder, hvilken ble vasket med metanol, og produktet ble deretter eluert med 2M ammoniakk i metanol. Fjerning av alle løsemiddel under rotasjonsindampning ga det ønskede produktet. Utbytte: 0,20 g, 48 %. NMR ^1H (300 MHz, COCl_2): 1,05 (d, 3H), 3,64 (m, 1 H) (CH_2 under vann topp).

20

Syntese 41

25

((R)-2-hydroksy-propyl)-karbamidsyre tert-butylester

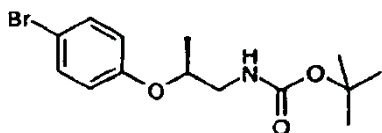


5 En omrørt løsning av (*R*)-1-amino-propan-2-ol (0,2 g, 2,66 mmol) og trietylamin (385 μ l, 2,78 mmol) i diklormetan (5 ml) ved 0 °C ble tilsatt di-*tert*-butyl dikarbonat (0,6 g, 2,78 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h ved 0 °C under N₂. Mettet vandig natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt og ekstrahert to
10 ganger med diklormetan. De organiske stoffene ble kombinert, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,33 g, 70 %. NMR 1H (300 MHz, CDCl₃): 1,16 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,99 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,96 (brs, 1H)

Syntese 42

15

[(*S*)-2-(4-brom-fenoksy)-propyl]-karbamidsyre *tert*-butylester

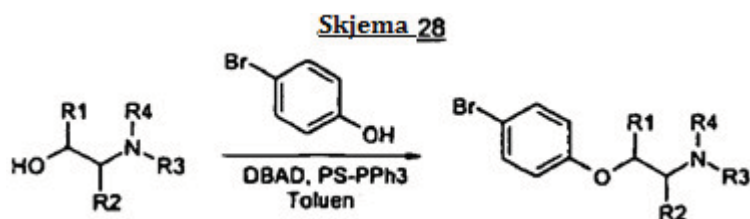


20

4-dromfenol (0,33 g, 1,88 mmol), ((*R*)-2-hydroksy-propyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (0,33 g, 1,88 mmol) og trifenyfosfin (0,74 g, 2,82 mmol) ble løst i vannfritt toluen. En løsning av di-*tert*-butylazodikarboksyilat (0,65 g, 2,82 mmol) i toluen (5 ml) ble langsomt tilsatt, der det ble sikret at temperaturen ikke
25 overskred 35 °C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80 °C og omrørt natten over. Løsemiddelet ble fjernet in vacuo, og resten ble løst i etylacetat og deretter vasket med 1 M HCl, vann, deretter saltløsning og tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert in vacuo for å gi det ønskede produktet. Utbytte: 0,62 g, 100. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 6,18 min; MI: 330-332 [M+1].

30

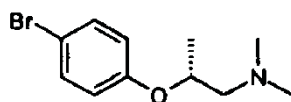
Forbindelser ble syntetisert fra 4-bromfenol som vist i skjemaet under. Generelt kan DBAD eller en hvilken som helst annen Mitsunobu-reagens og polystyrenstøttet trifenyfosfin anvendes for å danne eteren



5 **Syntese 43**

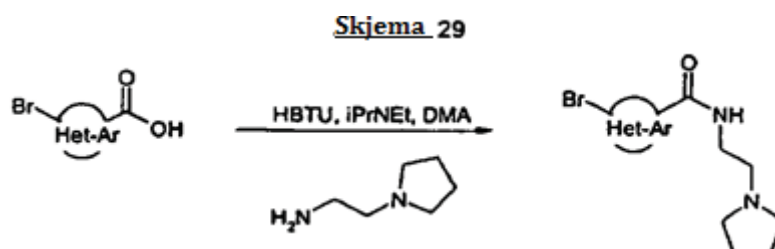
[(R)-2-(4-brom-fenoksy)-propyl]-dimetyl-amin

10



4-bromfenol (0,2 g, 1,16 mmol og (S)-(+)-1-dimetyl-amino-2-propanol (0,14 ml, 1,16 mmol) ble løst i diklormetan (10 ml). PS-trifenyfosfin (1,74 g, 1,74 mmol) ble tilsatt, etterfulgt av di-*tert*-butylazodikarboksyilat (0,4 g, 1,74 mmol). Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur, deretter filtrert og filtratet vasket med natriumhydrogenokarbonat, deretter saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte: 0,3 g, 100 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,62 min; MI: 258-260 [M+1].

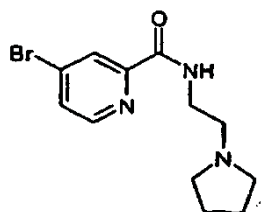
15



20

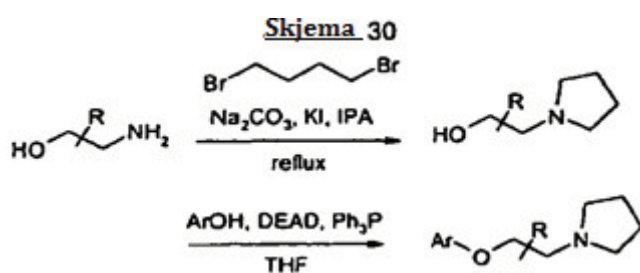
Syntese 44

4-brom-pyridin-2-karboksylysyre (2-pyrrolidin-1-yl-etyl)-amid



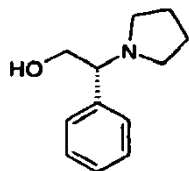
- 5 I en løsning av 4-brom-pyridin-2-karboksylysyre (0,2 g, 0,99 mmol) i dimetylacetamid (5 ml) ble N,N-diisopropyletylamin (0,26 ml, 1,485 mmol), 1-(2-aminoetyl)pyrrolidin (0,17 g, 1,485 mmol) og HBTU (0,565 g, 1,485 mmol) tilsatt i rekkefølge. Blandingen ble omrørt natten over og deretter hydrolysert. Etylacetat ble tilsatt, og de to sjiktene deretter separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat og de organiske stoffene kombinert, vasket med vann
- 10 (x2), deretter saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Råmaterialet ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 0,24 g, 80 %. LCMS-fremgangsmåte: 2:1,92 min, 298-300 [M+1].

- 15 Forbindelser ble syntetisert fra en aminoalkohol som vist i skjemaet under. Generelt ble det sykliske aminet oppnådd ved anvendelse av dibrombutan under standardbetingelser. En Mitsunobu-reaksjon ble deretter utført for å generere amino-eterderivatet.



- 20 **Syntese 45**

(R)-2-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-etanol

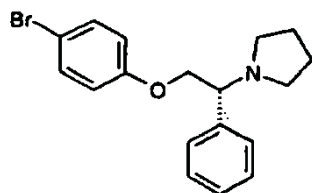


I en løsning av (*R*)-2-amino-2-fenyl-etanol (0,5 g, 3,64 mmol) i 2-propanol (40 ml) ble det tilsatt natriumkarbonat (1 g, 9,48 mmol), 1,4-dibrombutan (0,57ml, 4,74 mmol) og kaliumjodid (katalytisk) i rekkefølge, og blandingen ble refluxert natten over. Etter filtrering ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk, og råmaterialet ble anvendt uten ytterligere rensing (0,53 g, 76 %). LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,27 min; . MI: 191-193 [M+1].

Syntese 46

10

1-[(*R*)-2-(4-brom-fenoksy)-1-fenyl-etyl]-pyrrolidin

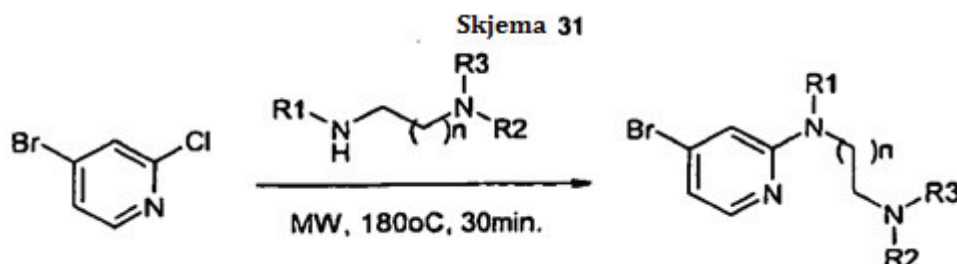


15

I en løsning av 4-bromfenol (0,226 g, 1,31 mmol) i tetrahydrofuran, ble det tilsatt trifenyfosfin (0,342 g, 1,31 mmol), (*R*)-2-fenyl-2-pyrrolidin-1-yl-etanol (0,3 g, 1,57 mmol) og dietylazodikarboksyilat (0,205 ml, 1,31 mmol) i rekkefølge. Løsningen ble omrørt natten over ved romtemperatur og løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Råmaterialet ble passert gjennom en SCX-kolonne, hvilken ble vasket med metanol, og deretter ble forbindelsen frigitt ved anvendelse av en løsning av ammoniakk i metanol (2M) og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende oljen ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 0,43 g, 80 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 3,36 min; MI: 346-348 [M+1].

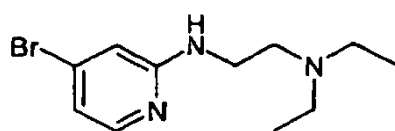
25

Forbindelser ble syntetisert fra 4-brom-2-klorpyridin som vist i skjemaet under. Generelt ble 2-aminopyridinet oppnådd ved nukleofil tilsetning av aminfunksjonen på brom-klorderivatet under mikrobølgebetingelser.



5 Syntese 47

N'-(4-brom-pyridin-2-yl)-N,N-dietyl-etan-1,2-diamin



10

I en mikrobølgeflaske ble 4-brom-2-klor-pyridin (0,3 g, 1,56 mmol) og N,N-dietyletylendiamin (0,9 g, 7,8 mmol) oppvarmet under mikrobølgestråling (180 °C, 30 min). Vann og etylacetat ble deretter tilsatt og sjiktene separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat og de organiske stoffene kombinert, vasket to ganger med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Råmaterialet ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 0,31 g, 71 %. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 0,47 min; MI: 272-274 [M+1].

15

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-024	RT: 4,38 min; MI: 401; fremgangsmåte 1
XX-022	RT: 3,26 min; MI: 390; fremgangsmåte 1
XX-021	RT: 3,33 min; MI: 444; fremgangsmåte 1

20

Kodenr.	Kjennetegn
XX-019	RT: 3,38 min; MI: 444; fremgangsmåte: 2
XX-018	RT: 3,32 min; MI: 458; fremgangsmåte: 2
XX-017	RT: 3,01 min; MI: 404; fremgangsmåte: 2
XX-016	RT: 3,32 min; MI: 427; fremgangsmåte 1
XX-015	RT: 3,36 min; MI: 427; fremgangsmåte 1
XX-013	RT: 5,13 min; MI: 388; fremgangsmåte: 2
XX-012	RT: 3,56 min; MI: 458; fremgangsmåte: 2
XX-011	RT: 3,77 min; MI: 377; fremgangsmåte: 2
XX-010	RT: 4,22 min; MI: 348; fremgangsmåte: 2
XX-009	RT: 4,95 min; MI: 501; fremgangsmåte 1
XX-007	RT: 2,47 min; MI: 332; fremgangsmåte: 2
XX-008	RT: 4,56 min; MI: 359; fremgangsmåte: 2
XX-006	RT: 2,54 min; MI: 404; fremgangsmåte: 2
XX-005	RT: 2,57 min; MI: 446; fremgangsmåte: 2
XX-004	RT: 2,57 min; MI: 430; fremgangsmåte: 2
XX-014	RT: 3,28 min; MI: 446; fremgangsmåte: 2
XX-036	RT: 2,48 min; MI: 431; fremgangsmåte: 2
XX-054	RT: 2,64 min, MI: 472, fremgangsmåte: 2
XX-057	RT: 2,61 min, MI: 360, fremgangsmåte: 2
XX-056	RT: 2,53 min, MI: 346, fremgangsmåte: 2
XX-055	RT: 2,54 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-053	RT: 2,54 min, MI: 416, fremgangsmåte: 2
XX-052	RT: 2,65 min, MI: 456, fremgangsmåte: 2
XX-049	RT: 2,52 min, MI: 404, fremgangsmåte: 2
XX-048	RT: 2,53 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-047	RT: 2,62 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-044	RT: 2,61 min, MI: 442, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-063	RT: 3,82 min, MI: 396, fremgangsmåte: 2
XX-043	RT: 5,11 min; MI: 389; fremgangsmåte: 2
XX-040	RT: 3,34 min; MI: 404; fremgangsmåte 1
XX-038	RT: 3,32 min; MI: 485; fremgangsmåte 1
XX-035	RT: 4,46 min; MI: 404; fremgangsmåte 1
XX-042	RT: 4,14 min; MI: 404; fremgangsmåte: 2
XX-037	RT: 2,50 min; MI: 431; fremgangsmåte: 2
XX-039	RT: 4,87 min; MI: 520; fremgangsmåte: 2
XX-001	RT: 3,38 min; MI: 488; fremgangsmåte 1
XX-066	RT: 3,38 min; MI: 460; fremgangsmåte 1
XX-069	RT: 2,60 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-070	RT: 2,53 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-071	RT: 3,72 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-072	RT: 3,68 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-073	RT: 3,58 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-074	RT: 2,57 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-075	RT: 2,65 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-076	RT: 2,66 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-077	RT: 2,58 min, MI: 487, fremgangsmåte: 2
XX-078	RT: 2,42 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-079	RT: 2,32 min, MI: 433, fremgangsmåte: 2
XX-080	RT: 2,52 min, MI: 459, fremgangsmåte: 2
XX-081	RT: 2,53 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-082	RT: 2,66 min, MI: 427, fremgangsmåte: 2
XX-083	RT: 2,67 min, MI: 428, fremgangsmåte: 2
XX-087	RT: 2,50 min, MI: 445, fremgangsmåte: 2
XX-088	RT: 2,50 min, MI: 404, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-002	RT: 2,51 min, MI: 445, fremgangsmåte: 2

De følgende forbindelsene ble også syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	LCMS
XX-097	RT: 2,44 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-094	RT: 2,24 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-098	RT: 2,47 min, MI: 474, fremgangsmåte: 2
XX-099	RT: 2,32 min, MI: 459, fremgangsmåte: 2
XX-438	RT: 2,57 min, MI: 480.33, fremgangsmåte: 2
XX-272	RT: 1,91 min, MI: 503, fremgangsmåte: 2
XX-100	RT: 2,62 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-101	RT: 2,38 min, MI: 473, fremgangsmåte: 2
XX-102	RT: 2,51 min, MI: 459, fremgangsmåte: 2
XX-103	RT: 2,59 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-104	RT: 2,57 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-386	RT: 2,45 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-105	RT: 2,57 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-274	RT: 2,57 min, MI: 446, fremgangsmåte: 2
XX-300	RT: 2,03 min, MI: 432 [M+1].
XX-326	RT: 2,54 min, MI: 446, fremgangsmåte: 2
XX-413	RT: 2,87min, MI: 506, fremgangsmåte: 2
XX-411	RT: 2,86 min, MI: 506, fremgangsmåte: 2
XX-410	RT: 2,52 min, MI: 476, fremgangsmåte: 2
XX-412	RT: 2,66 min, MI: 450, fremgangsmåte 2
XX-416	RT: 2,75 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-417	RT: 2,76 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	LCMS
XX-418	RT: 2,83 min, MI: 468, fremgangsmåte: 2
XX-415	RT: 2,75 min, MI: 446, fremgangsmåte: 2
XX-414	RT: 2,71 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-409	RT: 2,49 min, MI: 463, fremgangsmåte: 2
XX-106	RT: 2,51 min, MI: 473, fremgangsmåte: 2
XX-107	RT: 2,58 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-108	RT: 2,62 min, MI: 420, fremgangsmåte: 2
XX-109	RT: 2,61 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-116	RT: 2,64 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-117	RT: 2,62 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-118	RT: 2,58 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-275	RT: 2,59 min, MI: 486, fremgangsmåte: 2
XX-119	RT: 2,58 min, MI: 473, fremgangsmåte: 2
XX-120	RT: 2,63 min, MI: 473, fremgangsmåte: 2
XX-408	RT: 2,49 min, MI: 447, fremgangsmåte: 2
XX-121	RT: 2,65 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-122	RT: 2,58 min, MI: 487, fremgangsmåte: 2
XX-387	RT: 2,51 min, MI: 483 [M+1], fremgangsmåte: 2
XX-123	RT: 2,61 min, MI: 499, fremgangsmåte: 2
XX-124	RT: 2,66 min, MI: 487, fremgangsmåte: 2
XX-388	RT: 2,80 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-125	RT: 2,67 min, MI: 499, fremgangsmåte: 2
XX-126	RT: 2,68 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-127	RT: 2,59 min, MI: 459, fremgangsmåte: 2
XX-128	RT: 2,66 min, MI: 459, fremgangsmåte: 2
XX-129	RT: 2,41 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-130	RT: 2,63 min, MI: 473, fremgangsmåte: 2

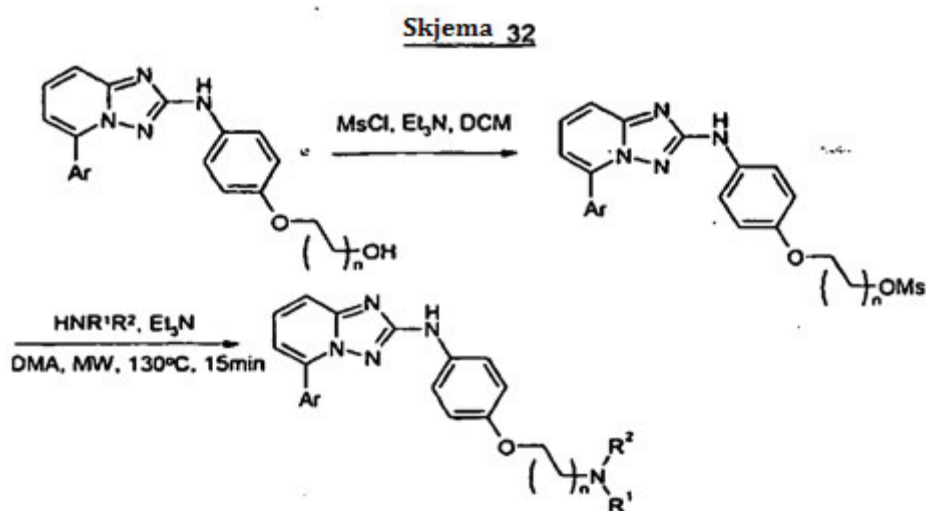
Kodenr.	LCMS
XX-131	RT: 2,65 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-132	RT: 2,63 min, MI: 488, fremgangsmåte: 2
XX-133	RT: 2,68 min, MI: 476, fremgangsmåte: 2
XX-134	RT: 2,71 min, MI: 476, fremgangsmåte: 2
XX-135	RT: 2,57 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-136	RT: 2,62 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-139	RT: 2,63 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-140	RT: 2,71 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-144	RT: 2,55 min, MI: 467, fremgangsmåte: 2
XX-145	RT: 2,66 min, MI: 493, fremgangsmåte:-2
XX-153	RT: 2,58 min, MI: 485, fremgangsmåte: 2
XX-154	RT: 2,63 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-155	RT: 2,64 min, MI: 446, fremgangsmåte: 2
XX-160	RT: 4,24 min, MI: 488, fremgangsmåte: 2
XX-161	RT: 3,90 min, MI: 448, fremgangsmåte: 2
XX-162	RT: 2,57 min, MI: 461, fremgangsmåte: 2
XX-163	RT: 2,39 min, MI: 461, fremgangsmåte: 2
XX-173	RT: 2,66 min, MI: 523, fremgangsmåte: 2
XX-226	RT: 2,75 min, MI: 474, fremgangsmåte: 2
XX-355	RT: 2,71 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-368	RT: 2,62 min, MI: 487, fremgangsmåte: 2
XX-390	RT: 2,66 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-391	RT: 2,66 min, MI: 487, fremgangsmåte: 2
XX-393	RT: 2,69 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-392	RT: 4,50 min, MI: 473, fremgangsmåte: basisk
XX-093	RT: 2,66 min; MI: 471; fremgangsmåte: 2
XX-095	RT: 2,63 min; MI: 501; fremgangsmåte: 2

Kodenr.	LCMS
XX-096	RT: 2,71 min; MI: 473; fremgangsmåte: 2
XX-110	RT: 2,57 min; MI: 485; fremgangsmåte: 2
XX-111	RT: 2,43 min, MI: 471; fremgangsmåte: 2
XX-112	RT: 2,54 min, MI: 462; fremgangsmåte: 2
XX-113	RT: 2,55 min, MI: 485; fremgangsmåte: 2
XX-114	RT: 2,45 min, MI: 471; fremgangsmåte: 2
XX-147	RT: 2,45 min, MI: 459; fremgangsmåte: 2
XX-150	RT: 2,61 min, MI: 430; fremgangsmåte: 2
XX-159	RT: 2,57 min, MI: 400; fremgangsmåte: 2

Generell syntesefremgangsmåte R

5 Forbindelser ble syntetisert startende fra 2-{4-[5-(4-aryl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-etanol, for eksempel 2-{4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-etanol (XX-011, beskrevet over), i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt, etter omdannelse av den terminale alkoholen til en fraspaltende gruppe slik som et mesylat, kan forskyvning av et amin utføres under mikrobølgebetingelser eller termale

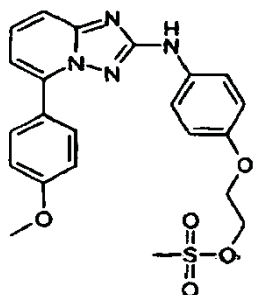
10 betingelser.



Syntese 48

Metansulfonsyre **2-{4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-etylester**

5



10

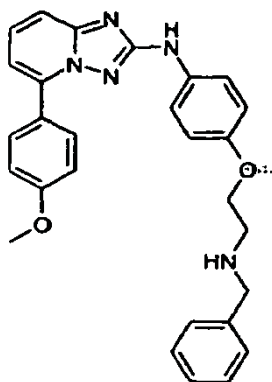
2-{4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-
 etanol (XX-011) (0,48 g, 1,26 mmol) ble løst i diklormetan (20 ml). Trietylamin
 (0,805 ml, 5,8 mmol) ble tilsatt og blandingen avkjølt til 0 °C, deretter ble
 metansulfonylchlorid (0,39 ml, 5,05 mmol) tilsatt dråpevis, og reaksjonen ble
 tillatt å varmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med 5 %
 natriumhydrogenkarbonat, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo*
 og anvendt uten ytterligere rensing. LCMS-fremgangsmåte: 1, RT: 5,11 min, MI:
 455 [M+1].

15

Syntese 49

**{4-{2-benzyl-metyl-amino)-etoksy}-fenyl}-[5-(4-metoksy-fenyl)-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amin (XX-025)**

20



- 5 Metansulfonsyre 2-{4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-etyler ester (0,05 g, 0,11 mmol) ble løst i dimetylacetamid (1 ml). N-benzylmetylamin (0,071 ml, 0,55 mmol) og trietylamin (0,076 ml, 0,55 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til 130 °C i 15 minutter i mikrobølgen. Reaksjonsblandingen ble overført til en ampulle og renses ved preparativ HPLC. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,86 min, MI: 466 [M+1].

- 10 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-025	RT: 2,86 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-026	RT: 2,53 min, MI: 420, fremgangsmåte: 2
XX-027	RT: 2,37 min, MI: 447, fremgangsmåte: 2
XX-028	RT: 2,68 min, MI: 453, fremgangsmåte: 2
XX-029	RT: 2,70 min, MI: 467, fremgangsmåte: 2
XX-030	RT: 2,72 min, MI: 471, fremgangsmåte: 2
XX-031	RT: 2,61 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-032	RT: 2,54 min, MI: 467, fremgangsmåte: 2
XX-033	RT: 2,52 min, MI: 467, fremgangsmåte: 2
XX-034	RT: 2,57 min, MI: 481, fremgangsmåte: 2
XX-067	RT: 2,57 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-065	RT: 2,50 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-064	RT: 2,77 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2

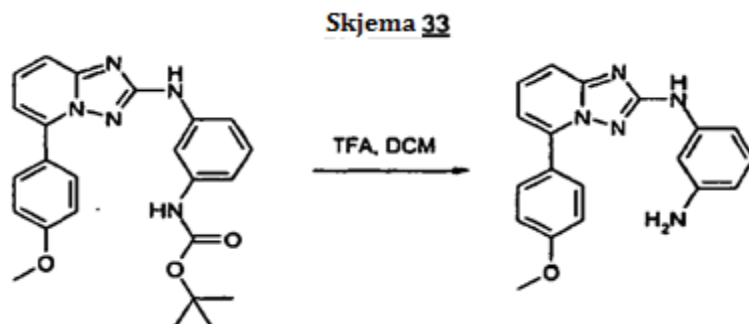
De følgende forbindelsene ble også syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	LCMS
XX-157	RT: 2,62 min, MI: 476, fremgangsmåte: 2
XX-158	RT: 2,95 min, MI: 494, fremgangsmåte: 2
XX-312	RT: 2,65 min, MI: 472, fremgangsmåte: 2
XX-329	RT: 2,66 min, MI: 474, fremgangsmåte: 2

5

Generell syntesefremgangsmåte S

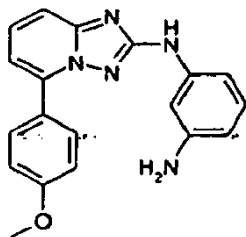
10 Forbindelse ble syntetisert startende fra {4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenyl-karbamidsyre-tert-butylester (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt kan Boc-gruppen spaltes ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller andre passende betingelser kjent for fagmannen.



Syntese 50

15

N-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-benzen-1,3-diamin (XX-061)



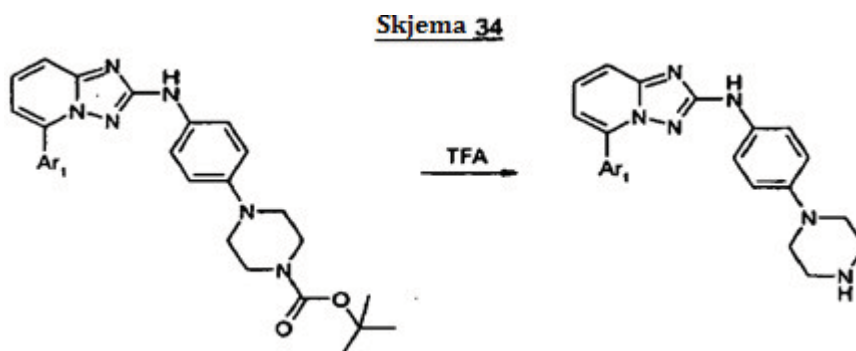
5 {4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazoto[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenyl-
 og trifluoreddiksyre (1 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 3 timer ved
 romtemperatur, deretter nøytralisert med mettet vandig
 natriumhydrogenkarbonat og ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske
 stoffene ble kombinert, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert *in*
vacuo. Resten ble løst i dimetylacetamid og rensert ved prep. LCMS. LCMS-
 10 fremgangsmåte: 2, RT: 2,91 min, MI: 332.

De følgende forbindelse ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle
 fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-061	RT: 2,91 min, MI: 332, fremgangsmåte: 2

15 **Generell syntesefremgangsmåte T**

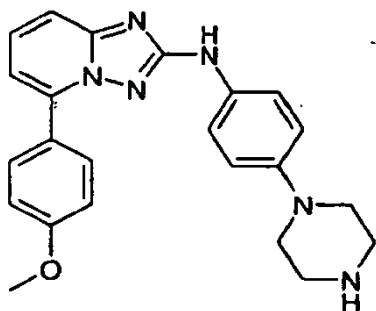
Forbindelser ble syntetisert startende fra det Boc-beskyttede 5-aryl(4-piperazin-
 1-yl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl-amin (beskrevet over) i tråd med
 skjemaet illustrert under. Generelt kan Boc-gruppen spaltes ved anvendelse av
 20 trifluoreddiksyre eller andre passende betingelser kjent for fagmannen.



Syntese 51

[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-(4-piperazin-1-yl-fenyl)-amin (XX-023)

5



10

En løsning av 5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (XX-009) (0,05 g, 0,208 mmol) i trifluoreddiksyre (1 ml) ble omrørt i 2 timer. Mettet natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt til nøytralitet, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det ubearbeidede produktet ble rensert ved preparativ HPLC. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 3,18 min; MI: 401 [M+1]. NMR 1H (DMSO): 2,47-2,52 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,93 (d, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,55-7,61 (m, 3H), 8,02 (d, 2H), 9,37 (s, 1 H)

15

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

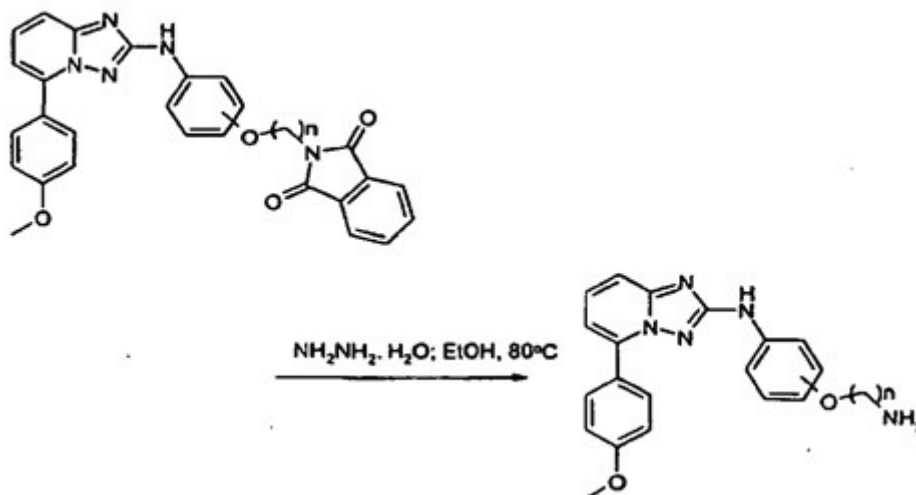
Kodenr.	Kjennetegn
XX-023	RT: 3,18 min; MI: 401; fremgangsmåte: 2
XX-060	RT: 2,51 min, MI: 429, fremgangsmåte: 2
XX-059	RT: 2,51 min, MI: 413, fremgangsmåte: 2

Generell syntesefremgangsmåte U

20

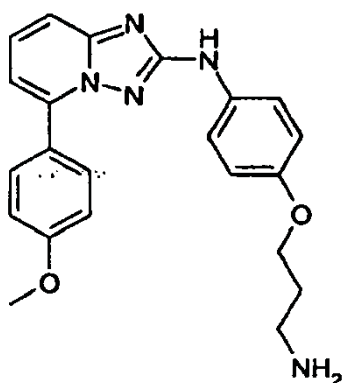
Forbindelser ble syntetisert startende fra ftalimido-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-fenyl-aminer (beskrevet over) i tråd med

skjemaet illustrert under. Generelt kan ftalimido-gruppen fjernes med hydrazinolyse i et refluksierende løsemiddel slik som etanol.

Skjema 35**Syntese 52**

5

[4-(3-amino-propoksy)-fenyl]-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amin (XX-041)



10

15

I en løsning av 2-(3-{4-[5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-propyl)-isoindol-1,3-dion (XX-039) (0,1 g, 0,192 mmol) i etanol (2 ml), hydrazinhydrat (0,05 ml, 0,192 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble refluksert natten over. Etter fjerning av de flyktige stoffene under redusert trykk ble det ubearbeidede produktet rensert ved preparativ HPLC. LCMS-fremgangsmåte: 2: RT: 2,62 min, MI: 390 [M+1].

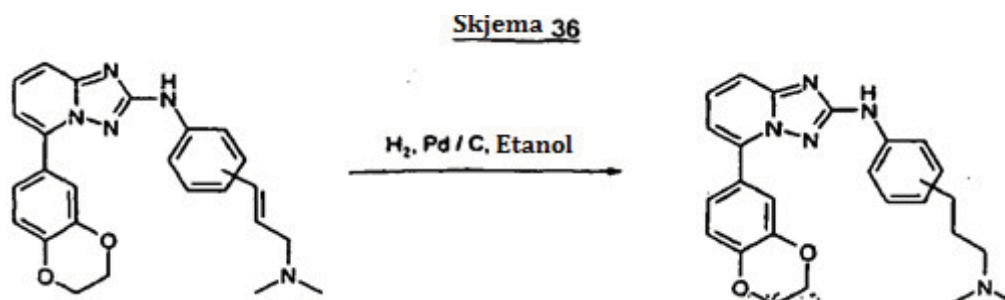
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-046	RT: 2,52 min, MI: 376, fremgangsmåte: 2
XX-045	RT: 2,62 min, MI: 390, fremgangsmåte: 2
XX-041	RT: 2,53 min; MI: 390; fremgangsmåte 1

5 **Generell syntesefremgangsmåte V**

Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[(3-dimetylamino-propenyl)-fenyl]-aminer (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt kan alken reduseres ved anvendelse av palladiumkatalysert hydrolyse i et løsemiddel slik som etanol.

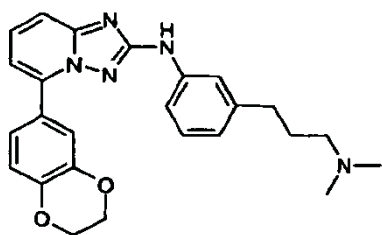
10



Syntese 53

15

[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[3-(3-dimetylamino-propyl)-fenyl]-amin (XX-115)



[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksan-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[3-((E)-3-dimetylamino-propenyl)-fenyl]-amin (80 mg, 0,186 mmol) ble løst i avgasset etanol (10 ml), og 5 % palladium på karbon (50 mg) ble tilsatt. Kolben ble evakuert, deretter fylt opp igjen med nitrogen, hvilket ble gjentatt 3 ganger og kolben evakuert en siste gang. En ballong med hydrogen ble festet til kolben, og løsningen ble omrørt natten over. Reaksjonen ble filtrert gjennom kelitt, vasket med etylacetat og konsentrert *in vacuo*, deretter renset ved prep. LCMS. LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,64 min; MI: 430 [M+1].

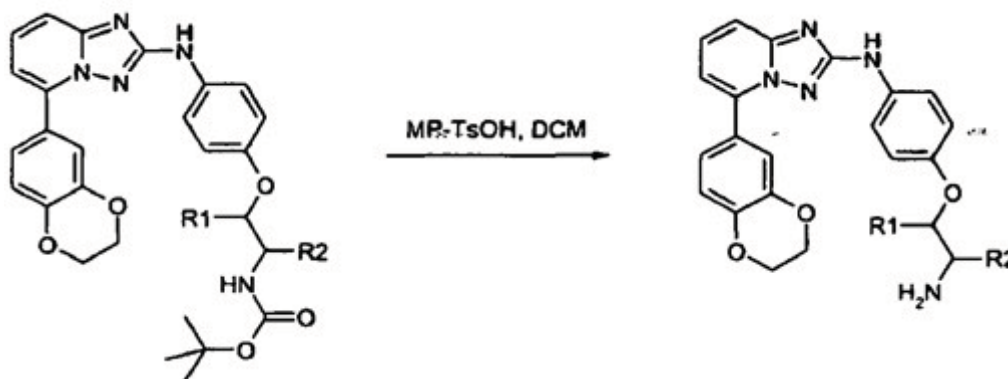
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	LCMS
XX-115	RT: 2,64 min, MI: 430, fremgangsmåte: 2
XX-137	RT: 2,72 min, MI: 430, fremgangsmåte: 2

Generell syntesefremgangsmåte W

Forbindelser ble syntetisert startende fra Boc-beskyttet (2-{4-[5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]fenoksy}-alkyl)-karbamidsyre-tert-butylestere (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt kan Boc-gruppen spaltes ved anvendelse av MP-TsOH eller trifluoreddiksyre eller andre passende betingelser kjent for fagmannen.

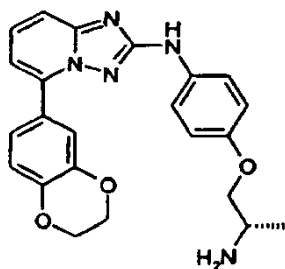
Skjema 37



Syntese 54

[4-((S)-2-amino-propoksy)-fenyl]-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amin (XX-143)

5



((S)-2-{4-[5-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamino]-fenoksy}-propyl)-karbamidsyre-tert-butylester (100 mg, 0,196 mmol) ble løst i diklormetan (4 ml), og MP-TsOH (1 g, 3,23 mmol) ble tilsatt: Blandingen ble ristet natten over ved romtemperatur. Harpiksen ble samlet ved filtrering og vasket med metanol. Produktet ble deretter spaltet fra harpiksen med 2M ammoniakk i metanol. Elueringsmiddelet ble konsentrert *in vacuo*, og produktet ble rensset ved prep. LCMS.

15

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

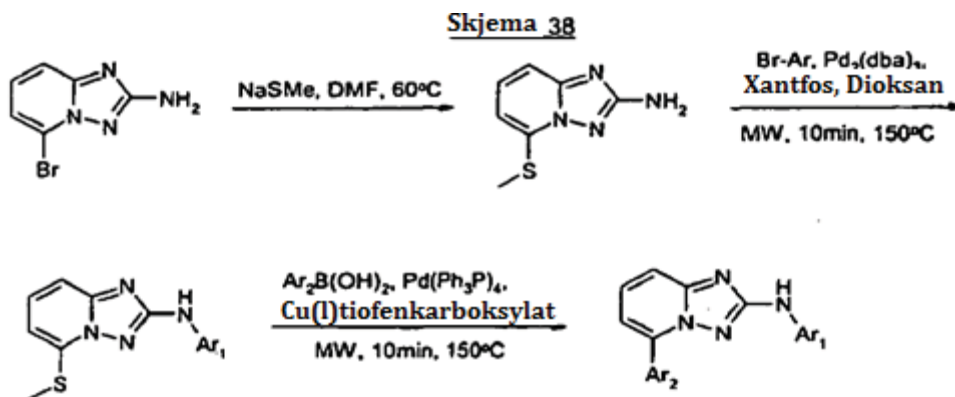
Kodenr.	LCMS
XX-138	RT: 2,6 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-141	RT: 2,6 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-142	RT: 2,51 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2
XX-143	RT: 2,59 min, MI: 418, fremgangsmåte: 2

Generell syntesefremgangsmåte X

20

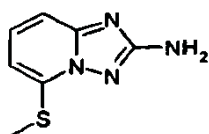
Forbindelser ble syntetisert startende fra 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt dannet omrøring av utgangsmaterialet med natriumtiometoksid i dimetylformamid ved 60 °C

metylsulfanylderivat. Dette ble deretter fulgt av en Buchwald-reaksjon for å introdusere den første arylgruppen og deretter en kopper-mediert reaksjon av Suzuki-typen for å introdusere den andre arylgruppen.



5 **Syntese 55**

5-metylsulfanyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin



10

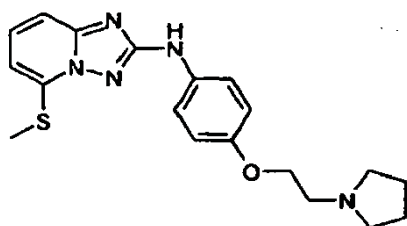
En omrørt løsning av 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (20 g, 93,9 mmol) i dimetylformamid (60 ml) ble tilsatt natriumtiometoksid (8,60 g, 122 mmol) i porsjoner, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 60 °C i 2 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles, vann tilsatt (350 ml) og produktet samlet ved filtrering for å gi den forventede forbindelsen som et hvitt faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 15,7 g, 93 %; LCMS-fremgangsmåte: 3, RT: 1,38 min, MI: 181 [M+1].

15

Syntese 56

20

(5-metylsulfanyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin

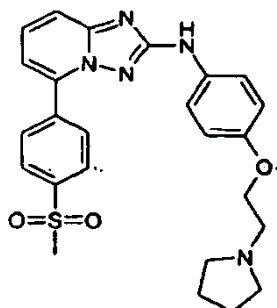


5 En mikrobølgeflaske inneholdende 5-metylsulfanyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-
 2-ylamin (13,5 g, 74,9 mmol). 1-(2-(4-bromfenoksy)etyl)pyrrolidin (20,2 ml,
 97,3 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (3,42 g, 3,74 mmol), xantfos
 (4,33 g, 7,49 mmol), natrium-tert-butoksid (14,7 g, 150 mmol) og 1,4-dioksan
 (90 ml) ble oppvarmet under mikrobølgestråling (150 °C, 10 min). N,N-
 10 dimetylacetamid (1 ml) ble tilsatt for å bistå med mikrobølgeabsorpsjonen. De
 flyktige stoffene ble fjernet under rotasjonsinndamping og produktet deretter
 renses ved gradert flashkolonnekromatografi (2–10 % metanol: diklormetan) for
 å tilveiebringe et blekbrunt faststoff. Utbytte: 19,3 g, 70 %; LCMS-
 fremgangsmåte: 2, RT: 2,28 min, MI: 370 [M+1]. ¹H-NMR (CDCl₃): 300 MHz):
 7,53 (d, 2H), 7,40 (d 1H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d 2H), 6,64 (d, 1H),
 15 4,11 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,64 (s, 7H), 1,81 (s, 4H).

Syntese 57

[5-(4-metansulfonyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5,a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-215)

20



5 (5-metylsulfanyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-
 etoksy)-fenyl]-amin (50 mg, 0,135 mmol), 4-metansulfonyloksybenzenborsyre
 (60 mg, 0,300 mmol), kopper(I)tiofen karboksylat (575 mg, 0,300 mmol),
 tetrakis(trifenylfosfin)palladium (16 mg, 0,014 mmol) og tetrahydrofuran (1,2
 10 ml) ble det tilsatt et mikrobølgerør inneholdende et røreverk. Blandingen ble
 oppvarmet under mikrobølgestråling til 150 °C i 10 min. Reaksjonsblandingen
 ble fylt på en SCX-beholder, hvilken ble vasket med metanol, og produktet ble
 deretter eluert med 2M ammoniakk i metanol. Etter å ha fjernet alle løsemiddel
 under rotasjonsinndamping, ble produktet renset ved preparativ HPLC. LCMS-
 fremgangsmåte: 3, RT: 2,39 min, MI: 478 [M+1]. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 8): 8,54
 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,03 (t, 1H),
 6,92 (t, 3H), 4,24 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 1,89 (s, 4H).

15 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme
 generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-216	RT: 3,06 min, MI: 476, fremgangsmåte: 3
XX-419	RT: 2,67 min, MI: 486, fremgangsmåte: 2
XX-420	RT: 2,92 min, MI: 486.32, fremgangsmåte: 2
XX-421	RT: 2,84 min, MI: 460.33, fremgangsmåte: 2
XX-422	RT: 3,14 min, MI: 484.3, fremgangsmåte: 2
XX-423	RT: 2,68 min, MI: 508.37, fremgangsmåte: 2
XX-213	RT: 2,63 min, MI: 414, fremgangsmåte: 2
XX-201	RT: 2,56 min, MI: 406, fremgangsmåte: 2
XX-215	RT: 2,39 min, MI: 478, fremgangsmåte: 3
XX-200	RT: 2,37 min, MI: 431, fremgangsmåte: 2
XX-217	RT: 2,57 min, MI: 444, fremgangsmåte: 3
XX-212	RT: 2,73 min, MI: 414, fremgangsmåte: 2
XX-218	RT: 2,81 min, MI: 468, fremgangsmåte: 3
XX-361	RT: 2,41 min, MI: 433, fremgangsmåte: 2
XX-219	RT: 2,03 min, MI: 401, fremgangsmåte: 3
XX-237	RT: 2,32 min, MI: 430, fremgangsmåte: 3

Kodenr.	Kjennetegn
XX-090	RT: 2,33 min, MI: 430, fremgangsmåte: 3
XX-239	RT: 2,36 min, MI: 471, fremgangsmåte: 3
XX-236	RT: 2,48 min, MI: 443, fremgangsmåte: 2
XX-240	RT: 2,66 min, MI: 448, fremgangsmåte: 3
XX-241	RT: 2,36 min, MI: 457, fremgangsmåte: 3
XX-362	RT: 2,63 min, MI: 435, fremgangsmåte: 2
XX-242	RT: 2,87 min, MI: 450, fremgangsmåte: 3
XX-357	RT: 2,43 min, MI: 433, fremgangsmåte: 2
XX-243	RT: 2,46 min, MI: 434, fremgangsmåte: 3
XX-244	RT: 2,90 min, MI: 484, fremgangsmåte: 3
XX-207	RT: 2,78 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-363	RT: 2,34 min, MI: 442, fremgangsmåte: 2
XX-358	RT: 2,38 min, MI: 447, fremgangsmåte: 2
XX-210	RT: 2,61 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-245	RT: 2,52 min, MI: 460, fremgangsmåte: 3
XX-208	RT: 2,62 min, MI: 442, fremgangsmåte: 2
XX-246	RT: 2,55 min, MI: 490, fremgangsmåte: 3
XX-247	RT: 3,04 min, MI: 492, fremgangsmåte: 3
XX-209	RT: 2,66 min, MI: 472, fremgangsmåte: 2
XX-248	RT: 2,01 min, MI: 471, fremgangsmåte: 3
XX-211	RT: 2,45 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-206	RT: 2,67 min, MI: 443, fremgangsmåte: 2
XX-156	RT: 2,82 min, MI: 515, fremgangsmåte: 2
XX-199	RT: 2,64 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-269	RT: 2,30 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-205	RT: 2,37 min, MI: 457, fremgangsmåte: 2
XX-270	RT: 2,63 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2

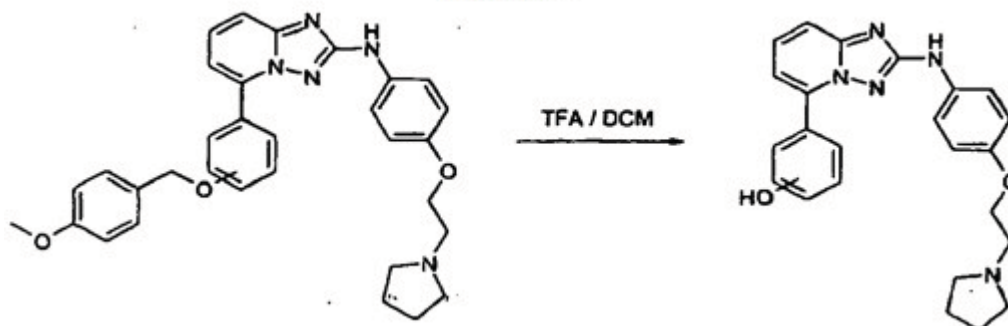
Kodenr.	Kjennetegn
XX-278	RT: 3,02 min, MI: 506, fremgangsmåte: 2
XX-279	RT: 2,79 min, MI: 428, fremgangsmåte: 2
XX-359	RT: 2,42 min, MI: 451, fremgangsmåte: 2
XX-280	RT: 2,78 min, MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-204	RT: 2,09 min, MI: 415, fremgangsmåte: 2
XX-282	RT: 2,80 min, MI: 451, fremgangsmåte: 2
XX-283	RT: 2,37 min, MI: 478, fremgangsmåte: 2
XX-360	RT: 2,66 min, MI: 461, fremgangsmåte: 2
XX-291	RT: 2,89 min, MI: 502, fremgangsmåte: 2
XX-194	RT: 2,54 min, MI: 430, fremgangsmåte: 2
XX-292	RT: 2,82 min, MI: 428, fremgangsmåte: 2
XX-293	RT: 2,88 min, MI: 440, fremgangsmåte: 2
XX-195	RT: 2,81 min, MI: 468, fremgangsmåte: 2
XX-297	RT: 2,86 min, MI: 468, fremgangsmåte: 2
XX-298	RT: 2,87 min, MI: 468, fremgangsmåte: 2
XX-299	RT: 2,69 min, MI: 440, fremgangsmåte: 2
XX-365	RT: 2,73 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-235	RT: 2,43 min, MI: 431, fremgangsmåte: 2
XX-202	RT: 2,29 min, MI: 390, fremgangsmåte: 2
XX-089	RT: 2,73 min, MI: 472, fremgangsmåte: 2
XX-331	RT: 5,05 min, MI: 458, fremgangsmåte: basisk
XX-333	RT: 2,62 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-334	RT: 2,73 min, MI: 448, fremgangsmåte: 2
XX-196	RT: 2,49 min, MI: 434, fremgangsmåte: 2
XX-335	RT: 3,04 min, MI: 536, fremgangsmåte: 2
XX-336	RT: 3,10 min, MI: 540, fremgangsmåte: 2
XX-337	RT: 2,79 min, MI: 444, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-338	RT: 3,08 min, MI: 536, fremgangsmåte: 2
XX-339	RT: 3,16 min, MI: 540, fremgangsmåte: 2
XX-340	RT: 3,07 min, MI: 536 Fremgangsmåte: 2
XX-183	RT: 2,18 min, MI: 443, fremgangsmåte: 2
XX-197	RT: 2,32 min; MI: 432, fremgangsmåte: 2
XX-198	RT: 2,07 min, MI: 444, fremgangsmåte: 2
XX-203	RT: 2,55 min, MI: 390, fremgangsmåte: 2

Generell syntesefremgangsmåte Y

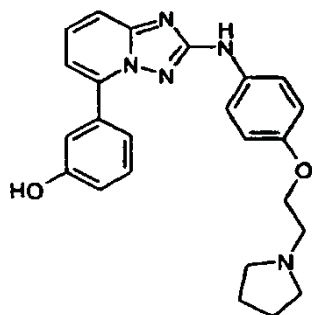
- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra {5-[3-(4-metoksy-benzyl-oksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin eller {5-[4-(4-metoksy-benzyl-oksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. *Para*-metoksybenzylgruppen kan fjernes ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller hvilke som helst andre betingelser kjent for fagmannen.

Skjema 39



Syntese 58

3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenol (XX-256)



5 {5-[3-(4-metoksy-fenoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (2,90 g, 5,41 mmol) ble løst i diklormetan (10 ml). Trifluoreddiksyre (10 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer. Nøytralisering ble utført ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Det vandige ble ekstrahert to ganger med diklormetan, deretter ble de kombinerte organiske fasene vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi den ønskede forbindelsen. Utbytte 2,01 g, 89 %. 50 mg ble rensert ved preparativ HPLC.

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-256	RT: 2,39 min, MI: 416, fremgangsmåte: 2
XX-151	RT: 2,40 min, MI: 416, fremgangsmåte: 2

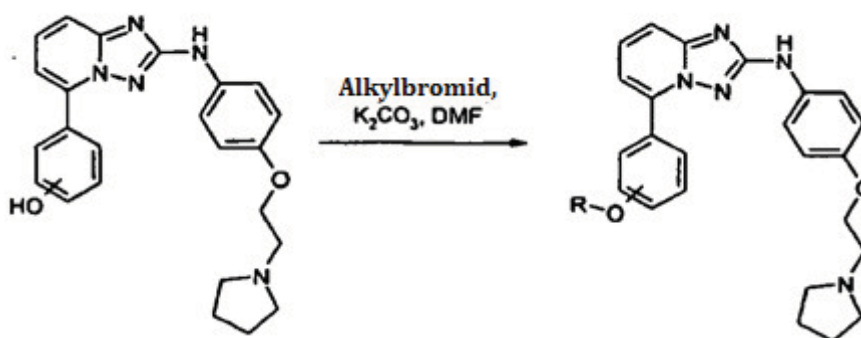
15

Generell syntetisk fremgangsmåte Z

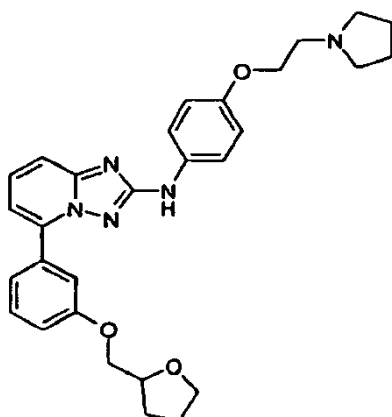
Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenoler (beskrevet over) i tråd med skjemaet under.

20

Skjema 40

**Syntese 59**

- 5 **[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-{5-[3-(tetrahydro-furan-2-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amin (XX-175)**



- 10 Tetrahydrofurfurylbromid (20 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt i en omrørt løsning av
3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}fenol (50 mg, 0,12 mmol) og kaliumkarbonat (25 mg, 0,18 mmol) i dimetylformamid (1,5 ml): Blandingen ble oppvarmet natten over ved 80 °C, deretter avkjølt og overført til en ampulle for rensing ved preparativ HPLC. RT:
15 2,70 min, MI: 500.22, fremgangsmåte: 2

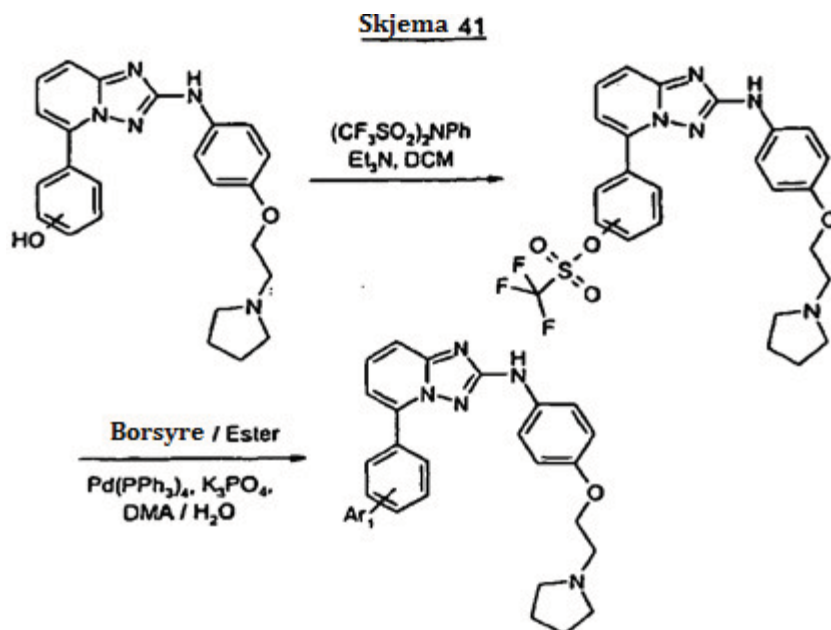
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
---------	------------

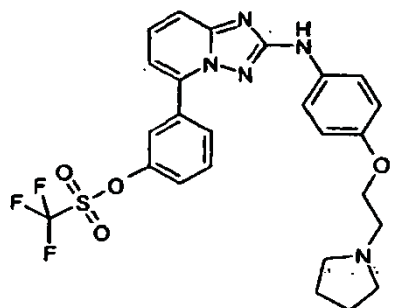
Kodenr.	Kjennetegn
XX-175	RT: 270 min, MI: 500, fremgangsmåte: 2
XX-330	RT: 2,82 min, MI: 540, fremgangsmåte: basisk
XX-332	RT: 3,86 min, MI: 508, fremgangsmåte: basisk
XX-146	RT: 2,76 min, MI: 500; fremgangsmåte: 2
XX-148	RT: 2,78 min, MI: 454, fremgangsmåte: 2
XX-341	RT: 2,56 min, MI: 448, fremgangsmåte: 2
XX-400	RT: 3,1 min, MI: 520, fremgangsmåte: 2
XX-401	RT: 3,21 min, MI: 574, fremgangsmåte: 2
XX-402	RT: 3,16 min, MI: 574, fremgangsmåte: 2
XX-403	RT: 2,85 min, MI: 563, fremgangsmåte: 2
XX-404	RT: 3,31 min, MI: 472, fremgangsmåte: 2
XX-405	RT: 5,26 min, MI: 458, fremgangsmåte: 2
XX-407	RT: 3,23 min, MI: 560, fremgangsmåte: 2
XX-457	MI: 520.40, RT: 5,71 min, fremgangsmåte: basisk
XX-458	MI: 574.36, RT: 5,80 min, fremgangsmåte: basisk
XX-459	MI: 577.44, RT: 2,77 min, fremgangsmåte: 2
XX-460	MI: 524.40, RT: 2,63 min, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte AA

- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenoler (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Dannelse av triflat kan oppnås ved anvendelse av N-fenyl-bis(trifluormetansulfonimid) eller en hvilken som helst annen fremgangsmåte kjent for fagmannen. Det påfølgende bi-arylet kan dannes ved anvendelse av Suzuki-kjemi ved anvendelse av tetrakis(trifenylfosfin)palladium eller en annen passende katalysator.
- 10

**Syntese 60****Trifluor-metansulfonsyre****3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-**

5

fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenylester

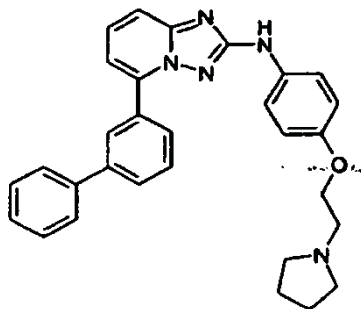
10

N-fenyl-bis(trifluorometansulfonimid) (0,51 g, 1,44 mmol) ble tilsatt en omrørt løsning av 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenol 0,4 g, 0,96 mmol) og trietylamin (0,27 ml, 1,92 mmol) i diklormetan (20 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Vann ble tilsatt og produktet ekstrahert til diklormetan (x2). De organiske stoffene ble

15 kombinert, vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,53 g, 100 %. LCMS RT: 5,08 min, MI: 548, fremgangsmåte: 2

Syntese 61**(5-bifenyl-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-
etoksy)-fenyl]-amin (XX-164)**

5



10 En mikrobølgeflaske ble lastet med trifluor-metansulfonsyre 3-{2-[4-(2-
pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenylester
(50 mg, 0,09 mmol), benzenborsyre (15 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenyfosfin)palladium (10 mg, 0,009 mmol), kaliumfosfat (0,5M i
vann, 0,36ml, 0,18 mmol) og N,N'-dimetylacetamid (1 ml). Reaksjonen ble
15 oppvarmet til 150 °C i 10 minutter under mikrobølgestråling. Blandingen ble
deretter filtrert gjennom en silikaplugg, vasket med metanol og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble rensed ved preparativ LCMS for å gi det ønskede produktet.
RT: 2,96 min, MI: 476.22, fremgangsmåte: 2

20 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme
generelle fremgangsmåten.

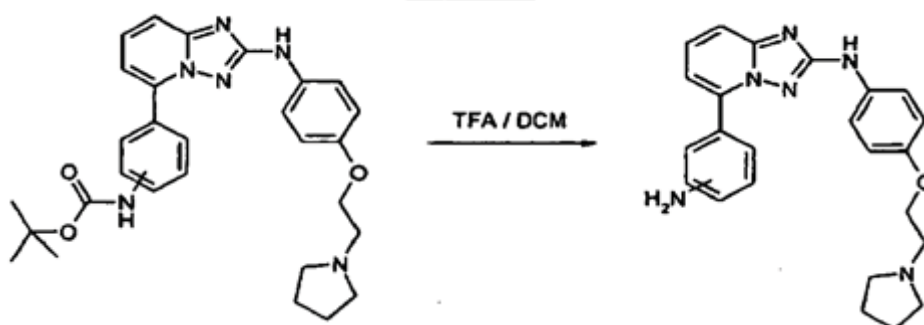
Kodenr.	Kjennetegn
XX-164	RT: 2,96 min, MI: 476, fremgangsmåte: 2
XX-188	RT: 2,9 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-165	RT: 2,82 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-185	RT: 2,96 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-166	RT: 2,91 min, MI: 482, fremgangsmåte: 2
XX-167	RT: 2,52 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-186	RT: 2,96 min, MI: 482, fremgangsmåte: 2
XX-187	RT: 2,49 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-168	RT: 2,86 min, MI: 466, fremgangsmåte: 2
XX-191	RT: 2,67 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-149	RT: 2,62 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2
XX-189	RT: 2,59 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2
XX-169	RT: 2,58 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2
XX-190	RT: 2,75 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-170	RT: 2,62 min, MI: 508, fremgangsmåte: 2
XX-171	RT: 2,58 min, MI: 480, fremgangsmåte: 2
XX-172	RT: 2,66 min, MI: 494, fremgangsmåte: 2
XX-463	MI: 496.30, RT: 3,00 min, fremgangsmåte: 2
XX-464	MI: 495.32, RT: 2,66 min, fremgangsmåte: 2
XX-465	MI: 490.37, RT: 3,04 min, fremgangsmåte: 2
XX-466	MI: 478.30, RT: 2,22 min, fremgangsmåte: 2
XX-467	MI: 494.34, RT: 2,96 min, fremgangsmåte: 2
XX-468	MI: 506.35, RT: 2,93 min, fremgangsmåte: 2
XX-469	MI: 478.30, RT: 2,45 min, fremgangsmåte: 2

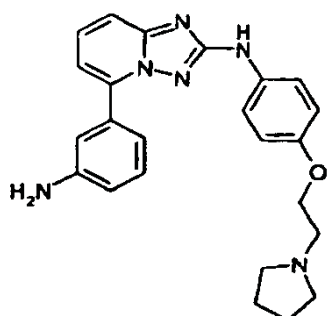
Generell syntesefremgangsmåte BB

- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra (3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-karbamidsyre-tert-butylester (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Boc-gruppen kan fjernes ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller hvilke som helst andre betingelser kjent for fagmannen.

246

Skjema 42Syntese 62

5 **[5-(3-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-255)**



10 (3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (1,39 g, 2,71 mmol) ble løst i
 15 diklormetan (10 ml). Trifluoreddiksyre (10 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 2 timer. Nøytralisering ble utført ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med
 15 diklormetan og de kombinerte organiske fasene vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi den ønskede forbindelsen. Utbytte 830 mg, 74 %. 50 mg ble rensset ved preparativ LCMS.

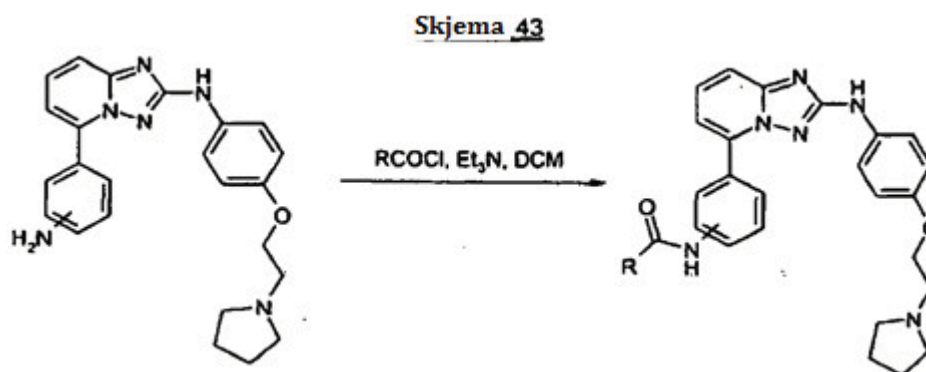
20 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
---------	------------

Kodenr.	Kjennetegn
XX-255	RT: 2,17 min, MI: 415, fremgangsmåte: 2
XX-184	RT: 2,32 min, MI: 415, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte BB

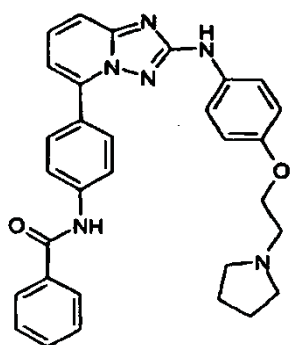
- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-aminer i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av anilinet med et acylklorid kan utføres i nærværet av trietylamin for å generere det tilsvarende amidet.



Syntese 63

10

N-(4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-benzamid (XX-221)



15

I en omrørt suspensjon av [5-(4-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,05 g, 0,121 mmol) og trietylamin (19 µl, 0,133 mmol) i diklormetan (1 ml) ble det tilsatt benzoylchlorid (17 µl, 0,133 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert gjennom en silikapugg, vasket med metanol og filtratene kombinert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble rensert ved preparativ LCMS for å tilveiebringe det ønskede produktet ved RT: 2,77 min, MI: 519, fremgangsmåte: 2; 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,07 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,92 (d, 2H) 7,54-7,41 (m, 5H), 7,01 (1H, d), 6,85 (d, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,26 (s, 4H), 3,12 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,02 (s, 4H).

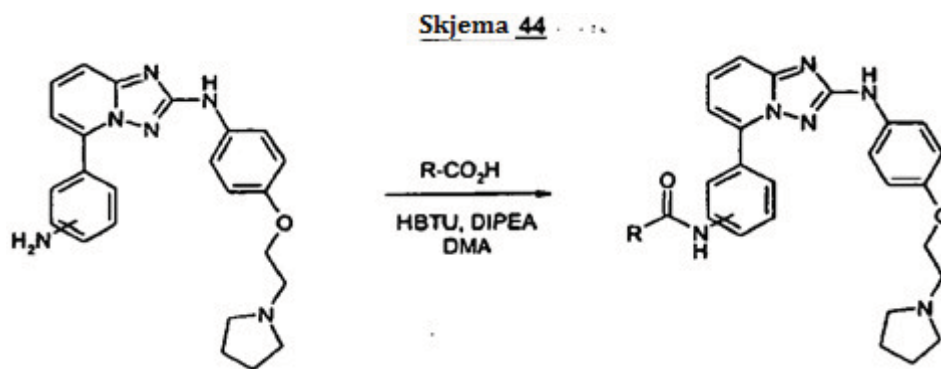
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-221	RT: 2,77 min, MI: 519, fremgangsmåte: 2
XX-220	RT: 2,91 min, MI: 553; 555, fremgangsmåte: 2
XX-222	RT: 2,98 min, MI: 566; fremgangsmåte: 2
XX-249	RT: 2,40 min, MI: 520; fremgangsmåte: 2
XX-250	RT: 2,54 min, MI: 510; fremgangsmåte: 2
XX-251	RT: 2,69 min, MI: 524; fremgangsmåte: 2
XX-177	RT: 2,82 min, MI: 553, fremgangsmåte: 2
XX-178	RT: 2,55 min, MI: 483, fremgangsmåte: 2
XX-179	RT: 2,71 min, MI: 519, fremgangsmåte: 2
XX-180	RT: 2,43 min, MI: 520, fremgangsmåte: 2
XX-181	RT: 2,57 min, MI: 509, fremgangsmåte: 2
XX-182	RT: 2,83 min, MI: 561, fremgangsmåte: 2
XX-192	RT: 2,54 min, MI: 510, fremgangsmåte: 2

15 **Generell syntetisk fremgangsmåte CC**

Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-aminer (beskrevet over) i

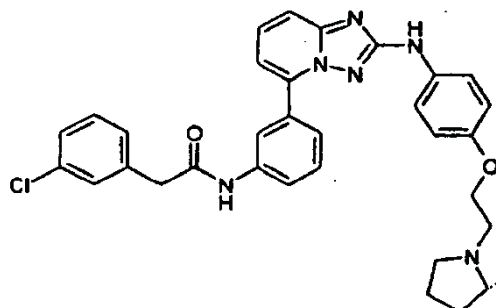
tråd med skjemaet under. Amider kan dannes ved anvendelse av hvilke som helst amidkoblingsreagenser, slik som HBTU i nærværet av base kjent for fagmannen.



5 **Syntese 64**

2-(3-klor-fenyl)-N-(3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-acetamid (XX-227)

10



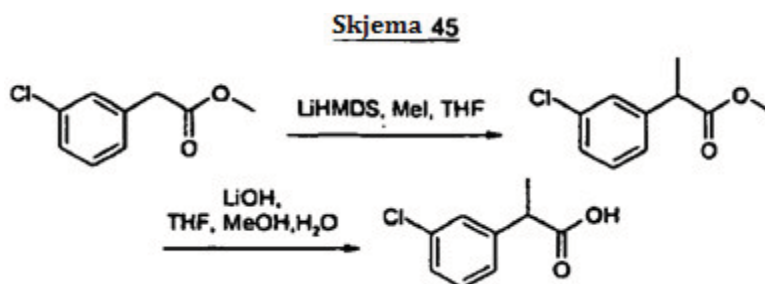
15

[5-(3-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (50 mg, 0,121 mmol), 3-klorfenyleddiksyre (25 mg, 0,145 mmol) og diisopropyletylamin (25 μ l, 0,145 mmol) ble løst i dimetylacetamid (1 ml). HBTU (55 mg, 0,145 mmol) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt natten over. Produktet ble rensset ved preparativ HPLC. RT: 2,9 min, MI: 567, fremgangsmåte: 2

20

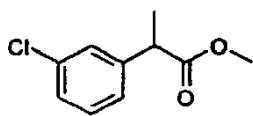
Forbindelser ble fremstilt startende fra 2-(4-klor-fenyl)-propionsyremetylester som vist i skjemaet under. Generelt kan metylering utføres ved anvendelse av

metyljodid og en hvilken som helst sterk ikke-nukleofil base slik som litiumheksametyldisilazan. Karboksylsyren kan dannes ved enten syre- eller basekatalysert hydrolyse av esteren.



5 **Syntese 65**

2-(4-klor-fenyl)-propionsyremetylester



10

Metyl 3-klorfenylacetat (0,5 g, 2,71 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (10 ml) ble tilsatt dråpevis i en -78 °C løsning av 1M litiumheksametyldisilazan i tetrahydrofuran (3,25 ml, 3,25 mmol). Etter 30 min ble jodmetan (0,2 ml, 3,25 mmol) tilsatt og blandingen ble omrørt i 30 min, oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 4 h. De flyktige stoffene ble fjernet *in vacuo*. Vann ble tilsatt og produktet ekstrahert til etylacetat (x2). De organiske stoffene ble kombinert, vasket med vandig natriumtiosulfat, deretter saltløsning, tørket, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,47 g, 87 %. LCMS RT: 4,78 min, MI: 199-201, fremgangsmåte: 2

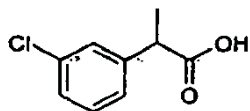
15

20

Syntese 66

2-(4-klor-fenyl)-propionsyre

25



5 Litiumhydroksid (0,17 g, 7,10 mmol) ble tilsatt en omrørt løsning av 2-(4-klor-fenyl)-propionsyremetylester (0,47 g, 2,366 mmol) i tetrahydrofuran, vann og metanol (4:1:1, 12 ml). Blandingen ble omrørt natten over og de flyktige stoffene avdampet *in vacuo*. Blandingen ble gjort basisk ved å tilsette vandig natriumhydrogenkarbonat og vasket med etylacetat. Det vandige ble deretter surgjort med 2M HCl og produktet ekstrahert til etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet. Utbytte 0,4 g, 91 %. NMR 1H (300 MHz, DMSO): 1,36 (d, 3H), 3,72 (q, 1H), 7,23-7,38 (m, 4ArH), 12,48 (bs, 1H).

10

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

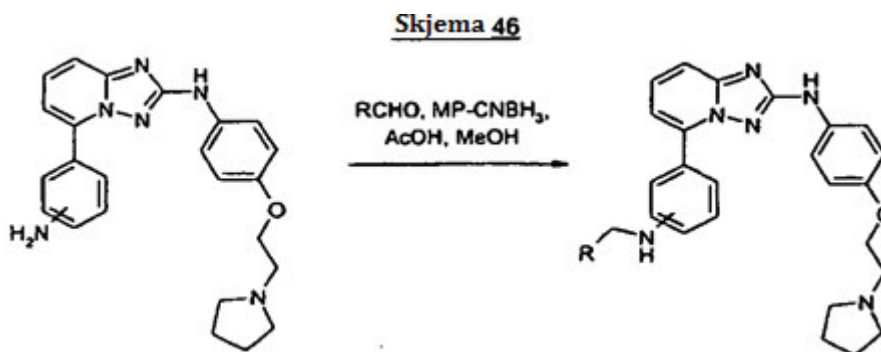
15

Kodenr.	Kjennetegn
XX-227	RT: 2,9 min, MI: 567, fremgangsmåte: 2
XX-228	RT: 3,02 min, MI: 581, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte DD

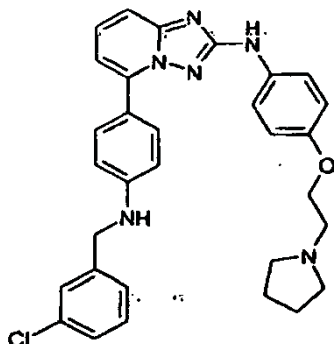
Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-aminer i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av anilinet med et aldehyd kan utføres i nærværet av MP-CN₃BH₃ og eddiksyre for å generere det ønskede aminet.

20



Syntese 67**{5-[4-(3-klor-benzylamino)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-
[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-223)**

5



10 I en omrørt suspensjon av [5-(4-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,05 g, 0,121 mmol) og MP-CNBH₃ (180 mg, 0,360 mmol) i metanol (1 ml) ble det tilsatt eddiksyre (6 µl, 0,121 mmol) fulgt av 3-klorbenzaldehyd (15 µl, 0,133 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble renset ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. RT: 3,09 min, MI: 539, fremgangsmåte: 2; ¹H NMR (DMSO, 300MHz): 8,47 (s, 1H), 7,90 (2H, d), 7,50-7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,03 (s, 4H).

15

20 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

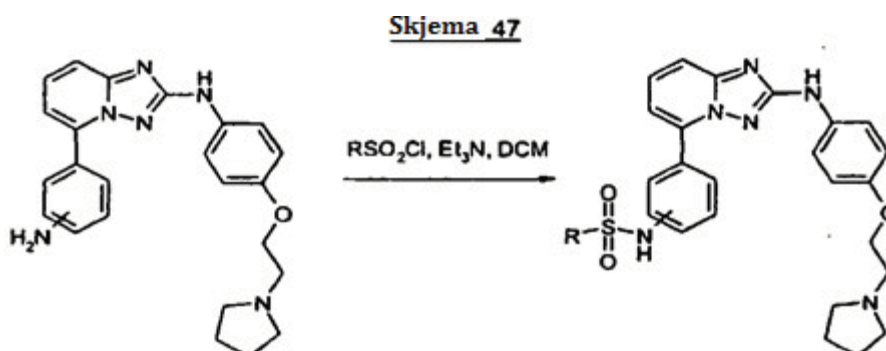
Kodenr.	Kjennetegn
XX-223	RT: 3,09 min, MI: 539, fremgangsmåte: 2
XX-252	RT: 2,9 min, MI: 505, fremgangsmåte: 2
XX-265	RT: 3,07 min, MI: 519, fremgangsmåte: 2
XX-266	RT: 2,87 min, MI: 535, fremgangsmåte: 2
XX-267	RT: 3,05 min, MI: 519, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-268	RT: 2,8 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-257	RT: 2,79 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-258	RT: 2,11 min, MI: 509, fremgangsmåte: 2
XX-259	RT: 2,17 min, MI: 509, fremgangsmåte: 2
XX-260	RT: 2,58 min, MI: 512, fremgangsmåte: 2
XX-261	RT: 2,29 min, MI: 495, fremgangsmåte: 2
XX-262	RT: 2,59 min, MI: 523, fremgangsmåte: 2
XX-263	RT: 2,5 min, MI: 540, fremgangsmåte: 2
XX-394	RT: 4,25 min, MI: 526 Fremgangsmåte: 2
XX-395	RT: 4,97 min, MI: 509, fremgangsmåte: 2
XX-396	RT: 2,61 min, MI: 509.36, fremgangsmåte: 2
XX-397	RT: 2,64 min, MI: 524.35, fremgangsmåte: 2
XX-398	RT: 2,92 min, MI: 505.35, fremgangsmåte: 2
XX-399	RT: 2,77 min, MI: 471.33, fremgangsmåte: 2
XX-442	MI: 506.35, RT: 2,13 min, fremgangsmåte: 2
XX-443	MI: 524.32, RT: 2,61 min, fremgangsmåte: 2
XX-444	MI: 469.30, RT: 2,52 min, fremgangsmåte: 2
XX-445	MI: 572.35, RT: 2,91 min, fremgangsmåte: 2
XX-446	MI: 510.32, RT: 2,60 min, fremgangsmåte: 2
XX-447	MI: 566.34, RT: 2,79 min, fremgangsmåte: 2
XX-448	MI: 563.34, RT: 2,96 min, fremgangsmåte: 2
XX-449	MI: 523.37, RT: 2,03 min, fremgangsmåte: 2
XX-450	MI: 565.37, RT: 2,85 min, fremgangsmåte: 2
XX-451	MI: 535.37, RT: 2,83 min, fremgangsmåte: 2
XX-452	MI: 535.37, RT: 2,85 min, fremgangsmåte: 2
XX-453	MI: 535.37, RT: 2,82 min, fremgangsmåte: 2
XX-454	MI: 519.37, RT: 2,96 min, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-455	MI: 519.37, RT: 2,95 min, fremgangsmåte: 2
XX-456	MI: 523.36, RT: 2,89 min, fremgangsmåte: 2
XX-238	MI: 523.35, RT: 2,88 min, fremgangsmåte: 2
XX-264	MI: 523.36, RT: 2,91 min, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte EE

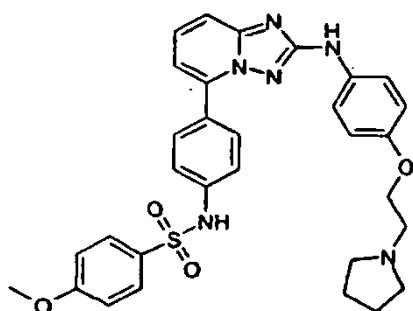
- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-aminer i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av anilinet med et sulfonylklorid kan utføres i nærværet av trietylamin for å fremstille det tilsvarende sulfonamidet.



Syntese 68

10

4-metoksy-N-(4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-bensensulfonamid (XX-254)



15

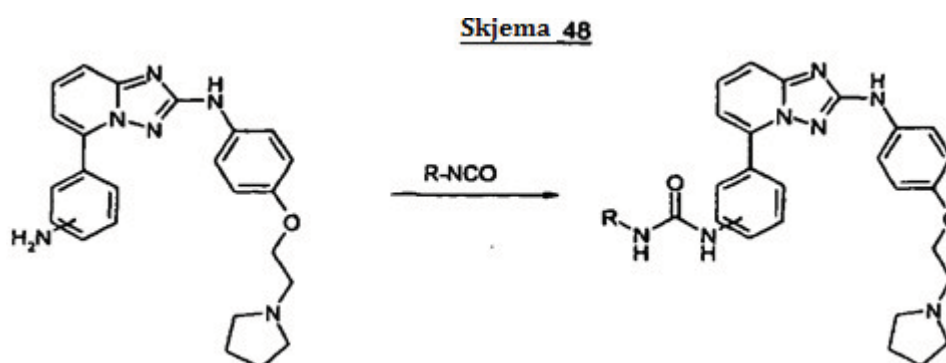
En omrørt løsning av [5-(4-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,05 g, 0,121 mmol) i diklormetan, trietylamin (22 μ l, 0,154 mmol) fulgt av 3-metoksybenzylsufonylchlorid (15 μ l, 0,133 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble renset ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. RT: 2,77 min, MI: 585, fremgangsmåte: 2; ^1H NMR (DMSO, 300MHz): 9,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,55–7,51 (m, 4H), 7,27 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,70 (s, 4H), 1,75 (s, 4H).

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-253	RT: 2,42 min, MI: 493; fremgangsmåte: 2
XX-254	RT: 2,77 min, MI: 585; fremgangsmåte: 2
XX-271	RT: 2,84 min, MI: 569; fremgangsmåte: 2
XX-224	RT: 2,33 min, MI: 493, fremgangsmåte: 2

15 **Generell syntetisk fremgangsmåte FF**

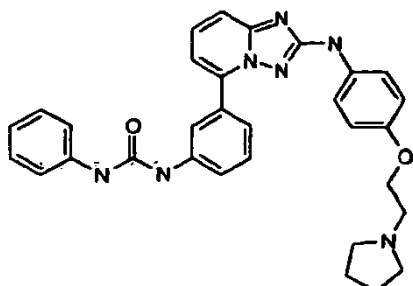
Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-aminer (beskrevet over) i tråd med skjemaet under. Ureastoffer kan dannes ved omsetning av anilinet med et isocyanat i et passende løsemiddel.



Syntese 69

1-fenyl-3-(3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-urea (XX-174)

5



10

[5-(3-amino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (50 mg, 0,121 mmol) ble løst i kloroform (3 ml). Fenylisocyanat (0,12 ml, 0,131 mmol) ble tilsatt og blandingen omrørt natten over. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og produktet ble rensed ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. RT: 2,78 min, MI: 534, fremgangsmåte: 2 1H NMR (DMSO, 300MHz): 1,76 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,34 - 7,66 (m, 9H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 9,81 (s, br, 1H).

15

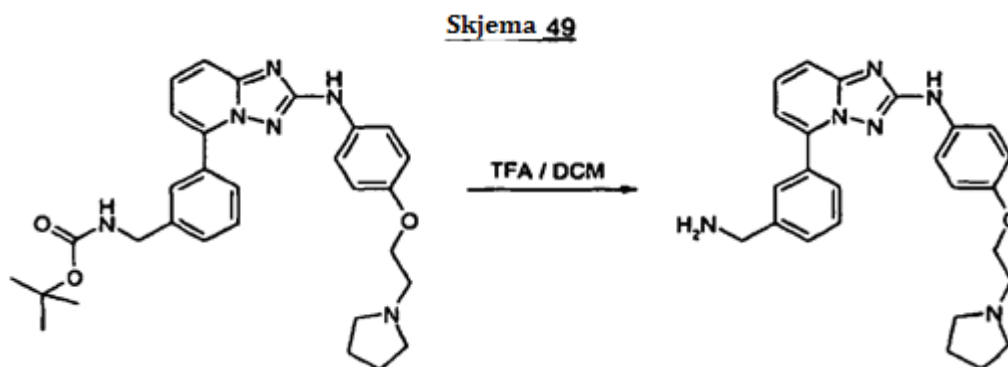
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-174	RT: 2,78 min, MI: 534, fremgangsmåte: 2
XX-176	RT: 3,04 min, MI: 568, fremgangsmåte: 2
XX-225	RT: 3,14 min, MI: 602, fremgangsmåte: 2
XX-229	RT: 2,83 min, MI: 564, fremgangsmåte: 2
XX-230	RT: 2,82 min, MI: 564, fremgangsmåte: 2
XX-231	RT: 2,78 min, MI: 564, fremgangsmåte: 2
XX-232	RT: 2,91 min; MI: 568, fremgangsmåte: 2
XX-233	RT: 3,11 min, MI: 568, fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-234	RT: 3,14 min, MI: 602, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte FF

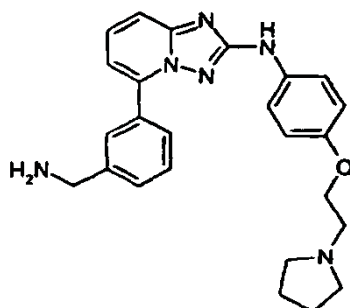
- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra (3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (beskrevet over) i tråd med skjemaet illustrert under. Boc-gruppen kan fjernes ved anvendelse av trifluoreddiksyre eller hvilke som helst andre betingelser kjent for fagmannen.



10 **Syntese 70**

[5-(3-aminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-308)

15



(3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzyl)-karbamidsyre *tert*-butylester (1,78 g, 3,37 mmol) ble løst i diklormetan (20 ml). Trifluoreddiksyre (20 ml) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 2 timer. Nøytralisering ble utført ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonat. Den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med diklormetan, og de kombinerte organiske fasene vasket med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi den ønskede forbindelsen. Utbytte: 460 mg, 32 %. 50 mg ble rensset ved preparativ HPLC.

5

De følgende forbindelse ble syntetisert ved anvendelse av denne fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-308	RT: 1,93 min, MI: 429, fremgangsmåte: 2

10

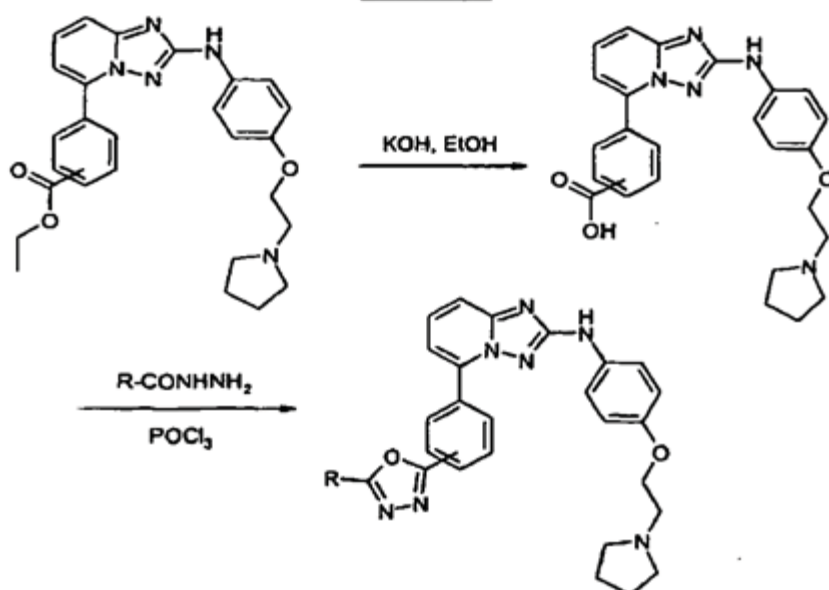
Generell syntetisk fremgangsmåte JJ

15

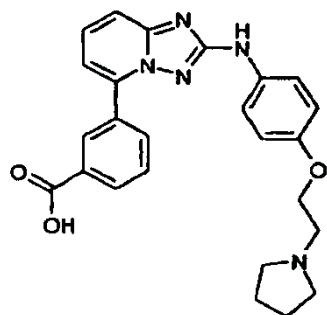
Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoyl-ester (beskrevet over) som vist i skjemaet under. Generelt kan karboksylsyren dannes ved enten syre- eller basekatalysert esterhydrolyse. Oksadiazolsyntese kan oppnås ved reflukserende med et passende hydrazid i fosforoksyklorid eller på hvilken som helst annen måte kjent for fagmannen.

20

Skjema 53

**Syntese 74****3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre**

5



10

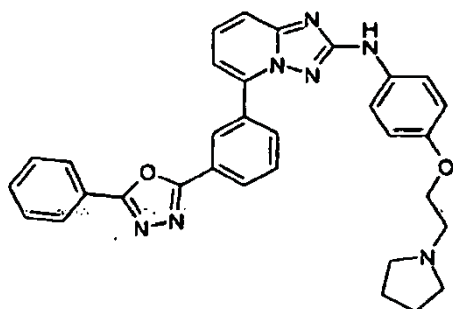
3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyreetyler (1,28 g, 2,71 mmol) ble løst i etanol (20 ml), og kaliumhydroksid (0,45 g, 8,12 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble oppvarmet til reflux i 3 timer. Etter avkjøling ble løsemiddelet fjernet *in vacuo* og vandig natriumhydrogenkarbonat tilsatt i resten. Det basiske vandige sjiktet ble vasket med diklormetan, deretter nøytralisert med 2M HCl, og den resulterende utfellingen samlet ved filtrering, vasket med vann og toluen, deretter tørket

15

under vakuum for å gi det ønskede produktet. Utbytte: 0,64 g, 53 %. LCMS RT: 2,45 min, MI: 444, fremgangsmåte: 2

Syntese 75

5 **{5-[3-(5-fenyl-[1,3,4]oksadiazol-2-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-309)**



10

Fosforoksyklorid (5 ml) ble tilsatt dråpevis i 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre (50 mg, 0,113 mmol) og benzhydrazid (15 mg, 0,113 mmol). Løsningen ble oppvarmet til reflux natten over. Etter å ha blitt avkjølt, ble reaksjonsblandingen gradvis tilsatt i is/vann. Løsningen ble gjort basisk med mettet vandig natriumhydrogenkarbonat og deretter ekstrahert to ganger med diklormetan. De organiske stoffene ble kombinert, vasket flere ganger med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble rensert ved preparativ HPLC. LCMS RT: 2,80 min, MI: 544, fremgangsmåte: 2

20

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

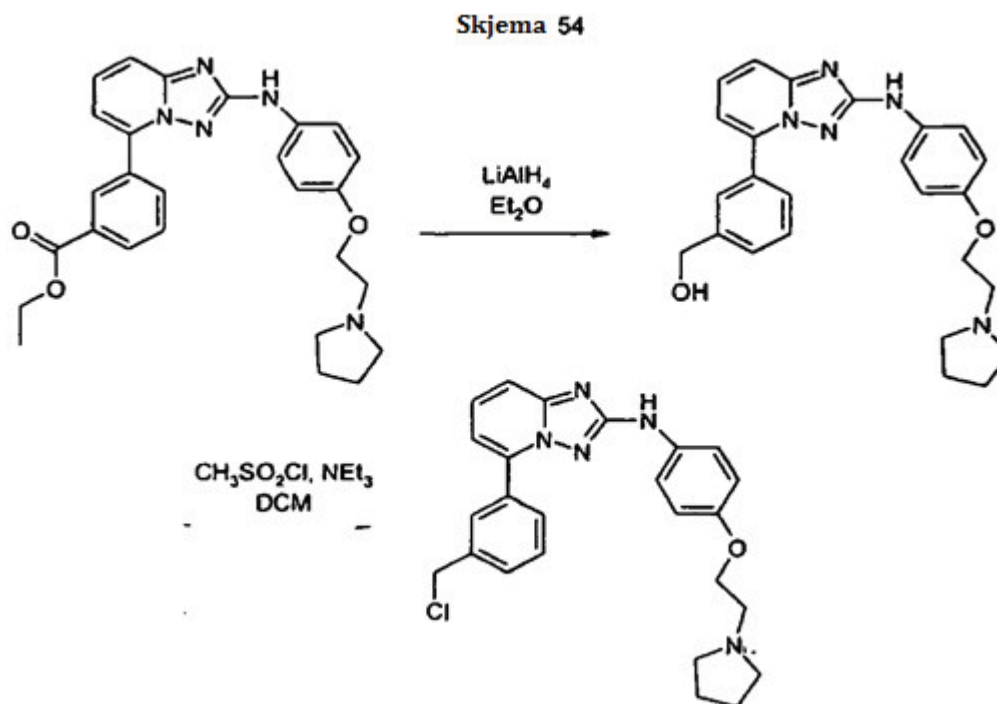
Kodenr.	Kjennetegn
XX-309	RT: 2,80 min, MI: 544, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte KK

25

261

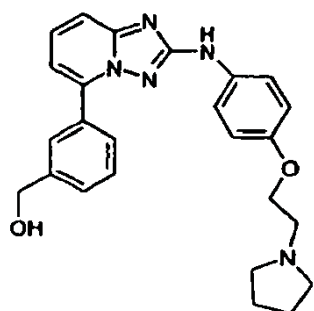
Forbindelser ble syntetisert startende fra 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyreetyler (beskrevet over) som vist i skjemaet under.



5 **Syntese 76**

(3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-metanol (XX-090)

10



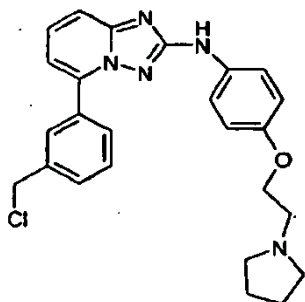
En slurry av litiumaluminiumhydrid (82,6 mg, 2,12 mmol) i dietyler (10 ml) ble tilsatt 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyreetyler (0,50 g, 1,06 mmol) i porsjoner. Blandingen

15

ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Vann ble tilsatt for å stanse hydridet, og det vandige sjiktet ble fjernet. Det organiske sjiktet ble konsentrert *in vacuo*, og det ubearbeidede produktet lastet på en SCX-kolonne, hvilken ble vasket med metanol, og produktet eluert med 2M ammoniakk i metanol, deretter konsentrert *in vacuo*. Utbytte: 0,35 g, 76 %. En liten mengde ble rensset ved preparativ HPLC. RT: 2,32, MI: 430, fremgangsmåte: 2

Syntese 77

[5-(3-klormetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-341)



15 (3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-fenyl)-metanol (0,35 g, 0,815 mmol) ble løst i diklormetan (20 ml). Trietylamin (508 µl, 3,670 mmol) ble tilsatt og blandingen avkjølt til 0 °C, deretter ble metansulfonylchlorid (252 µl, 3,260 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt natten over.

20 prøve av det ønskede produktet ble rensset ved preparativ HPLC. RT: 2,56 min, MI: 448 og 450.18, fremgangsmåte: 2

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

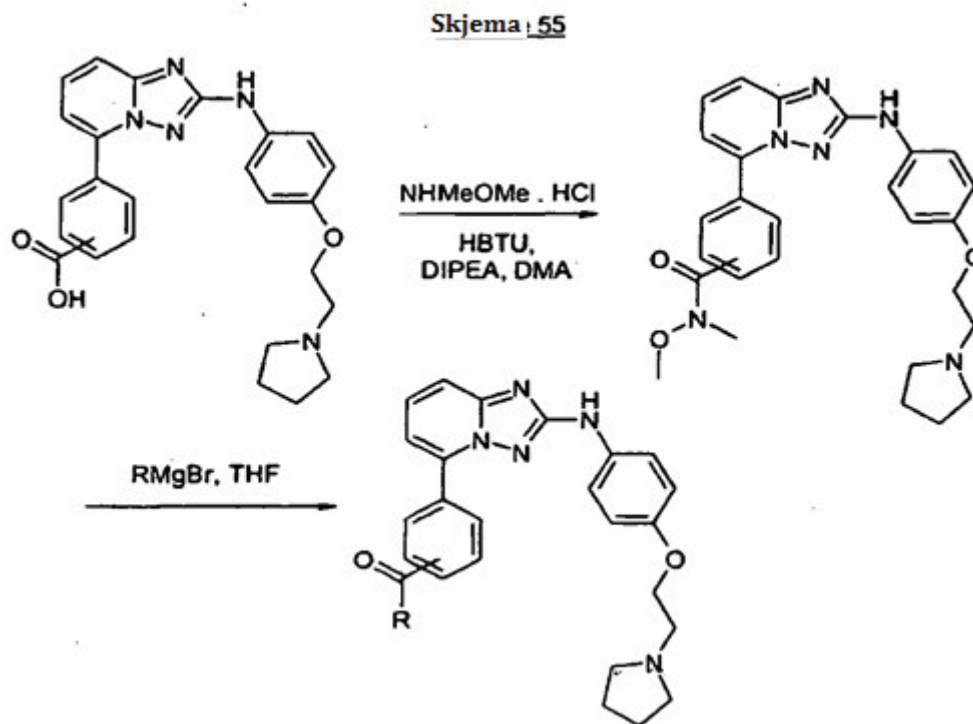
Kodenr.	Kjennetegn
XX-341	RT: 2,56 min, MI: 448, 450, fremgangsmåte: 2

25

Generell syntetisk fremgangsmåte LL

Forbindelser ble syntetisert startende fra {2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre (beskrevet over) som vist i skjemaet under. Generelt kan biarylketoner oppnås ved omsetning av et Weinreb-amid med en Grignard-reagens.

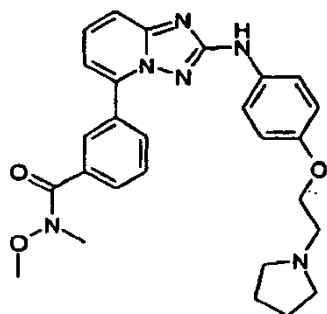
5



Syntese 78

N-metoksy-N-metyl-3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzamid

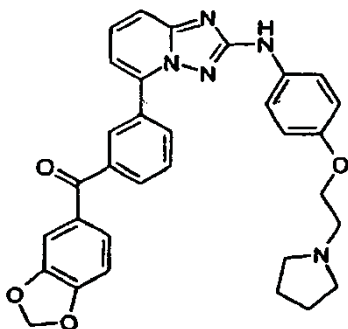
10



3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre (0,2 g, 0,451 mmol) ble løst i dimetylacetamid (5 ml). N-O-dimetylhydroksylaminhydroklorid (53 mg, 0,541 mmol) og di-isopropyletylamin (0,19 ml, 1,08 mmol) ble tilsatt, fulgt av HBTU (0,21 g, 0,541 mmol).
 5 Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, og mettet vandig natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt. Produktet ble ekstrahert i diklormetan (x2) og de kombinerte organiske fasene vasket flere ganger med saltløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi det ønskede produktet.
 10 Utbytte 0,2 g, 91 %. LCMS RT: 2,41 min, MI: 487 fremgangsmåte: 2

Syntese 79

Benzo[1,3]dioksol-5-yl-(3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}fenyl)-metanon (XX-310)
 15



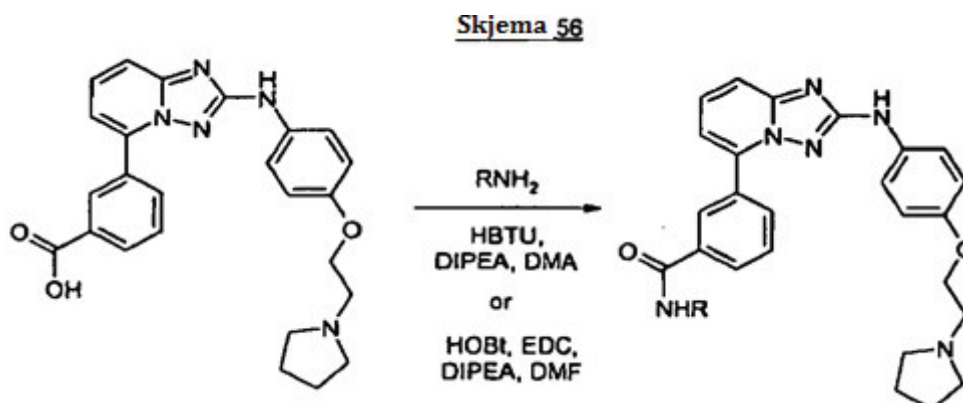
20 En løsning av 3-amino-6-fenyl-pyrazin-2-karboksylysyre metoksy-metyl-amid (50 mg; 0,10 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ble avkjølt til 0 °C, og 3,4-(metlendioksy)fenylmagnesiumbromid (1 M i tetrahydrofuran/toluen) (1,0 ml, 1,0 mmol) ble tilsatt dråpevis under en atmosfære av nitrogen. Blandingen ble tillatt å langsomt varmes til romtemperatur og omrørt i en time. Produktet ble
 25 først rensert over en SCX-beholder, deretter ved preparativ HPLC. LCMS RT: 2,77 min, MI: 548, fremgangsmåte: 2

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-310	RT: 2,77 min, MI: 548, fremgangsmåte: 2
XX-313	RT: 2,96 min, MI: 538, fremgangsmåte: 2
XX-314	RT: 2,96 min, MI: 538, fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte MM

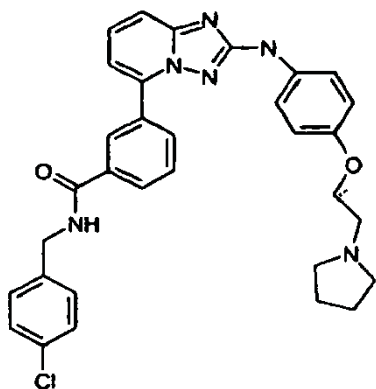
- 5 Forbindelser ble syntetisert startende fra 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre (beskrevet over) som vist i skjemaet under. Amidsyntese kan oppnås ved anvendelse av HBTU eller koblingsreagenser, eller ved hvilke som helst andre middel kjent for fagmannen.



Syntese 80

10

N-(4-klor-benzyl)-3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}benzamid (XX-462)



En omrørt løsning av 3-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoxy)-fenylamino]-
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-benzoesyre (50 mg, 0,113 mmol), 4-
 5 klorbenzylamin (27,5 µl, 0,226 mmol), EDC (44 mg, 0,226 mmol) og di-
 isopropyletylamin (98,5 µl, 0,564 mmol) ble tilsatt HOBt (31 mg, 0,226 mmol).
 Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og det ønskede produktet
 renses ved preparativ HPLC. RT: 4,63 min, MI: 567.31, fremgangsmåte: basisk.
¹H NMR (DMSO, 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,22 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (t, 1H),
 10 8,03 (d, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,36 (s, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,50 (d,
 2H), 3,99 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,69 (m, 4H).

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

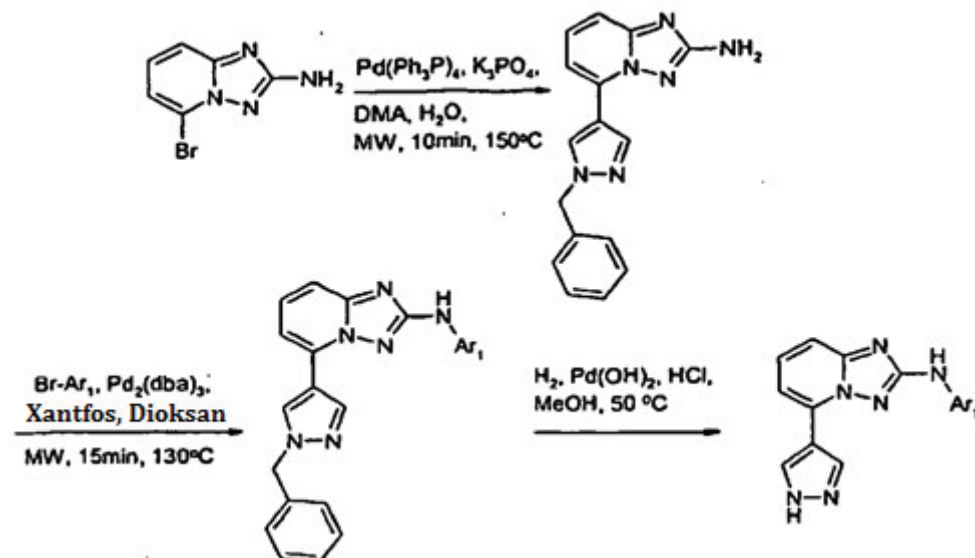
Kodenr. I	Kjennetegn
X-301	RT: 2,59 min, MI: 499, fremgangsmåte: 2
XX-321	RT: 2,87 min, MI: 553, fremgangsmåte: 2
XX-322	RT: 2,87 min, MI: 553, fremgangsmåte: 2
XX-462	MI: 567.31, RT: 4,63 min, fremgangsmåte: basisk

15

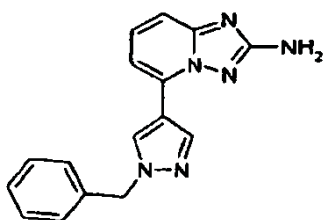
Generell syntesefremgangsmåte NN

Forbindelser ble syntetisert startende fra 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin i tråd med skjemaet illustrert under. Generelt ble denne forbindelsen
 20 omsatt med 1-benzylpyrazol-4-borsyrepinakolester under standard Suzuki-betingelser ved anvendelse av tetrakis(trifenyfosfin)palladium som en katalysator. En Buchwald-reaksjon ble deretter anvendt for å installere en

arylgruppe, Ar_1 , og avbeskyttelse av benzylgruppen ble utført under hydrogeneringsbetingelser for å tilveiebringe det frie pyrazolet.

Skjema 57**Syntese 81**

5

5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin

10

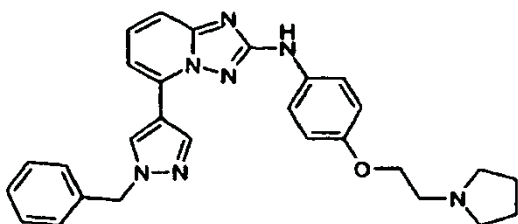
En ampulle ble fylt med 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (2,00 g, 9,39 mmol), 1-benzylpyrazol-4-borsyre, pinacol ester (3,20 g, 11,3 mmol), kaliumfosfat (4,00 g, 18,8 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (1,10 g, 0,94 mmol). Dimetylacetamid (24 ml) og vann (8 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under mikrobølgestråling til 150 °C i 10 min. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat og vann og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske fasene ble vasket flere ganger med vann, en gang med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert *in vacuo*. Triturering i minimumsmengden av diklormetan og

15

dietyleter ga et oransje faststoff som ikke krevde ytterligere rensing. Utbytte: 1,82 g, 67 %; LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,37 min, MI: 291 [M⁺1].

Syntese 82

5 **[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-193)**



10

En mikrobølgeflaske inneholdende 5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylamin (6,42 g, 22,1 mmol), 1-(2-(4-bromfenoksy)etyl)pyrrolidin (5,1 ml, 24,3 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0,633 g, 1,11 mmol), xantfos (1,28 g, 2,22 mmol), natrium-tert-butoksid (4,34 g, 44,2 mmol) og 1,4-dioksan (50 ml) ble oppvarmet under mikrobølgestråling (130 °C, 15 min). Dimetylacetamid (2,5 ml) ble tilsatt for å bistå med mikrobølgeabsorpsjonen. De flyktige stoffene ble fjernet under rotasjonsinndamping og resten fordelt mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat og de kombinerte organiske fasene vasket med vann fulgt av saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, konsentrert *in vacuo* og ga etter triturering med minimumsmengden av diklormetan i dietyleter et blekgult faststoff. Utbytte: 8,12 g, 77 %; LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,52 min, MI: 480 [M+1].

25

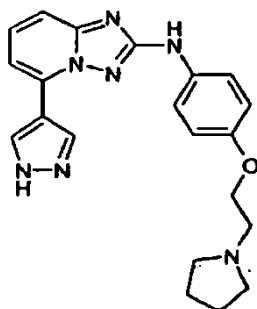
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-193	RT: 2,52 min, MI: 480; fremgangsmåte: 2

Syntese 83

[5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-202)

5



[5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (1,66 g, 3,46 mmol) og palladiumhydroksid (1,6 g) ble suspendert i metanol (50 ml) og kons. HCl (1 ml) tilsatt. Suspensjonen ble deretter omrørt under en atmosfære av hydrogen ved 50 °C i 18 timer, etter hvilket katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet konsentrert *in vacuo*. Natriumkarbonat (50 % sat.) ble tilsatt og utfellingen, et blekbrunt faststoff, samlet ved filtrering. Utbytte: 1,22 g, 90 %; LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,13 min, MI: 390 [M+1]. ¹H NMR (DMSO): 1,75-1,85 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

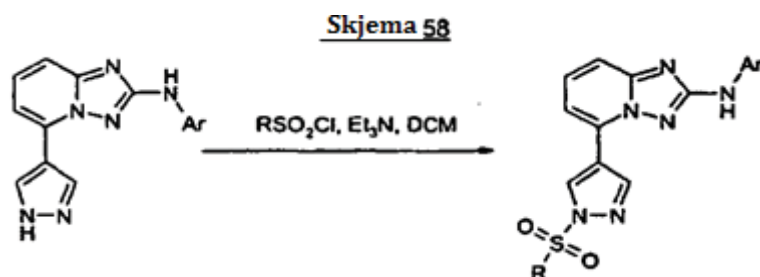
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-202	RT: 2,13 min, MI: 390; fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte OO

25 Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin i

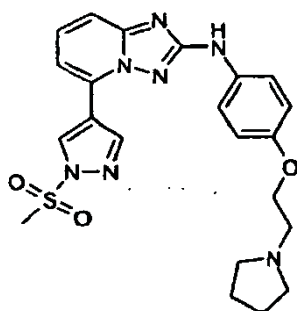
tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av pyrazolet med et sulfonylchlorid kan utføres i nærværet av trietylamin for å fremstille det tilsvarende sulfonamidet.



5 Syntese 84

[5-(1-metansulfonyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-276)

10



15

En omrørt løsning av [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,05 g, 0,128 mmol) i diklormetan (1 ml) ble tilsatt trietylamin (23 μ l, 0,166 mmol) fulgt av metansulfonylchlorid (12 μ l, 0,154 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble rensert ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. RT: 2,41 min, MI: 468, fremgangsmåte: 2; ^1H NMR (DMSO, 300MHz): 9,56 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,69-7,54 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,67 (s, 4H), 1,74 (s, 4H).

20

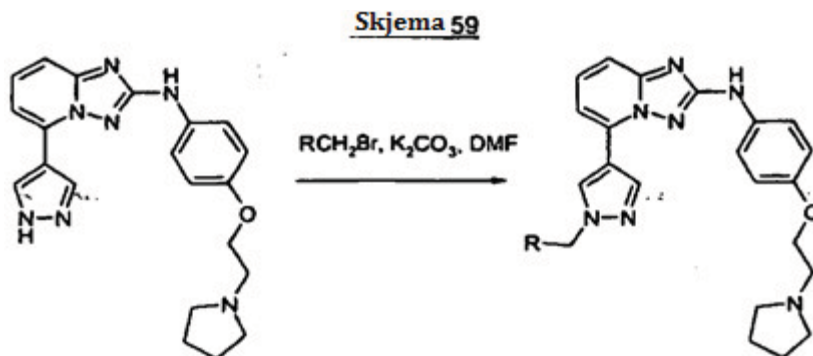
De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-276	RT: 2,14 min, MI: 468; fremgangsmåte: 2
XX-284	RT: 2,57 min, MI: 510; fremgangsmåte: 2
XX-285	RT: 2,82 min, MI: 564; fremgangsmåte: 2
XX-286	RT: 2,71 min, MI: 558; fremgangsmåte: 2
XX-287	RT: 2,74 min, MI: 612; fremgangsmåte: 2
XX-288	RT: 2,70 min, MI: 578; fremgangsmåte: 2
XX-389	RT: 2,45 min, MI: 513, fremgangsmåte: 2
XX-289	RT: 2,72 min, MI: 560; fremgangsmåte: 2
XX-295	RT: 2,67 min, MI: 558; fremgangsmåte: 2
XX-296	RT: 2,66 min, MI: 510; fremgangsmåte: 2
XX-374	RT: 4,08 min, MI: 482; fremgangsmåte: basisk
XX-375	RT: 2,54 min, MI: 494; fremgangsmåte: 2
XX-377	RT: 2,82 min, MI: 514; fremgangsmåte: 2
XX-378	RT: 2,79 min, MI: 564; fremgangsmåte: 2
XX-379	RT: 2,96 min, MI: 538; fremgangsmåte: 2
XX-380	RT: 2,60 min, MI: 496; fremgangsmåte: 2
XX-381	RT: 2,81 min, MI: 536; fremgangsmåte: 2
XX-382	RT: 2,72 min, MI: 550; fremgangsmåte: 2
XX-383	RT: 2,64 min, MI: 510; fremgangsmåte: 2
XX-384	RT: 2,84 min, MI: 524; fremgangsmåte: 2
XX-385	RT: 2,74 min, MI: 549; fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte PP

5 Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av pyrazolet med et halo-alkyl

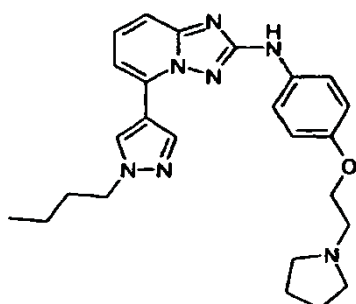
kan utføres i nærværet av kaliumkarbonat for å fremstille det tilsvarende alkylerte amin.



Syntese 85

5

[5-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (XX-303)



10

En omrørt løsning av [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,05 g, 0,128 mmol) i dimetylacetamid (1 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (265 mg, 0,192 mmol) fulgt av 1-brombutan (13 μ l, 0,115 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo*. Produktet ble rensert ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. LCMS: RT: 2,56 min, MI: 446, fremgangsmåte: 2; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,72 (s, 4H), 1,88 (t, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,30 (dd, 2H), 0,92 (t, 3H).

20

De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

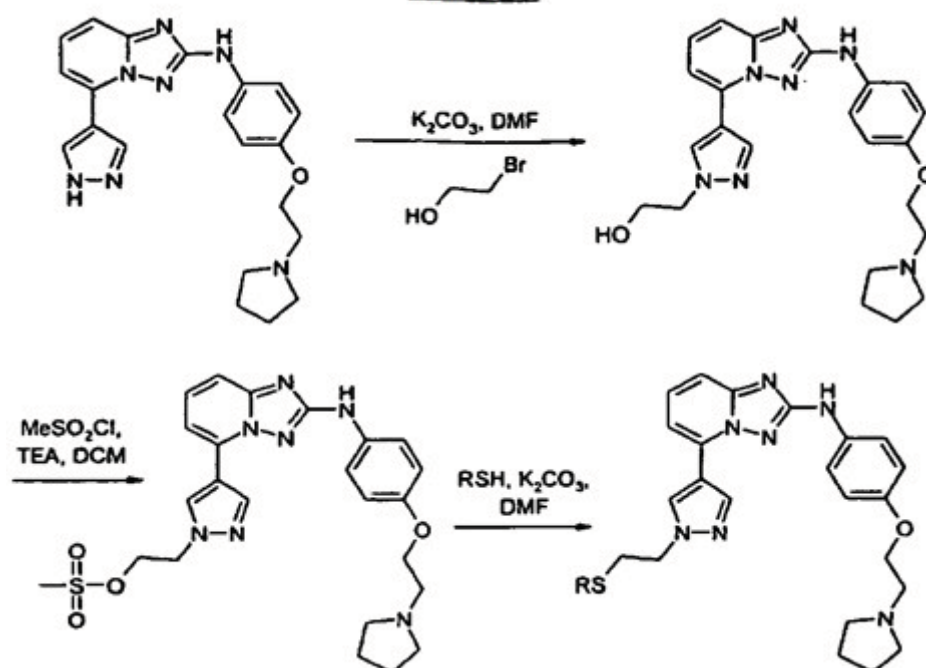
Kodenr.	Kjennetegn
XX-303	RT: 2,56 min, MI: 446; fremgangsmåte: 2
XX-290	RT: 2,72 min MI: 494; fremgangsmåte: 2
XX-302	RT: 2,36 min, MI: 428; fremgangsmåte: 2
XX-304	RT: 2,75 min, MI: 514; fremgangsmåte: 2
XX-305	RT: 2,41 min, MI: 485; fremgangsmåte: 2
XX-306	RT: 2,67 min, MI: 494; fremgangsmåte: 2
XX-307	RT: 2,10 min, MI: 434; fremgangsmåte: 2
XX-315	RT: 3,75 min, MI: 418; fremgangsmåte: basisk
XX-316	RT: 4,05 min, MI: 445; fremgangsmåte: basisk
XX-318	RT: 2,42 min, MI: 432; fremgangsmåte: 2
XX-319	RT: 2,77 min, MI: 474; fremgangsmåte: 2
XX-320	RT: 2,65 min, MI: 460, fremgangsmåte: 2
XX-328	RT: 2,41 min, MI: 416; fremgangsmåte: 2
XX-273	RT: 2,82 min, MI: 548, fremgangsmåte: 2
XX-342	RT: 2,14 min, MI: 447; fremgangsmåte: 2
XX-343	RT: 2,74 min, MI: 460; fremgangsmåte: 2
XX-344	RT: 2,42 min, MI: 474; fremgangsmåte: 2
XX-345	RT: 2,84 min, MI: 474; fremgangsmåte: 2
XX-349	RT: 2,35 min, MI: 448; fremgangsmåte: 2
XX-350	RT: 2,81 min, MI: 508; fremgangsmåte: 2
XX-351	RT: 2,33 min, MI: 443; fremgangsmåte: 2
XX-352	RT: 2,78 min, MI: 514; fremgangsmåte: 2
XX-353	RT: 2,72 min, MI: 460; fremgangsmåte: 2
XX-354	RT: 2,74 min, MI: 515; fremgangsmåte: 2
XX-356	RT: 2,83 min, MI: 486; fremgangsmåte: 2

Kodenr.	Kjennetegn
XX-366	RT: 2,62 min, MI: 564; fremgangsmåte: 2
XX-367	RT: 2,62 min, MI: 498; fremgangsmåte: 2
XX-369	RT: 2,56 min, MI: 510; fremgangsmåte: 2

Generell syntetisk fremgangsmåte QQ

5 Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av pyrazolet med 2-kloretanol i nærværet av kaliumkarbonat tilveiebrakte en alkohol, hvilken ble omsatt med metansulfonylchlorid for å generere det tilsvarende metansulfonate. Omsetning med et merkaptam i nærværet av kaliumkarbonat ga det ønskede tiolet.

Skjema 60

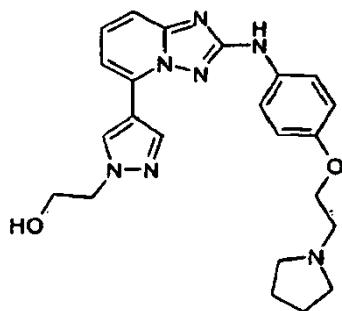


10

Syntese 86

2-(4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-etanol (XX-307)

15

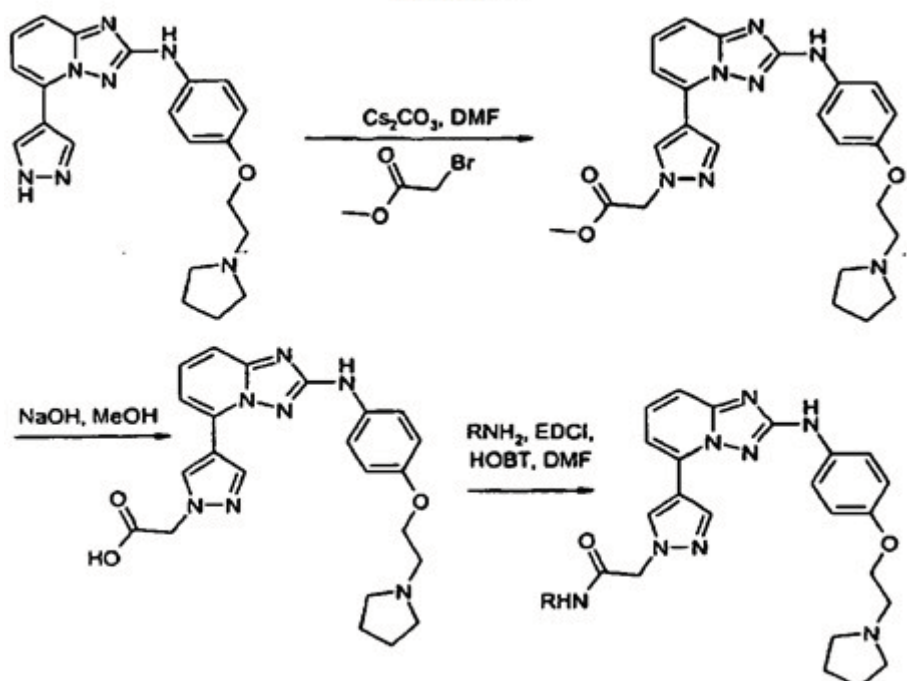


5 En omrørt løsning av [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,40 g, 1,03 mmol) i dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt kaliumkarbonat (2 g) fulgt av 1-kloretanol (140 μ l, 2,06 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe et gult faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 0,45 g, 89 %; LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,10 min, 10 MI: 434 [M+1].

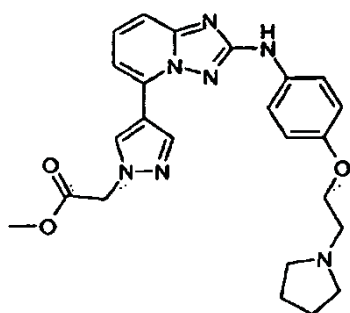
Generell syntetisk fremgangsmåte RR

15 Forbindelser ble syntetisert startende fra [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin i tråd med skjemaet illustrert under. Omsetning av pyrazolet med metylbromacetat i nærværet av cesiumkarbonat tilveiebrakte en ester, hvilken ble hydrolysert med natriumhydroksid for å generere den tilsvarende karboksylsyren. Omsetning med et amin under standard koblingsbetingelser ga det ønskede amidet.

Skjema 61

**Syntese 89**

5 (4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-eddiksyremetyler



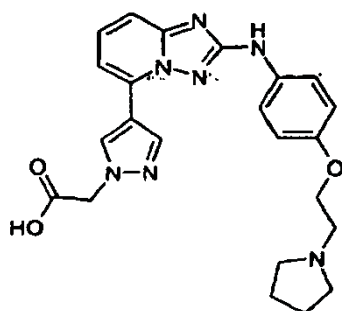
- 10 En omrørt løsning av [5-(1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenyl]-amin (0,70 g, 1,80 mmol) i dimetylformamid (14 ml) ble tilsatt cesiumkarbonat (2 g) fulgt av metylbromacetat (255 μl , 2,70 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur og fordelt mellom etylacetat og vann. Den vandige fasen ble ekstrahert med tre porsjoner
- 15 etylacetat og de kombinerte organiske fasene tørket over magnesiumsulfat og

konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe et gult faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 0,51 g, 61 %; LCMS-fremgangsmåte: basisk, RT: 3,77 min, MI: 462 [M+1].

Syntese 90

5

(4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre (XX-440)



10

En omrørt løsning av (4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo(1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-eddiksyremetyler (0,51 g, 1,11 mmol) i metanol (10 ml) ble tilsatt natriumhydroksid (2N, 1 ml) og blandingen omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Alle løsemiddel ble fjernet *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen som et blekgult faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig. Utbytte: 0,40 g, 80 %; LCMS-fremgangsmåte: 2, RT: 2,36 min, MI: 448 [M+1].

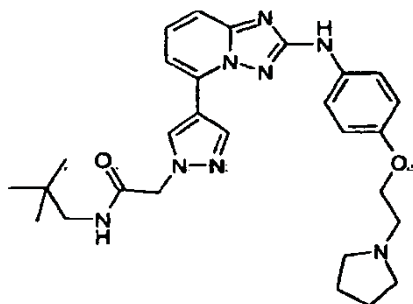
15

Syntese 91

20

N-(2,2-dimetyl-propyl)-2-(4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-acetamid (XX-092)

25



5 En omrørt løsning av (4-{2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-etoksy)-fenylamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}-pyrazol-1-yl)-eddiksyre (0,60 g, 0,128 mmol) i dimetylformamid (1 ml) ble tilsatt EDCI (50 mg, 0,256 mmol), diisopropyletylamin (112 μ l, 0,640 mmol), HOBT (35 mg, 0,256 mmol) og endelig neopentylamin (30 μ l, 0,256 mmol). Blandingen ble omrørt i 18 timer ved romtemperatur, deretter filtrert og konsentrert *in vacuo*. Tittelforbindelsen ble rensert ved preparativ HPLC for å gi det ønskede produktet. LCMS-
10 fremgangsmåte: 2, RT: 2,51 min, MI: 517 [M+1]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) 9,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,63 (s, 4H), 1,69 (s, 4H), 0,83 (m, 9H).

15 De følgende forbindelsene ble syntetisert ved anvendelse av den samme generelle fremgangsmåten.

Kodenr.	Kjennetegn
XX-092	RT: 2,51 min, MI: 517; fremgangsmåte: 2
XX-440	RT: 2,19 min, MI: 448, fremgangsmåte: 2
XX-434	RT: 2,22 min, MI: 489, fremgangsmåte: 2
XX-433	RT: 2,4 min, MI: 537, fremgangsmåte: 2
XX-432	RT: 2,46 min, MI: 523, fremgangsmåte: 2
XX-441	RT: 2,26 min, MI: 489, fremgangsmåte: 2

Biologiske fremgangsmåter

20

AXL (humant katalytisk domene)-enzymaktivitetsassay

Reagenser

5 Kinaseassayreaksjonsbuffer: Denne besto av 20 mM HEPES pH 7,0, 10 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 0,25 M EGTA, 0,01 % Triton X100 (volum/volum) og 0,01 % BSA (vekt/volum). Alle bufferbestanddeler ble kjøpt fra Sigma-Aldrich ved reagenskvalitet eller høyere.

10 Kinase: Rekombinant AXL-isoform 1 (aa473-894 tilsvarende Genbank-aksesjonsnummer NP 068713) ved 2 mg/ml (20,8 μM) ble kjøpt fra Upstate Ltd. (Produktkode 14-512, lotnr. 28164U). Enzymet ble oppbevart ved $-80\text{ }^\circ\text{C}$, og en arbeidsstamløsning ble fremstilt til en konsentrasjon på 30 nM ved fortytning av 20,8 μM stamløsning 1:693 i kald ($4\text{ }^\circ\text{C}$) 1 x reaksjonsbuffer. Sluttenzymkonsentrasjon i assayet var 15 nM.

15 Substrat: Fluoresceinmerket CSK-tid 5FAM-KKKKEEIYFFFG- NH_2 ble skaffet fra Molecular Devices (produktkode R7270) og anvendt ved en arbeidskonsentrasjon på 200 nM ved fortytning av 100 μM -stamløsningen 1:500 i 1 x reaksjonsbuffer i en blanding med enzymet. En negativ kontroll (som mangler enzym) ble fremstilt ved samme konsentrasjoner. Sluttsubstratkonsentrasjon i assayet var 20 100 nM.

25 ATP: Levert av Sigma (produktkode A-7699). En 100 mM ATP-stamløsning ble fremstilt i 20 mM NaOH og anvendt ved en arbeidskonsentrasjon på 375 μM ved fortytning av 100 mM-stamløsningen 1:266,6 i reaksjonsbuffer. Slutt-ATP-konsentrasjon i assayet var 150 μM ; denne konsentrasjonen representerer $K_{\text{M,ATP}}$ for dette enzymet beregnet i dette assayet.

30 IMAP-reagenser: IMAP-screening-ekspresskit ble skaffet fra Molecular Devices (produktkode R8127). Bindingsreagenset ble forsiktig resuspendert før fortytning ved 1:1000 i buffer (bindingsbuffer leveres som en 5X-stamløsning og ble deretter fortynnet med vann før anvendelse – dette assayet anvendte 40 % buffer A og 60 % buffer B) og ble deretter blandet på vortekser før tilsetning i brønner. Bindingsreagenset ble anvendt ved en sluttfortyning på 1:1333.

Fremgangsmåte

35

1 µl prøver av testforbindelser i 10 % DMSO/vann ble tilsatt i "testbrønner" ved tørrspotting ved anvendelse av en Matrix Platemate Plus. 5 µl kinase/substrat i reaksjonsbuffer ble tilsatt i kolonnene 1–22 på en Coming svart, lavtbindende 384-brønners #6754 (90 µl volum) mikroplate for å gi henholdsvis 12 nM og 100 nM reaksjonskonsentrasjon. 5 µl substrat i reaksjonsbuffer ble tilsatt i kolonnene 23 og 24 for å gi 100 nM reaksjonskonsentrasjon. 4 µl ATP i reaksjonsbuffer ble tilsatt i alle brønner for å gi 150 µM reaksjonskonsentrasjon. Reaksjonsblandingen ble deretter inkubert ved romtemperatur i 60 minutter. Inkuberingsperioden ble etterfulgt av tilsetning av 20 µl IMAP-bindingsreagens i bindingsbuffer i alle brønner. IMAP-reaksjonsdetekteringen ble videre inkubert ved romtemperatur over natten. FP på en Tecan Ultra Plate-leser ble registrert som en enkelt avlesning ved Ex485 Em535.

Prosentvis inhibering ble beregnet basert på testprøvens aktivitet minus de gjennomsnittlige verdiene i blindbrønnene i forhold til de gjennomsnittlige verdiene målt i kontrollbrønner minus de gjennomsnittlige verdiene i blindbrønnene.

IC₅₀-verdier ble beregnet fra 10-punkts dosesigmoidale "dose-respons"-kurver ved anvendelse av Xlfit-programvare (IDBS Inc, USA). Data ble tilpasset til en 4-parameters logistisk modell/sigmoidal doserespons definert ved følgende ligning:

$$Fit = A + \frac{(B - A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D\right)}$$

hvor:

- A = tilpasningsminimum (låst til 0);
- B = tilpasningsmaksimum (låst til 100);
- C = tilpasningsmidtpunkt (forhåndstilpasset til 1); og
- D = helling ved lineær porsjon av kurve, bakkehelling (forhåndstilpasset til 0,1).

Verdien for C representerer testforbindelsens IC₅₀.

Cellebasert ELISA-assay for AXL-inhibering

5 Dette cellebaserte ELISA-assayet er en enkel cellebasert fremgangsmåte som anvendes for å overvåke aktivering av proteiner ved fosforylering. Fast Activated Cell-based ELISA (FACE)-kitet fra Active Motif (Active Motif kat.nr.: 48120) ble anvendt i dette tilfellet for å overvåke testforbindelsenes inhibering av Axl-aktivering via den nedstrøms fosforyleringen av Akt (serin 473). I dette systemet dyrkes celler i 96-brønners plater og behandles med testforbindelser, og Axl aktiveres ved introduksjon av Gas6 (Axl-ligand). Inhiberingen av Axl kan vurderes direkte via reduksjon av pS⁴⁷³Akt-nivåer.

Reagenser

10

Active Motif FACE Kit-reagenser (Active Motif kat. nr. 48120(AKT)).

10 % hydrogenperoksid (Sigma H1009).

10 % natriumazid (Sigma 7128).

37 % formaldehyd (Sigma F8775).

15

Axl/Fc-konjugat (R&D Systems 154-AL).

Rekombinant murint Gas6 (R&D Systems 986-GS-025).

Fremgangsmåte

20

Alle celleinkuberingene ble utført i fuktete inkubatorer satt til 5 % CO₂ og 37 °C. All fjerning av medium fra de 96-brønners platene ble utført ved banking av platene på et håndkle, idet dette reduserte tapet av celler i hvert trinn. MDA-MB-231-celler ble dyrket i E4-medium + 10 % FCS i T150-ventilerte kolber (Coming) til 85 % konfluens. Cellene ble høstet og resuspendert ved 2 x 10⁵ celler/ml, og 100 µl celler ble alikvotert i hver brønn på en 96-brønners vevskulturbehandlet plate (Coming). Platen ble inkubert i 24 timer for å gi cellene mulighet til å feste seg.

25

30

Mediet ble erstattet med 100 µl E4, 0,5 % serum supplert med 400 ng/ml Axl/Fc. Cellene ble deretter inkubert over natten. Cellene ble deretter forbehandlet i 30 minutter med testforbindelse ved erstatning av medium med 50 µl testforbindelse i E4, 0,5 % serum. 50 µl Gas6 [200 ngml⁻¹ sluttkonsentrasjon] i E4, 0,5 % serum ble tilsatt i brønner og inkubert i 15 minutter. Mediet ble fjernet, og cellene ble fiksert ved tilsetning av 100 µl nylaget fikseringsbuffer (3,7 % (volum/volum) formaldehyd i PBS) i hver brønn.

35

Prøvene ble deretter inkubert ved romtemperatur i 20 minutter. Platene ble

deretter vasket (3 x 5 minutter) med 200 µl vaskebuffer (0,1 % TrittonX-100 i PBS).

5 *Immunfarging (utført som skissert i FACE-kitprotokollen).* Vaskebufferen ble fjernet og erstattet med 100 µl bråkjølingsbuffer (1 % H₂O₂ og 0,1 % azid i vaskebuffer). Prøvene ble deretter inkubert i 20 minutter ved romtemperatur. Platene ble deretter vasket (2 x 5 minutter) med 200 µl vaskebuffer. Mediet ble fjernet og erstattet med 100 µl antistoffblokkeringsbuffer (som levert i kitet), og platene ble deretter inkubert i 1 time ved romtemperatur. Blokkeringsbufferen
10 ble fjernet, og platene ble vasket (2 x 5 minutter) med 200 µl vaskebuffer. 40 µl fortynnet primær fosfo-Akt (kit) i bråkjølingsbuffer (etter spesifikasjoner for kitfortynning) ble tilsatt i hver brønn, og platene ble inkubert over natten ved 4 °C med risting, samtidig som det ble påsett at platene var tett forseglet. Det primære antistoffet ble fjernet, og platene ble vasket (3 x 5 minutter) med
15 200 µl vaskebuffer. Den siste vasken ble fjernet, og 100 µl fortynnet sekundært antistoff (som levert med kitet) ble tilsatt. Platene ble dekket og inkubert ved romtemperatur i 1 time. I løpet av denne tiden fikk den utviklende løsningen stå ved romtemperatur i mørket. Det sekundære antistoffet ble fjernet, og platene ble vasket (3 x 5 minutter) med 200 µl vaskebuffer og deretter (2 x 5 minutter)
20 med 200 µl PBS. 100 µl utviklende løsning ble tilsatt i hver brønn og overvåket for fargeendring til middels til mørk blå (2 til 20 minutter). 100 µl stoppløsning ble deretter tilsatt, og absorbansen ble avlest ved 450 nm innen 5 minutter før tilsetning.

25 *Krystallfiolett cellefarging.* Etter avlesning av absorbans ved 450 nm ble platene vasket to ganger med 200 µl vaskebuffer og to ganger med 200 µl PBS. Platene ble deretter lufttørket i 5 minutter. 100 µl krystallfiolett farge ble tilsatt i hver brønn, og platene ble inkubert i 30 minutter ved romtemperatur. Platene ble vasket (3 x 5 minutter) med 100 µl PBS. 100 µl 1 % SDS-løsning ble tilsatt i
30 hver brønn, og platene ble inkubert i 1 time ved romtemperatur. Absorbansen ble avlest ved 595 nm. Avlesninger fra OD₄₅₀ ble korrigert for celleantall ved deling av OD₄₅₀ med OD₅₉₅ for samme brønn.

Dataanalyse

35 Prosentvis inhibering ble beregnet basert på testprøvens aktivitet minus de gjennomsnittlige verdiene i blindbrønnene (ingen celler) i forhold til de

gjennomsnittlige verdiene målt i kontrollbrønner minus de gjennomsnittlige verdiene i blindbrønnene.

- 5 EC50-verdier ble beregnet fra en 10-punkts dosesigmoidal "dose-respons"-kurve ved anvendelse av Xlfit-programvare (IDBS Inc., USA). Data ble tilpasset til en parameterlogistisk modell / sigmoidal doserespons:

$$Fit = A + \frac{(B - A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D\right)}$$

hvor:

- 10 A = tilpasningsminimum (låst til 0);
 B = tilpasningsmaksimum (låst til 100);
 C = tilpasningsmidtpunkt (forhåndstilpasset til 1);
 D = helling ved lineær porsjon av kurve, bakkehelling (forhåndstilpasset til 0,1)
- 15 Verdien for C representerer testforbindelsens IC₅₀.

Biologiske data

- 20 Biologisk data ble oppnådd ved anvendelse av AXL (humant katalytisk domene)-enzymaktivitetsassayet beskrevet ovenfor for følgende forbindelser: WW-001 til WW-166, XX-001 til XX-89 og YY-001 til YY-004.

- 25 For AXL (humant katalytisk domene)-enzymaktivitetsassay har de følgende forbindelsene en IC50 på mindre enn 1 µM: XX-001, XX-002, XX-004, XX-005, XX-006, XX-007, XX-011, XX-012, XX-014, XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-019, XX-021, XX-022, XX-023, XX-025, XX-026, XX-027, XX-028, XX-029, XX-030, XX-031, XX-032, XX-033, XX-034, XX-036, XX-037, XX-038, XX-040, XX-041, XX-044, XX-045, XX-046, XX-047, XX-048, XX-049, XX-052, XX-053, XX-054, XX-055, XX-059, XX-060, XX-064, XX-065, XX-066, XX-067; XX-069, XX-070, XX-072, XX-073, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-078, XX-079, 30 XX-080, XX-081, XX-082, XX-083, XX-087, XX-088.

For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har de følgende forbindelsene en IC50 på mer enn 1 μM og mindre enn 10 μM : XX-010, XX-024, XX-035, XX-056, XX-057, XX-061, XX-063, XX-071.

5 For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har alle forbindelsene en IC50 på mindre enn 30 μM .

Biologisk data ble også oppnådd ved anvendelse av AXL (humant katalytisk domene)-enzymaktivitetsassayet beskrevet ovenfor for følgende forbindelser:
10 XX-001 til XX-469.

For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har de følgende forbindelsene en IC50 mindre enn eller lik 0,1 μM : XX-001, XX-005, XX-007, XX-019, XX-021, XX-023, XX-024, XX-032, XX-035, XX-037, XX-038, XX-046, XX-053, XX-054, XX-055, XX-060, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-079, XX-080, XX-081, XX-082, XX-083, XX-090, XX-101, XX-108, XX-110, XX-113, XX-118, XX-127, XX-130, XX-131, XX-132, XX-133, XX-136, XX-139, XX-153, XX-154, XX-162, XX-163, XX-167, XX-211, XX-280, XX-290, XX-304, XX-312, XX-316, XX-318, XX-319, XX-320, XX-326, XX-353, XX-359, XX-360, XX-361, XX-374, XX-375, XX-378, XX-380, XX-381, XX-382, XX-383, XX-388, XX-390, XX-394, XX-396, XX-414, XX-416.

For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har de følgende forbindelsene en IC50 på mer enn 0,1 μM og mindre enn eller lik 1,0 μM : XX-002, XX-006, XX-008, XX-012, XX-014, XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-022, XX-026, XX-027, XX-028, XX-029, XX-030, XX-031, XX-033, XX-034, XX-041, XX-042, XX-045, XX-047, XX-048, XX-049, XX-052, XX-059, XX-064, XX-072, XX-073, XX-078, XX-087, XX-088, XX-091, XX-093, XX-094, XX-095, XX-096, XX-097, XX-099, XX-100, XX-102, XX-103, XX-104, XX-105, XX-106, XX-107, XX-109, XX-111, XX-112, XX-114, XX-115, XX-116, XX-117, XX-119, XX-120, XX-121, XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-128, XX-129, XX-134, XX-135, XX-137, XX-138, XX-140, XX-141, XX-142, XX-143, XX-144, XX-145, XX-146, XX-147, XX-148, XX-149, XX-151, XX-155, XX-157, XX-159, XX-161, XX-164, XX-165, XX-166, XX-168, XX-169, XX-170, XX-171, XX-172, XX-173, XX-174, XX-175, XX-176, XX-177, XX-178, XX-179, XX-180, XX-181, XX-182, XX-184, XX-185, XX-186, XX-187, XX-188, XX-189, XX-190, XX-191, XX-192, XX-193, XX-198, XX-199, XX-201, XX-202, XX-203, XX-205, XX-206, XX-

207, XX-208, XX-209, XX-210, XX-213, XX-215, XX-216, XX-217, XX-218, XX-224, XX-226, XX-231, XX-235, XX-236, XX-237, XX-238, XX-240, XX-241, XX-242, XX-243, XX-244, XX-247, XX-248, XX-249, XX-250, XX-251, XX-252, XX-253, XX-254, XX-255, XX-256, XX-257, XX-259, XX-261, XX-263, XX-264, XX-266, XX-267, XX-268, XX-270, XX-271, XX-273, XX-275, XX-276, XX-278, XX-279, XX-282, XX-283, XX-284, XX-285, XX-286, XX-287, XX-288, XX-289, XX-291, XX-292, XX-295, XX-297, XX-298, XX-299, XX-300, XX-302, XX-305, XX-306, XX-307, XX-314, XX-315, XX-328, XX-329, XX-332, XX-334, XX-335, XX-337, XX-340, XX-341, XX-343, XX-344, XX-345, XX-349, XX-350, XX-351, XX-352, XX-354, XX-355, XX-356, XX-357, XX-358, XX-365, XX-366, XX-367, XX-368, XX-369, XX-377, XX-379, XX-384, XX-385, XX-387, XX-389, XX-391, XX-392, XX-393, XX-395, XX-397, XX-398, XX-399, XX-403, XX-407, XX-408, XX-409, XX-410, XX-411, XX-413, XX-415, XX-417, XX-418, XX-419, XX-420, XX-421, XX-422, XX-423, XX-432, XX-433, XX-438, XX-441, XX-442, XX-443, XX-444, XX-445, XX-446, XX-447, XX-448, XX-449, XX-450, XX-451, XX-452, XX-453, XX-454, XX-456, XX-460, XX-464, XX-466, XX-469.

For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har de følgende forbindelsene en IC50 på mer enn 1,0 μM og mindre enn eller lik 10 μM : XX-004, XX-011, XX-025, XX-036, XX-056, XX-057, XX-061, XX-063, XX-071, XX-089, XX-092, XX-098, XX-150, XX-156, XX-158, XX-160, XX-183, XX-194, XX-195, XX-196, XX-197, XX-200, XX-204, XX-212, XX-219, XX-220, XX-221, XX-222, XX-223, XX-225, XX-227, XX-228, XX-229, XX-230, XX-232, XX-233, XX-239, XX-245, XX-246, XX-258, XX-260, XX-262, XX-265, XX-269, XX-272, XX-274, XX-296, XX-301, XX-308, XX-309, XX-321, XX-322, XX-330, XX-331, XX-333, XX-336, XX-338, XX-339, XX-342, XX-348, XX-386, XX-400, XX-401, XX-402, XX-404, XX-405, XX-412, XX-434, XX-440, XX-455, XX-457, XX-459, XX-461, XX-462, XX-463, XX-465, XX-467, XX-468.

For AXL (humant katalytisk domene)-ensymaktivitetsassay har alle forbindelsene en IC50 på mindre enn 30 μM .

Biologisk data ble også oppnådd ved anvendelse av cellebasert ELISA-assay for AXL-inhibering beskrevet ovenfor for følgende forbindelser: XX-001, XX-012, XX-021, XX-036, XX-037, XX-045, XX-053, XX-054, XX-060, XX-065, XX-066, XX-069, XX-070, XX-074, XX-076, XX-083.

For cellebasert ELISA-assay for AXL-inhibering har alle disse forbindelsene en IC50 på mindre enn 10 µM.

Én forbindelse, forbindelse XX-070, har en IC50-verdi på 1,027 µM.

5

Biologisk data ble også oppnådd ved anvendelse av cellebasert ELISA-assay for AXL-inhibering beskrevet ovenfor for følgende forbindelser: XX-005, XX-007, XX-019, XX-021, XX-022, XX-023, XX-024, XX-032, XX-035, XX-037, XX-038, XX-046, XX-050, XX-053, XX-054, XX-055, XX-060, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-074, XX-076, XX-079, XX-081, XX-082, XX-083, XX-090, XX-094, XX-095, XX-100, XX-101, XX-108, XX-110, XX-113, XX-115, XX-116, XX-117, XX-118, XX-119, XX-120, XX-121, XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-127, XX-131, XX-132, XX-133, XX-135, XX-136, XX-139, XX-143, XX-153, XX-154, XX-155, XX-162, XX-163, XX-167, XX-170, XX-173, XX-186, XX-188, XX-193, XX-201, XX-209, XX-211, XX-226, XX-237, XX-240, XX-255, XX-258, XX-259, XX-260, XX-261, XX-262, XX-274, XX-275, XX-279, XX-280, XX-284, XX-296, XX-303, XX-353, XX-359, XX-360, XX-361.

10

15

20

For cellebasert ELISA-assay for AXL-inhibering har alle disse forbindelsene en IC50 på mindre enn 10 µM.

REFERENCES

25

A number of patents and publications are cited above in order to more fully describe and disclose the invention and the state of the art to which the invention pertains. Full citations for these references are provided below.

Alessi, D.R., et al., 1996, "Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1", EMBO J., Vol. 15, pp. 6541-6551.

30

Bellosta, P., et al., 1995, "The receptor tyrosine kinase ARK mediates cell aggregation by homophilic binding", Mol. Cell Biol., Vol. 15, No. 2, pp. 614-625.

Bellosta, P., et al., 1997, "Signaling through the ARK tyrosine kinase receptor protects from apoptosis in the absence of growth stimulation", Oncogene, Vol. 15, No. 20, pp. 2387-2397.

35

Braunger, J., et al., 1997, "Intracellular signaling of the Ufo/Axl receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site", Oncogene, Vol. 14, No. 22, pp. 2619-2631.

- Fridell, Y.W., et al., 1998, "GAS6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells", *J. Biol. Chem.*, Vol. 273, No. 12, pp. 7123-7126.
- Graham, D.K., et al., 1994, "Cloning and mRNA expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer", *Cell Growth Differ.*, Vol. 5, No. 6, pp. 647-657.
- 5 Green, J., 2006, "Overexpression of the Axl tyrosine kinase receptor in cutaneous SCC-derived cell lines and tumours", *Br. J. Cancer*, Vol. 94, No. 10, pp. 1446-1451.
- Hafizi, S., et al., 2002, "Interaction of Axl receptor tyrosine kinase with C1-TEN, a novel C1 domain-containing protein with homology to tensin", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 299, No. 5, pp. 793-800.
- 10 Hafizi, S., et al., 2006a, "Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases", *Cytokine Growth Factor Rev.*, Vol. 17, No. 4, pp. 295-304.
- Hafizi, S., et al., 2006b, "Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily", *FEBS J.*, Vol. 273, No. 23, pp. 5231-5244.
- 15 Hanada, M., 2004, "Structure, regulation and function of PKB/AKT-a major therapeutic target", *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1697, pp. 3-16.
- Holland, S.J., et al., 2005, "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", *Cancer Res.*, Vol. 65, No. 20, pp. 9294-9303.
- 20 Manfioletti, G., 1993, "The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade", *Mol. Cell Biol.*, Vol. 13, pp. 4976-4985.
- 25 Mark, M.R., et al., 1994, "rse, a novel receptor-type tyrosine kinase with homology to Axl/Ufo, is expressed at high levels in the brain", *J. Biol. Chem.*, Vol. 269, No. 14, pp. 10720-10728.
- Meric, F., et al., 2002, "Expression profile of tyrosine kinases in breast cancer", *Clin. Cancer Res.*, Vol. 8, No. 2, pp. 361-367.
- 30 O'Bryan, J.P. et al., 1991, "axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase", *Mol. Cell Biol.*, Vol. 11, pp. 5016-5031.
- Rescigno, J., et al., 1991, "A putative receptor tyrosine kinase with unique structural topology", *Oncogene*, Vol. 6, No. 10, pp. 1909-1913.

- Sainaghi, P.P., et al., 2005, "Gas6 induces proliferation in prostate carcinoma cell lines expressing the Axl receptor", *J. Cell Physiol.*, Vol. 204, No. 1, pp. 36-44.
- 5 Sawabu, T., et al., 2007, "Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway", *Mol. Carcinog.*, Vol. 46, No. 2. pp. 155-164.
- Shankar, S.L, et al., 2006, "Gas6/Axl signaling activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt1 survival pathway to protect oligodendrocytes from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis", *J. Neurosci.*, Vol. 26, No. 21, pp. 5638-5648.
- 10 Shieh, Y.S., et al., 2005, "Expression of axl in lung adenocarcinoma and correlation with tumor progression", *Neoplasia*, Vol. 7, No. 12, p. 1058-1064.
- Sun, W.S., et al., 2003, "Clinical implications of coexpression of growth arrest-specific gene 6 and receptor tyrosine kinases Axl and Sky in human uterine leiomyoma", *Mol. Hum. Reprod.*, Vol. 9, No. 11, pp. 701-707.
- 15 Vajkoczy, P., et al., 2006, "Dominant-negative inhibition of the Axl receptor tyrosine kinase suppresses brain tumor cell growth and invasion and prolongs survival", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, Vol. 103, No. 15, pp. 5799-5804.
- Abd Elmonem, M. E., et al., 1991, "Synthesis of 8,11-dihydro-10-methyl-8,11-diphenylpyrazolo[4',3':5,6]pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine and some derivatives", *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, Vol. 56, No. 9, pp. 1977-1982.
- 20 Abdel-Monem, W. R., et al., 2004, "Synthesis and biological evaluation of some new fused heterobicyclic derivatives containing 1,2,4-triazolo/1,2,4-triazinopyridinone moieties". *Egypt. Chemical Papers*, Vol. 58, No. 4, pp. 276-285.
- 25 Adenot, M., et al., 1997, "Interest of cluster significance analysis in structure-affinity relationships for non-xanthine heterocyclic antagonists of adenosine". *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 32, No. 6, pp. 493-504.
- Ahmed, E., et al., 2006, "Heterocyclization of Orthoaminoester and Orthoamino-nitrile-thieno[2,3-c]pyridine: The Facile Synthesis of Fused Pyridothienopyrimidines", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2006, Vol. 181, No. 3, pp. 497-510.
- 30 Aranyi, P., et al., 2005, "Preparation of pyrrolidinecarbonitrile compounds and analogs for DPP-IV enzyme inhibition, international patent application publication number WO 2005/021536.
- 35

- Bakhite, E. A.-G., 2000, "Benzoquinolines II. Synthesis of some new benzo[h]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-b]quinoline derivatives and related fused hexacydic system". Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol. 159, pp. 171-194.
- 5 Baqsyouni, W. M., et al., 1997, "Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Part 3. Synthesis of some novel 4-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and their related triazolo derivatives", J. Chem. Research. Synopses, No. 12, pp. 452-453.
- Baraldi, P. G., et al., 2004, "Synthesis of new pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines and related heterocycles", Tetrahedron, Vol. 60, No. 23, pp. 5093-10 5104.
- Bru-Magniez, N., et al., 1993, "Preparation of triazolopyrimidines as angiotensin II antagonists", European patent publication number EP 521768.
- Bru-Magniez, N., et al., 1994, "Triazolopyrimidine derivatives which are angiotensin II receptor antagonists". US Patent No 5,358,950.
- 15 Butler, D., et al., 2006, "Preparation of triazolopyridine derivatives as antibacterial agents", international patent application publication number WO 2006/038116.
- Chuiguk, V.A., et al., 1982, "Mesoionic heterocycles based on 2-amino-1,2,4-triazolo[1.5-a]pyridine", Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition), Vol. 20 48, No. 6, pp. 647-649.
- EI-Sayed, A. M., et al., 1998, "Synthesis of some new heterocycles derived from (arylmethylene)malononitriles", Synthetic Communications, Vol. 28, No. 18, pp. 3331-3343.
- Fratev, F., et al., 2005, "CoMFA study of non-peptide angiotensin II receptor 25 (AT1) antagonist", Oxidation Communications, Vol. 28, No. 1, pp. 230-236.
- Fujimoto, Y., et al., 1965, "Pyrimidine and purine bases. II. Synthesis of adenine from malonic ester. 2". Yakuogku Zasshi, Vol. 85, No. 4, pp. 367-370.
- Hafidh, A., et al., 1996, "Reaction of hydrazine and its derivatives on γ -ketonitriles. Synthesis of diamino and triazolodihydropyridines", Journal de la 30 Societe Chimique de Tunisie, Vol. 3, No. 11, pp. 771-780.
- Hafidh, A., et al., 2002, "Synthesis of novel heterocyclic polynuclear compounds: pyranopyrimidines and pyranopyrimidotriazoles", Journal de la Societe Algerienne de Chimie, Vol. 12, No. 1, pp. 89-97.

- Haniu, T., et al., 1998, "Silver halide photographic photosensitive material with improved pressure resistance", Japanese patent publication number JP 10-148903.
- 5 Hassan, K. M., et al., 1989, "Synthesis of tricyclic compounds with pyridinethione rings". Assiut. Egypt. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, Vol. 45, No. 3-4, pp. 261-267.
- Hozien, Z. A., et al., 1997, "Synthesis of some biologically active agents derived from thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives", Pharmazie, Vol. 52, No. 10, pp. 753-758.
- 10 Huber Trottmann, G., et al., 2001, "Preparation of 5-amino-substituted triazolopyridines for treating diseases related to the adenosine A2A receptor", international patent application publication number WO 2001/017999.
- Hussein, A. H. M., 1999, "Pyridines as building blocks in heterocyclic synthesis. An expeditious synthesis of triazolopyridines, tetrazolopyridines, pyridotriazines, 15 thienopyridines and isoquinolines", Assiut, Egypt. Afinidad, Vol. 56, No 484, pp. 377-382.
- Issac, Y. A., 2003, "Synthesis of annulated and substituted pyrido[2,3-d]pyrimidines as antimicrobial agents", Pigment & Resin Technology, Vol. 32, No. 6, pp. 371-381.
- 20 Issac, Y. A., et al., 2003, "A convenient synthesis of new penta-aza-cyclopentanaphthalene and penta-aza-phenanthrene derivatives, Zeitschrift fuer Naturforschung. B: Chemical Sciences, Vol. 58, No. 12, pp. 1227-1233.
- Issac, Y. A., et al., 2003, "Some reactions with 2-(2-carboxyethenyl)-4-hydrazinoquinazoline: synthesis of annulated and substituted quinazolines". 25 Egyptian Journal of Chemistry, Vol. 45, No. 5, pp. 947-961.
- Jacob, R. M., et al., 1961, "Piperazine derivative", French patent publication number FR 19600804.
- Johnson, T. C., et al., 1999, "Preparation of N-([1,2,4]triazoloaziny) benzenesulfonamide and pyridinesulfonamide compounds as herbicide", US 30 Patent No 5,858,924
- Kaneko, Y., et al., 1992, "Silver halide photographic material", Japanese patent publication number JP 04-204441.
- Kurup, A., 2001, "Comparative QSAR: Angiotensin II Antagonists", Chemical Reviews, Vol 101, No. 9, pp. 2727-2750.

Medwid, J.B., et al., 1990, "Preparation of triazolo[1,5-c]pyrimidines as potential antiasthma agents", J. Med. Chem., Vol. 33, No. 4, pp. 1230-1241.

Miller et al., 1962, "Mono-Acyl Derivatives of s-Triazolo[2,3-c] Pyrimidines", United States Patent No 3,046,276 granted 24 July 1962.

5 Miller et al., 1962, "Mono-Acyl Derivatives of s-Triazolo[2,3-c] Pyrimidines", United States Patent No 3,053,844 granted 11 September 1962.

Miller, G. W., et al., 1961. "Heterocyclic compounds", United Kingdom patent publication number GB 873223.

10 Miller, G. W., et al., 1962, "s-Triazolo [2,3-c]pyrimidine derivatives". United Kingdom patent publication number GB 897870.

Miller, G. W., et al., 1963, "s-Triazolopyrimidines. I. Synthesis as potential therapeutic agents". J. Chem. Soc., pp. 5642-5659.

Miller, G. W., et al., 1965, "s-Triazolopyrimidines. II. Synthesis of potential therapeutic agents", J. Chem. Soc., pp. 3357-3368.

15 Mitsuya, M., et al., 2004, "Preparation of pyridinecarboxamide derivatives having glucokinase activating effect for the treatment of diabetes", international patent application publication number WO 2004/081001.

20 Molina, P., et al., 1983, "Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-triazolo(3,2-a)pyridine derivatives". Tetrahedron Lett., Vol. 24, No. 33, pp. 3523-3526.

Molina, P., et al., 1984, "Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-triazolo[3,2-a]pyridine derivatives", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, Vol. 8, pp. 1891-1897.

25 Molina, P., et al., 1986, "Heterocyclization reactions with carbodiimides: synthesis of fused 1,2,4-triazoles", Heterocycles, Vol. 24, No. 12, pp. 3363-3368.

Molina, P., et al., 1986, "Heterocyclization reactions with carbodiimides: synthesis of fused 1,2,4-triazoles", Heterocycles, Vol. 24, No. 12, pp. 3363-3368.

30 Nettekoven et al., 2003, "8-Methoxy-(1,2,4)Triazolo(1,5-A)Pyridine Derivatives and Their Use as Adenosine Receptor Ligands", international patent application publication number WO 03/010167 A1, published 06 February 2003.

Nettekoven et al., 2004, "Adenosine Receptor Ligands", United States Patent No. 6,693,116 granted 17 February 2004.

Nettekoven, M., et al., 2003, "Preparation of 5-methoxy-8-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridines as adenosine receptor antagonists", international patent application publication number WO 2003/031445.

5 Nettekoven, M., et al., 2003, "Preparation of aromatic and heteroaromatic substituted 1,2,4-triazolopyridine derivatives as selective A2a adenosine receptor antagonists". US Patent No 6,514,989.

10 Nettekoven, M., et al., 2003, "Synthetic access to 2-amido-5-aryl-8-methoxytriazolopyridine and 2-amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine derivatives as potential inhibitors of the adenosine receptor subtypes", Synthesis, No. 11, pp. 1649-1652.

Nicolai, E., et al., 1994, "Synthesis and SAR Studies of Novel Triazolopyrimidine Derivatives as Potent, Orally Active Angiotensin II Receptor Antagonists", J. Med. Chem., Vol. 37, No. 15, pp. 2371-2386.

15 Paul et al., 1985, "5-Substituted(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine-2-amines", European patent application publication number EP 0 132 851 published 13 February 1985.

Paul, R., et al., 1985, "5-Substituted-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amines", German patent publication number DE 3427823.

20 Rangnekar, D. W., et al., 1987, "Synthesis of 7H-benzo[de]-s-triazolo[5,1-a]isoquinolin-7-one derivatives and study of their fluorescent properties", Dyes and Pigments, Vol. 8, No. 4, pp. 291-299.

Ried, W., et al., 1968, "Reactions with aminoguanidine. I. s-Triazolo[1,5-c]quinazoline derivatives", Chem. Ber., Vol. 101, No. 6, pp. 2106-2116.

25 Said, M., et al., 2004, "Synthesis and biological evaluation of new thiazolopyrimidines", Egypt. Archives of Pharmacal Research, Vol. 27, No. 5, pp. 471-477.

Tachdjian, C., et al., 2006, "Molecules comprising linked organic moieties as flavor modifiers for comestible compositions", international patent application publication number WO 2006/084184.

30 Takahashi, M. et al., 2003, "Fused triazole compounds useful for colorants, their microparticle dispersions and ink jet inks containing them and printing method using them", Japanese patent publication number JP 2003-213152.

Westman, J., et al., 2005, "Preparation of triazoloquinazoline compounds binding to purine receptor for the treatment of CNS disorders, inflammation", international patent application publication number WO 2005/018532.

5 Wilson et al., 2008, "Triazole Derivatives as Kinase Inhibitors," European patent application publication number EP 1 894 931 A1, published 05 March 2008.

Wilson et al., 2008, "Triazole Derivatives as Kinase Inhibitors", international patent application publication number WO 2008/025821, published 06 March 2008.

10 Xie, L., et al., 2005, "Preparation of imidazo-pyrimidines and triazolo-pyrimidines as benzodiazepine receptor ligands for the treatment of central nervous system diseases", international patent application publication number WO 2005/012306.

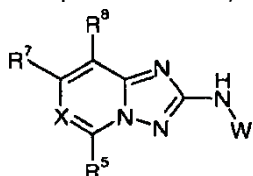
Xu, Y., et al., 2006, "Preparation of pyrazolylmethyl heteroaryl derivatives as modulators of GABAA receptors for treating CNS disorders", international patent application publication number WO 2006/052546.

15 Yamazaki, C., et al., 1994, "Cyclization of isothiosemicarbazones. Part 10. A novel route to 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, Vol. 7, pp. 825-828.

20

Patentkrav

- 5 **1.** Forbindelse valgt fra forbindelser med den følgende formelen og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



hvori:

-X= uavhengig er $-CR^6=$;

-R⁵ uavhengig er $-R^{5A}$;

10 -R⁶ uavhengig er $-R^{6A}$;

-R⁷ uavhengig er $-R^{7A}$;

-R⁸ uavhengig er $-R^{8A}$;

-W uavhengig er $-W^A$; og

-W^A uavhengig er $-R^{WA1}$;

15 hvori:

-R^{5A} uavhengig er $-Q^{5A}$;

-Q^{5A} uavhengig er $-R^{2A7}$ eller $-R^{2A8}$;

-R^{6A} uavhengig er -H;

-R^{7A} uavhengig er -H;

20 -R^{8A} uavhengig er -H;

-R^{WA1} uavhengig er $-R^{1A7}$ eller $-R^{1A8}$;

hvori:

-R^{1A7} uavhengig er fenyl; og

-R^{1A8} uavhengig er furanyl, tienyl, pyridyl eller pyrimidinyl;

25 hvori:

-R^{1A7} og -R^{1A8} eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{1B1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{1B2}$;

hvor:

each $-R^{1B1}$ is independently:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

5 hver $-R^{1B2}$ uafhængig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

$-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,

10 $-SH$, $-SR^{1C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

15 $-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1C1}$,

$-C(=O)R^{1C1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C1}_2$, $-C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHC(=O)R^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)R^{1C1}$,

20 $-NHC(=O)OR^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)OR^{1C1}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{1C1}$, $-OC(=O)NR^{1C1}_2$, $-OC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{1C1}$,

$-NHC(=O)NR^{1C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NR^{1C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1}$,

25 $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHS(=O)_2R^{1C1}$, $-NR^{1C1}S(=O)_2R^{1C1}$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{1C1}$, $-S(=O)_2NR^{1C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-S(=O)R^{1C1}$, $-S(=O)_2R^{1C1}$, $-OS(=O)_2R^{1C1}$, eller $-S(=O)_2OR^{1C1}$;

hvor:

- hver $-L^{1C}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;
- hver $-NR^{1C2}R^{1C3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, -F og - CF_3 ;
- 5 hver $-R^{1C1}$ uavhengig er:
- $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}R^{1D8}$;
- hver $-R^{1D1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;
- 10 hver $-R^{1D2}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;
- hver $-R^{1D3}$ uavhengig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;
- hver $-R^{1D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;
- hver $-R^{1D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;
- hver $-R^{1D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklyl;
- 15 hver $-R^{1D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;
- hver $-R^{1D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;
- hver $-L^{1D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;
- hvari:
- hver $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ og $-R^{1D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenter $-R^{1E1}$ og/eller én eller flere substituenter $-R^{1E2}$;
- 20 hver $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ og $-L^{1D}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituenter $-R^{1E2}$, og
- hvari:
- hver $-R^{1E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;
- 25 hver $-R^{1E2}$ uavhengig er:
- F, -Cl, -Br, -I,
- CF_3 , - OCF_3 ,
- OH, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,
- OR^{1F1} , $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,
- 30 -SH, $-SR^{1F1}$,

- CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},
 -L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},
- 5 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{1F1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂, eller -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3};
 hvori:
 hver -R^{1F1} uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₄alkyl, fenyl eller benzyl;
 hver -L^{1F}- uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen; og
- 10 hver -NR^{1F2}R^{1F3} uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;
 hvori:
 -R^{2A7} uavhengig er fenyl eller naftyl; og
- 15 -R^{2A8} uavhengig er furanyl, tienyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,3]dioksolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksinyll, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepinyll eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyl;
 hvori:
 -R^{2A7} og -R^{2A8} eventuelt er substituert med én eller flere substituentter -R^{2B1}
- 20 og/eller én eller flere substituentter -R^{2B2};
 hvori:
 hver -R^{2B1} uavhengig er:
 -R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7}, eller -L^{2D}-R^{2D8};
- 25 hver -R^{2B2} uavhengig er:
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
- 30 -SH, -SR^{2C1},

- CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 5 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 10 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 15 -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1}, eller -S(=O)₂OR^{2C1};
 hvori:
 20 hver -L^{2C}- uafhængig er mettet alifatisk C₁₋₅alkylen;
 hver -NR^{2C2}R^{2C3} uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;
 25 hver -R^{2C1} uafhængig er:
 -R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},
 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7}, eller -L^{2D}-R^{2D8};
 hver -R^{2D1} uafhængig er mettet alifatisk C₁₋₆alkyl;
 hver -R^{2D2} uafhængig er alifatisk C₂₋₆alkenyl;
 30 hver -R^{2D3} uafhængig er alifatisk C₂₋₆alkynyl;

hver $-R^{2D4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;

hver $-R^{2D5}$ uavhengig er C_{3-6} sykloalkenyl;

hver $-R^{2D6}$ uavhengig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosyklyl;

hver $-R^{2D7}$ uavhengig er C_{6-10} karboaryl;

5 hver $-R^{2D8}$ uavhengig er C_{5-10} heteroaryl;

hver $-L^{2D}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

hvor:

hver $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$ og $-R^{2D8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{2E1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{2E2}$,

10 hver $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$ og $-L^{2D}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{2E2}$, og

hvor:

hver $-R^{2E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{2E2}$ uavhengig er:

15 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{2F}-OH$, $-O-L^{2F}-OH$,

$-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,

$-SH$, $-SR^{2F1}$,

20 $-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2F1}$,

25 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$,

hvor:

hver $-R^{2F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-L^{2F}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.

5

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori $-R^{WA1}$ uavhengig er $-R^{1A7}$.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori $-R^{WA1}$ uavhengig er $-R^{1A8}$.

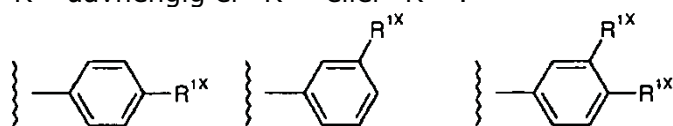
10

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori $-Q^{5A}$ uavhengig er $-R^{2A7}$.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori $-Q^{5A}$ uavhengig er R^{2A8} .

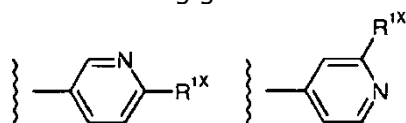
15

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori $-R^{1A7}$, hvis den er til stede, uavhengig er valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1X}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



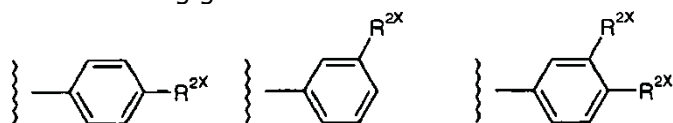
20

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori $-R^{1A8}$, hvis den er til stede, uavhengig er valgt fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{1KS}$ uavhengig er $-R^{1B1}$ eller $-R^{1B2}$:



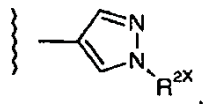
25

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig valgt er fra grupper med de følgende formlene, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



30

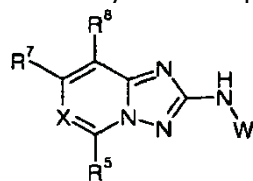
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig er valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{2KS}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



5

10. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig er 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl og eventuelt er substituert.

11. Forbindelse valgt fra forbindelser med den følgende formelen og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



15

hvori:

$-X=$ uavhengig er $-CR^6=$;

$-R^5$ uavhengig er $-R^{5A}$;

$-R^6$ uavhengig er $-R^{6A}$;

$-R^7$ uavhengig er $-R^{7A}$;

20

$-R^8$ uavhengig er $-R^{8A}$;

$-W$ uavhengig er $-W^A$; og

$-W^A$ uavhengig er $-C(=O)R^{WA2}$;

hvori:

$-R^{5A}$ uavhengig er $-Q^{5A}$;

25

$-Q^{5A}$ uavhengig er $-R^{2A7}$, $-R^{2A8}$ eller $-NH^{2C1}$;

$-R^{6A}$ uavhengig er $-H$;

$-R^{7A}$ uavhengig er $-H$;

$-R^{8A}$ uavhengig er $-H$;

$-R^{WA2}$ uavhengig er $-R^{1A1}$, $-R^{1A4}$ eller $-L^{1A}-R^{1A4}$;

hvari:

$-R^{1A1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;

hver $-R^{1A4}$ uavhengig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;

$-L^{1A}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

5

hvari:

hver $-R^{1A4}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{1B1}$ og/eller én eller flere substituenten $-R^{1B2}$; og

hver $-R^{1A1}$ og $-L^{1A}$ - eventuelt er substituert med én eller flere substituenten $-R^{1B2}$;

hvari:

10

hver $-R^{1B1}$ uavhengig er:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,

$-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1B2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

15

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

$-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,

$-SH$, $-SR^{1C1}$,

$-CN$,

20

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1C1}$,

25

$-C(=O)R^{1C1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C1}_2$, $-C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

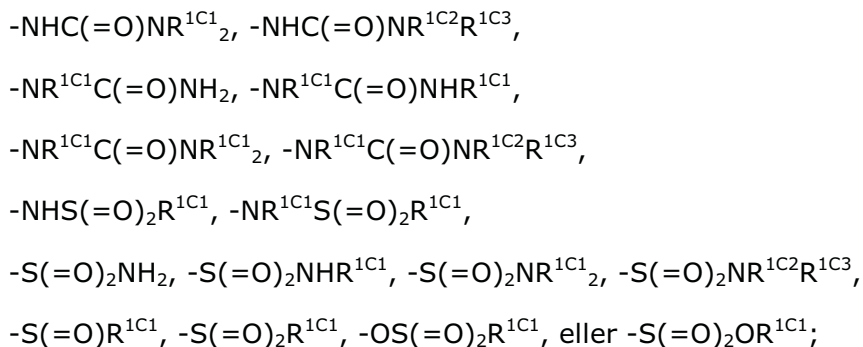
$-NHC(=O)R^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)R^{1C1}$,

$-NHC(=O)OR^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)OR^{1C1}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{1C1}$, $-OC(=O)NR^{1C1}_2$, $-OC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

30

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{1C1}$,



hvor:

hver $-L^{1C}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;

10 hver $-NR^{1C2}R^{1C3}$ uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;

hver $-R^{1C1}$ uafhængig er:

15 $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1D1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-6} alkyl;

hver $-R^{1D2}$ uafhængig er alifatisk C_{2-6} alkenyl;

hver $-R^{1D3}$ uafhængig er alifatisk C_{2-6} alkynyl;

hver $-R^{1D4}$ uafhængig er mettet C_{3-6} sykloalkyl;

20 hver $-R^{1D5}$ uafhængig er C_{3-6} sykloalkenyl;

hver $-R^{1D6}$ uafhængig er ikke-aromatisk C_{3-8} heterosykl;

hver $-R^{1D7}$ uafhængig er C_{6-10} karboaryl;

hver $-R^{1D8}$ uafhængig er C_{5-10} heteroaryl;

hver $-L^{1D}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen;

25 hvor:

hver $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ og $-R^{1D8}$ eventuelt er substitueret med én eller flere substituer $-R^{1E1}$ og/eller én eller flere substituer $-R^{1E2}$,

hver $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ og $-L^{1D}$ - eventuelt er substitueret med én eller flere substituer $-R^{1E2}$, og

30 hvor:

hver $-R^{1E1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-R^{1E2}$ uavhengig er:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

5 $-OH$, $-L^{1F}-OH$, $-O-L^{1F}-OH$,

$-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

$-SH$, $-SR^{1F1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

10 $-NH_2$, $-NHR^{1F1}$, $-NR^{1F1}_2$, $-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-L^{1F}-NH_2$, $-L^{1F}-NHR^{1F1}$, $-L^{1F}-NR^{1F1}_2$, $-L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1F1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1F1}$, $-C(=O)NR^{1F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}$;

hvor:

15 hver $-R^{1F1}$ uavhengig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;

hver $-L^{1F}$ - uavhengig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og

hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uavhengig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$;

20 hvori:

$-R^{2A7}$ uavhengig er fenyl eller naftyl; og

$-R^{2A8}$ uavhengig er furanyl, tienyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,3]dioksolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksinyll, 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]dioksepinyll eller 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazinyl;

25 hvori:

$-R^{2A7}$ og $-R^{2A8}$ eventuelt er substituert med én eller flere substituentter $-R^{2B1}$ og/eller én eller flere substituentter $-R^{2B2}$;

hvor:

hver $-R^{2B1}$ uavhengig er:

30 $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,

$-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$, eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;

each $-R^{2B2}$ is independently:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

5 $-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,

$-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

$-SH$, $-SR^{2C1}$,

$-CN$,

$-NO_2$,

10 $-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2C1}$,

$-C(=O)R^{2C1}$,

15 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}_2$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}$,

$-NHC(=O)OR^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{2C1}$, $-OC(=O)NR^{2C1}_2$, $-OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,

20 $-NHC(=O)NR^{2C1}_2$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NR^{2C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,

$-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,

$-NHS(=O)_2R^{2C1}$, $-NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1}$,

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C1}_2$, $-S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3}$,

25 $-S(=O)R^{2C1}$, $-S(=O)_2R^{2C1}$, $-OS(=O)_2R^{2C1}$, eller $-S(=O)_2OR^{2C1}$;

hvari:

hver $-L^{2C}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen;

hver $-NR^{2C2}R^{2C3}$ uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er

substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;

hver -R^{2C1} uavhengig er:

-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8},

5 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7}, eller -L^{2D}-R^{2D8};

hver -R^{2D1} uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₆alkyl;

hver -R^{2D2} uavhengig er alifatisk C₂₋₆alkenyl;

hver -R^{2D3} uavhengig er alifatisk C₂₋₆alkynyl;

hver -R^{2D4} uavhengig er mettet C₃₋₆sykloalkyl;

10 hver -R^{2D5} uavhengig er C₃₋₆sykloalkenyl;

hver -R^{2D6} uavhengig er ikke-aromatisk C₃₋₈heterosyklil;

hver -R^{2D7} uavhengig er C₆₋₁₀karboaryl;

hver -R^{2D8} uavhengig er C₅₋₁₀heteroaryl;

hver -L^{2D}- uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₃alkylen;

15 hvori:

hver -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7} og -R^{2D8} eventuelt er substituert med én eller flere substituentter -R^{2E1} og/eller én eller flere substituentter -R^{2E2},

hver -R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3} og -L^{2D}- eventuelt er substituert med én eller flere substituentter -R^{2E2}, og

20 hvori:

hver -R^{2E1} uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₄alkyl, fenyl eller benzyl;

hver -R^{2E2} uavhengig er:

-F, -Cl, -Br, -I,

-CF₃, -OCF₃,

25 -OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,

-OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},

-SH, -SR^{2F1},

-CN,

-NO₂,

30 -NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2F1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$;

hvor:

- 5 hver $-R^{2F1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl, fenyl eller benzyl;
 hver $-L^{2F}$ - uafhængig er mettet alifatisk C_{1-5} alkylen; og
 hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uafhængig er azetidino, pyrrolidino, imidazolidino, pyrazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino eller diazepino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, $-F$ og $-CF_3$.
- 10 med forbehold om at forbindelsen ikke er en forbindelse valgt fra de følgende forbindelsene:
- Syklopropankarboksylsyre (5-fenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-001) (WW-001);
- 15 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-acetylamino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-002) (WW-002);
- Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid (PP-003) (WW-003);
- Syklopropankarboksylsyre [5-(3-klor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-004) (WW-004);
- 20 Syklopropankarboksylsyre [5-(4-metoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-005) (WW-005);
- Syklopropankarboksylsyre [5-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-006) (WW-006);
- 25 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-fluor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-007) (WW-007);
- Syklopropankarboksylsyre [5-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-008) (WW-008);
- 4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(2-dimetylamino-etyl)-benzamid (PP-009) (WW-009);
- 30 Syklopropankarboksylsyre [5-(2,4-dimetoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-010) (WW-010);

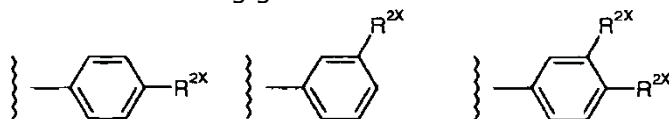
- Syklopropankarboksylsyre [5-(3-metansulfonylamino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-011) (WW-011);
- Syklopropankarboksylsyre [5-(2-dimetylamino-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-012);
- 5 Syklopropankarboksylsyre [5-(3-klor-4-fluor-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-013);
- Syklopropankarboksylsyre [5-(3-trifluormetoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-014);
- 10 Syklopropankarboksylsyre [5-((E)-styryl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (PP-015);
- Syklopropankarboksylsyre (5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-016);
- 3-sykloheksyl-N-[5-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-propionamid (PP-017);
- 15 Sykloheksankarboksylsyre (5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-018);
- 3-metoksy-N-(5-tiofen-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-propionamid (PP-021);
- 20 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(2-hydroksy-etyl)-benzamid (PP-022); og
- Syklopropankarboksylsyre (5-furan-3-yl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (PP-023).
- 25 **12.** Forbindelse ifølge krav 11, hvori $-R^{WA2}$ uavhengig er $-R^{1A1}$.
- 13.** Forbindelse ifølge krav 11, hvori $-R^{WA2}$ uavhengig er $-R^{1A4}$.
- 14.** Forbindelse ifølge krav 11, hvori $-R^{WA2}$ uavhengig er $-L^{1A}-R^{1A4}$.
- 30 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori $-Q^{5A}$ uavhengig er $-R^{2A7}$.

16. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori $-Q^{5A}$ uavhengig er $-R^{2A8}$.

5 **17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori $-Q^{5A}$ uavhengig er $-NH^{2C1}$.

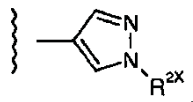
18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 17, hvori hver $-R^{1A4}$, hvis den er til stede, uavhengig er mettet C_3 sykloalkyl.

10 **19.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 18, hvori $-R^{2A7}$, hvis den er til stede, uavhengig er valgt fra grupper av de følgende formlene, hvori hver $-R^{2X}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



15

20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 19, hvori $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig er valgt fra grupper med den følgende formelen, hvori hver $-R^{2X}$ uavhengig er $-R^{2B1}$ eller $-R^{2B2}$:



20

21. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 19, hvori $-R^{2A8}$, hvis den er til stede, uavhengig er 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yl og eventuelt er substituert.

25

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 21, hvori:

hver $-R^{1B1}$ uavhengig er:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$, $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$, eller $-L^{1D}-R^{1D8}$;

hver $-R^{1B2}$ uavhengig er:

30

$-F$, $-Cl$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

- OR^{1C1}, -L^{1C}-OR^{1C1}, -O-L^{1C}-OR^{1C1},
 -SR^{1C1},
 -CN,
 -NO₂,
- 5 -NH₂, -NHR^{1C1}, -NR^{1C1}₂, -NR^{1C2}R^{1C3},
 -L^{1C}-NH₂, -L^{1C}-NHR^{1C1}, -L^{1C}-NR^{1C1}₂, -L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
 -O-L^{1C}-NH₂, -O-L^{1C}-NHR^{1C1}, -O-L^{1C}-NR^{1C1}₂, -O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3},
 -C(=O)R^{1C1},
 -C(=O)NHR^{1C1}, -C(=O)NR^{1C1}₂, -C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
- 10 -NHC(=O)R^{1C1}, -NR^{1C1}C(=O)R^{1C1},
 -NHC(=O)NHR^{1C1},
 -NHC(=O)NR^{1C1}₂, -NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
 -NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1},
 -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3},
- 15 -NHS(=O)₂R^{1C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{1C1},
 -S(=O)₂NHR^{1C1}, -S(=O)₂NR^{1C1}₂, -S(=O)₂NR^{1C2}R^{1C3},
 -S(=O)R^{1C1}, eller -S(=O)₂R^{1C1};
 hver -L^{1C} er mettet alifatisk C₁₋₃alkylen;
 hver -NR^{1C2}R^{1C3} uavhengig er pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino
 20 og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk
 C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;
 hver -R^{1C1} uavhengig er: -R^{1D1}, -R^{1D7}, -R^{1D8}, -L^{1D}-R^{1D7} eller -L^{1D}-R^{1D8};
 hver -L^{1D}-, hvis den er til stede, uavhengig er -CH₂-;
 hver -R^{1D1}, hvis den er til stede, uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₃alkyl;
- 25 hver -R^{1D4}, hvis den er til stede, uavhengig er mettet C₅₋₆sykloalkyl;
 hver -R^{1D6}, hvis den er til stede, uavhengig er pyrrolidinyl, piperidinyl,
 piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranyl eller tetrahydropyranyl og eventuelt er
 substituert;
 hver -R^{1D7}, hvis den er til stede, uavhengig er fenyl eller naftyl og eventuelt er
 30 substituert;

hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uafhængig er furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og eventuelt er substitueret; eller

5 hver $-R^{1D8}$, hvis den er til stede, uafhængig er benzofuranyl, benzotienyl, benzopyrrolyl, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzopyridyl, benzopyrimidinyl eller benzopyridazinyl og eventuelt er substitueret;

hver $-R^{1E1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

hver $-R^{1E2}$ uafhængig er:

10 -F, -Cl,

-CF₃, -OCF₃,

-CN,

-OH, $-L^{1F}$ -OH, $-O-L^{1F}$ -OH,

$-OR^{1F1}$, $-L^{1F}-OR^{1F1}$, $-O-L^{1F}-OR^{1F1}$,

15 $-NH_2$, $-NHR^{1F1}$, $-NR^{1F1}_2$, $-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-L^{1F}-NH_2$, $-L^{1F}-NHR^{1F1}$, $-L^{1F}-NR^{1F1}_2$, $-L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3}$,

$-C(=O)NHR^{1F1}$, $-C(=O)NR^{1F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{1F2}R^{1F3}$;

hver $-R^{1F1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

hver $-L^{1F}$ er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen; og

20 hver $-NR^{1F2}R^{1F3}$ uafhængig er pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, -F og -CF₃.

23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 22, hvori:

25 hver $-R^{2B1}$ uafhængig er:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$, $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$ eller $-L^{2D}-R^{2D8}$;

hver $-R^{2B2}$ uafhængig er:

-F, -Cl,

-CF₃, -OCF₃,

30 -OH, $-L^{2C}$ -OH, $-O-L^{2C}$ -OH,

$-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,

- SR^{2C1},
- CN,
- NO₂,
- NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
- 5 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
- O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
- C(=O)R^{2C1},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
- 10 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
- NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
- NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
- NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
- 15 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
- S(=O)R^{2C1}, eller -S(=O)₂R^{2C1};
- hver -L^{2C} er mettet alifatisk C₁₋₃alkylen;
- hver -NR^{2C2}R^{2C3} uavhengig er pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og eventuelt er substituert med én eller flere grupper valgt fra mettet alifatisk
- 20 C₁₋₃alkyl, -F og -CF₃;
- hver -R^{2C1} uavhengig er: -R^{2D1}, -R^{2D7}, -R^{2D8}, -L^{2D}-R^{2D7} eller -L^{2D}-R^{2D8};
- hver -L^{2D}-, hvis den er til stede, uavhengig er -CH₂-;
- hver -R^{2D1}, hvis den er til stede, uavhengig er mettet alifatisk C₁₋₃alkyl;
- hver -R^{2D4}, hvis den er til stede, uavhengig er mettet C₅₋₆sykloalkyl;
- 25 hver -R^{2D6}, hvis den er til stede, uavhengig er pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tetrahydrofuranyl eller tetrahydropyranyl og er eventuelt substituert;
- hver -R^{2D7}, hvis den er til stede, uavhengig er fenyl eller naftyl og eventuelt er substituert;

hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uafhængig er furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl eller pyridazinyl og eventuelt er substitueret; eller

5 hver $-R^{2D8}$, hvis den er til stede, uafhængig er benzofuranyl, benzotienyl, benzopyrrolyl, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, benzoisoksazolyl, benzotiazolyl, benzoisotiazolyl, benzopyridyl, benzopyrimidinyl eller benzopyridazinyl og eventuelt er substitueret;

hver $-R^{2E1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

hver $-R^{2E2}$ uafhængig er:

10 -F, -Cl,

-CF₃, -OCF₃,

-OH, $-L^{2F}$ -OH, $-O-L^{2F}$ -OH,

$-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,

-CN,

15 $-NH_2$, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,

$-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,

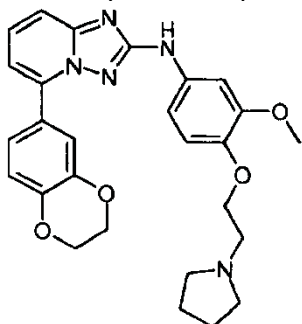
$-C(=O)NHR^{2F1}$, $-C(=O)NR^{2F1}_2$, eller $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}$;

hver $-R^{2F1}$ uafhængig er mettet alifatisk C_{1-4} alkyl;

hver $-L^{2F}$ er mettet alifatisk C_{1-3} alkylen; og

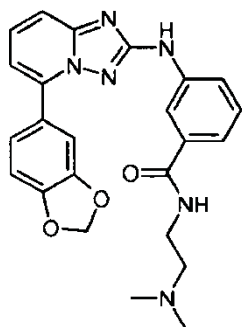
20 hver $-NR^{2F2}R^{2F3}$ uafhængig er pyrrolidino, piperidino, piperazino eller morfolino og eventuelt er substitueret med én eller flere grupper valgt fra C_{1-3} alkyl, -F og -CF₃.

25 **24.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra de følgende forbindelsene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:

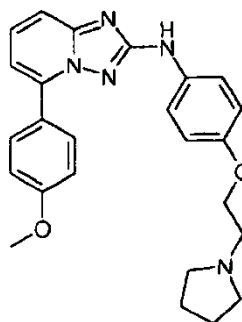


XX-001

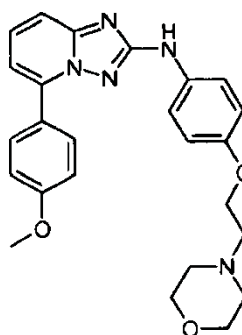
314



XX-002

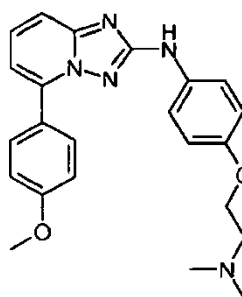


XX-004

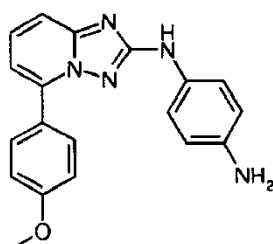


XX-005

5



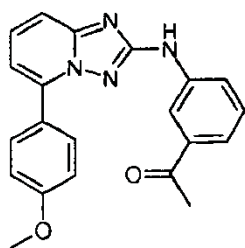
XX-006



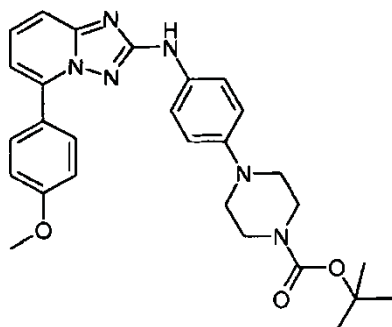
XX-007

10

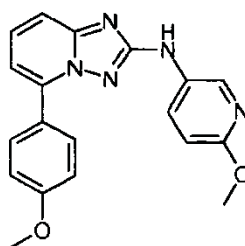
315



XX-008

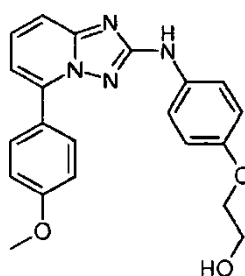


XX-009

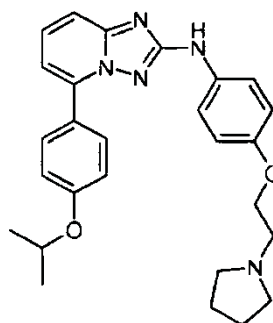


XX-010

5



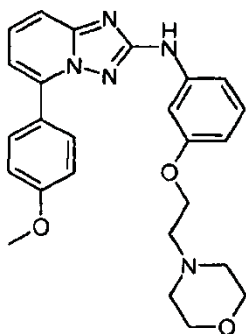
XX-011



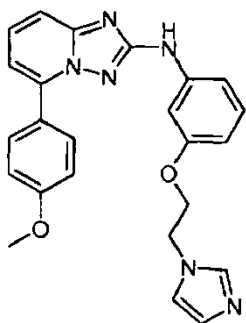
XX-012

10

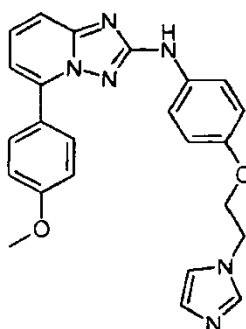
316



XX-014

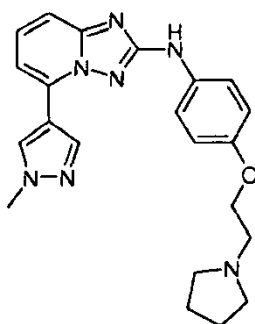


XX-015



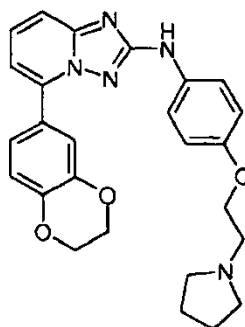
XX-016

5

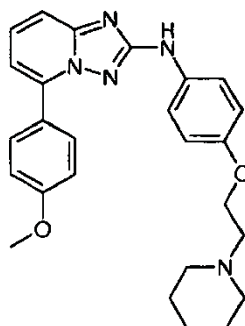


XX-017

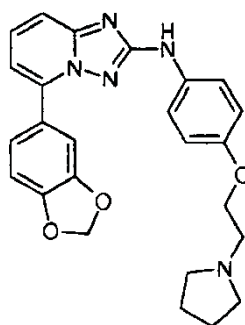
317



XX-018

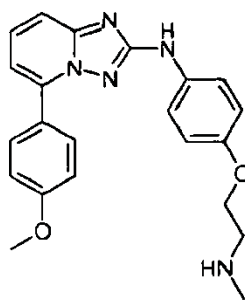


XX-019

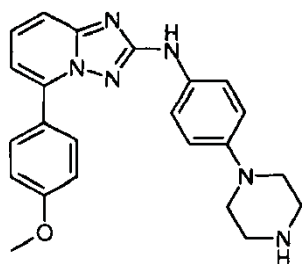


XX-021

5



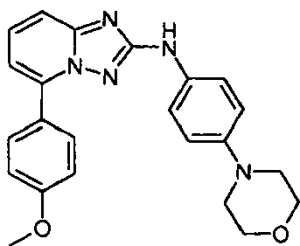
XX-022



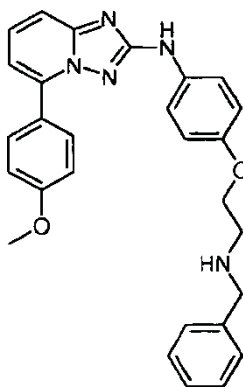
XX-023

10

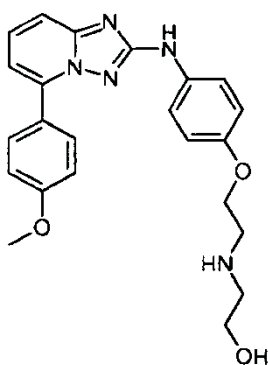
318



XX-024

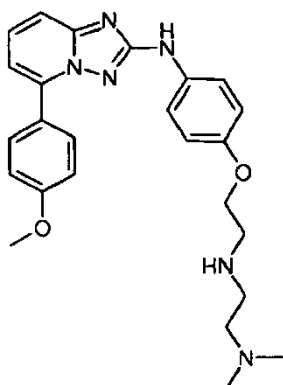


XX-025



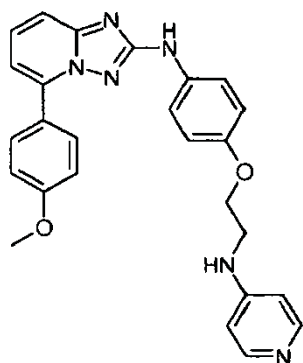
XX-026

5

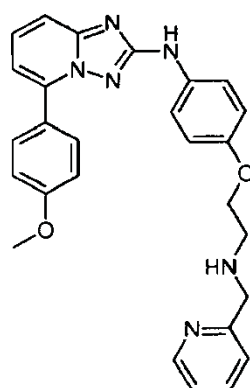


XX-027

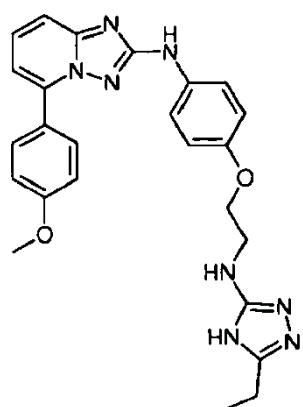
319



XX-028

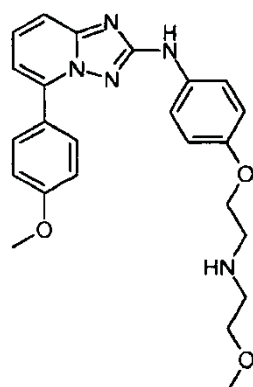


XX-029



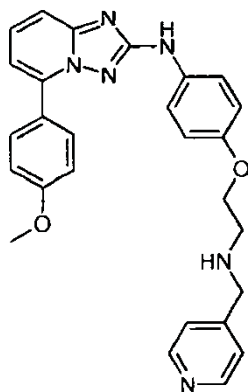
XX-030

5

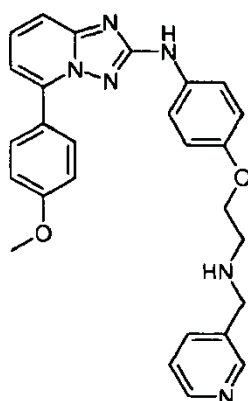


XX-031

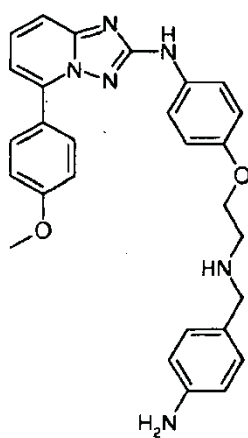
320



XX-032

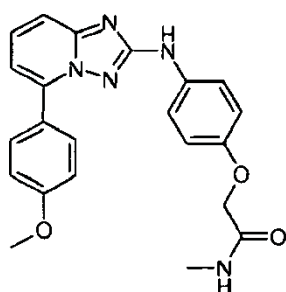


XX-033



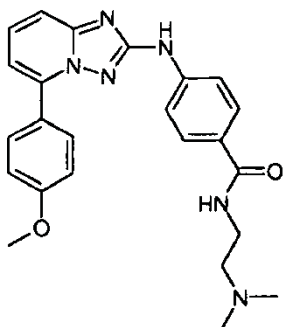
XX-034

5

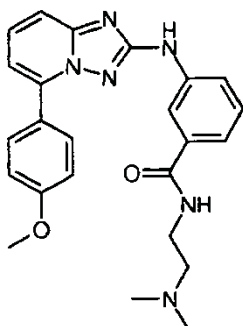


XX-035

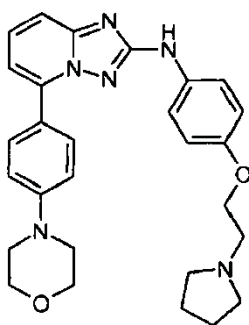
321



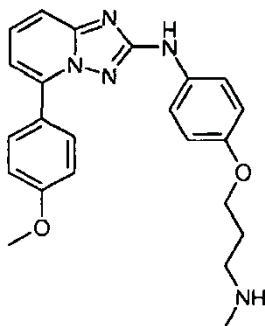
XX-036



XX-037

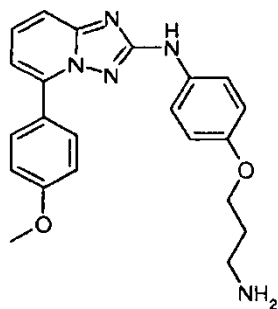


XX-038

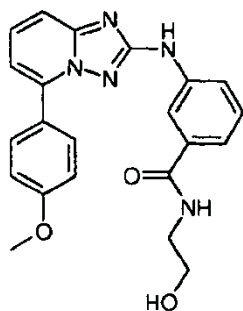


XX-040

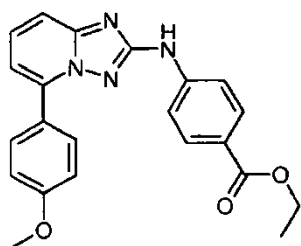
322



XX-041

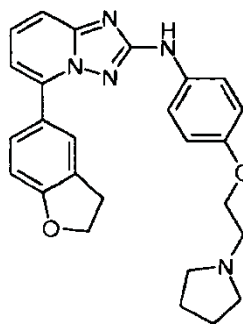


XX-042

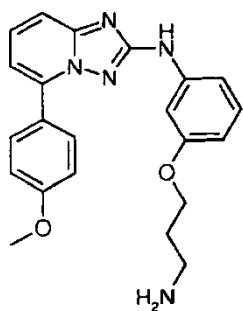


XX-043

5



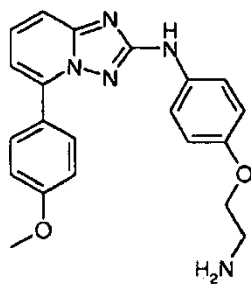
XX-044



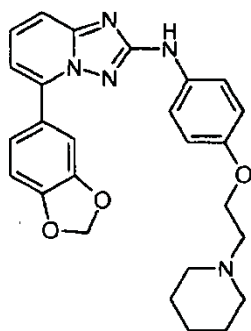
XX-045

10

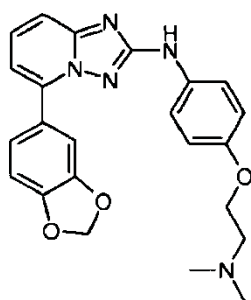
323



XX-046

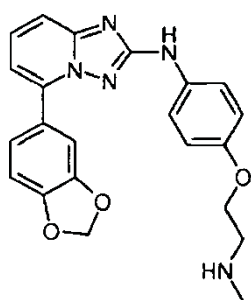


XX-047

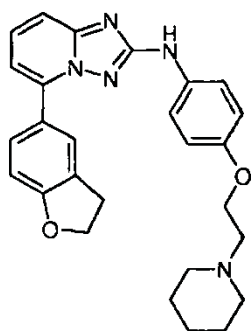


XX-048

5



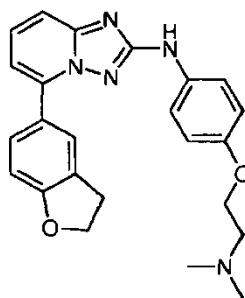
XX-049



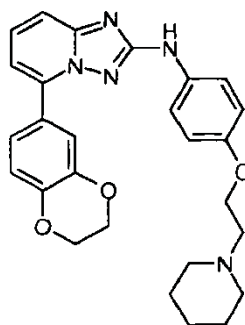
XX-052

10

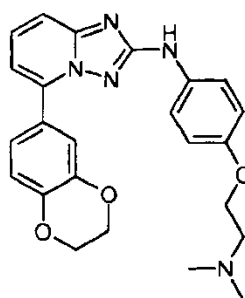
324



XX-053

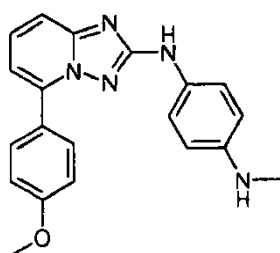


XX-054

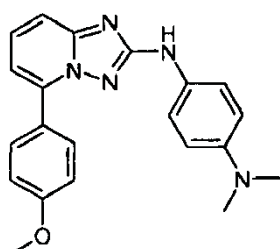


XX-055

5



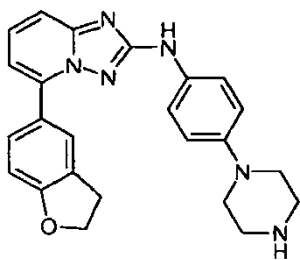
XX-056



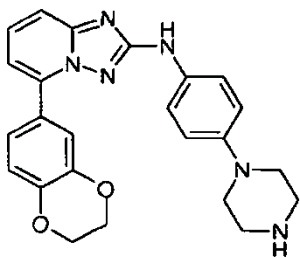
XX-057

10

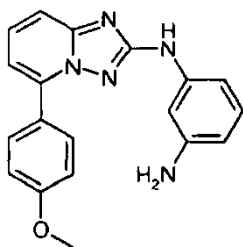
325



XX-059

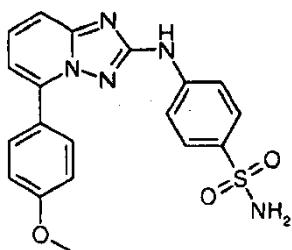


XX-060

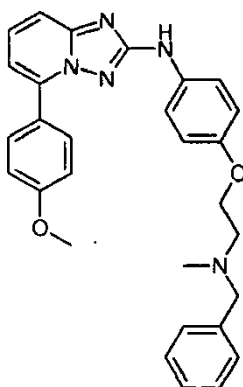


XX-061

5



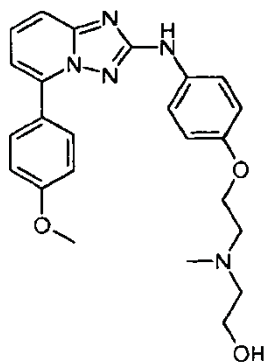
XX-063



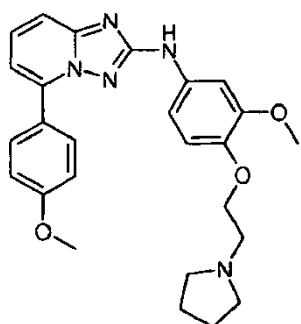
XX-064

10

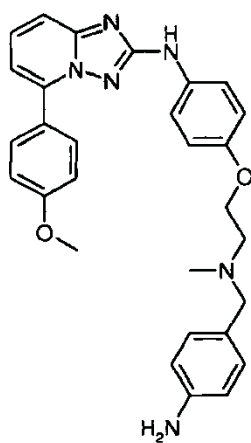
326



XX-065

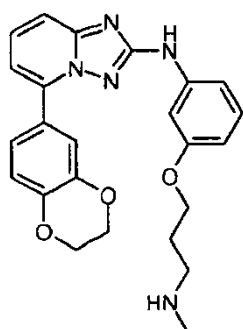


XX-066



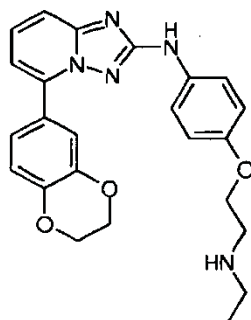
XX-067

5

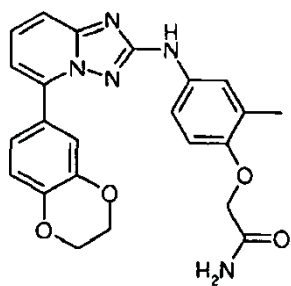


XX-069

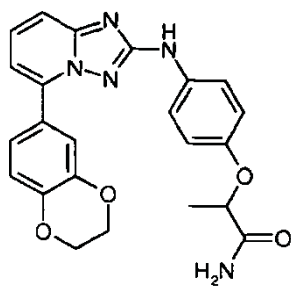
327



XX-070

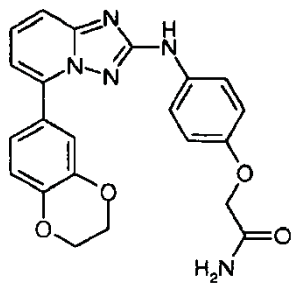


XX-071

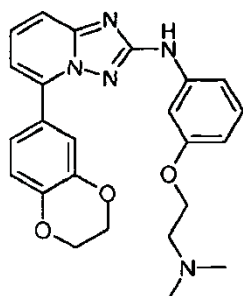


XX-072

5



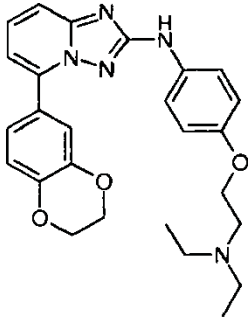
XX-073



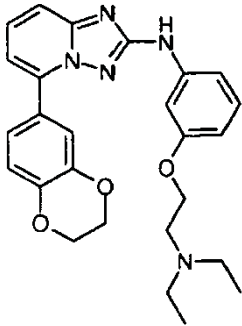
XX-074

10

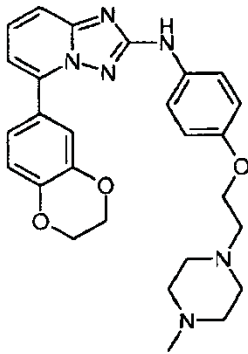
328



XX-075

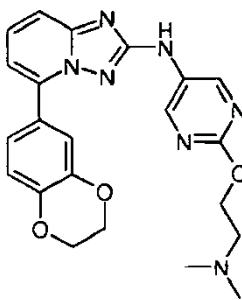


XX-076

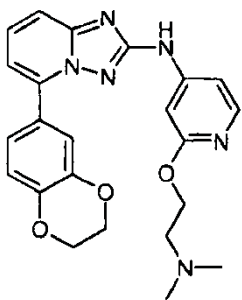


XX-077

5

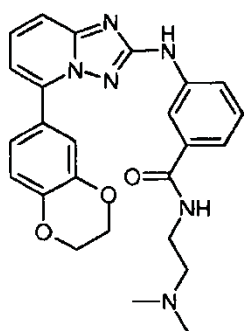


XX-078

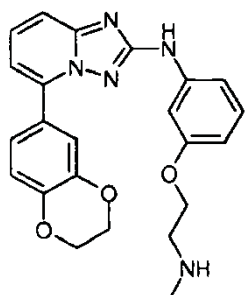


XX-079

329

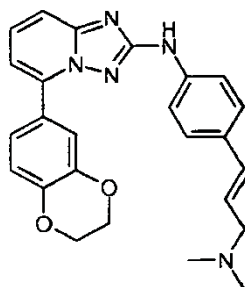


XX-080

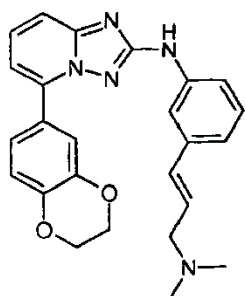


XX-081

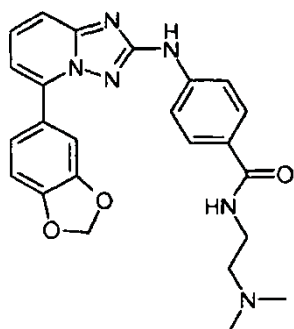
5



XX-082



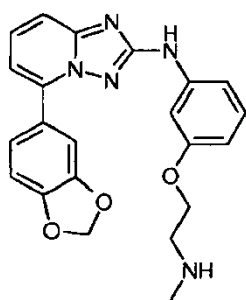
XX-083



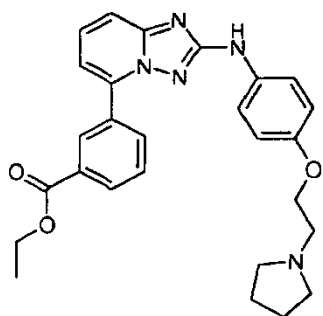
XX-087

10

330

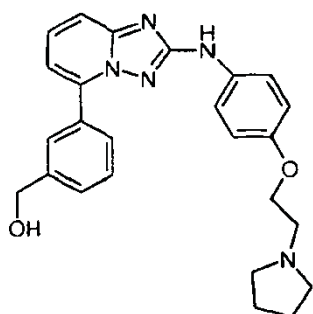


XX-088

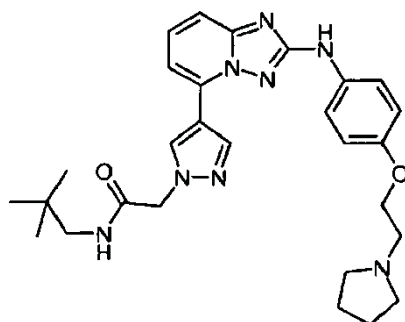


XX-089

5

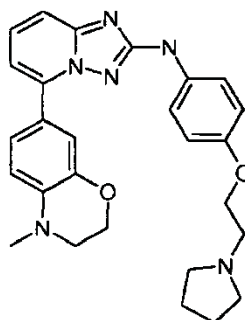


XX-090

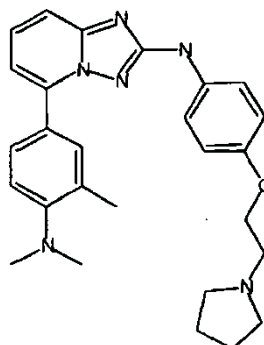


XX-092

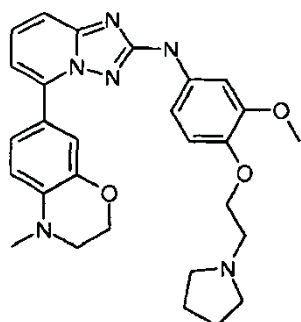
331



XX-093

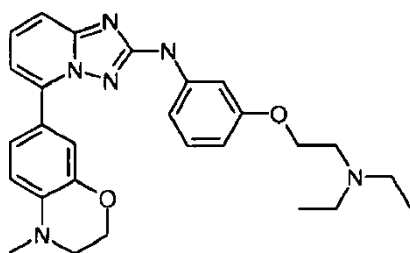


XX-094

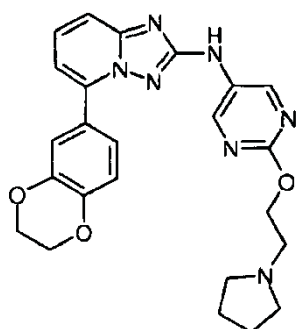


XX-095

5

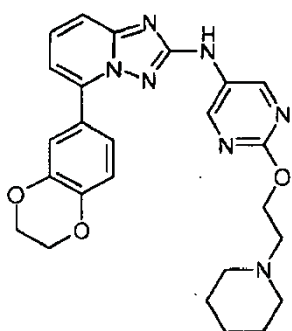


XX-096

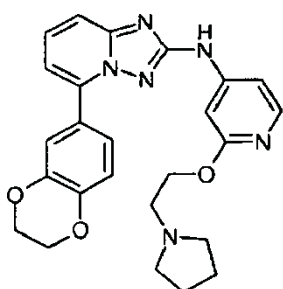


XX-097

332

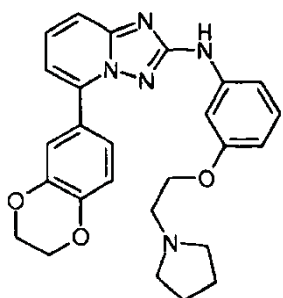


XX-098

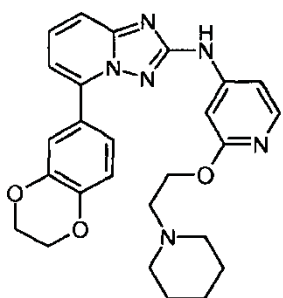


XX-099

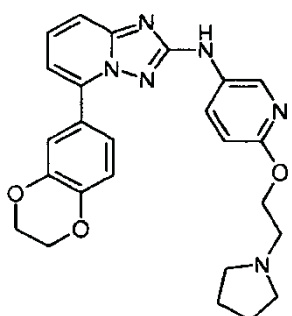
5



XX-100



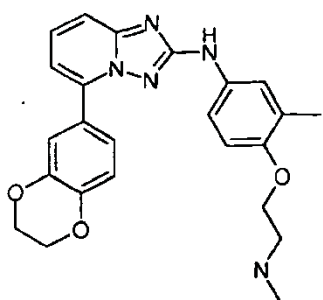
XX-101



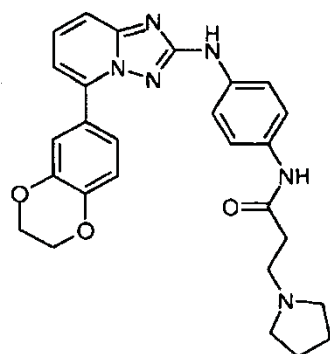
XX-102

10

333

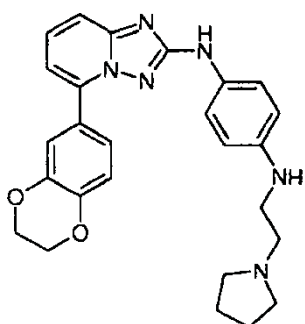


XX-103

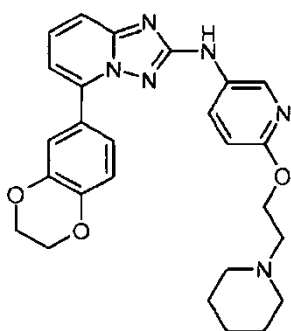


XX-104

5

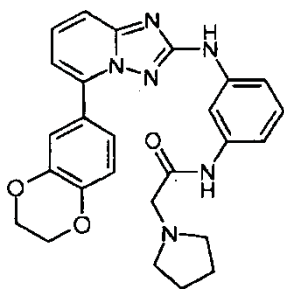


XX-105

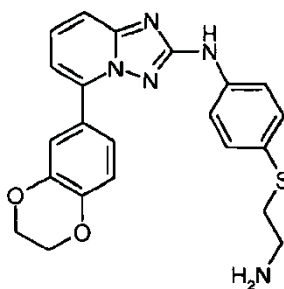


XX-106

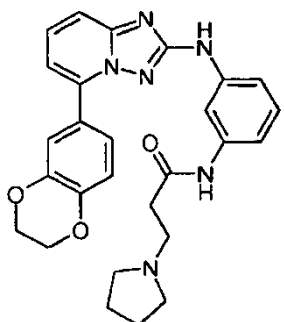
334



XX-107

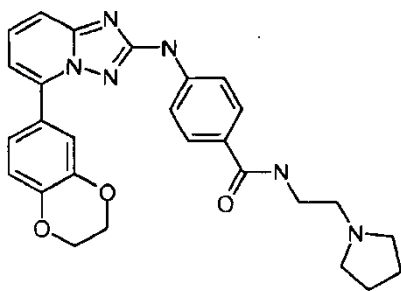


XX-108

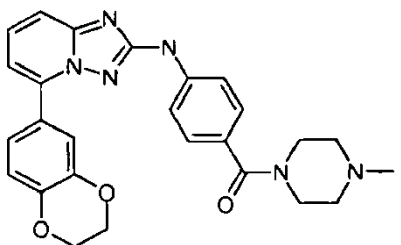


XX-109

5



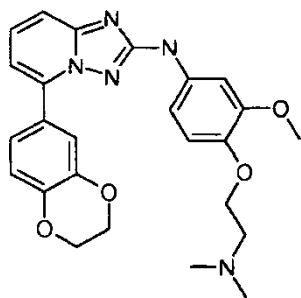
XX-110



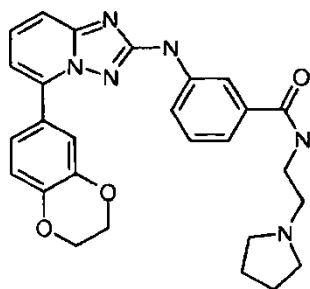
XX-111

10

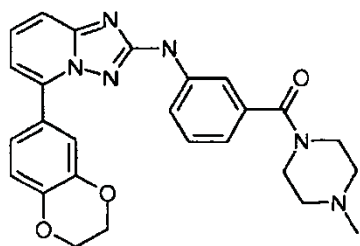
335



XX-112

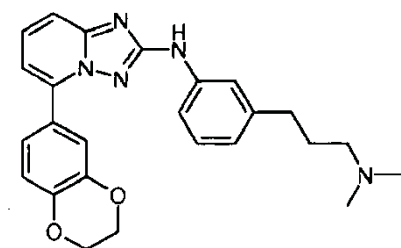


XX-113

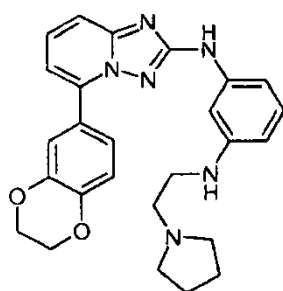


XX-114

5



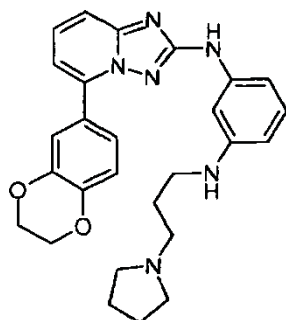
XX-115



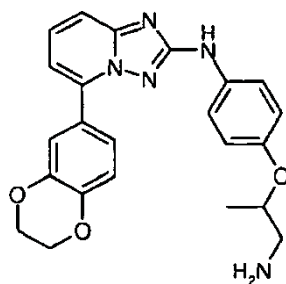
XX-116

10

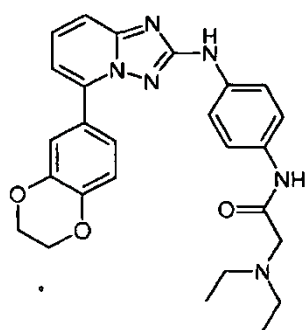
336



XX-117

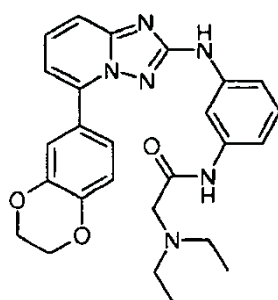


XX-118

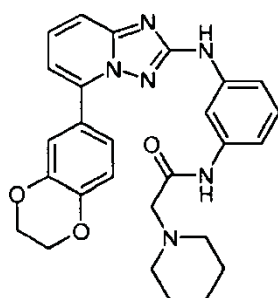


XX-119

5



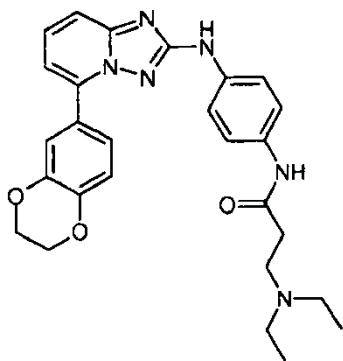
XX-120



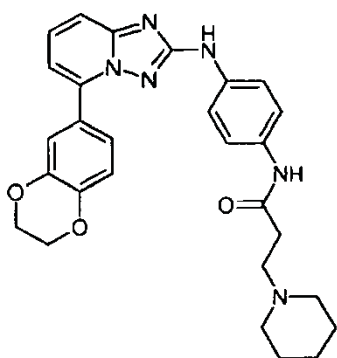
XX-121

10

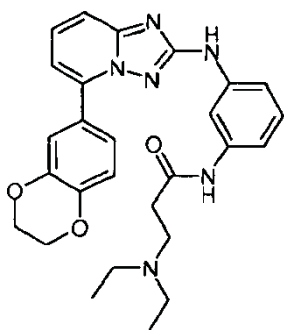
337



XX-122

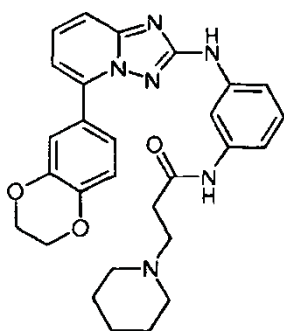


XX-123



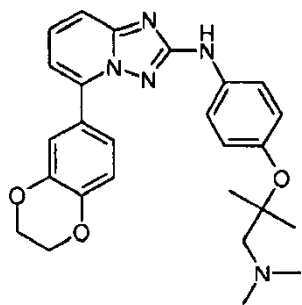
XX-124

5

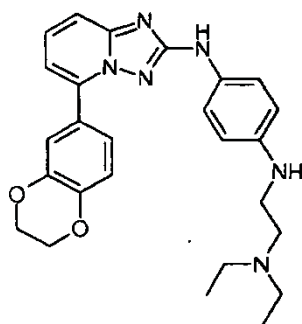


XX-125

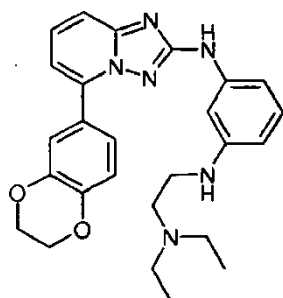
338



XX-126

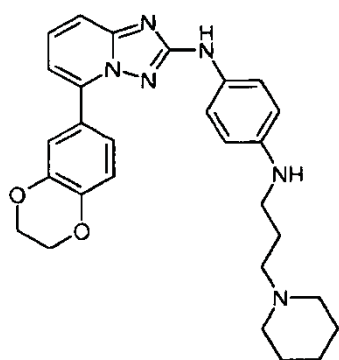


XX-127



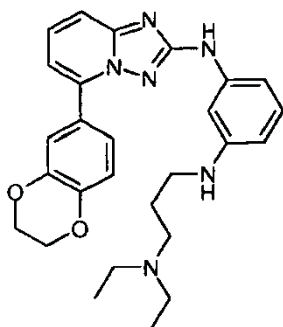
XX-128

5

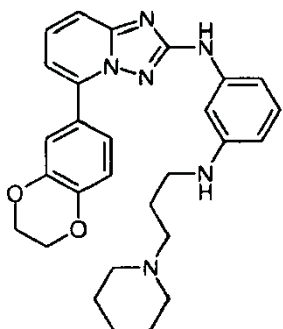


XX-129

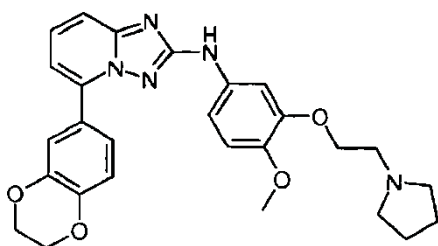
339



XX-130

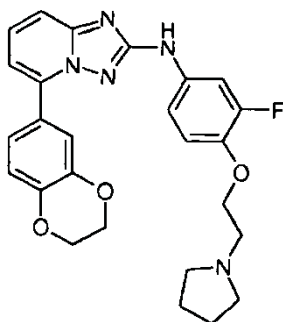


XX-131

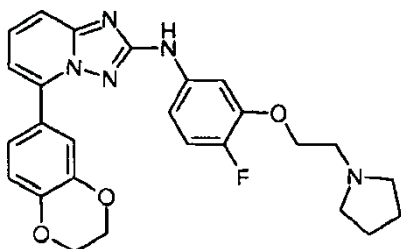


XX-132

5



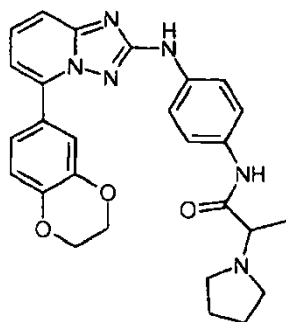
XX-133



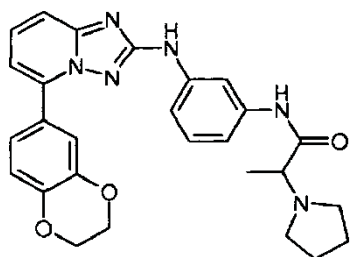
XX-134

10

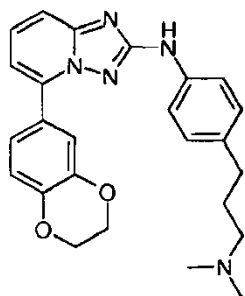
340



XX-135

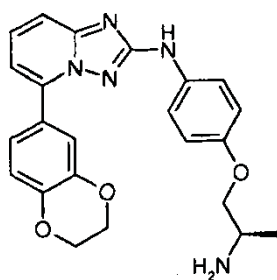


XX-136

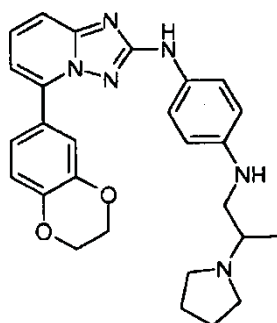


XX-137

5



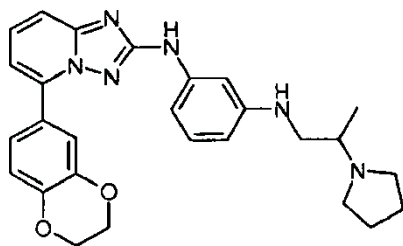
XX-138



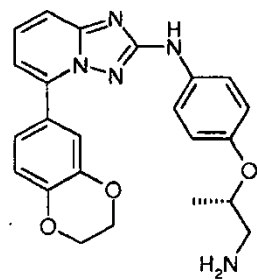
XX-139

10

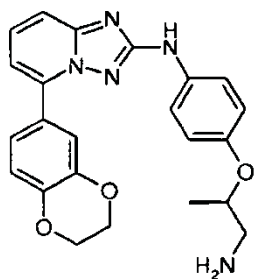
341



XX-140

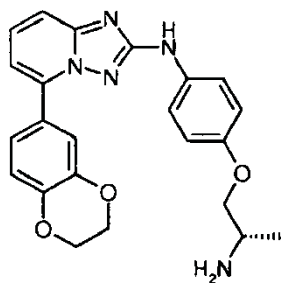


XX-141

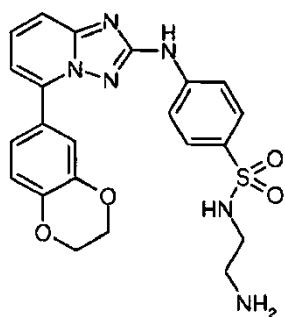


XX-142

5



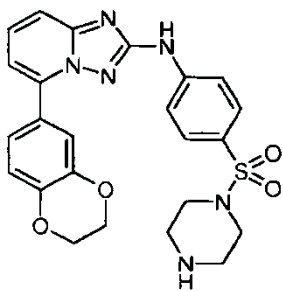
XX-143



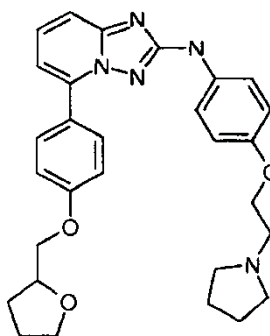
XX-144

10

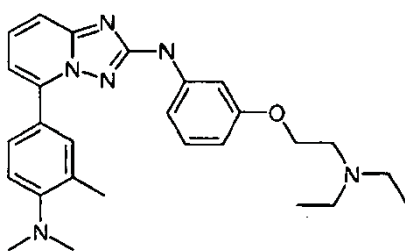
342



XX-145

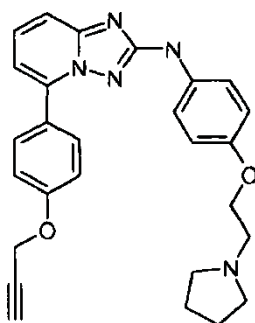


XX-146

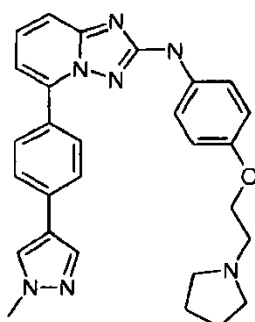


XX-147

5



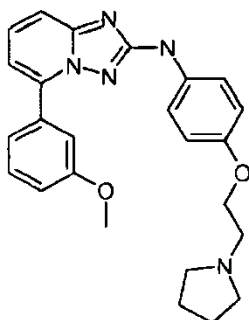
XX-148



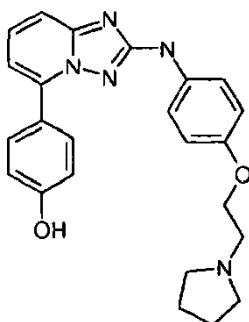
XX-149

10

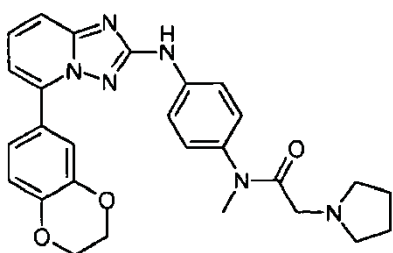
343



XX-150

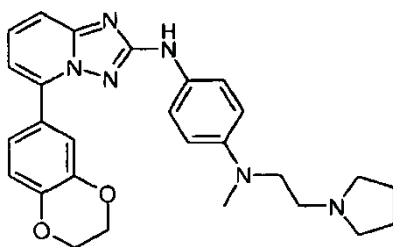


XX-151

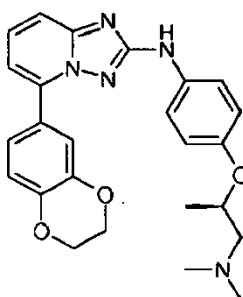


XX-153

5



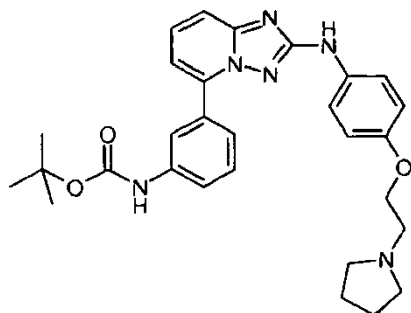
XX-154



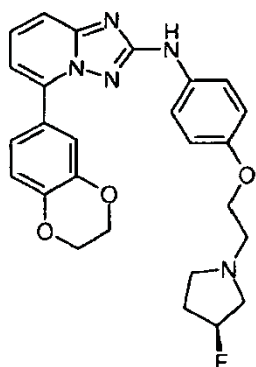
XX-155

10

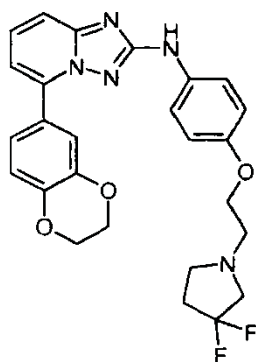
344



XX-156

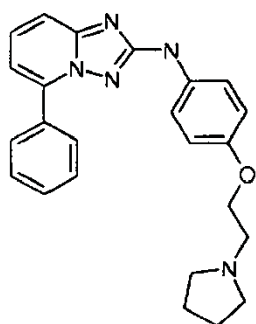


XX-157



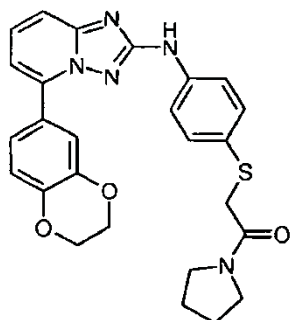
XX-158

5

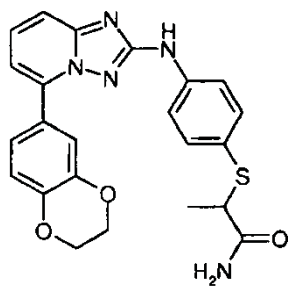


XX-159

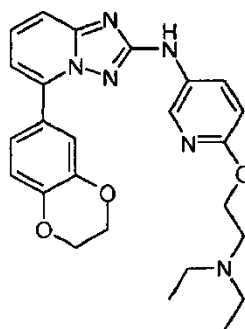
345



XX-160

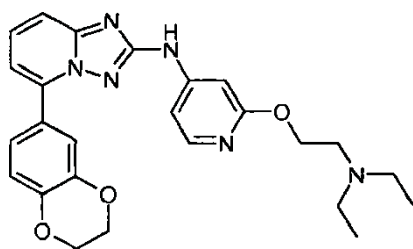


XX-161

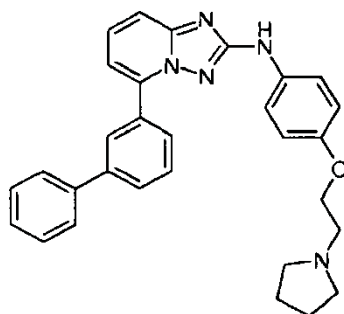


XX-162

5



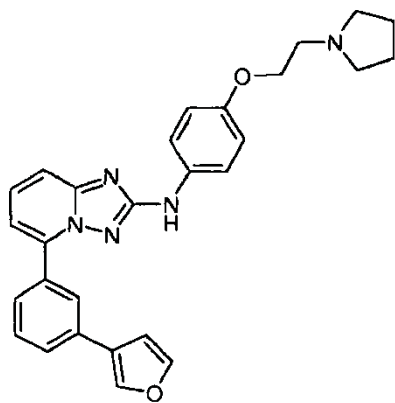
XX-163



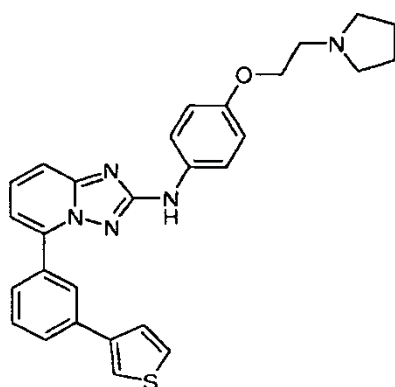
XX-164

10

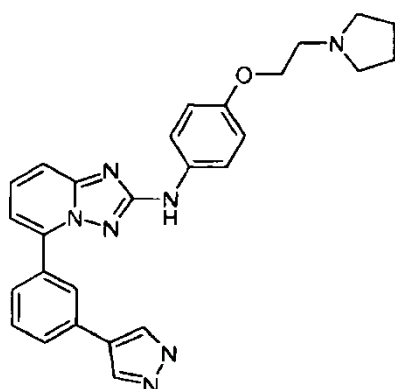
346



XX-165

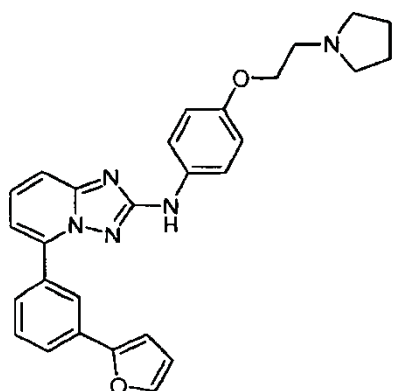


XX-166



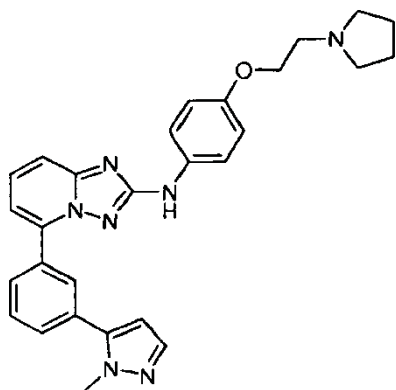
XX-167

5

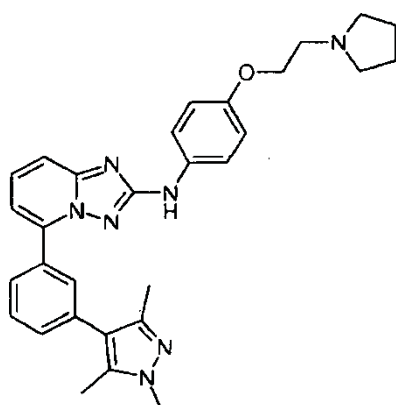


XX-168

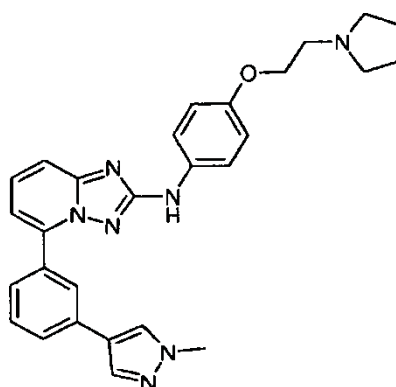
347



XX-169

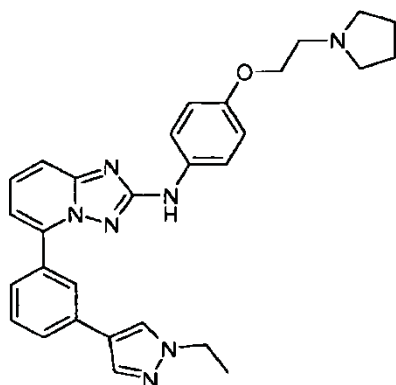


XX-170



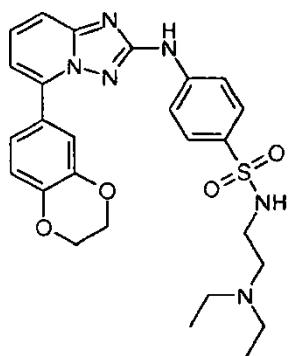
XX-171

5

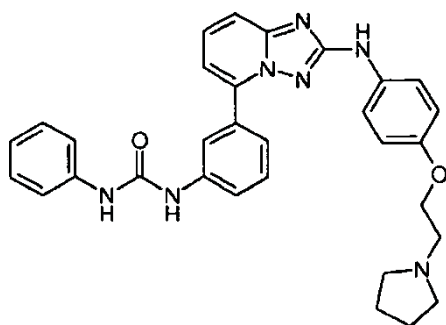


XX-172

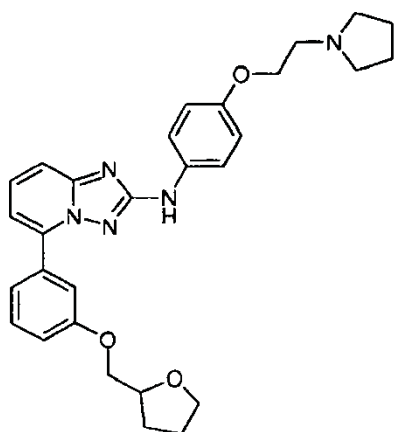
348



XX-173

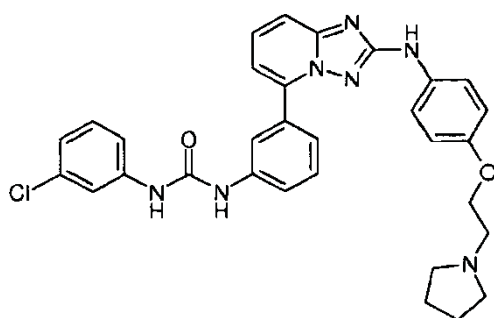


XX-174



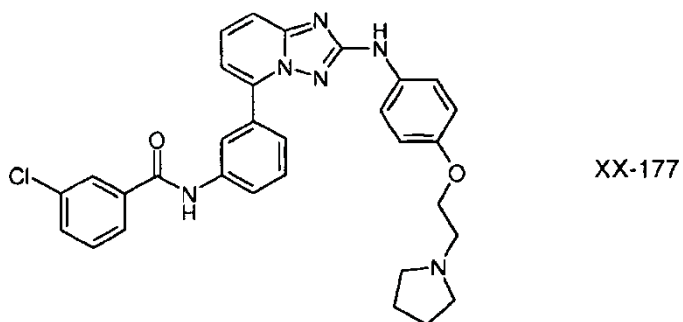
XX-175

5

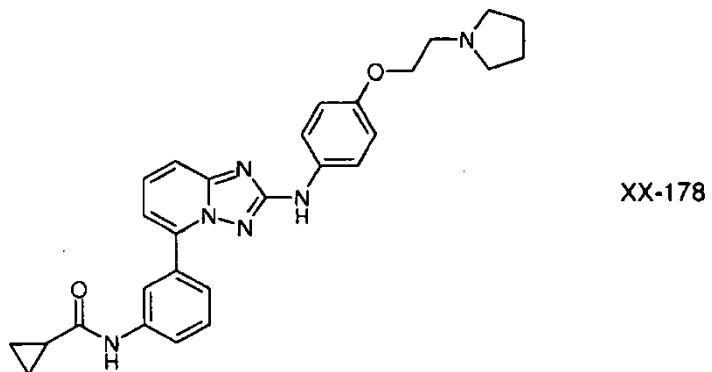


XX-176

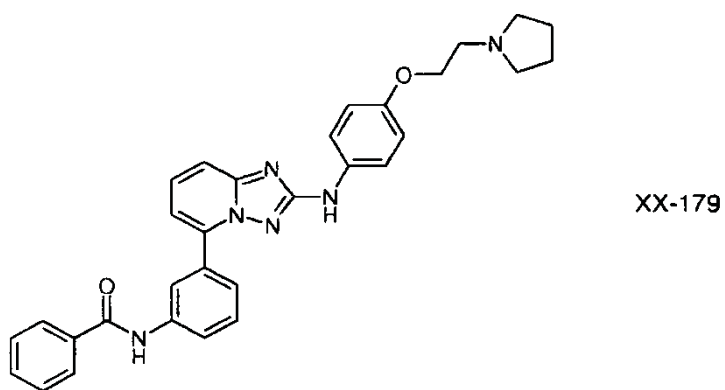
349



XX-177

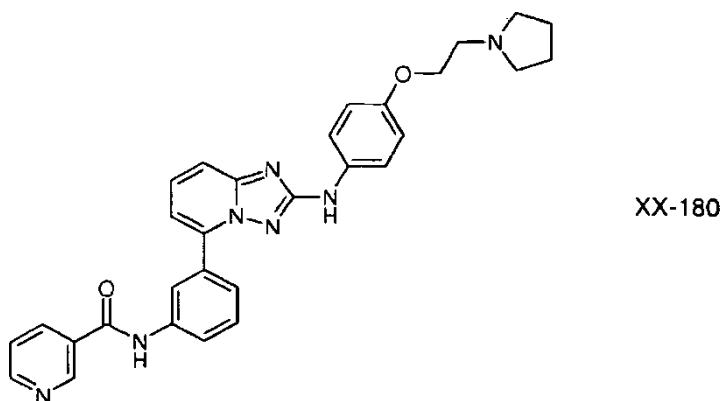


XX-178



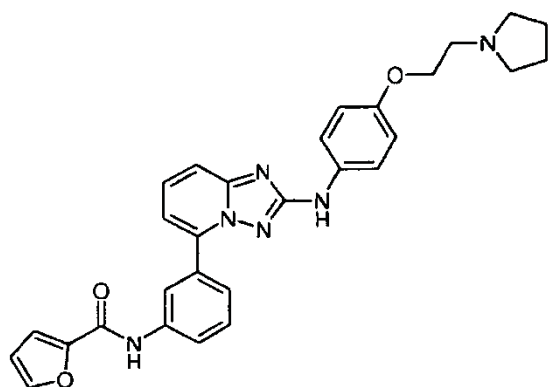
XX-179

5

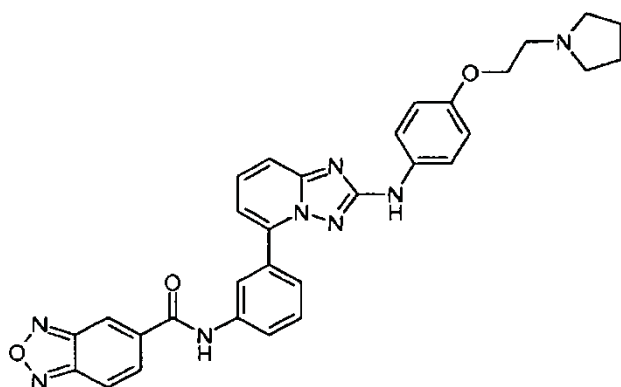


XX-180

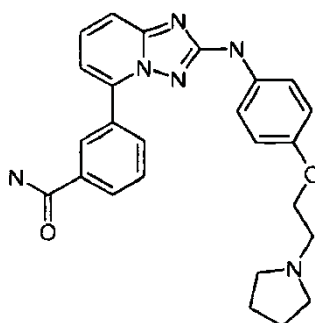
350



XX-181

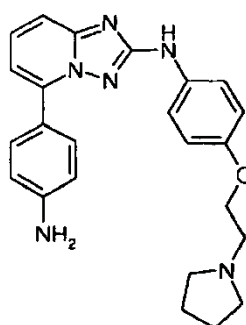


XX-182



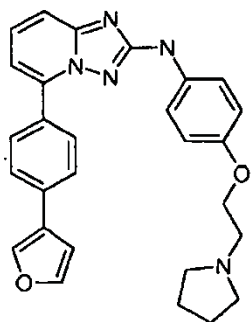
XX-183

5

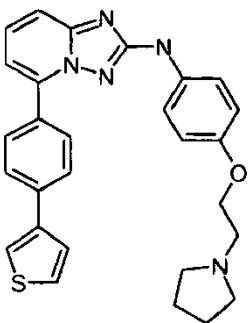


XX-184

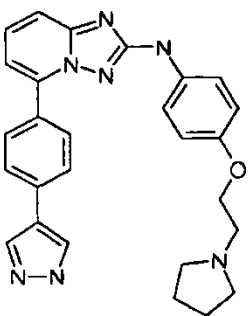
351



XX-185

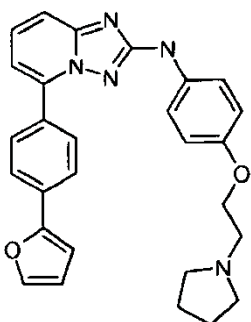


XX-186



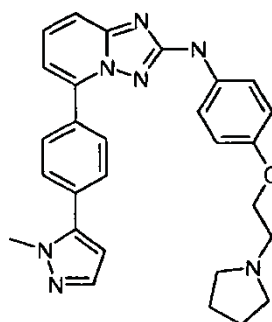
XX-187

5

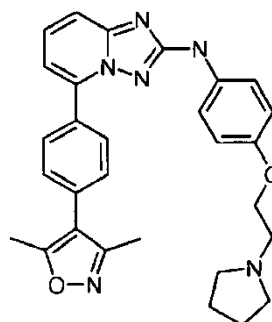


XX-188

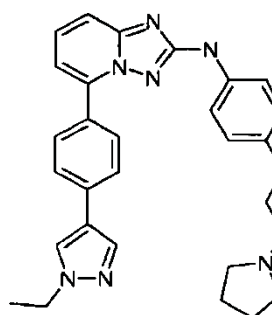
352



XX-189

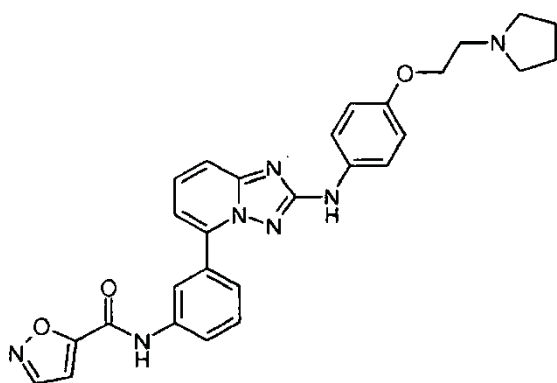


XX-190

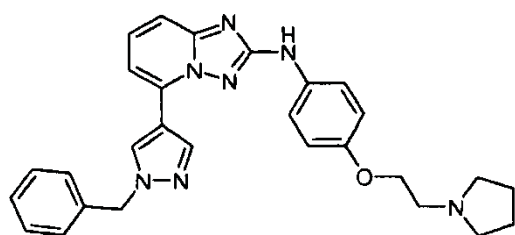


XX-191

5

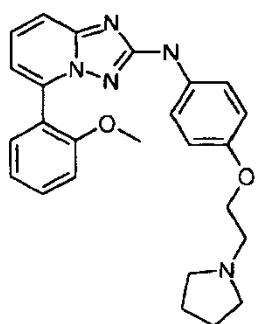


XX-192

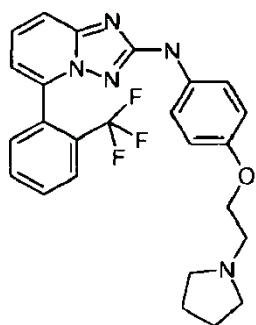


XX-193

353

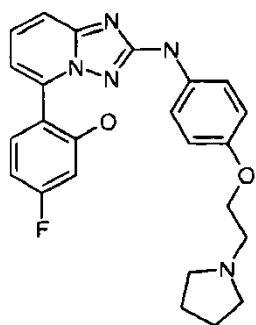


XX-194

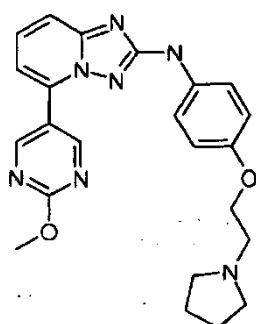


XX-195

5

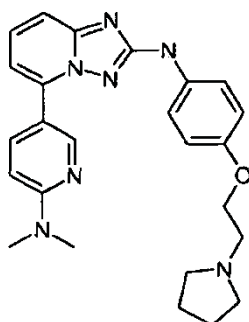


XX-196

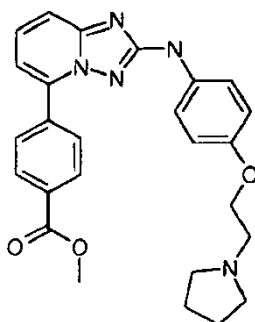


XX-197

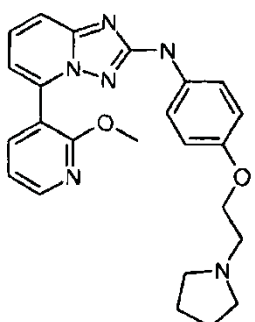
354



XX-198

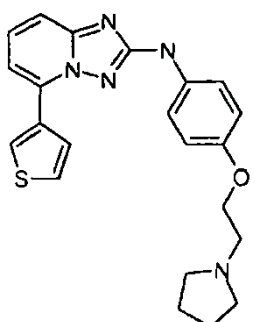


XX-199



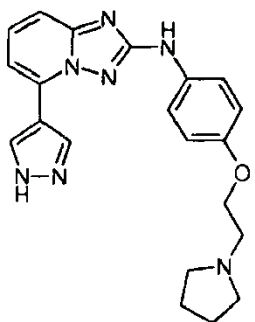
XX-200

5

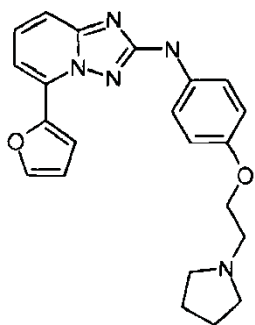


XX-201

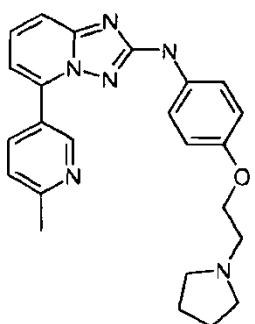
355



XX-202

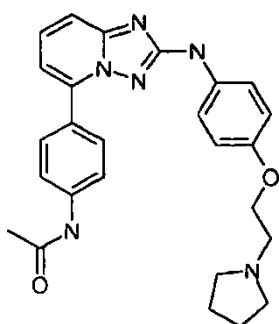


XX-203



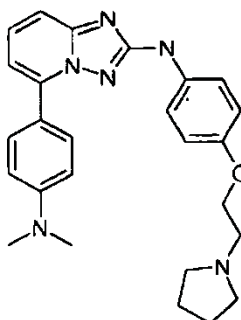
XX-204

5

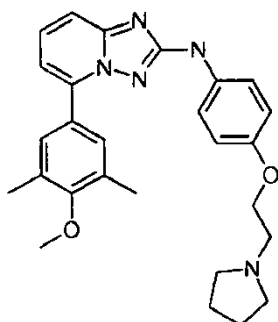


XX-205

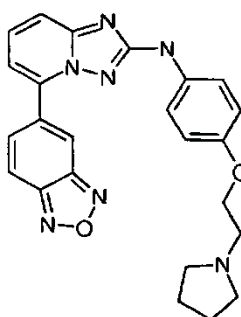
356



XX-206

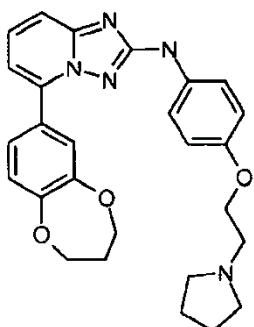


XX-207



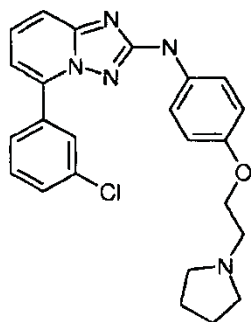
XX-208

5

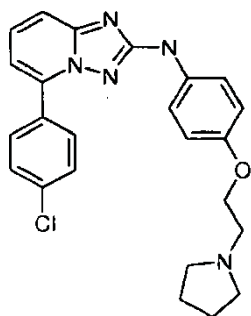


XX-209

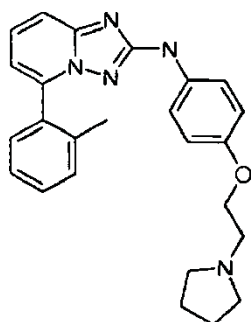
357



XX-210

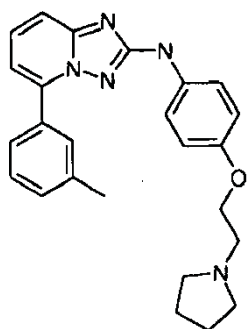


XX-211



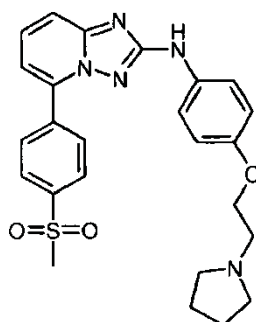
XX-212

5

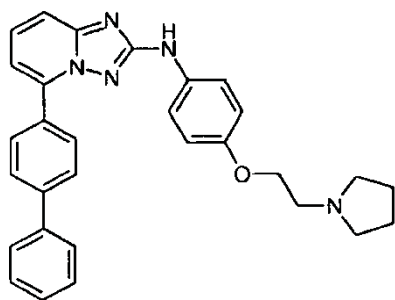


XX-213

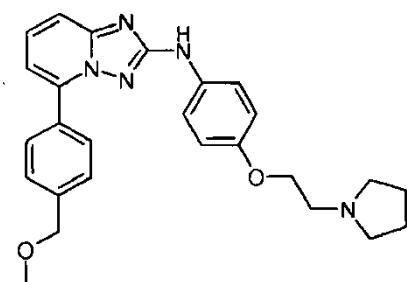
358



XX-215

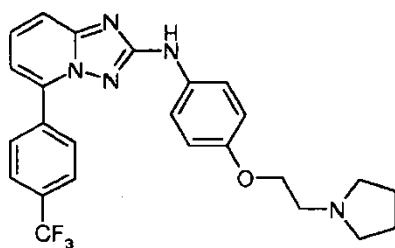


XX-216

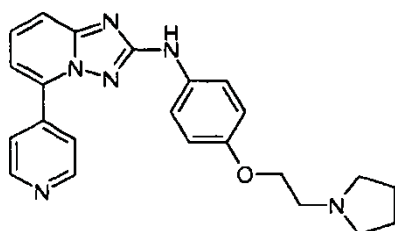


XX-217

5



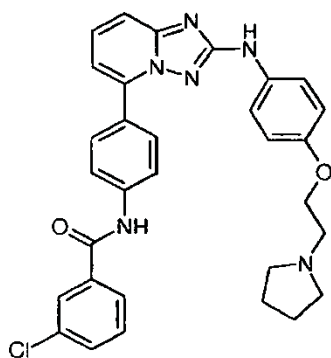
XX-218



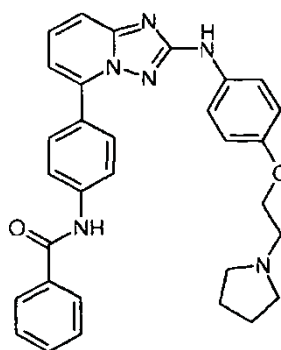
XX-219

10

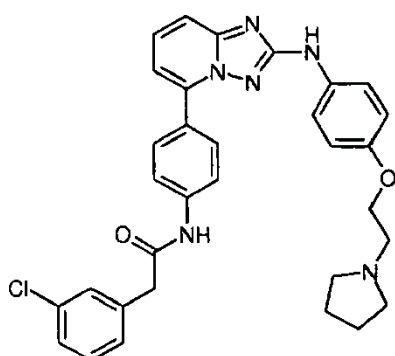
359



XX-220

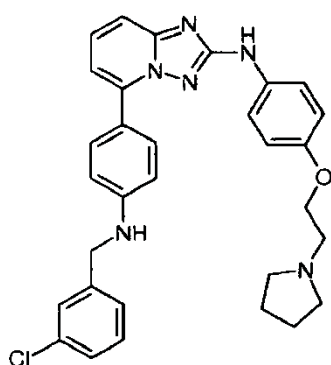


XX-221



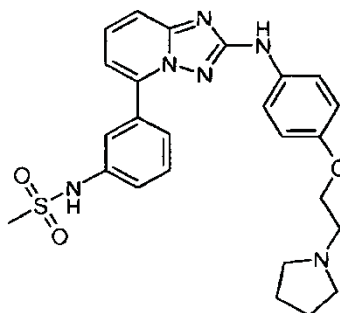
XX-222

5

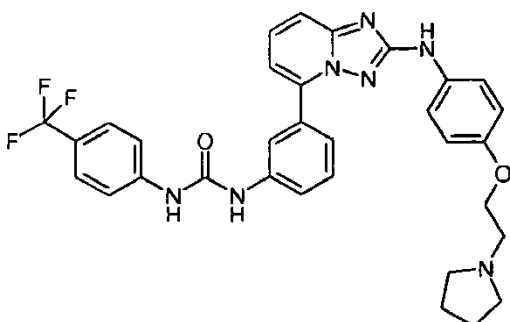


XX-223

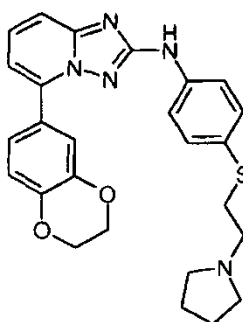
360



XX-224

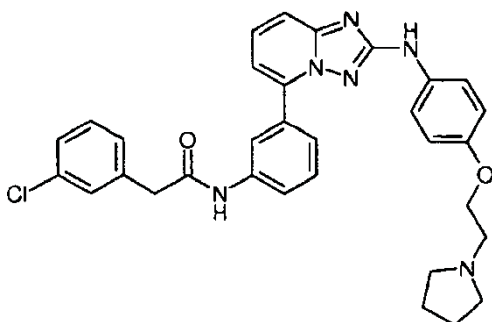


XX-225

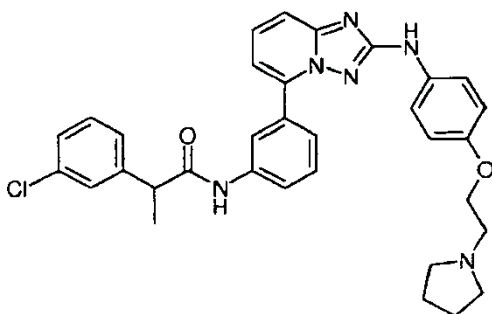


XX-226

5

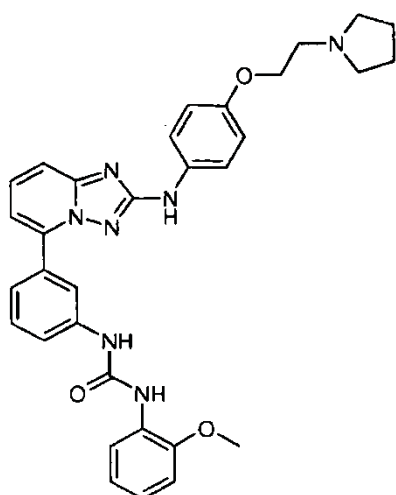


XX-227

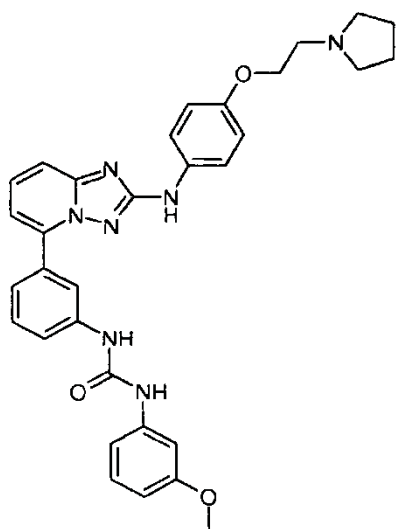


XX-228

361

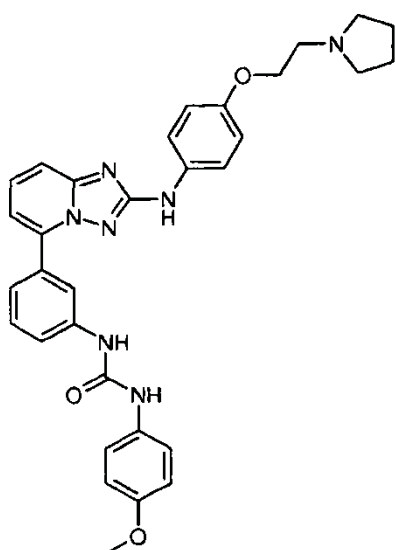


XX-229



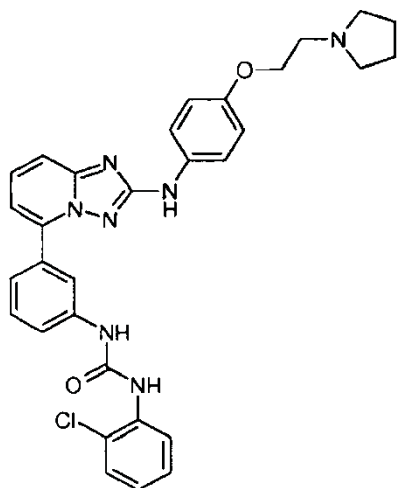
XX-230

5

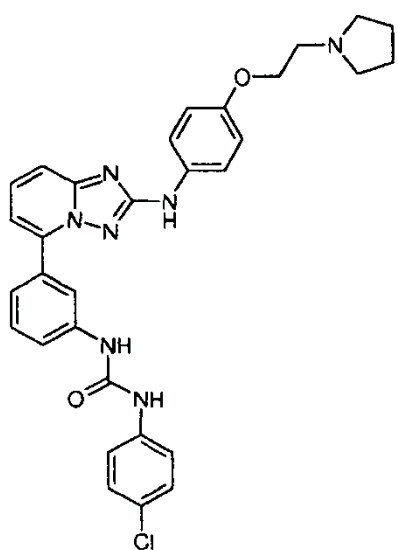


XX-231

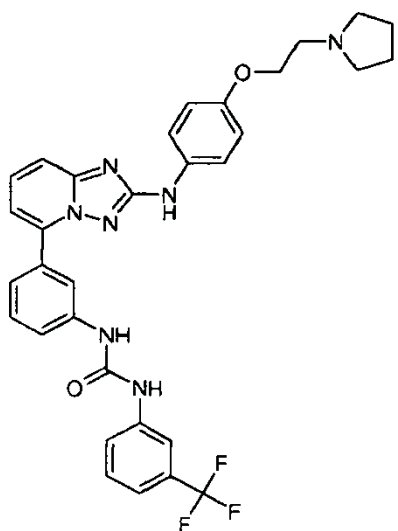
362



XX-232

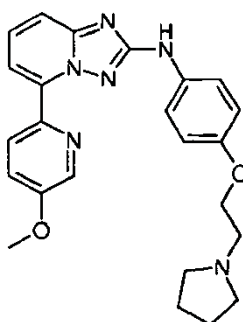


XX-233

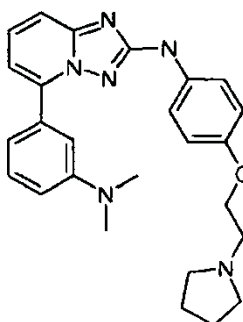


XX-234

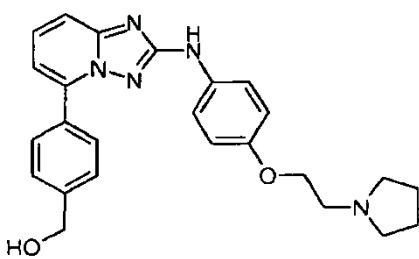
363



XX-235

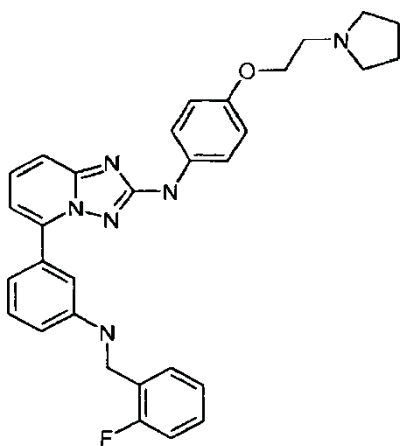


XX-236



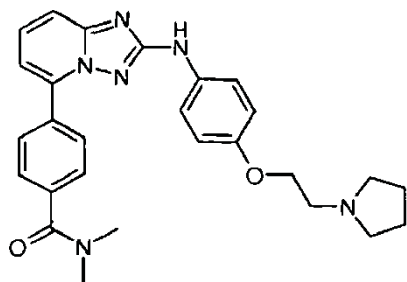
XX-237

5

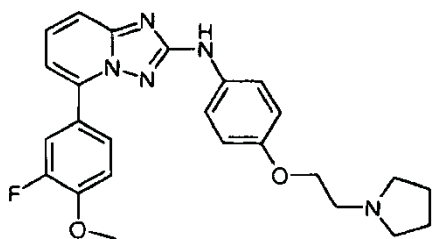


XX-238

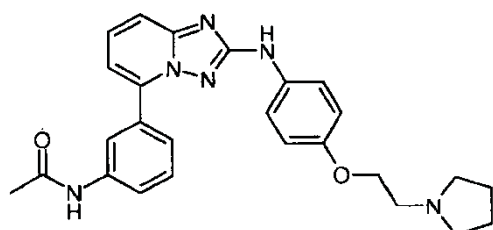
364



XX-239

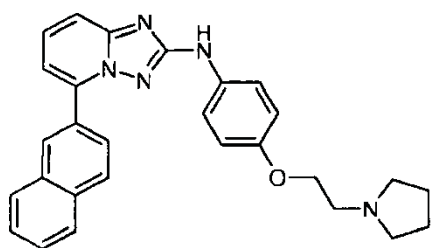


XX-240

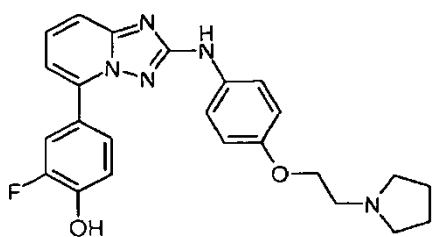


XX-241

5

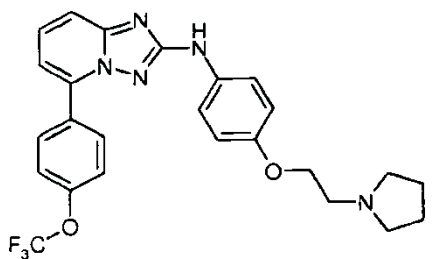


XX-242



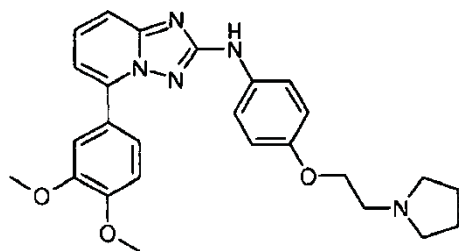
XX-243

10

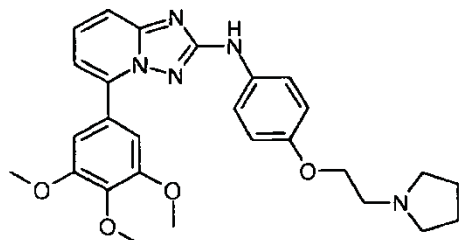


XX-244

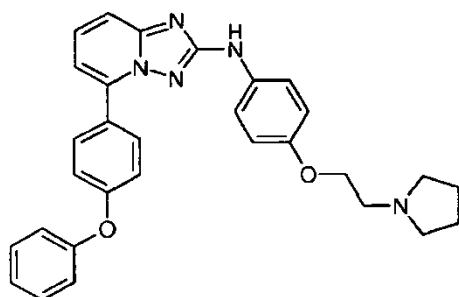
365



XX-245

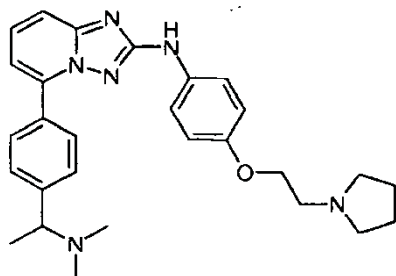


XX-246

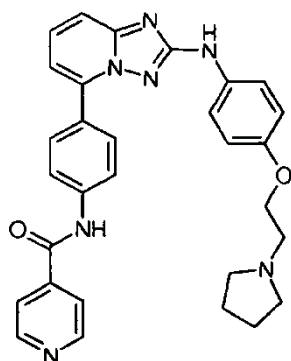


XX-247

5



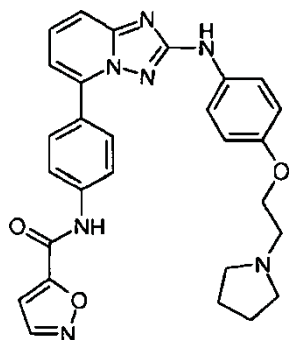
XX-248



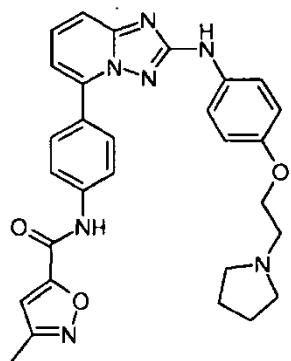
XX-249

10

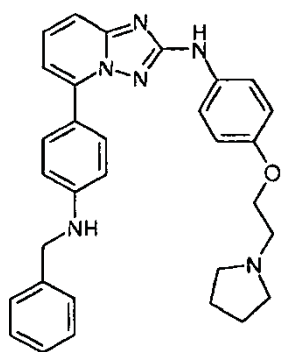
366



XX-250

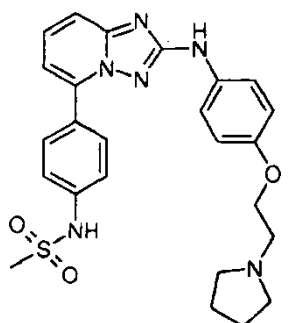


XX-251



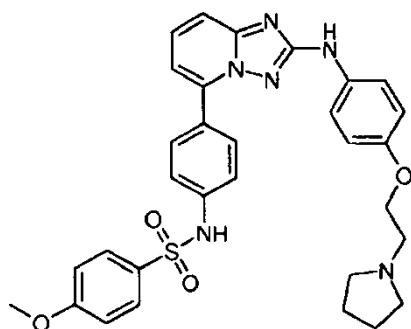
XX-252

5

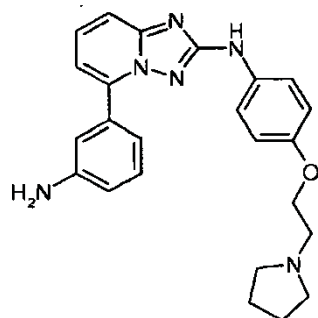


XX-253

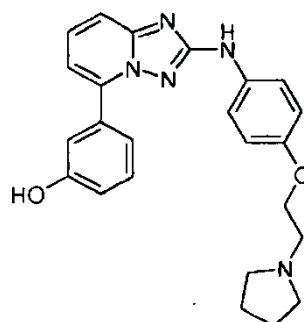
367



XX-254

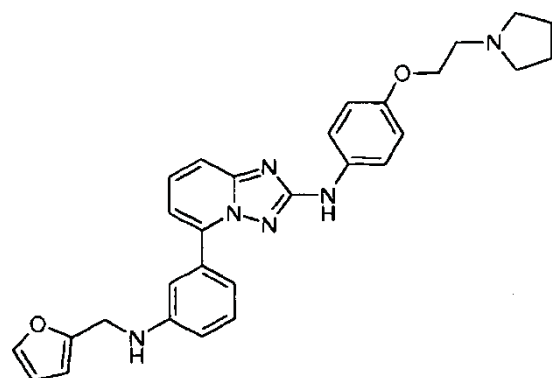


XX-255



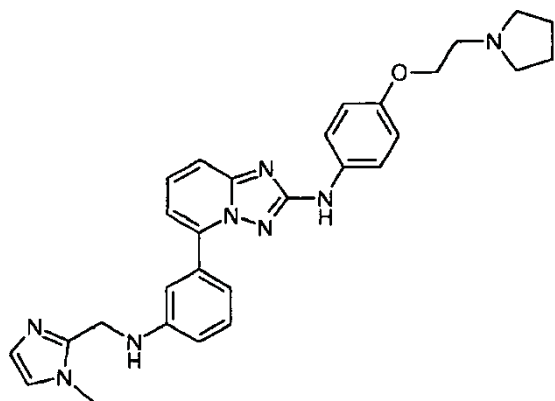
XX-256

5

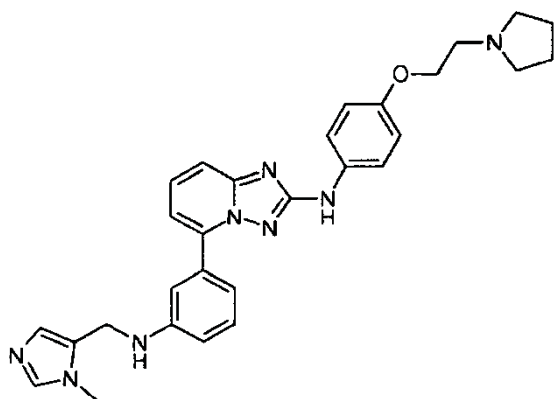


XX-257

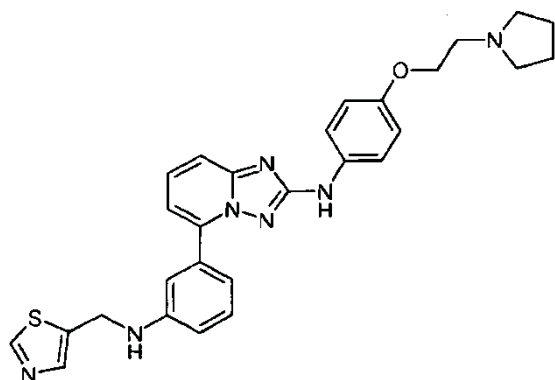
368



XX-258

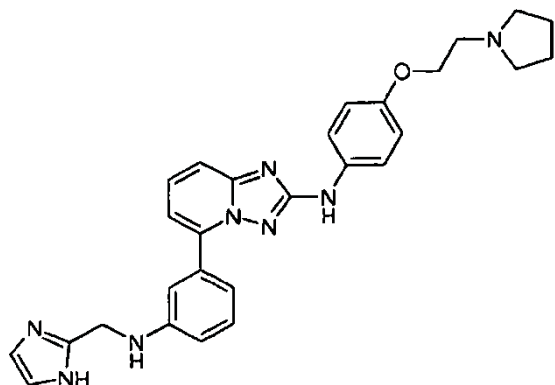


XX-259



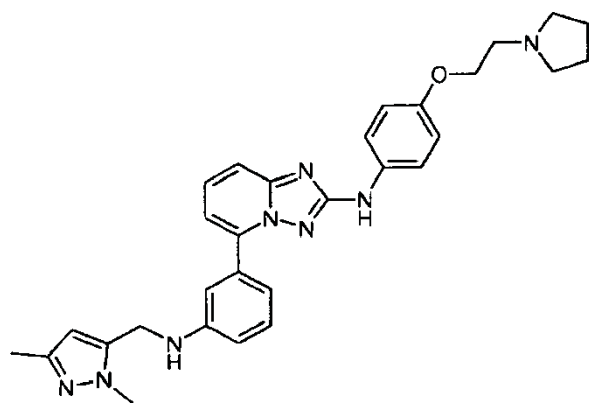
XX-260

5

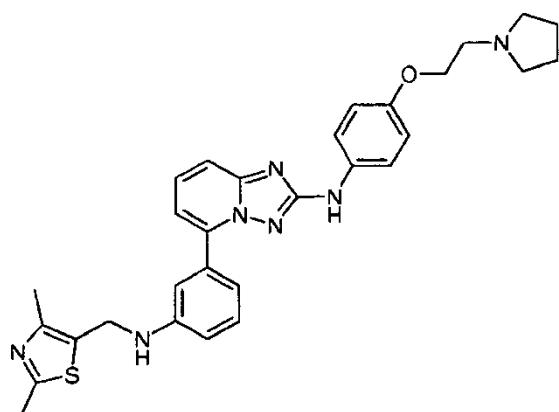


XX-261

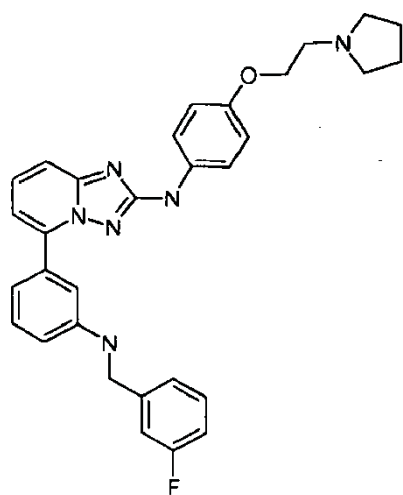
369



XX-262

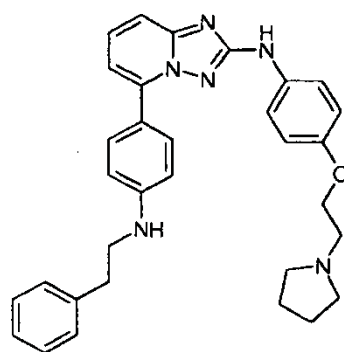


XX-263



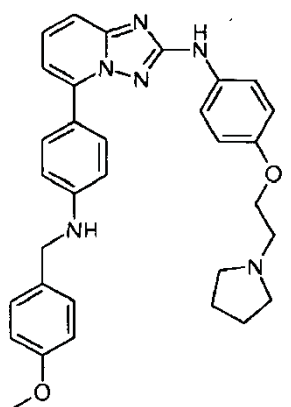
XX-264

5

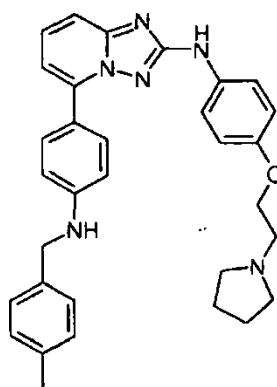


XX-265

370

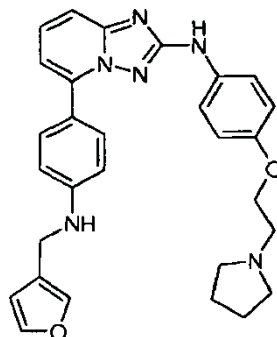


XX-266

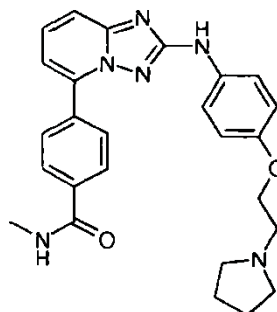


XX-267

5

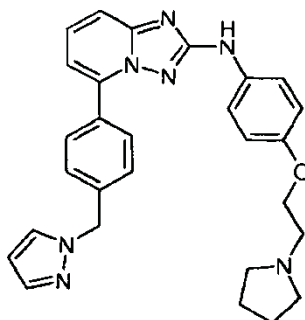


XX-268

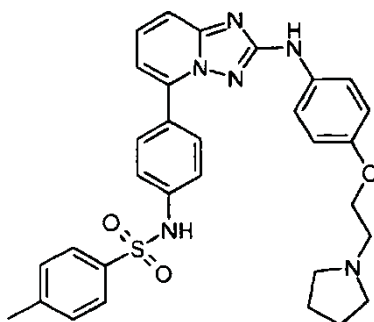


XX-269

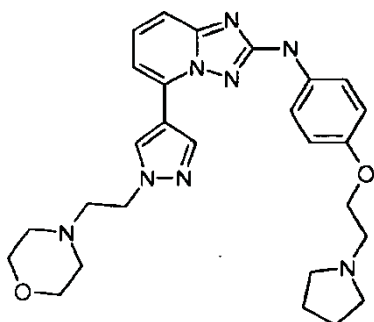
371



XX-270

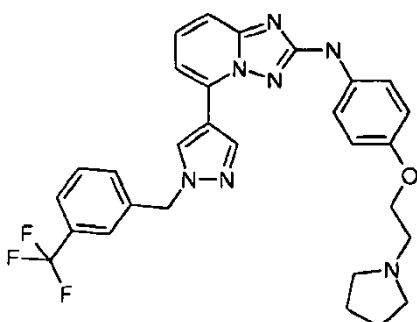


XX-271



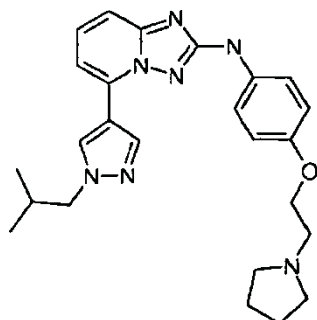
XX-272

5

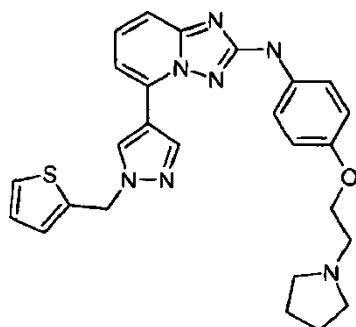


XX-273

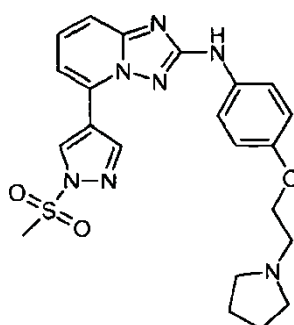
372



XX-274

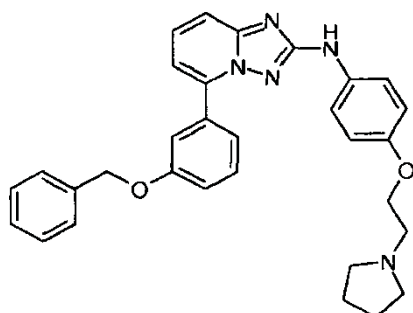


XX-275



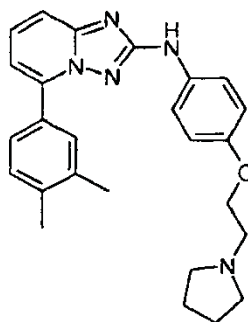
XX-276

5

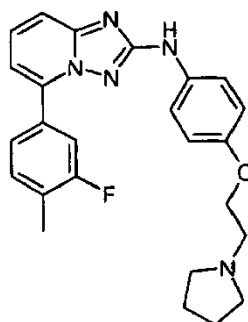


XX-278

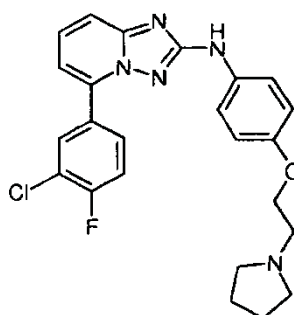
373



XX-279

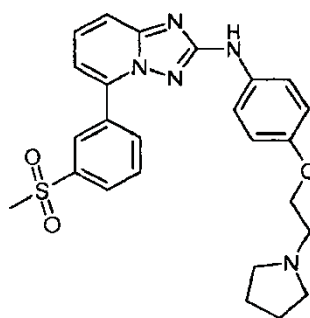


XX-280

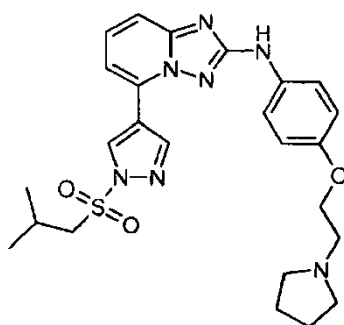


XX-282

5

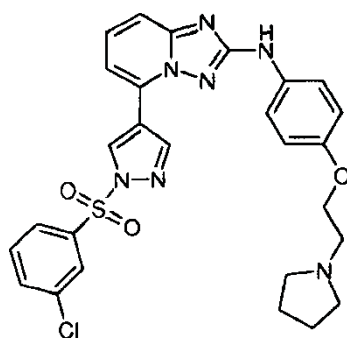


XX-283

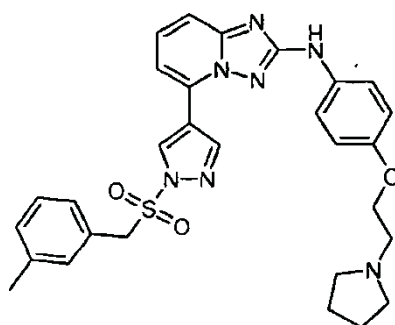


XX-284

374

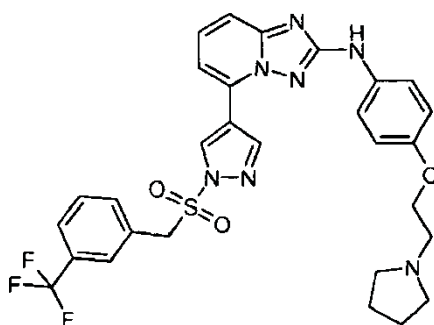


XX-285

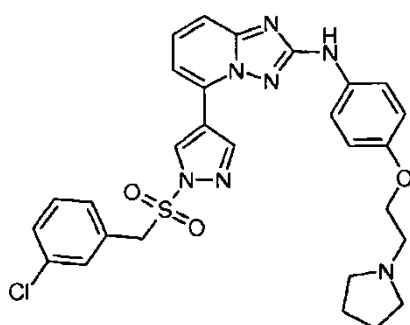


XX-286

5

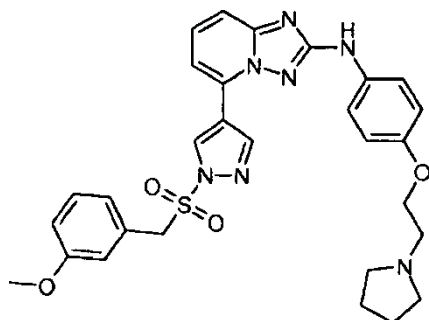


XX-287

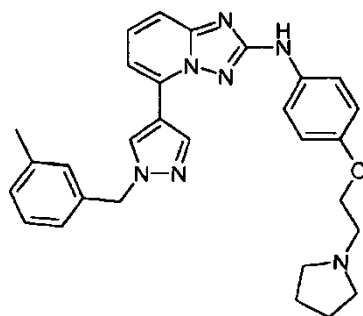


XX-288

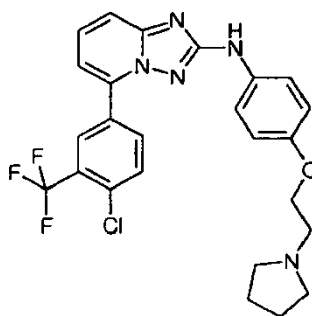
375



XX-289

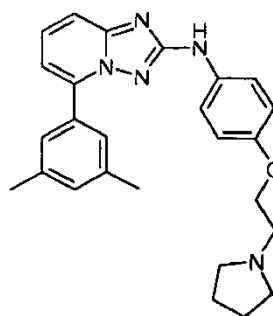


XX-290

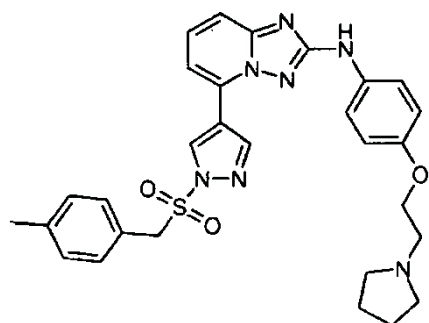


XX-291

5

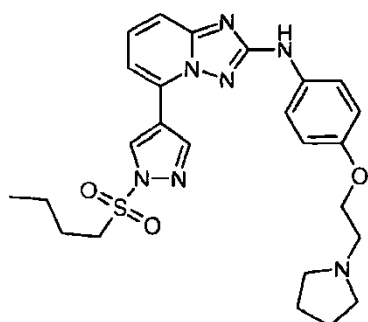


XX-292

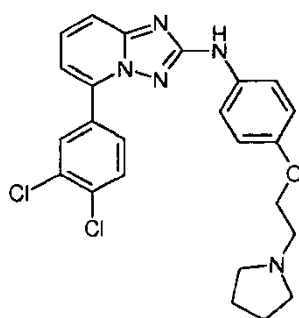


XX-295

376

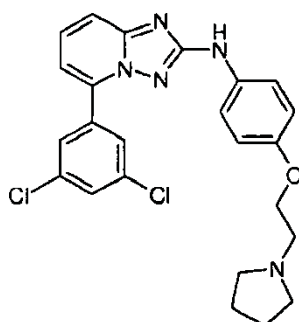


XX-296

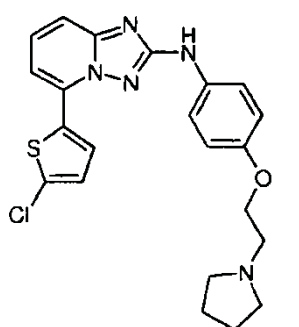


XX-297

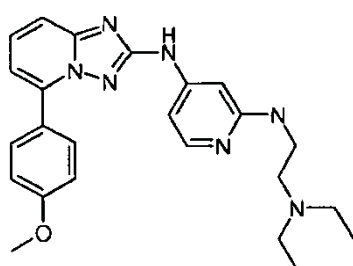
5



XX-298



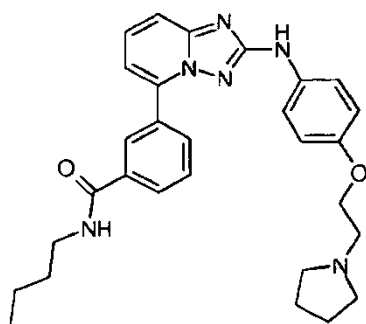
XX-299



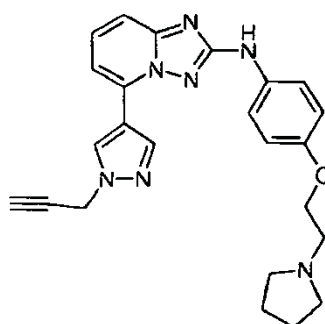
XX-300

10

377

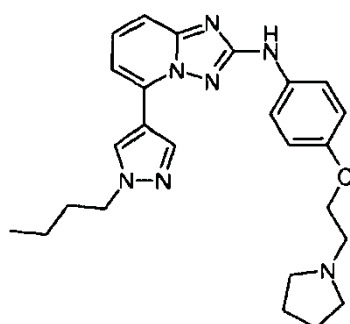


XX-301

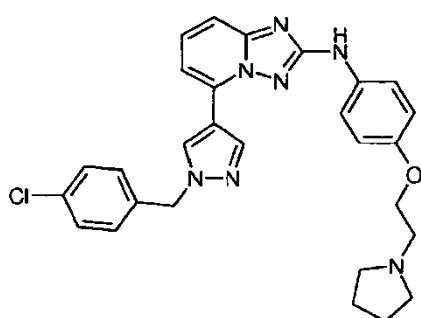


XX-302

5

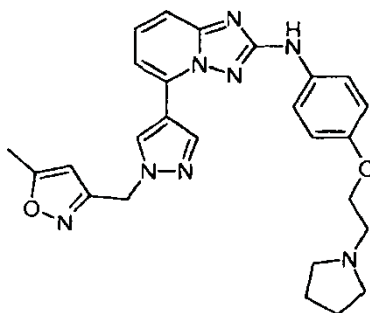


XX-303

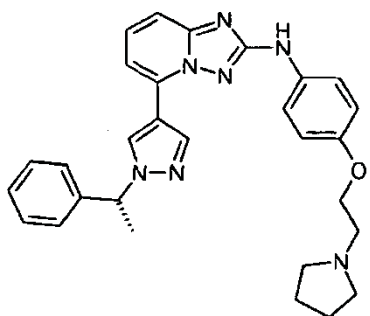


XX-304

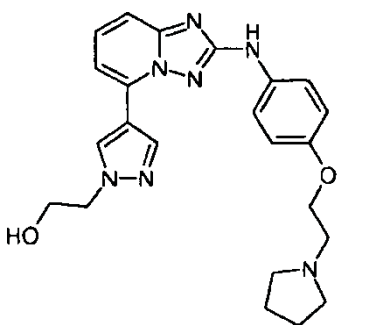
378



XX-305

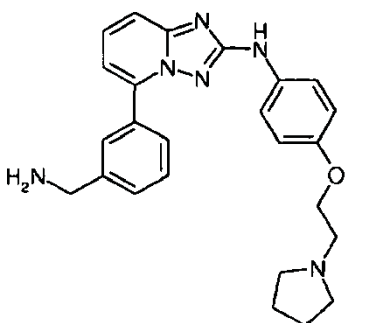


XX-306

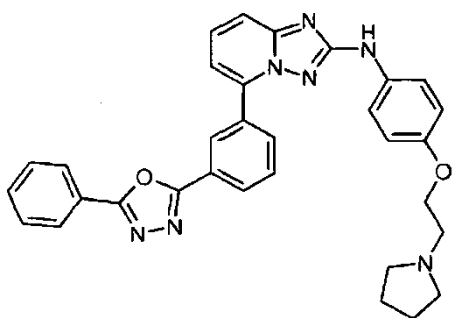


XX-307

5

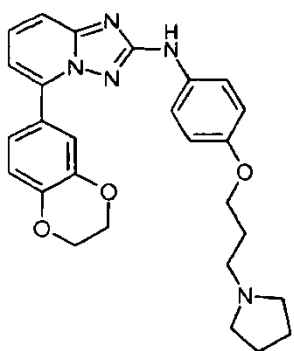


XX-308

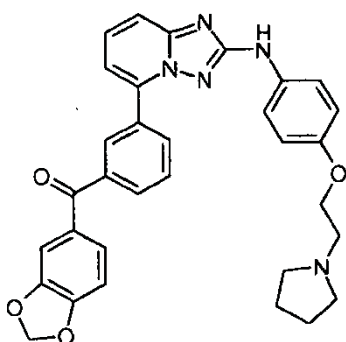


XX-309

379

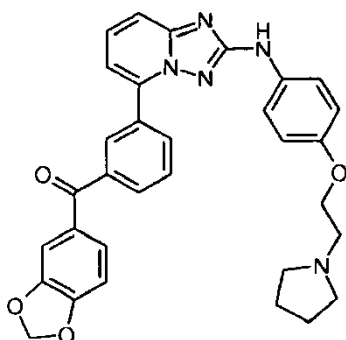


XX-312

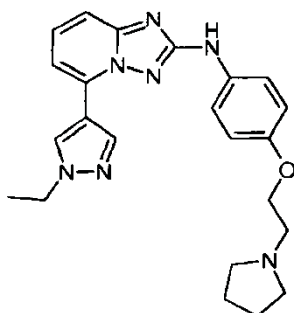


XX-313

5

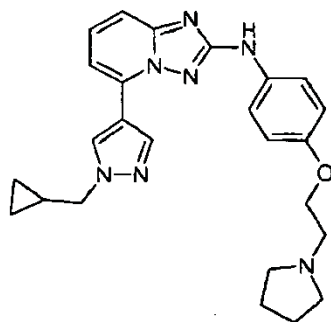


XX-314

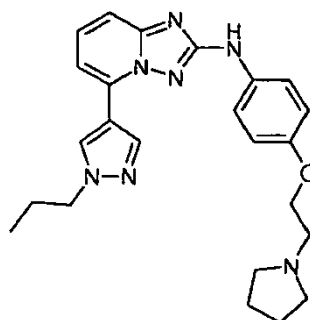


XX-315

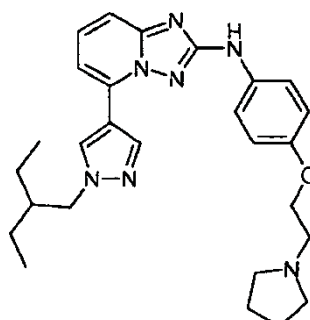
380



XX-316

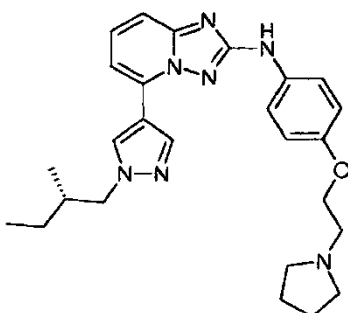


XX-318



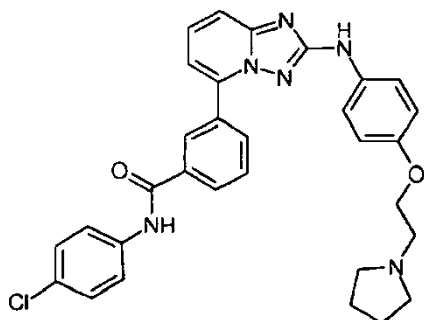
XX-319

5

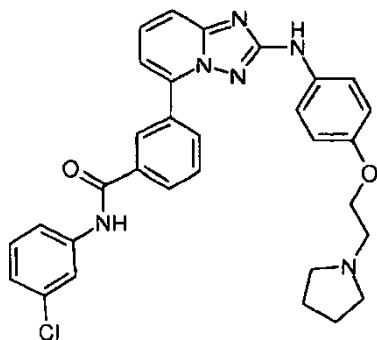


XX-320

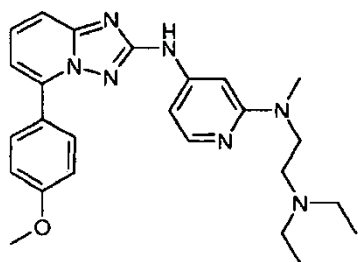
381



XX-321

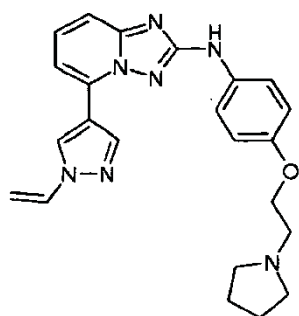


XX-322

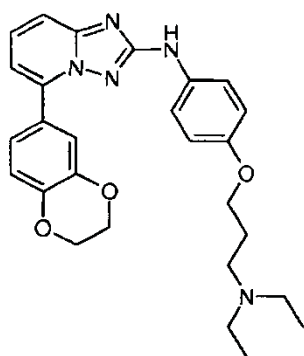


XX-326

5

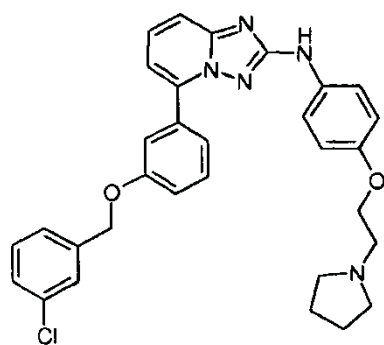


XX-328

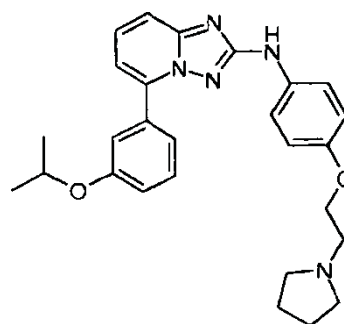


XX-329

382

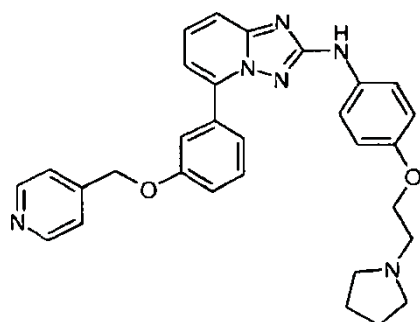


XX-330

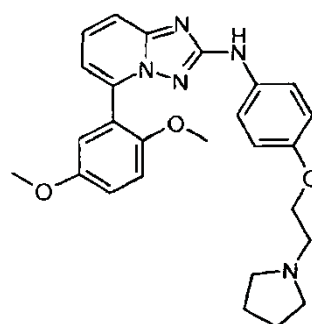


XX-331

5

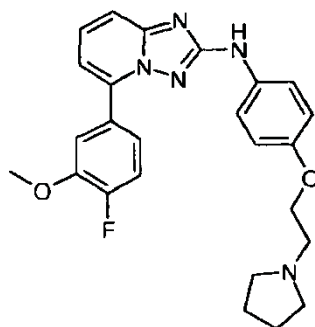


XX-332

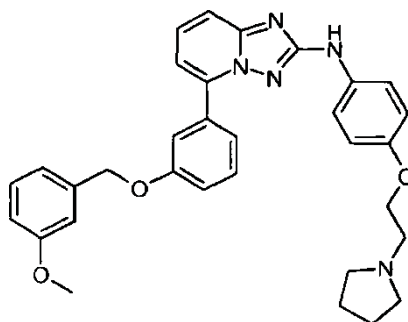


XX-333

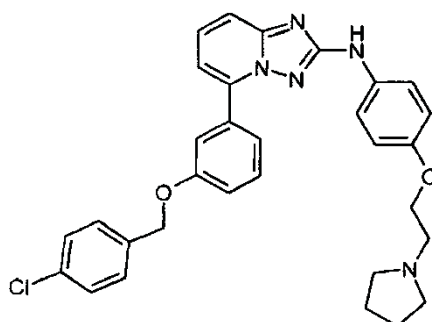
383



XX-334

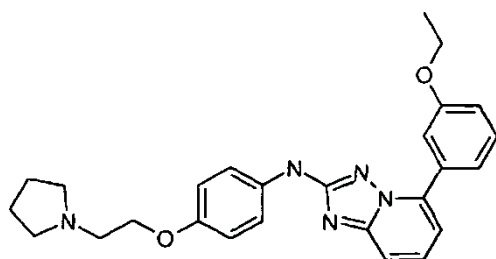


XX-335

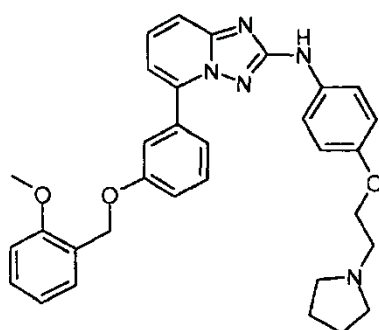


XX-336

5

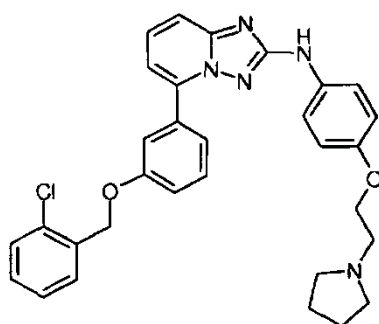


XX-337

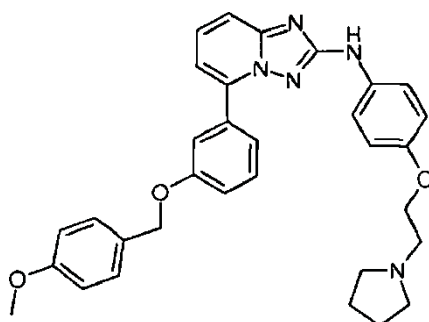


XX-338

384

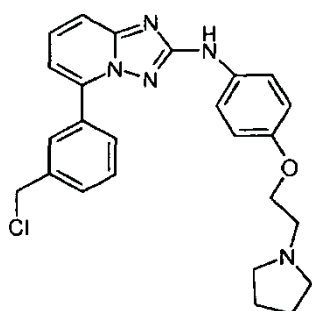


XX-339

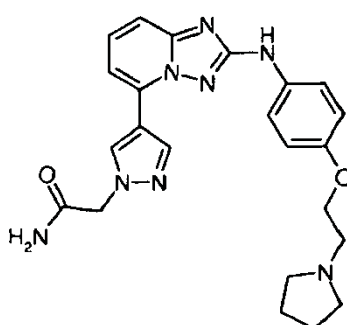


XX-340

5

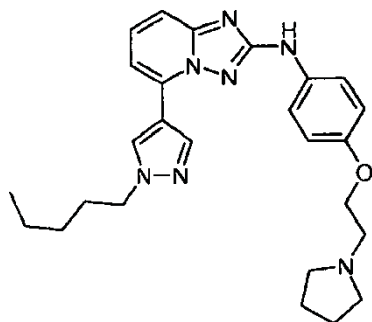


XX-341

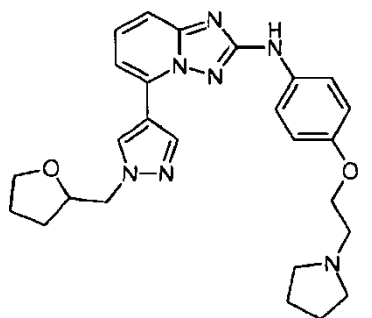


XX-342

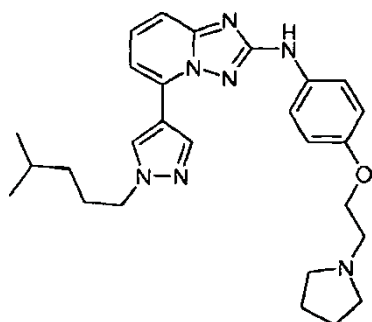
385



XX-343

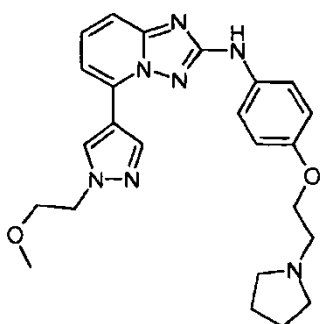


XX-344



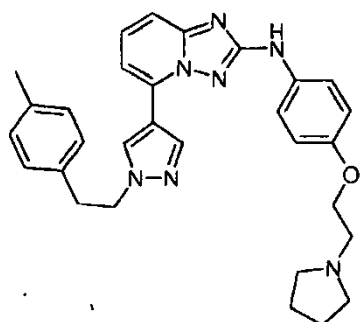
XX-345

5

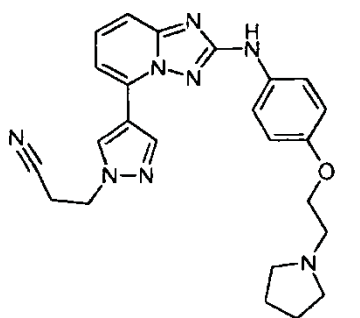


XX-349

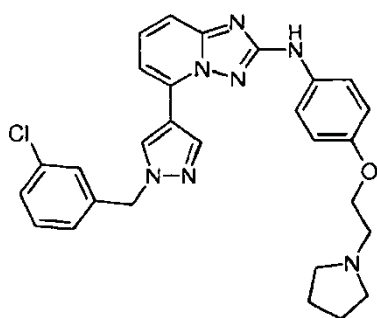
386



XX-350

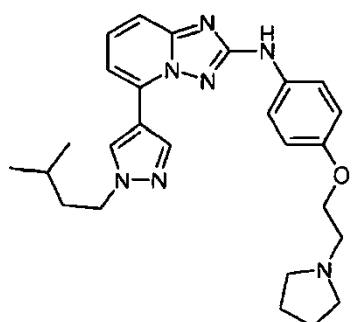


XX-351

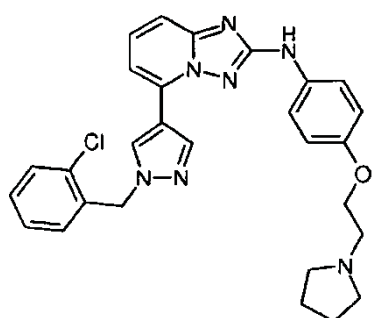


XX-352

5

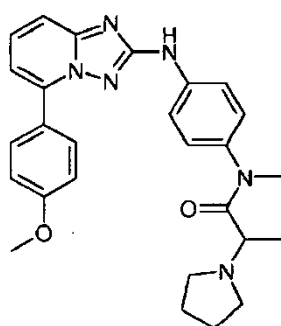


XX-353

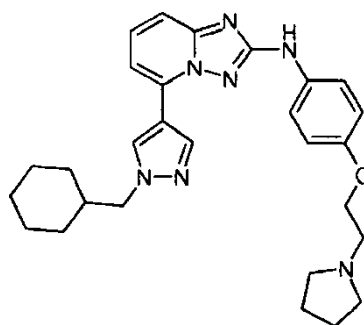


XX-354

387

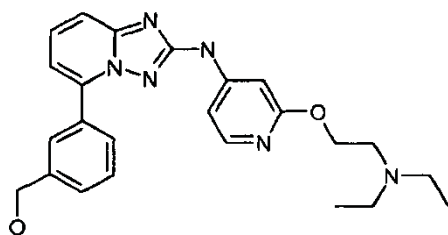


XX-355

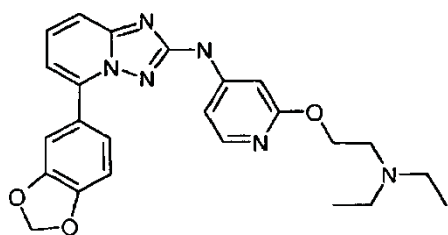


XX-356

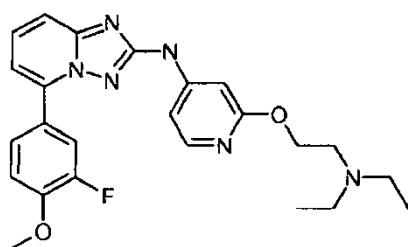
5



XX-357



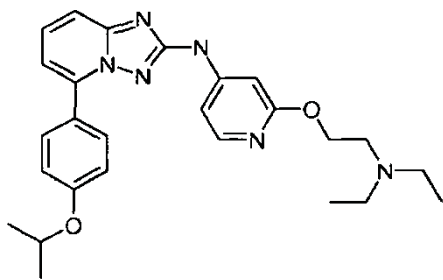
XX-358



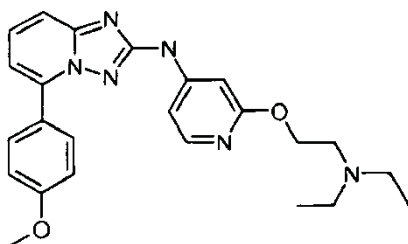
XX-359

10

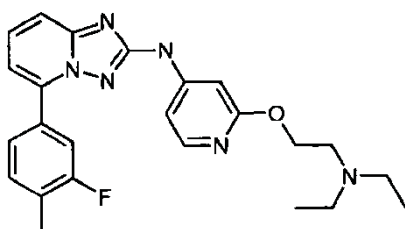
388



XX-360

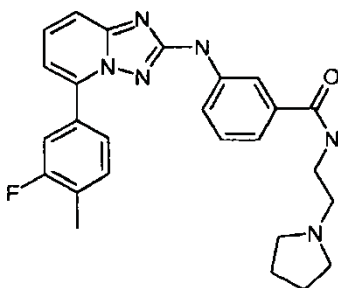


XX-361

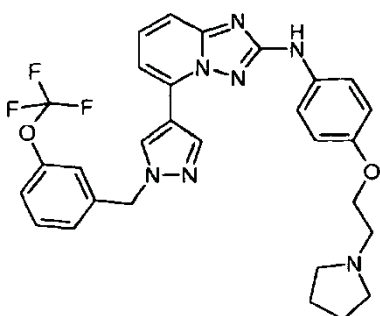


XX-362

5



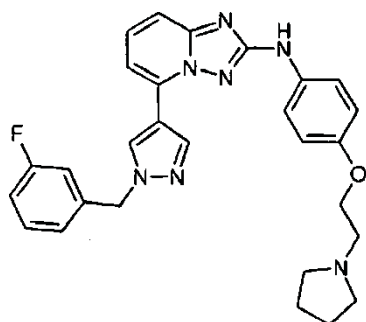
XX-365



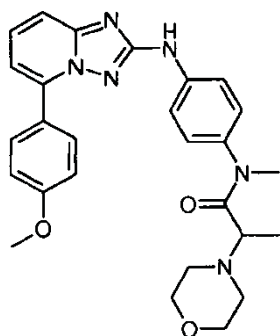
XX-366

10

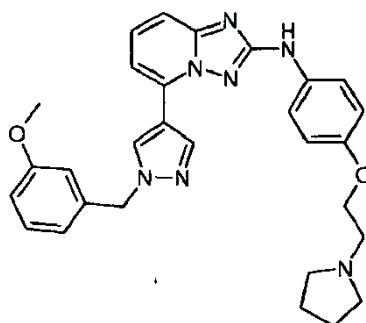
389



XX-367

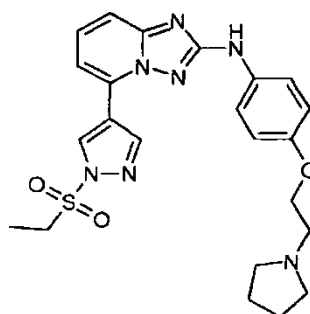


XX-368



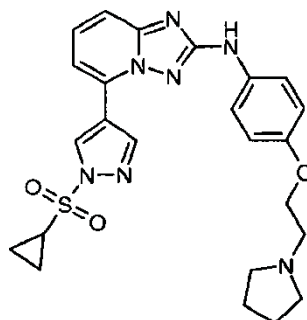
XX-369

5

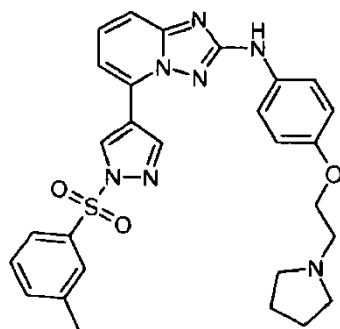


XX-374

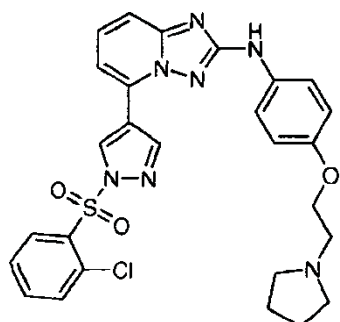
390



XX-375

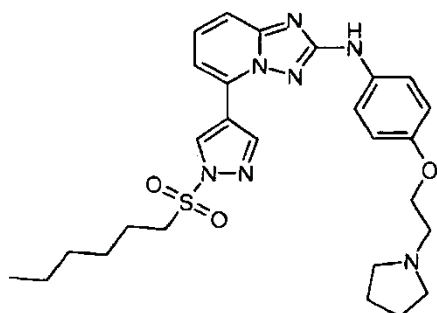


XX-377

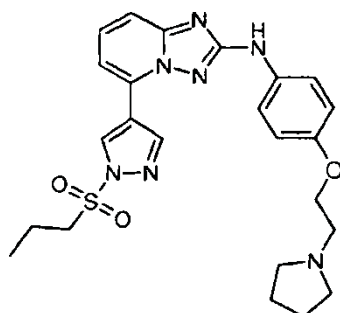


XX-378

5

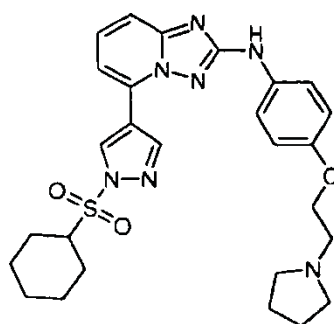


XX-379

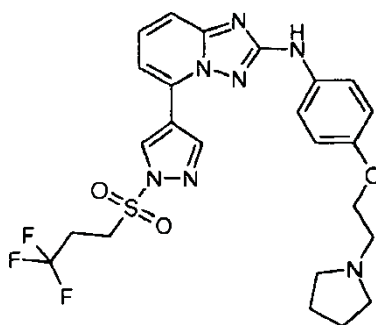


XX-380

391

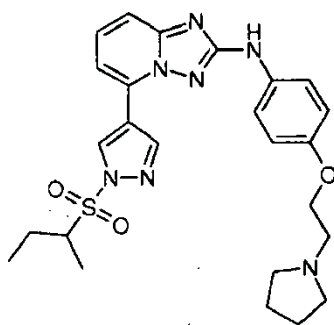


XX-381

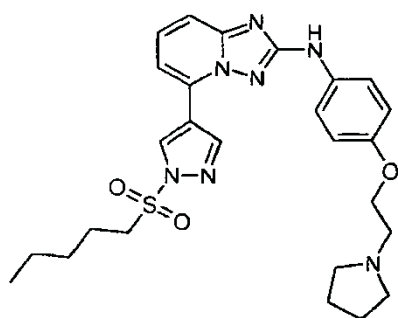


XX-382

5

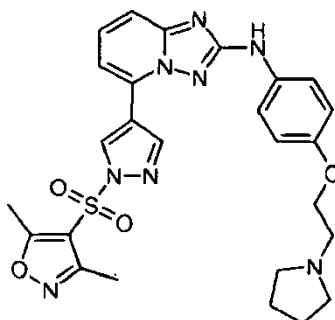


XX-383

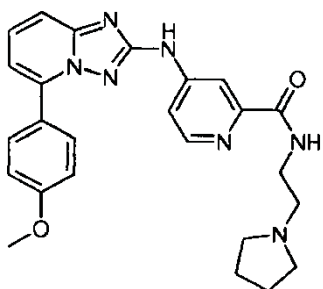


XX-384

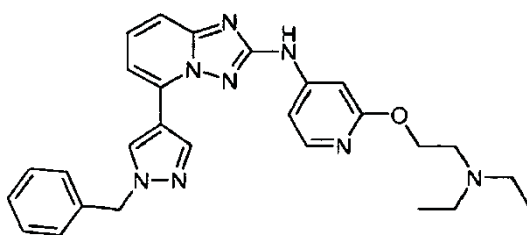
392



XX-385

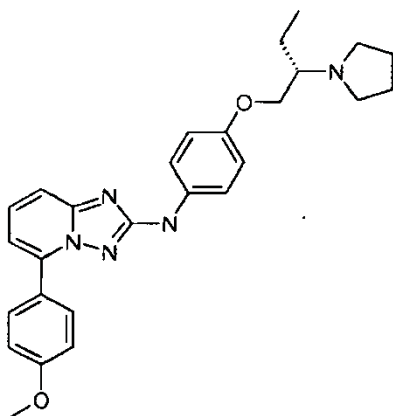


XX-386

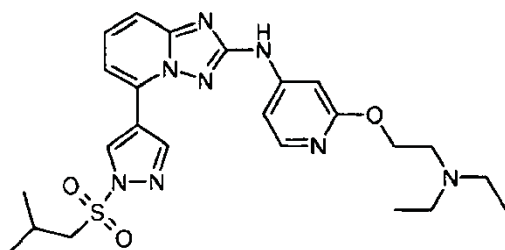


XX-387

5



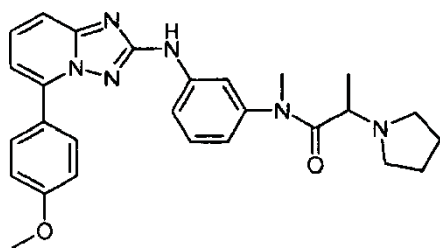
XX-388



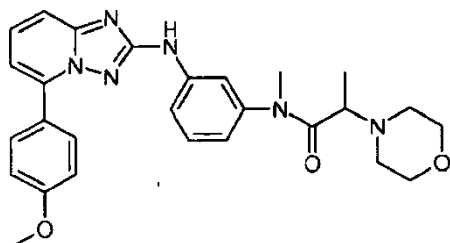
XX-389

10

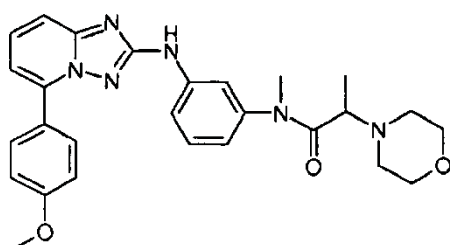
393



XX-390

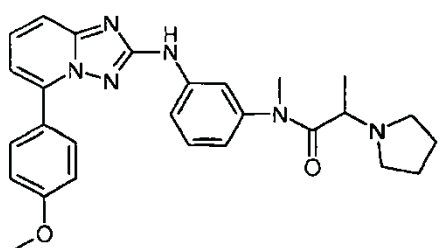


XX-391

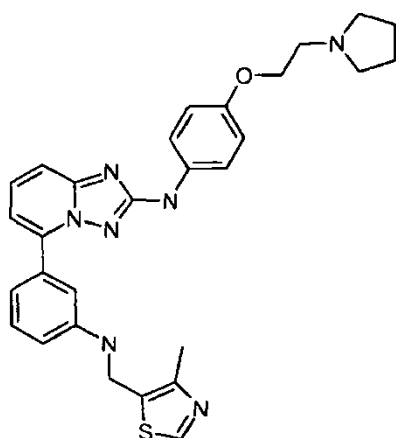


XX-392

5



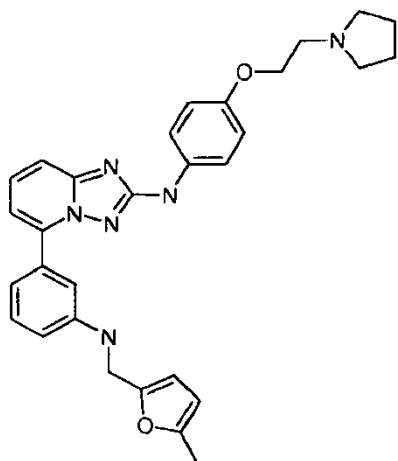
XX-393



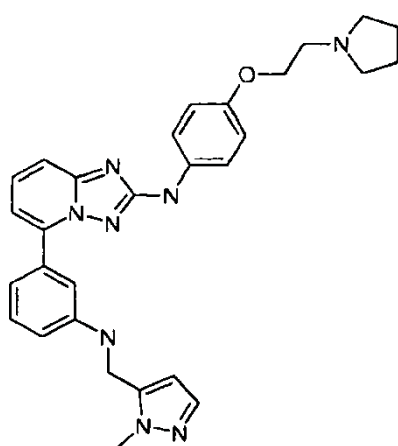
XX-394

10

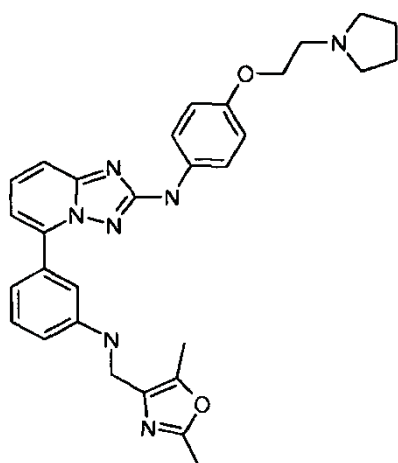
394



XX-395

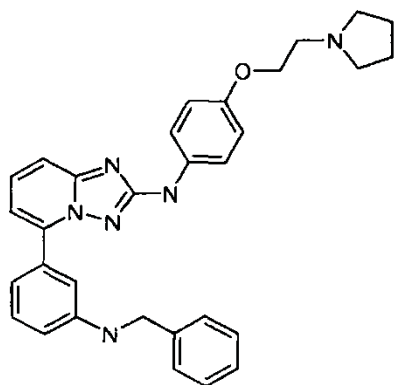


XX-396

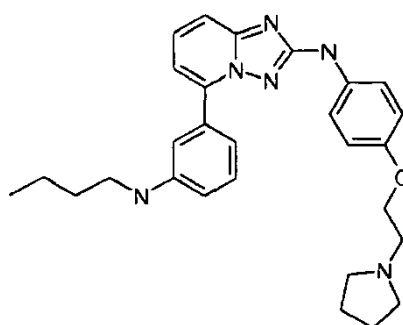


XX-397

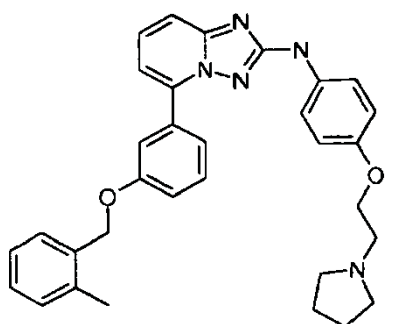
395



XX-398

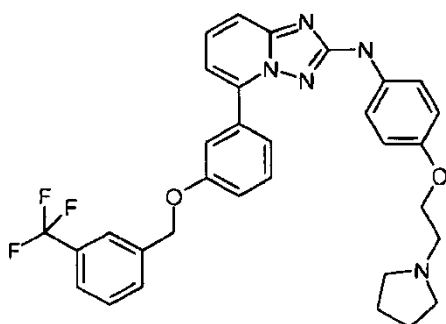


XX-399



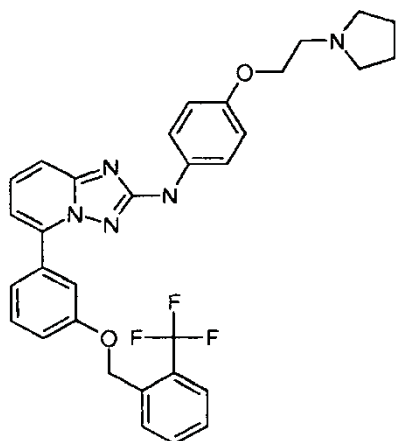
XX-400

5

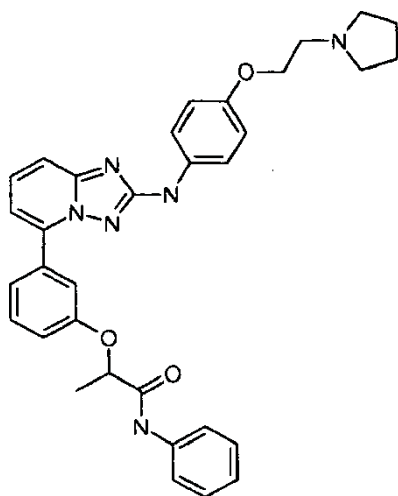


XX-401

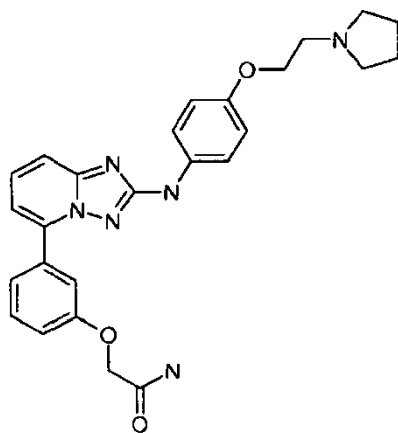
396



XX-402

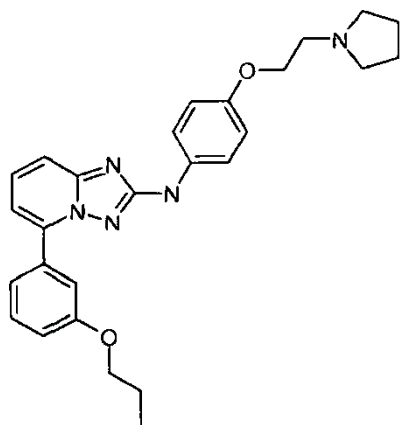


XX-403

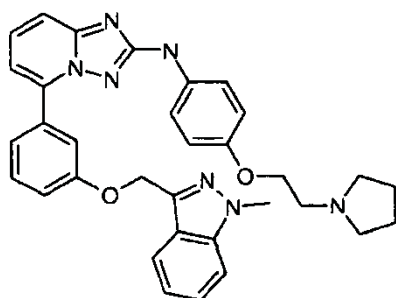


XX-404

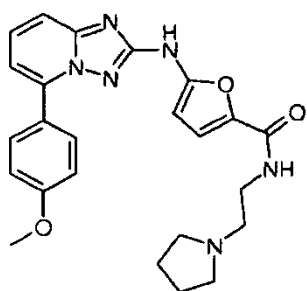
397



XX-405

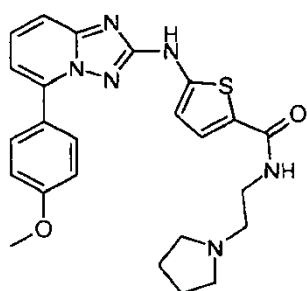


XX-407



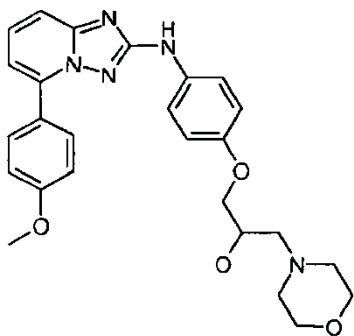
XX-408

5

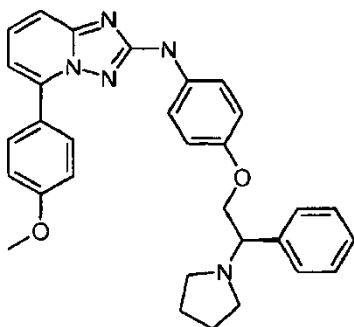


XX-409

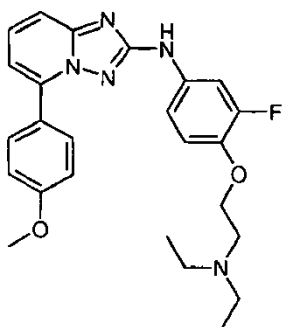
398



XX-410

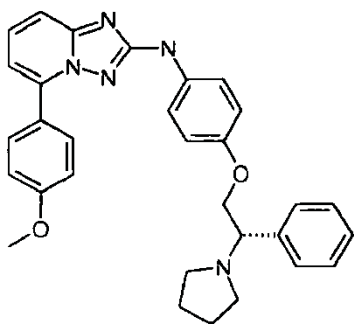


XX-411



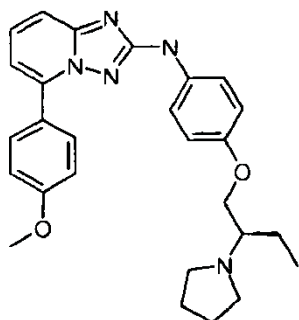
XX-412

5

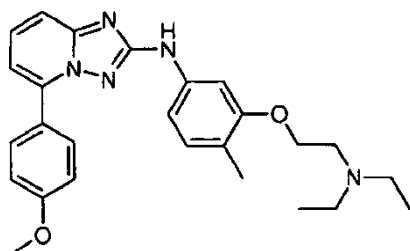


XX-413

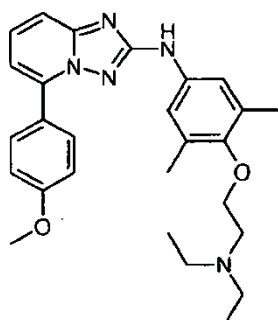
399



XX-414

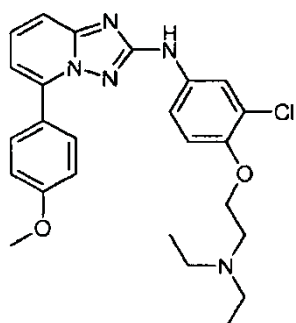


XX-415

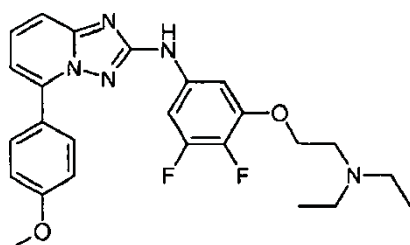


XX-416

5



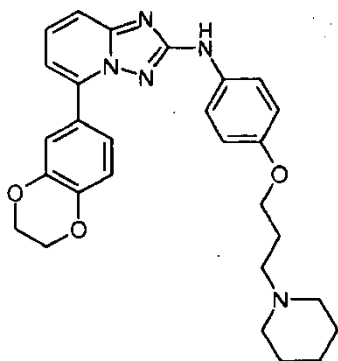
XX-417



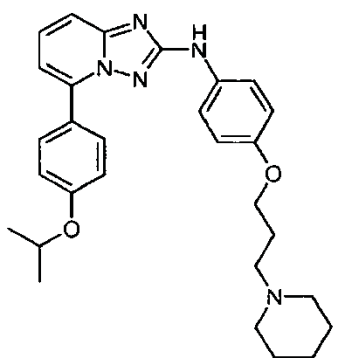
XX-418

10

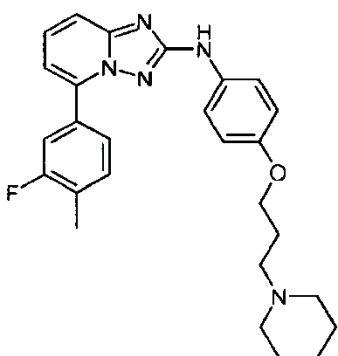
400



XX-419

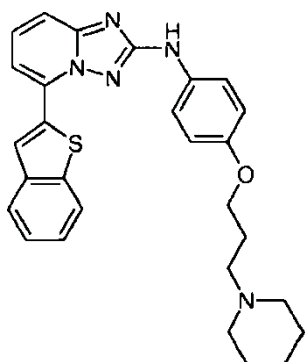


XX-420



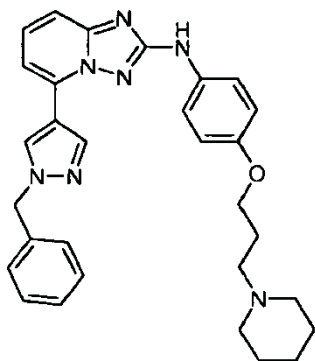
XX-421

5

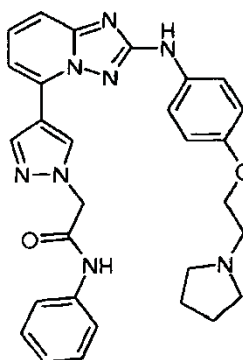


XX-422

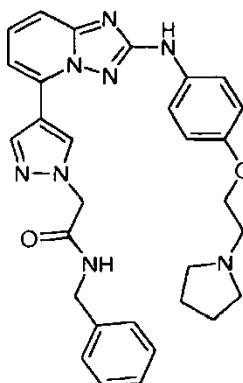
401



XX-423

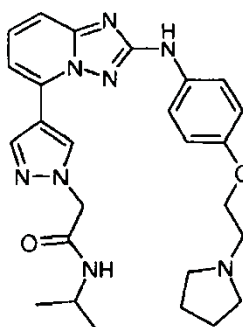


XX-432



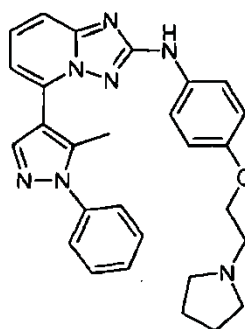
XX-433

5

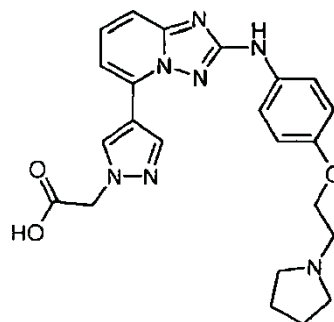


XX-434

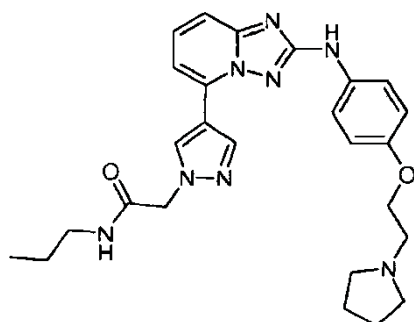
402



XX-438

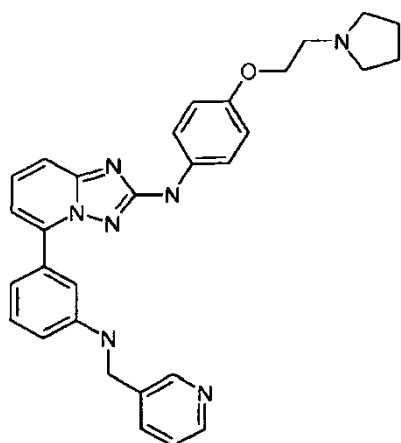


XX-440



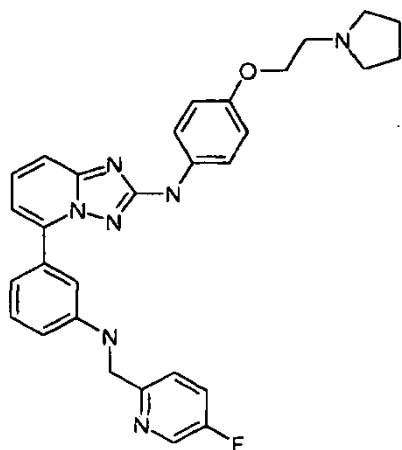
XX-441

5

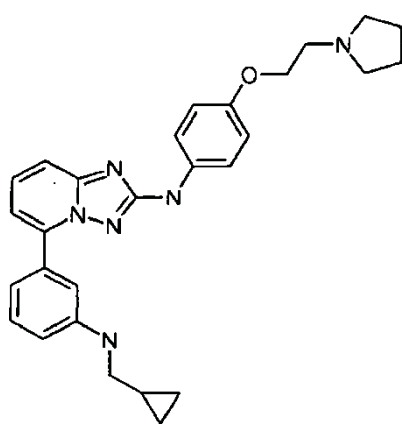


XX-442

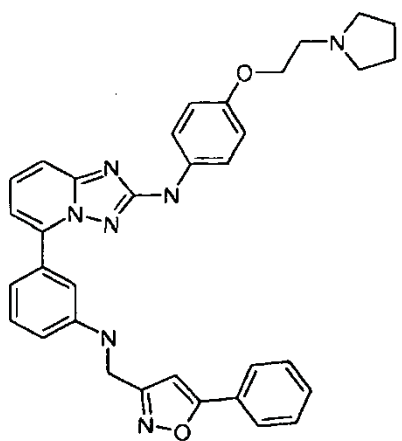
403



XX-443

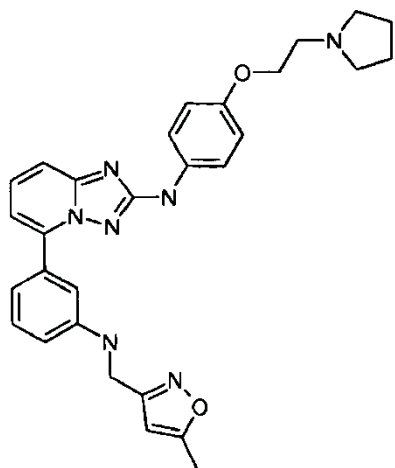


XX-444

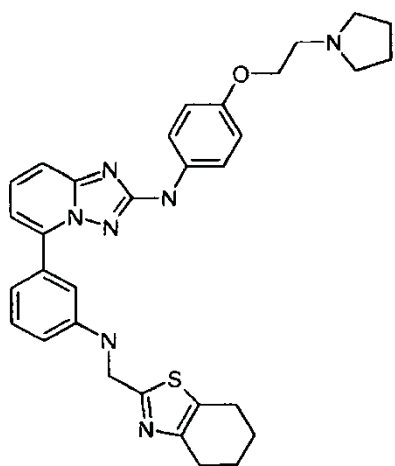


XX-445

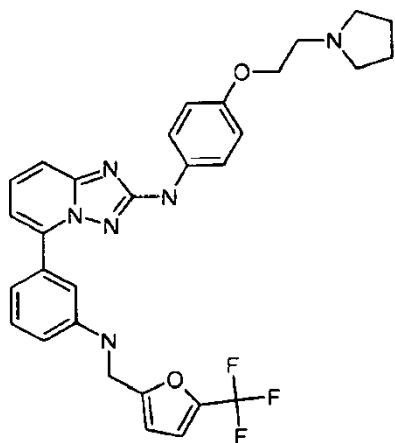
404



XX-446

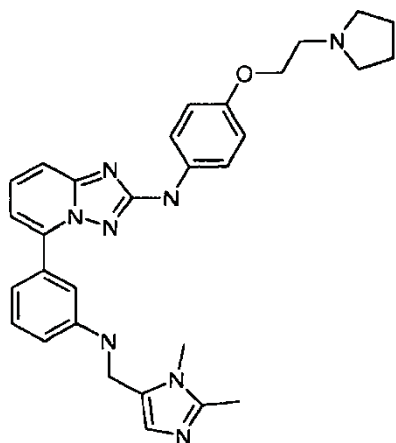


XX-447

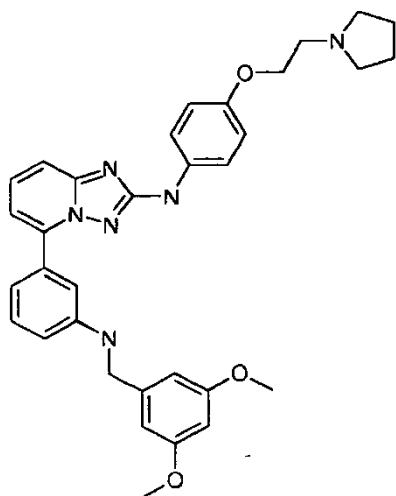


XX-448

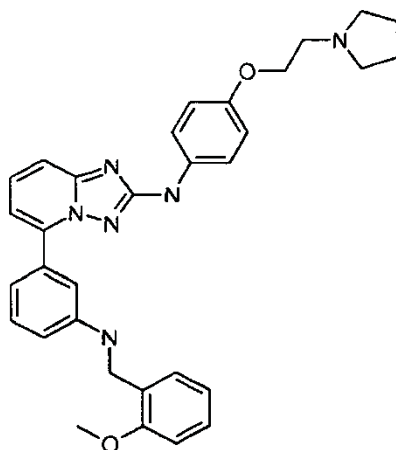
405



XX-449

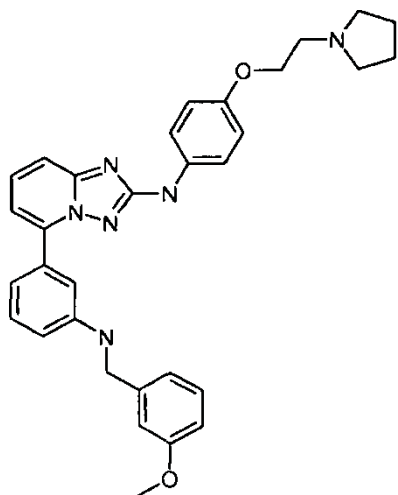


XX-450

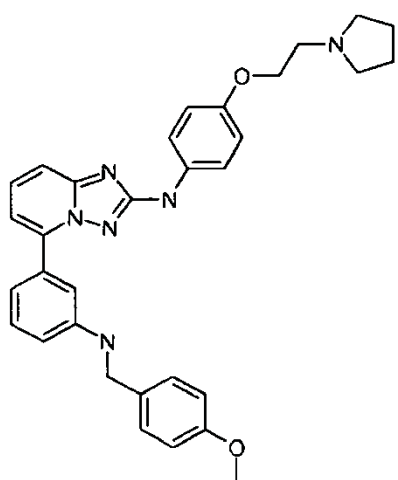


XX-451

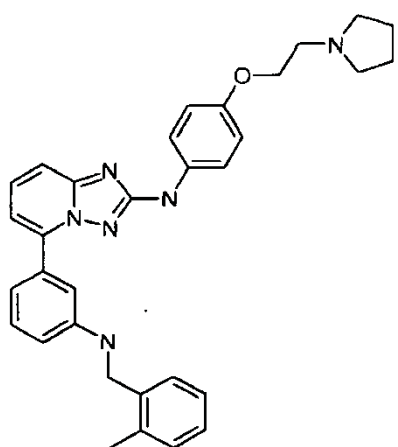
406



XX-452

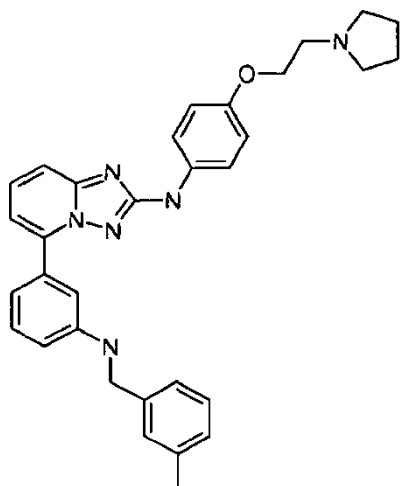


XX-453

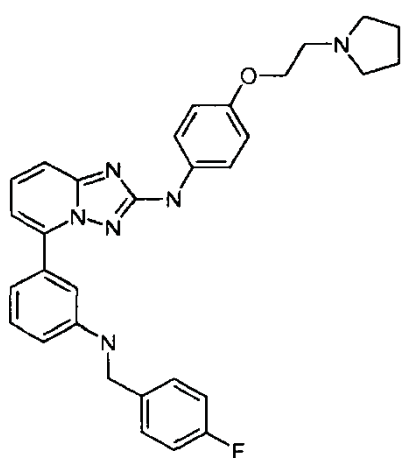


XX-454

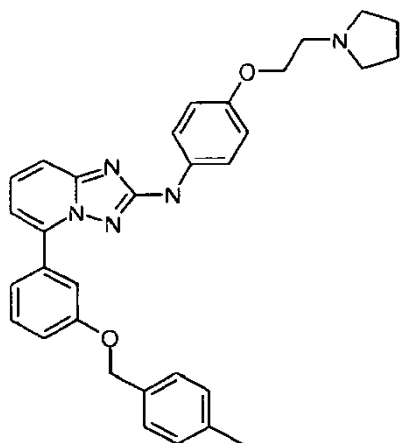
407



XX-455

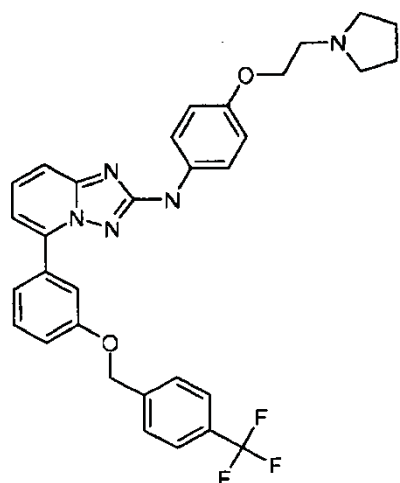


XX-456

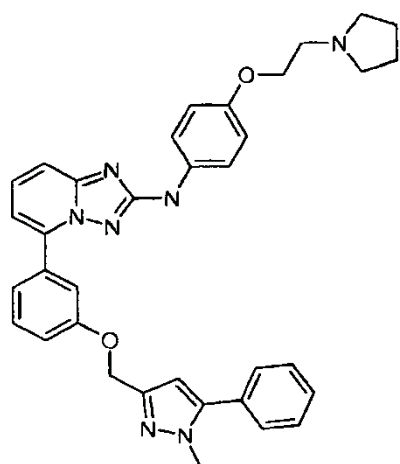


XX-457

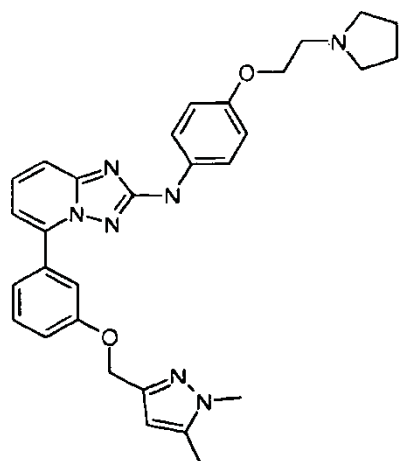
408



XX-458

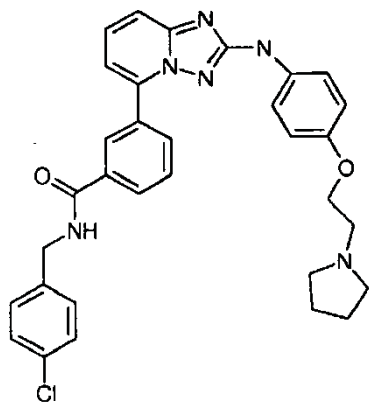


XX-459

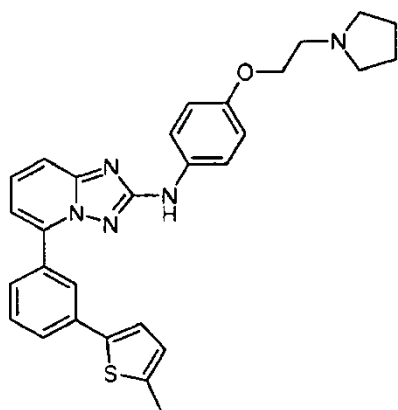


XX-460

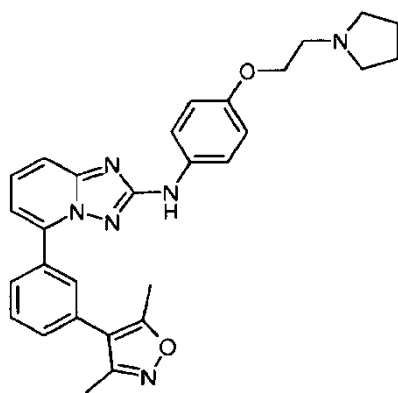
409



XX-462

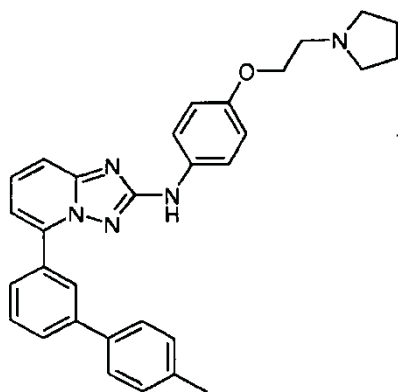


XX-463



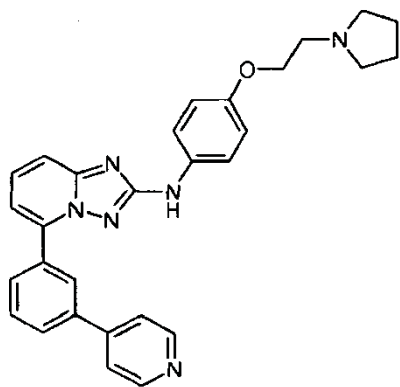
XX-464

5

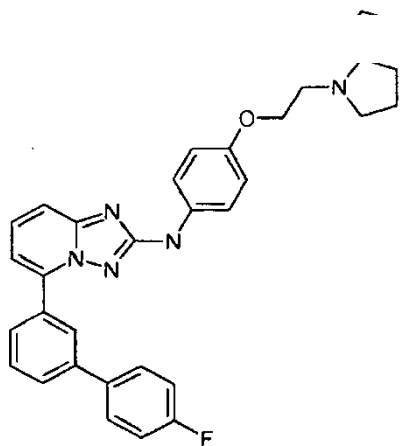


XX-465

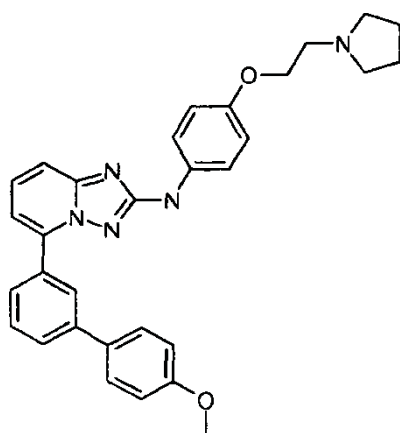
410



XX-466

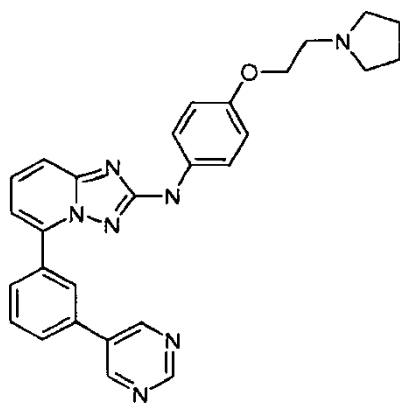


XX-467



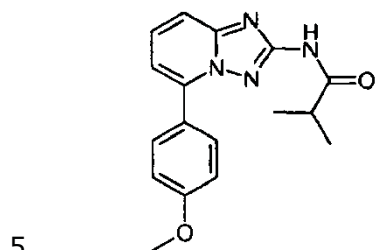
XX-468

5

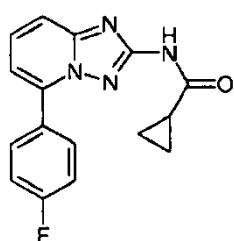


XX-469

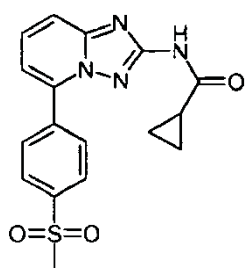
25. Forbindelse ifølge krav 11, valgt fra de følgende forbindelsene og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav:



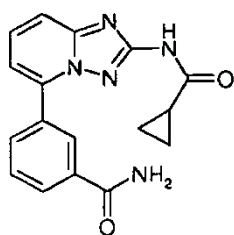
WW-012



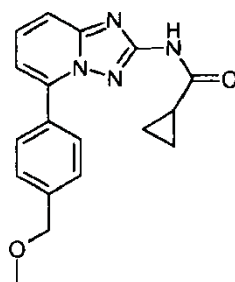
WW-013



WW-014

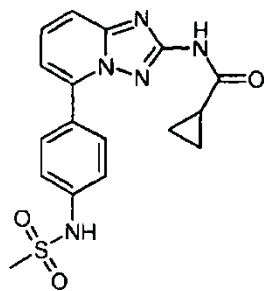


WW-015

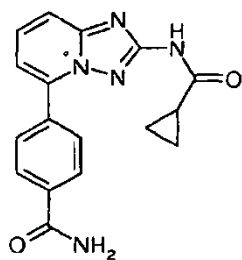


WW-016

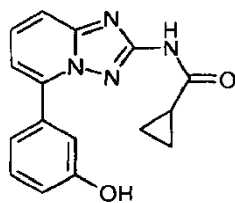
412



WW-017

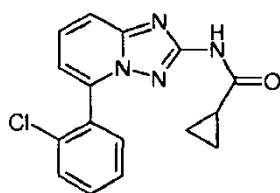


WW-019

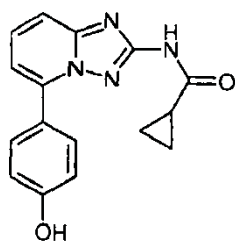


WW-020

5

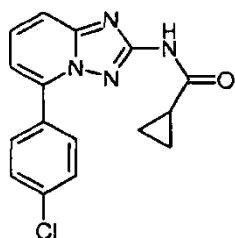


WW-021



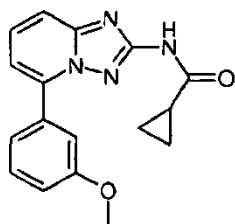
WW-022

10

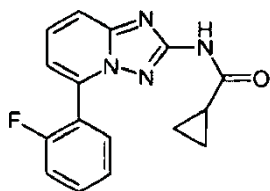


WW-023

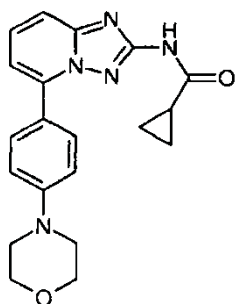
413



WW-024

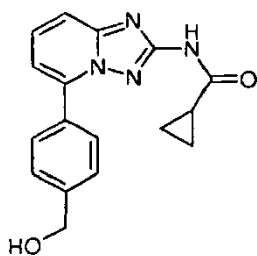


WW-025

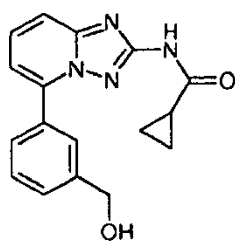


WW-026

5

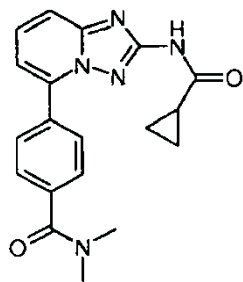


WW-027



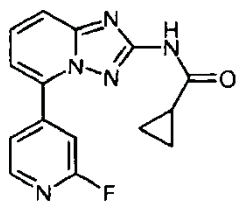
WW-028

10

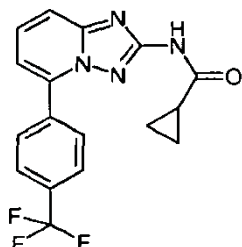


WW-029

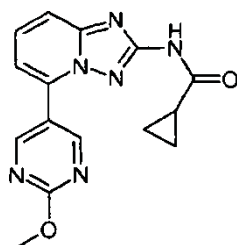
414



WW-030

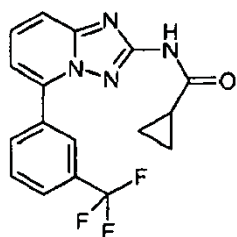


WW-031

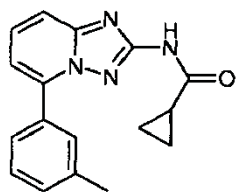


WW-032

5

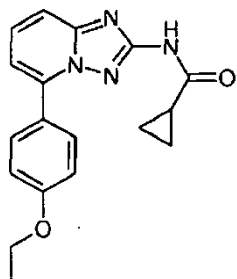


WW-033



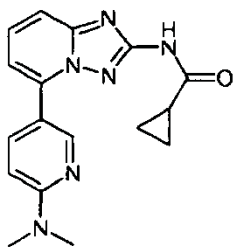
WW-034

10

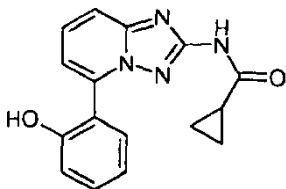


WW-035

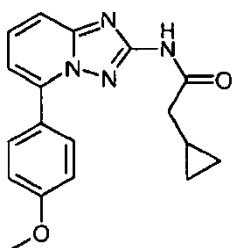
415



WW-036

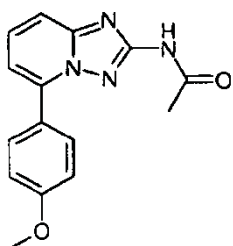


WW-037

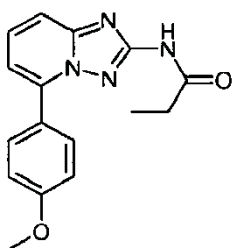


WW-038

5

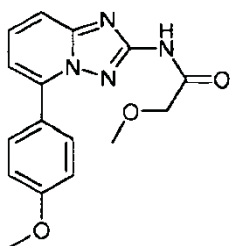


WW-039



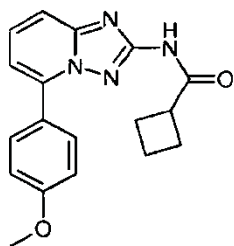
WW-040

10

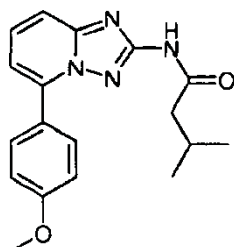


WW-041

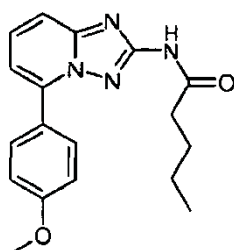
416



WW-042

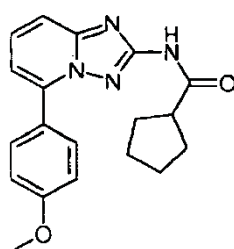


WW-043

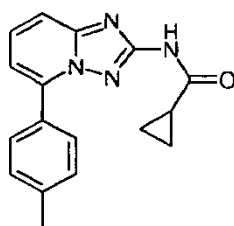


WW-044

5

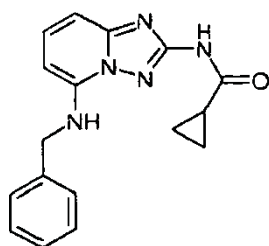


WW-046



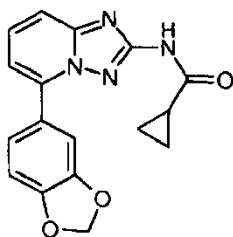
WW-047

10

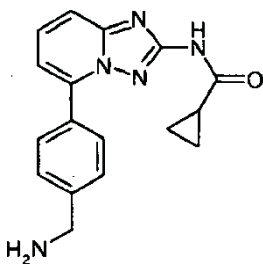


WW-048

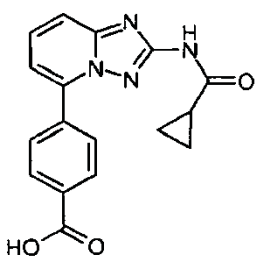
417



WW-049

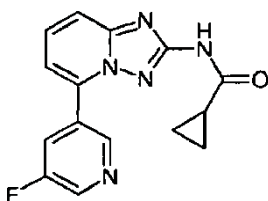


WW-050

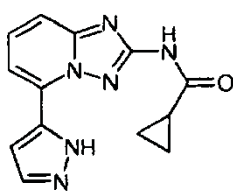


WW-051

5

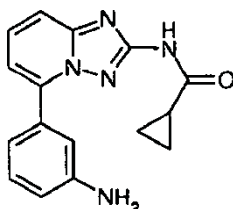


WW-052



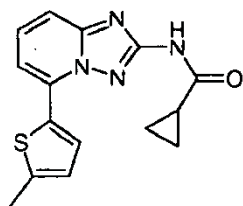
WW-053

10

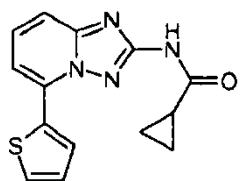


WW-054

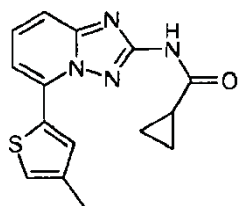
418



WW-055

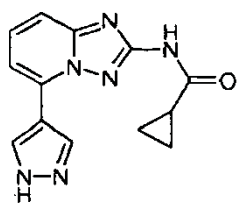


WW-057

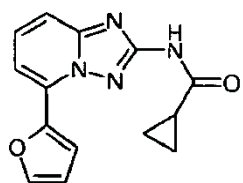


WW-058

5

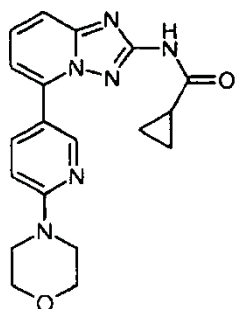


WW-060



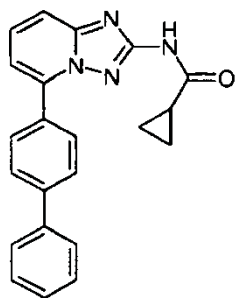
WW-061

10

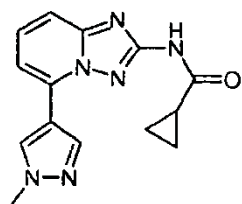


WW-062

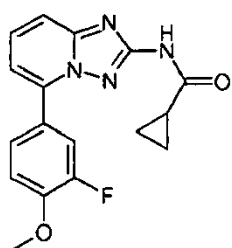
419



WW-063

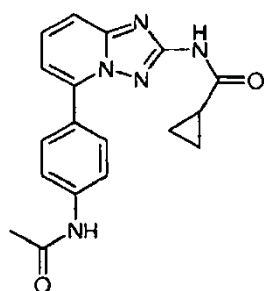


WW-064

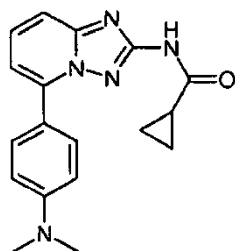


WW-067

5

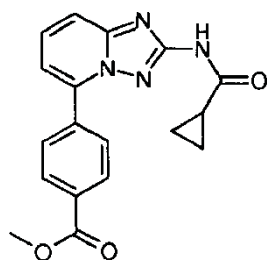


WW-068



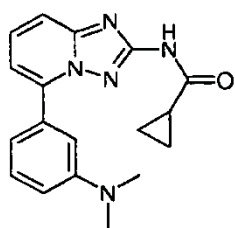
WW-069

10

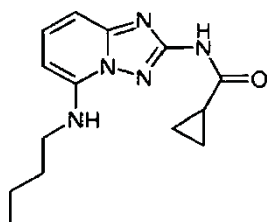


WW-070

420

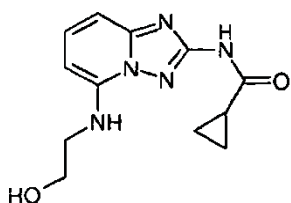


WW-071

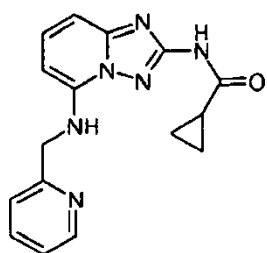


WW-073

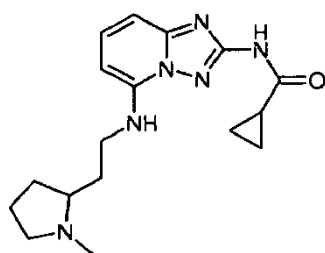
5



WW-074

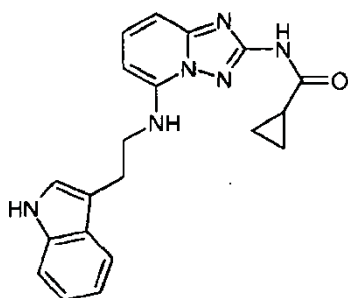


WW-075



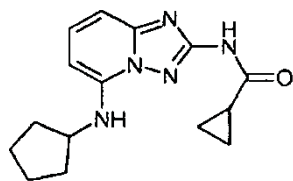
WW-076

10

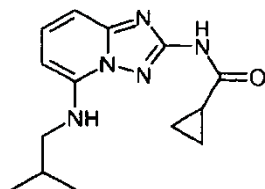


WW-077

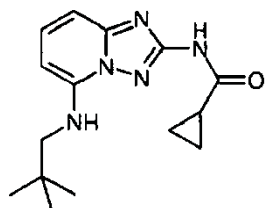
421



WW-078

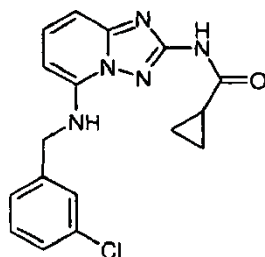


WW-079

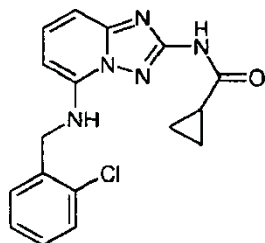


WW-080

5

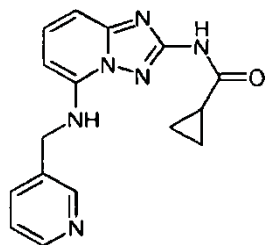


WW-081



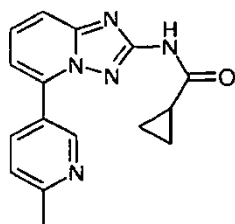
WW-082

10

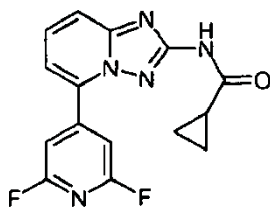


WW-083

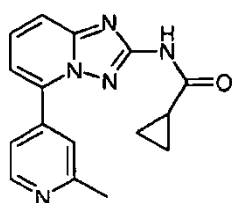
422



WW-084

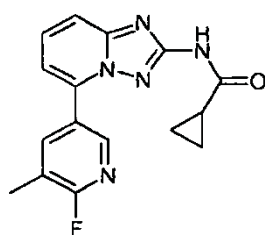


WW-086

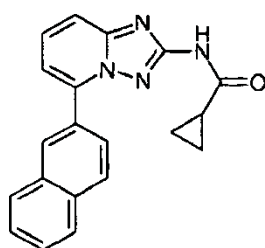


WW-087

5

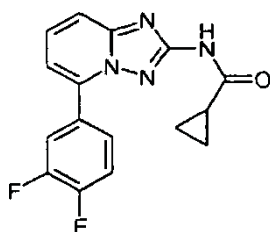


WW-088



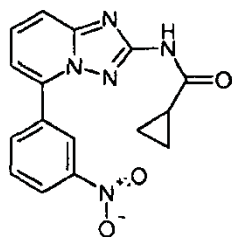
WW-089

10

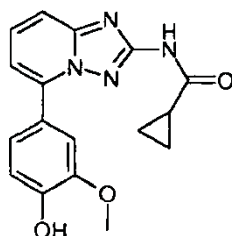


WW-090

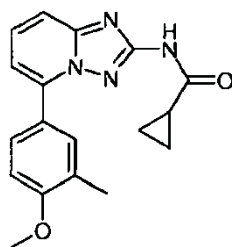
423



WW-091

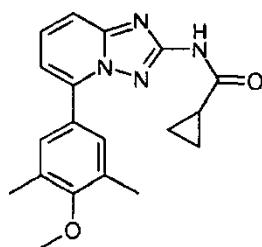


WW-093

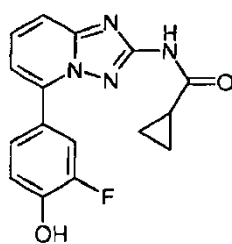


WW-094

5

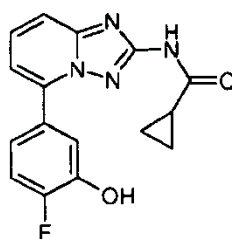


WW-095



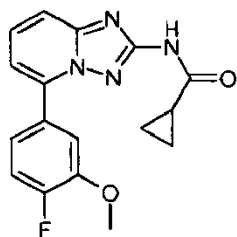
WW-096

10

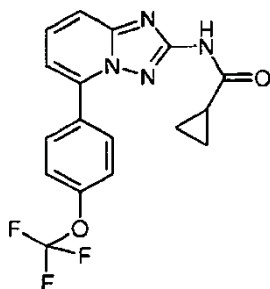


WW-097

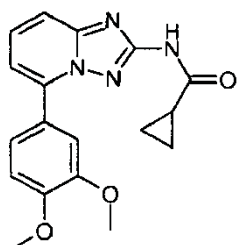
424



WW-098

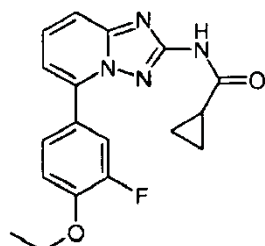


WW-099

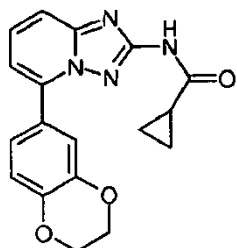


WW-100

5

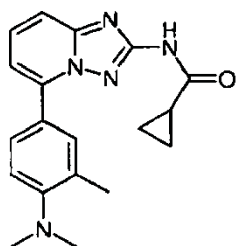


WW-101



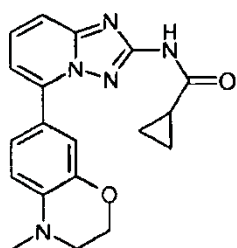
WW-102

10

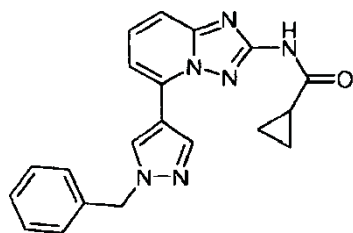


WW-103

425

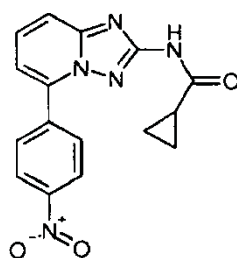


WW-104

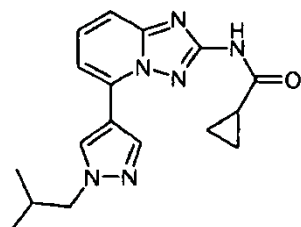


WW-105

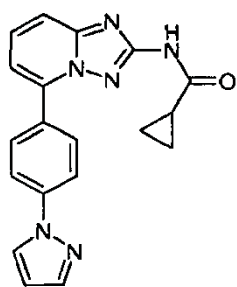
5



WW-107



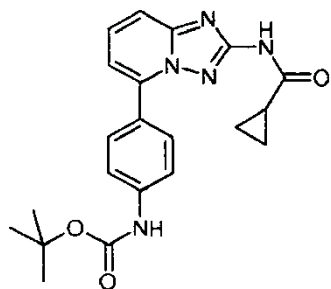
WW-108



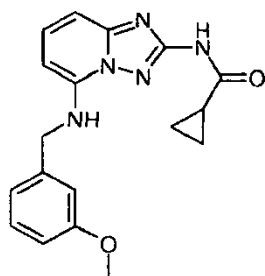
WW-109

10

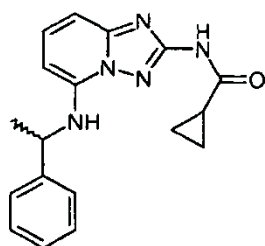
426



WW-110

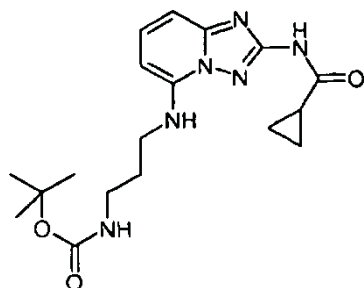


WW-112

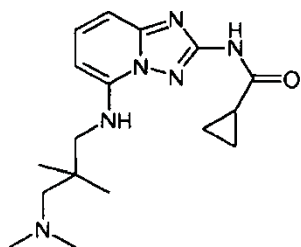


WW-113

5



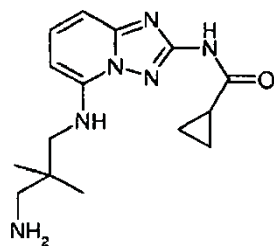
WW-114



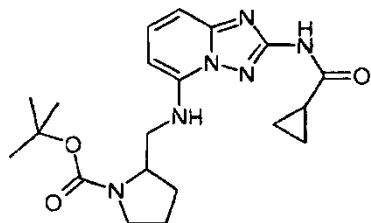
WW-115

10

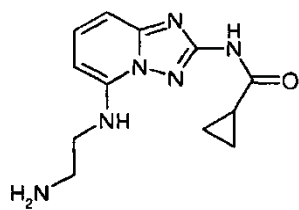
427



WW-116

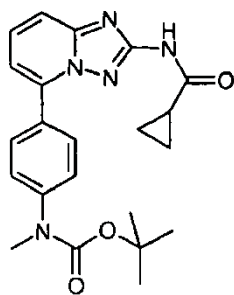


WW-117

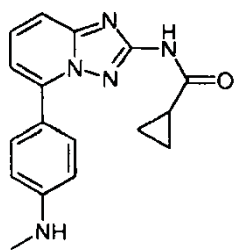


WW-118

5

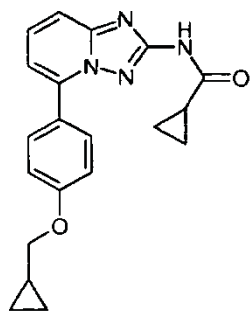


WW-119



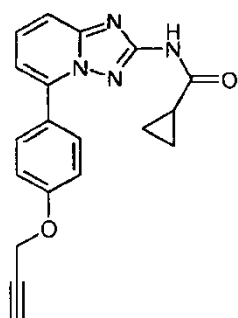
WW-120

10

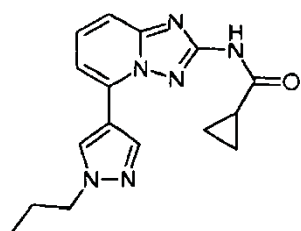


WW-121

428

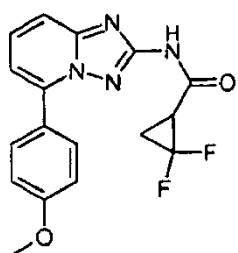


WW-122

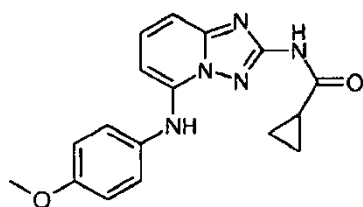


WW-124

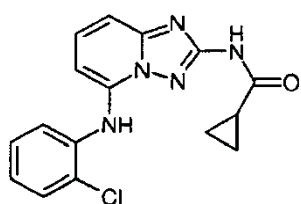
5



WW-125

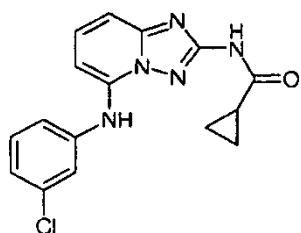


WW-127



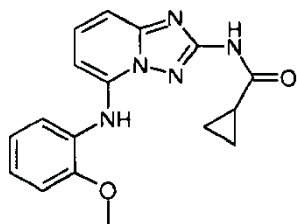
WW-128

10

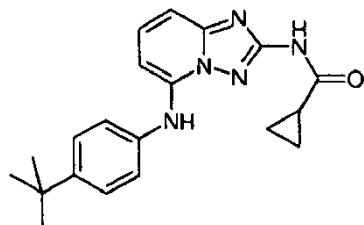


WW-129

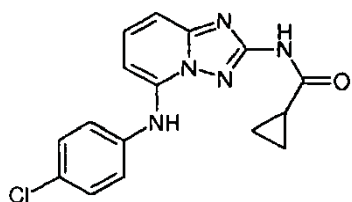
429



WW-130

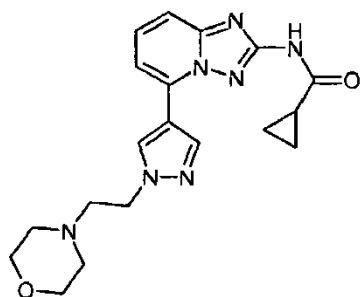


WW-131

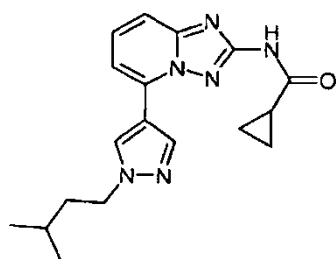


WW-132

5

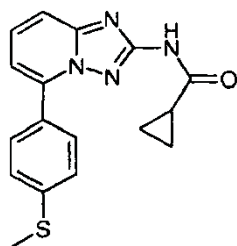


WW-134



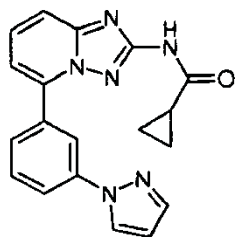
WW-135

10

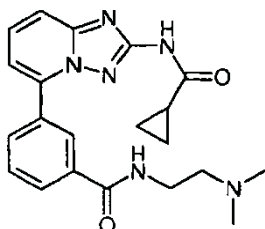


WW-136

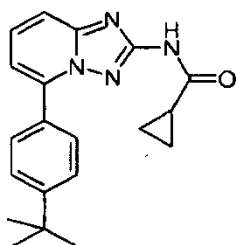
430



WW-137

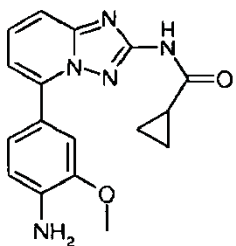


WW-138

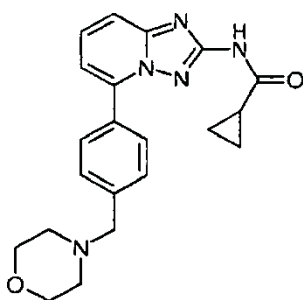


WW-139

5

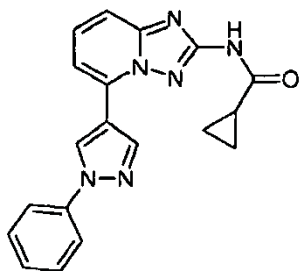


WW-140



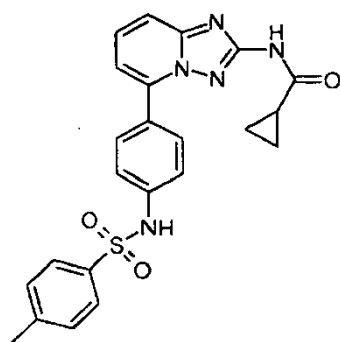
WW-141

10

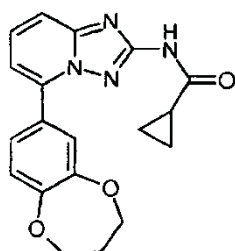


WW-142

431

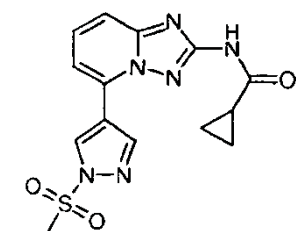


WW-143

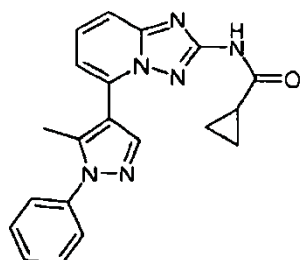


WW-144

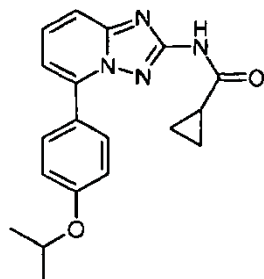
5



WW-147



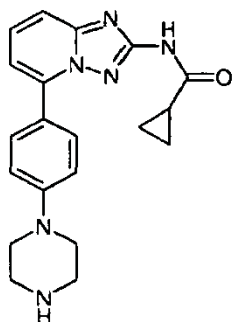
WW-148



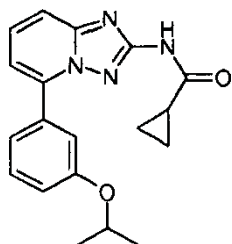
WW-150

10

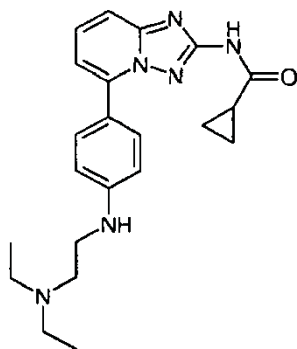
432



WW-151

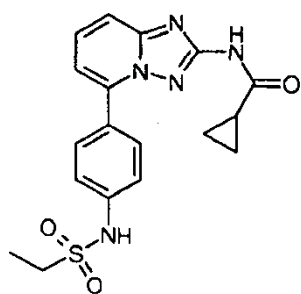


WW-152

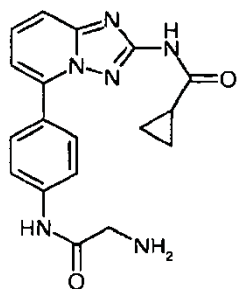


WW-153

5



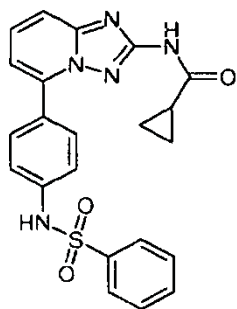
WW-154



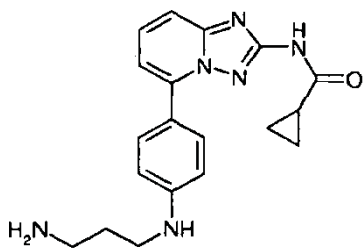
WW-155

10

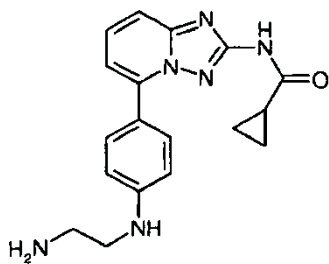
433



WW-156

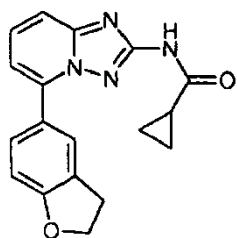


WW-157

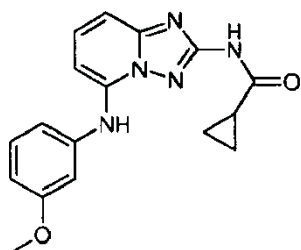


WW-158

5

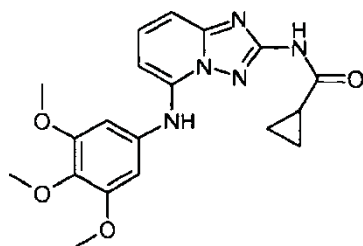


WW-159



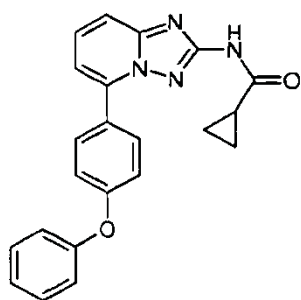
WW-160

10

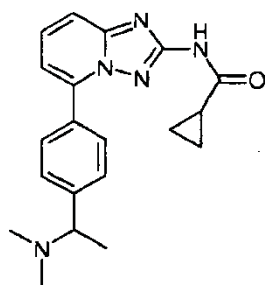


WW-161

434

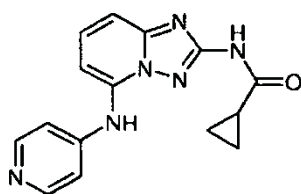


WW-162

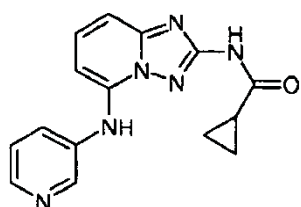


WW-163

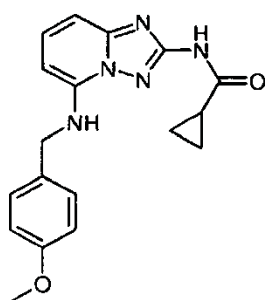
5



WW-165



WW-166



WW-167

10

26. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynner.

15

27. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 for anvendelse i behandlingen av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

5 **28.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av:

en proliferativ tilstand; eller

cancer; eller

cancer med fast tumor; eller

10 cancer med flytende tumor; eller

hematologisk cancer; eller

tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokkancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.

15

29. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25 i produksjonen av et medikament for behandling av:

en proliferativ tilstand; eller

20 cancer; eller

cancer med fast tumor; eller

cancer med flytende tumor; eller

hematologisk cancer; eller

25 tykktarmcancer, magecancer, brystcancer, lungecancer, akutt myeloidleukemi, skjoldbruskkjertelcancer, øyecancer, prostatacancer, øyemelanomcancer, eggstokkancer, nyrecancer, hudcancer eller plateepitelkarsinom.