

(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2280696 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 271/08 (2006.01)
C07C 275/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.02.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.17
(86)	Europeisk søknadsnr	09721284.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.03.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.02.09
(30)	Prioritet	2008.03.18, US, 69857 P 2008.04.09, US, 123621 P 2009.02.09, US, 207220 P 2009.03.06, US, 209453 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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Arena Pharmaceuticals, Inc., 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA
(72)	Oppfinner	TRAN, Thuy-Anh, 4833 Fairport Way, San DiegoCA 92130, US-USA CHEN, Weichao, 10617 Senda Acuario, San DiegoCA 92130, US-USA KRAMER, Bryan, A., 8863 Duncan Road, San DiegoCA 92131, US-USA SADEQUE, Abu, J.M., 11828 Pickford Road, San DiegoCA 92131, US-USA SHYFRYNA, Hanna, L., 1957 Miro Circle, San DiegoCA 92131, US-USA SHIN, Young-Jun, 11051 Ice Skate Place, San DiegoCA 92126, US-USA VALLAR, Pureza, 630 Felino Way, Chula VistaCA 91910, US-USA ZOU, Ning, 9829 Fieldthorn Street, San DiegoCA 92127, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	MODULATORER AV PROSTACYCLIN (PGI₂)-RESEPTORER SOM ER NYTTIGE FOR BEHANDLINGEN AV LIDELSER RELATERT DERTIL
(56)	Anførte publikasjoner	LIU ET AL: "Treatments for pulmonary arterial hypertension" RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 100, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 765-774, XP005405500 ISSN: 0954-6111 SEILER S M ET AL: "2-[3-[2-(4,5-diphenyl-2-oxazolyl) ethyl] phenoxy] acetic acid (BMJ 42393): A new, structurally-novel prostacyclin partial agonist: 1) inhibition of platelet aggregation and mechanism of action" THROMBOSIS RESEARCH, TARRYTOWN, NY, US, vol. 74, no. 2, 15 April 1994 (1994-04-15), pages 115-123, XP022879192 ISSN: 0049-3848 [retrieved on 1994-04-15]

"Delayed antiischemic effect of Pgl2 and of a new stable Pgl2 analogue 7-oxo-prostacyclin-Na in experimental model angina in dogs - L. Szekeres, I. Krassoi and E. Udvary. Department of Pharmacology University Medical School, Szeged, Hungary" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 15, 1 July 1983 (1983-07-01), page 132, XP023002985 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1983-07-01]

SATO T ET AL: "Effect of OP-2507, a novel prostacyclin analogue on ischemia and reperfusion induced arrhythmias in isolated perfused rat heart" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, ACADEMIC PRESS, GB, vol. 22, 1 May 1990 (1990-05-01), page S74, XP023006102 ISSN: 0022-2828 [retrieved on 1990-05-01]

EP-A- 0 028 829 B1

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører visse forbindelser med formel **(Ia)** og farmasøytiske sammensetninger derav som modulerer aktiviteten til PGI₂-reseptoren. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen og farmasøytiske sammensetninger derav er rettet mot fremgangsmåter som er nyttige i behandlingen av: pulmonal arteriell hypertensjon (PAH); idiopatisk PAH; familiær PAH; PAH assosiert med: en vaskulær kollagenose, en medfødt hjertesykdom, portal hypertensjon, HIV-infeksjon, inntak av et legemiddel eller toksin, arvelig hemoragisk telangiectasi, splenektomi, pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD) eller pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH); PAH med signifikant venøs eller kapillær involvering; blodplateaggregering; kransarteriesykdom; hjerteinfarkt; transitorisk iskemisk anfall; angina; slag; iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer; blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon, eller et individ som lider av atrieflimmer; aterotrombose; astma eller et symptom derav; en diabetesrelatert lidelse slik som diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati eller diabetisk retinopati; glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE); ulcerøs kolitt; aterosklerose; akne; type 1-diabetes; type 2-diabetes; sepsis; og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Prostacyclin (PGI₂) er et lipidmolekyl avledet fra arakidonsyre gjennom syklooksigenaseveien. Det er et potent vasodilator, antiproliferativt, antitrombotisk og platehemmende middel som medierer sine virkninger som en antagonist av en G-proteinkoblet reseptor (PGI₂-reseptor; f.eks. human PGI₂-reseptor, GenBank®-akseksjonsnr. NP_000951 og alleler derav). Det er kjent at bindingen av PGI₂ (eller en annen slik agonist) til PGI₂-reseptoren fører til kobling med Gs-proteinet og øker intracellulære cAMP-nivåer. (Se f.eks. Zhang et al., Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454:80-88.)

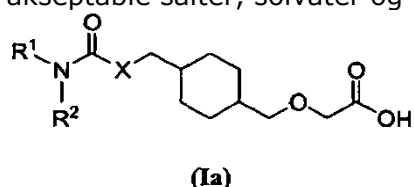
Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) er en livstruende sykdom karakterisert ved en progressiv pulmonal vaskulopati som fører til høyresidig ventrikulær hypertrofi. Høyresidig hjertesvikt oppstår hvis den ikke behandles. Prostacyclin, som har blodkarutvidende og antiproliferative virkninger på den pulmonale vaskulaturen, er funnet å være lavt hos pasienter med PAH sammenlignet med normale kontrollpersoner. Eksogen administrering av prostacyclin eller en analog av prostacyclin (*dvs.* en agonist av PGI₂-reseptoren) har blitt en viktig strategi i behandlingen av PAH. (Se *f.eks.* Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159:1925-1932; Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96:527-541; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

Trepstinil og iloprost er FDA-godkjente analoger av prostacyclin som, i likhet med prostacyclin, ikke er oralt aktive. Beraprost er en oralt aktiv analog av prostacyclin godkjent for behandlingen av PAH i Japan, men den har mislykkes i å bli registrert for behandlingen av PAH i Europa og USA. Av de tre FDA-godkjente ledemidlene er prostacyclin det som er best studert hos PAH-pasienter. Den omtrentlige årlige kostnaden for behandling av PAH med disse legemidlene er \$25 000 til \$200 000, avhengig av dosen. I dag betrakter mange eksperter intravenøs prostacyclin som å være det mest pålitelige middelet for håndtering av de sykeste PAH-pasientene. På grunn av prostacyclins korte halveringstid, kompliseres intravenøs behandling av behovet for en kontinuerlig infusjon. Pasienter står i risiko for potensielt dødelig tilbakefall av lungehypertensjon hvis infusjonen avbrytes brått, samt signifikant risiko for kateterrelaterte komplikasjoner inkludert sepsis. (Se *f.eks.* Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije et al., Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

Det er en betydelig interesse for utvikling av prostacyclinanaloger (*dvs.* agonister av PGI₂-reseptoren) for anvendelse i behandlingen av andre sykdommer, slik som aterosklerose. Utvikling av stabile, oralt aktive analoger av prostacyclin (*dvs.* stabile, oralt aktive agonister av PGI₂-reseptoren) er et ratebegrensende trinn i oppnåelse av dette målet (se *f.eks.* Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print), samt i den forbedrede håndteringen av PAH.

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse sykloheksanderivater valgt fra forbindelser med formel **(Ia)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

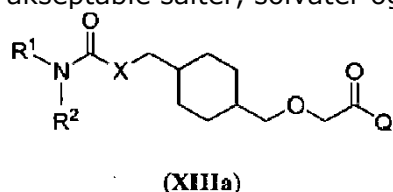
10 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ; og

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse sykloheksanderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIa)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



20

hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

25

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-

dikarboksyetylamin, 1-karboksy-2-merkaptetylamin, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamin, 3-karboksy-1-karboksypropylamin, karboksymetylamin, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamin, 1-karboksy-2-metylbutylamin, 1-karboksy-3-metylbutylamin, 5-amino-1-karboksy-pentylamin, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamin, 1-karboksy-2-fenyletylamin, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamin, 1-karboksy-2-hydroksypropylamin, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamin, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamin og 1-karboksy-2-metylpropylamin.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for modulering av en PGI₂-reseptors aktivitet ved å bringe reseptoren i kontakt med en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for agonisering av en PGI₂-reseptor ved å bringe reseptoren i kontakt med en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av idiopatisk PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av familiær PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med portal hypertensjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med HIV-infeksjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi hos et individ, omfattende administrering til

individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med splenektomi hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av blodplateaggregering hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av: kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose eller atrieflimmer hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for reduksjon av risikoen for blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for reduksjon av risikoen for blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av aterosklerose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av aterotrombose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av et symptom på astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en diabetesrelatert lidelse hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk perifer nevropati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk nefropati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk retinopati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av hypertensjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av inflammasjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av inflammatorisk sykdom hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en inflammatorisk sykdom valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en PGI₂-reseptormediert lidelse.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av idiopatisk PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av familiær PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med vaskulær kollagenose.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et

medikament for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med portal hypertensjon.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med HIV-infeksjon.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med splenektomi.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD).

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodplateaggregering.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en PGI₂-reseptormediert lidelse valgt fra: kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose og atrieflimmer.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer.

35

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av aterosklerose.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av aterotrombose.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av astma.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av et symptom på astma.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetesrelatert lidelse.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk perifer nevropati.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk nefropati.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk retinopati.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av hypertensjon.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av inflammasjon.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en inflammatorisk sykdom.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en inflammatorisk sykdom valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multipel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for modulering av en PGI₂-reseptors aktivitet.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for agonisering av en PGI₂-reseptor.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

Det beskrives også heri forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en PGI₂-reseptormediert lidelse.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av idiopatisk PAH.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av familiær PAH.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med portal hypertensjon.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med HIV-infeksjon.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med splenektomi.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD).

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av blodplateaggregering.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose eller atrieflimmer.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon.

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer.

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av aterosklerose.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av aterotrombose.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av astma.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et symptom på astma.

35

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en diabetesrelatert komplikasjon.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en diabetesrelatert lidelse.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av diabetisk nefropati.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av diabetisk retinopati.

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk.

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensjon.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av inflammasjon.

35

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en inflammatorisk sykdom valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multipel sklerose, systemisk lupus

erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for modulering av en PGI2-reseptors aktivitet.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for agonisering av en PGI2-reseptor.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår prosesser for fremstilling av en sammensetning omfattende innblanding av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for modulering av en PGI2-reseptors aktivitet ved å bringe reseptoren i kontakt med en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for agonisering av en PGI2-reseptor ved å bringe reseptoren i kontakt med en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av idiopatisk PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av familiær PAH hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en

krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med portal hypertensjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med HIV-infeksjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med splenektomi hos et individ, omfattende administrering til individ med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde

35

av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av blodplateaggregering hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller
20 en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av: kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose eller atrieflimmer hos et individ,
25 omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for reduksjon av risikoen for blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk
35 sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for reduksjon av risikoen for blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av aterosklerose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av aterotrombose hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av et symptom på astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30
35 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en diabetesrelatert lidelse hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk perifer nevropati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk nefropati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av diabetisk retinopati hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

20 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av hypertensjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

35

5 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av inflammasjon hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

10 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en inflammatorisk sykdom hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

15 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en inflammatorisk sykdom valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat
20 eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

25 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en PGI₂-reseptormediert lidelse hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

30 Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandling av PAH valgt fra: idiopatisk PAH; familiær PAH; PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt; PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atriaseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ; PAH
35 assosiert med portal hypertensjon; PAH assosiert med HIV-infeksjon; PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin; PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiectasi; PAH assosiert med splenektomi; PAH assosiert med

signifikant venøs eller kapillær involvering; PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD); og PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrate, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri fremgangsmåter for behandlingen av en lidelse valgt fra: blodplateaggregering, kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer, blodproppdannelse, aterosklerose, aterotrombose, astma, et symptom på astma, en diabetesrelatert lidelse, diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) hos et individ, omfattende administrering til individet med behov derav en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse, et salt, hydrate, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller en farmasøytisk sammensetning derav.

Det beskrives også heri anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrate, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en PGI₂-reseptormediert lidelse.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrate, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrate, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av idiopatisk PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av familiær PAH.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med vaskulær kollagenose.

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt.

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med portal hypertensjon.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med HIV-infeksjon.

35

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med splenektomi.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD).

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodplateaggregering.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en PGI2-reseptormediert lidelse valgt fra: kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose og atrieflimmer.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av aterosklerose.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av aterotrombose.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av astma.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av et symptom på astma.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en diabetesrelatert lidelse.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk perifer nevropati.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk nefropati.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av diabetisk retinopati.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av hypertensjon.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av inflammasjon.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en inflammatorisk sykdom.

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en inflammatorisk sykdom valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma.

15

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for modulering av en PGI2-reseptors aktivitet.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for agonisering av en PGI2-reseptor.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av PAH valgt fra: idiopatisk PAH; familiær PAH; PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt; PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atriaseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus

35

arteriosus hos et individ; PAH assosiert med portal hypertensjon; PAH assosiert med HIV-infeksjon; PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin; PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi; PAH assosiert med splenektomi; PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering; PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD); og PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår anvendelsen av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen i produksjonen av et medikament for behandlingen av en lidelse valgt fra: blodplateaggregering, kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer, blodproppdannelse, aterosklerose, aterotrombose, astma, et symptom på astma, en diabetesrelatert lidelse, diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multipel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.

Det beskrives også heri en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en PGI₂-reseptormediert lidelse.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av idiopatisk PAH.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av familiær PAH.

5

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose.

10

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt.

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus.

25

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med portal hypertensjon.

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med HIV-infeksjon.

35

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiectasi.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med splenektomi.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD).

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av blodplateaggregering.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for

anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose eller atrieflimmer.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandlingen av blodproppdannelse hos et individ som lider av atrieflimmer.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av aterosklerose.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av aterotrombose.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av astma.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et symptom på astma.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en diabetesrelatert komplikasjon.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en diabetesrelatert lidelse.

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av diabetisk perifer nevropati.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av diabetisk nefropati.

15 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensjon.

25 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av hypertensjon ment å tilføre beskyttelse mot cerebral iskemi.

30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av inflammasjon.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en inflammatorisk sykdom.

35 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en inflammatorisk sykdom

valgt fra: psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for modulering av en PGI₂-reseptors aktivitet.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for agonisering av en PGI₂-reseptor.

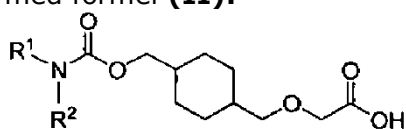
Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat, en krystallinsk form eller farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH valgt fra: idiopatisk PAH; familiær PAH; PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt; PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ; PAH assosiert med portal hypertensjon; PAH assosiert med HIV-infeksjon; PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin; PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiectasi; PAH assosiert med splenektomi; PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering; PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD); og PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en forbindelse, et salt, hydrat, solvat, en krystallinsk form eller farmasøytisk sammensetning ifølge den foreliggende oppfinnelsen for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en lidelse valgt fra: blodplateaggregering, kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer, blodproppdannelse, aterosklerose, aterotrombose, astma, et symptom på astma, en diabetesrelatert lidelse, diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, glaukom eller annen øyesykdom med

unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår prosesser for fremstilling av en sammensetning omfattende innblanding av en forbindelse, et salt, hydrat, solvat eller en krystallinsk form ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Det beskrives også heri *blant annet* prosesser for fremstilling av forbindelser med formel **(II)**:

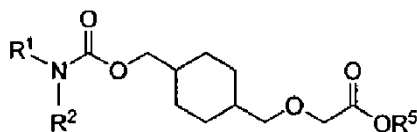
**(II)**

eller et salt, solvat eller hydrat derav;
hvor:

R^1 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituerter valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituerter valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel **(III)**:

**(III)**

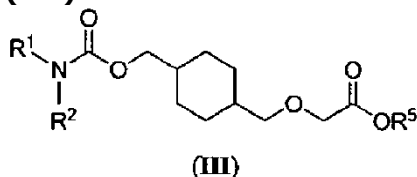
eller en saltform derav;

hvor:

R^5 er C_1 - C_6 alkyl;

med et hydrolyseringsmiddel for å danne en forbindelse med formel **(II)** eller et salt, solvat eller hydrat derav.

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel **(III)**:



eller en saltform derav;

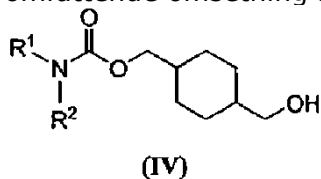
5 hvori:

R^1 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

10 R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen; og

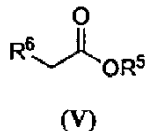
R^5 er C_1 - C_6 alkyl;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel **(IV)**:



eller en saltform derav;

15 med en forbindelse med formel **(V)**:

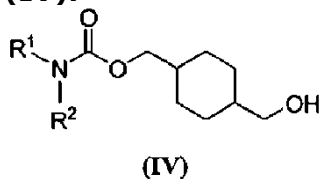


hvor:

R^6 er valgt fra: C_1 - C_6 alkylarylsulfonat, C_1 - C_6 alkylsulfonat, arylsulfonat, C_1 - C_6 haloalkylsulfonat og halogen;

20 i nærværet av en base for å danne en forbindelse med formel **(III)** eller en saltform derav.

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel **(IV)**:



25

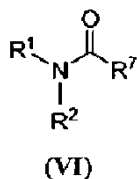
eller en saltform derav;

hvor:

R^1 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

5 R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel **(VI)**:

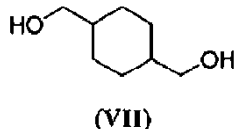


eller en saltform derav;

10 hvori:

R^7 er en første fraspaltelig gruppe;

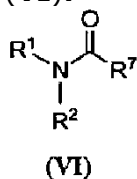
med en forbindelse med formel **(VII)**:



for å danne en forbindelse med formel **(IV)** eller en saltform derav.

15

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel **(VI)**:



eller en saltform derav;

20

hvor:

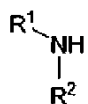
R^1 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen; og

25

R^7 er en første fraspaltelig gruppe;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel **(VIII)**:



(VIII)

eller en saltform derav;

med en forbindelse med formel (IX):



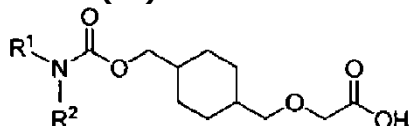
(IX)

5 hvori:

R^8 er en andre fraspaltelig gruppe;

for å danne en forbindelse med formel (VI) eller en saltform derav.

10 Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av salter av forbindelser med formel (II):



(II)

omfattende omsetning av en forbindelse med formel (II) med en saltdannende reagens for å danne et salt av en forbindelse med formel (II).

15 Det beskrives også heri salter av forbindelser med formel (II) fremstilt ved prosessene beskrevet heri.

Det beskrives også heri farmasøytiske sammensetninger av forbindelser med formel (II) fremstilt ved prosessene beskrevet heri.

20

Det beskrives også heri forbindelser med formel (III) og formel (IV) fremstilt ved prosessene beskrevet heri.

25

Disse og andre aspekter ved oppfinnelsen beskrevet heri vil bli fremlagt i nærmere detalj etter hvert som patentbeskrivelsen fortsetter.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Figur 1 viser to generelle fremgangsmåter for fremstilling av et mellomprodukt som er nyttig i syntesen av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Sykloheksan-1,4-dikarboksytsyre kan omdannes til det tilsvarende diolet enten direkte eller *via* en ester ved reduksjon med litiumaluminiumhydrid. Omsetning av diolet med *tert*-butyldiazoacetat i nærværet av en rhodiumkatalysator gir et 2-*tert*-butoksy-2-oksoetoksyderivat som kan omdannes til et amin *via* azidet.

Figur 2 viser en generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Et isocyanat kobles til sykloheksan-1,4-diylldimetanol i nærværet av pyridin for å danne et karbamat. Dette omdannes til et 2-*tert*-butoksy-2-oksoetoksyderivat med *tert*-butyldiazoacetat i nærværet av en rhodiumkatalysator, og karbamatet alkyleres med et halidderivat. Til slutt hydrolyseres esteren for å etterlate en forbindelse med formel **(Ia)**.

Figur 3 viser generelle fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Først omsettes et halidderivat med et amin i nærværet av en palladiumkatalysator for å danne et sekundært amin. Dette omsettes med trifosgen for å danne et klorkarbonylamin, som omsettes med et sykloheksanderivat for å danne en alkohol. Deretter omdannes alkoholen i én digel *via* 2-*tert*-butoksy-2-oksoetoksyderivatet til en forbindelse med formel **(Ia)** ved omsetning med *tert*-butyldiazoacetat i nærværet av en rhodiumkatalysator, etterfulgt av syrehydrolyse. Alternativt kan en forbindelse med formel **(Ia)** fremstilles ved omsetning av klorkarbonylaminet med et 2-*tert*-butoksy-2-oksoetoksy sykloheksanederivat i pyridin, etterfulgt av syrehydrolyse. En forbindelse med formel **(Ia)** kan omdannes til det tilsvarende natriumsaltet ved behandling med natriummetoksid.

Figur 4 viser generelle fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel **(Ia)**. I én fremgangsmåte omsettes et klorkarbonylamin med *tert*-butyl 2-((4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat i nærværet av en base, og produktet hydrolyseres. I en annen fremgangsmåte omsettes et klorkarbonylamin med 2-((4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre i nærværet av en base. I en annen fremgangsmåte omsettes et sekundært amin med 2-((4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat i nærværet av trifosgen.

Figur 5 viser generell fremgangsmåte for fremstilling av mellomprodukter som er nyttige i syntesen av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. *tert*-butyl 4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metylkarbamat kan omsettes med bromeddiksyre for å danne *tert*-butyl 2-((4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat. Det resulterende

mellomproduktet kan hydrolyseres med HCl ved romtemperatur for å gi *tert*-butyl 2-((4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, eller hydrolyseres med HCl ved 60 °C for å gi 2-((4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Figur 6 viser en generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. *tert*-butyl (4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metylkarbamat alkyleres med etyl 2-diazoacetat i nærværet av en rhodiumkatalysator for å gi etyl 2-((4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, som kan hydrolyseres til det frie aminet ved behandling med HCl ved romtemperatur. Dette omsettes med disukkinimidylkarbonat og deretter et sekundært amin for å gi en urea. Til slutt hydrolyseres esteren med HCl ved 60 °C for å gi en forbindelse med formel **(Ia)**.

Figur 7 viser resultatene at et forsøk som målte evnen til forbindelse **23** til å inhibere den høyre ventrikelens hypertrofiske respons på MCT-indusert pulmonal arteriell hypertensjon hos rotte.

Figur 8 viser resultatene at et forsøk som målte evnen til forbindelse **22** til å inhibere den høyre ventrikelens hypertrofiske respons på MCT-indusert pulmonal arteriell hypertensjon hos rotte.

Figur 9 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende en krystallinsk form (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (natriumsaltet av forbindelse **22**) (PANalytical X'Pert Plus pulverrøntgendiffraktometer; 5,0 til 40,0 °2θ).

Figur 10 fremstiller en dynamisk damporspsjon (DVS)-profil for form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** (VTI dynamisk damporspsjonanalyseapparat).

Figur 11 fremstiller et differensialskannekalorimetri (DVS)-termogram for form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** (TA Instruments DSC Q1000; 10 °C/min). Figur 11 fremstiller også et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** (TA Instruments TGA Q500 i åpen celle; 10 °C/min).

Figur 12 fremstiller et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for et hydrat av natriumsaltet av forbindelse **22**.

Figur 13 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende et hydrat av natriumsaltet av forbindelse **22**.

Figur 14 fremstiller et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for et hydrat av natriumsaltet av forbindelse **23**.

Figur 15 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende et hydrat av natriumsaltet av forbindelse **23**.

5 **Figur 16** fremstiller et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for et solvat av magnesiumsaltet av forbindelse **23**.

Figur 17 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende et solvat av magnesiumsaltet av forbindelse **23**.

10 **Figur 18** fremstiller et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for et solvat av kaliumsaltet av forbindelse **23**.

Figur 19 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende et solvat av kaliumsaltet av forbindelse **23**.

Figur 20 fremstiller et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for et solvat av kalsiumsaltet av forbindelse **23**.

15 **Figur 21** fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende et solvat av kalsiumsaltet av forbindelse **23**.

Figur 22 fremstiller MS (topp) and MS/MS (bunn)-spektrene av taurinkonjugatet av forbindelse **22** (forbindelse **99**).

20 **Figur 23** fremstiller MS (topp) and MS/MS (bunn)-spektrene av glysinkonjugatet av forbindelse **22** (forbindelse **100**).

Figur 24 viser de gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonstidsprofilene for taurinkonjugatet av forbindelse **22** og forbindelse **22** (forbindelse **99**) etter en 1,25 mg/kg oral dose av taurinkonjugatet av forbindelse **22** til hannrotter.

25 **Figur 25** viser den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonstidsprofilen for forbindelse **22** etter en 10 mg/kg oral dose av forbindelse **22** natriumsalt til hannrotter.

30 **Figur 26** fremstiller et differensialskannekalorimetri (DVS)-termogram for den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen (TA Instruments DSC Q1000; 10 °C/min). **Figur 26** fremstiller også et termogravimetrisk analyse (TGA)-termogram for den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen (TA Instruments TGA Q500 i åpen celle; 10 °C/min).

Figur 27 fremstiller et pulverrøntgendiffraksjonsmønster (PXRD) for en prøve inneholdende den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende

oppfinnelsen (PANalytical X'Pert Plus pulverrøntgendiffraktometer, 5,0 til 40,0 °2θ).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

5

DEFINISJONER

For klarhets skyld og overensstemmelse vil følgende definisjoner blir anvendt gjennom hele dette patentdokumentet.

10

Betegnelsen **"agonister"** er ment å bety deler som interagerer og aktiverer reseptoren, slik som PGI2-reseptoren, og initierer en fysiologisk eller farmakologisk responsegenskap for reseptoren. For eksempel når deler aktiverer den intracellulære responsens ved binding til reseptoren, eller forbedrer GTP-binding til membraner.

15

Betegnelsen **"kontakt eller bringe i kontakt med"** er ment å bety å føre de angitte delene sammen, enten i et *in vitro*-system eller et *in vivo*-system. Å "bringe" en PGI2-reseptor "i kontakt med" en forbindelse ifølge oppfinnelsen inkluderer således administreringen av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen til et individ, foretrukket et menneske, som har en PGI2-reseptor, samt for eksempel introduksjon av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en prøve inneholdende et cellulært eller mer rensset preparat inneholdende en PGI2-reseptor.

20

Betegnelsen **"hydrat"** som anvendt heri betyr en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et salt derav, som ytterligere inkluderer en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde vann bundet av ikke-kovalente intermolekylære krefter.

25

Betegnelsen **"med behov for behandling"** og betegnelsen **"med behov derav,"** ved henvisning til behandling, anvendes om hverandre for å bety en vurdering gjort av en pleier (*f.eks.* lege, sykepleier, praktiserende sykepleier, osv., når det gjelder mennesker; veterinær når det gjelder dyr, inkludert ikke-humane pattedyr) om at et individ eller dyr har behov for eller vil dra fordel av behandling. Denne vurderingen gjøres basert på en rekke faktorer som er innenfor en pleiers ekspertise, men som inkluderer kunnskapen om at individet

30

35

eller dyret er sykt, eller vil bli sykt, som et resultat av en sykdom, tilstand eller lidelse som kan behandles med forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan følgelig anvendes på en beskyttende eller forebyggende måte, eller forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å lindre, inhibere eller forbedre sykdommen, tilstanden eller lidelsen.

Betegnelsen "**individ**" er ment å bety hvilket som helst dyr, inkludert pattedyr, foretrukket mus, rotter, andre gnagere, kaniner, hunder, katter, svin, kveg, sauer, hester eller primater, og mest foretrukket mennesker.

Betegnelsen "**modulere** eller modulering" er ment å bety en økning eller reduksjon i mengden, kvaliteten, responsen eller virkningen av en spesiell aktivitet, funksjon eller molekyl.

Betegnelsen "**farmasøytisk sammensetning**" er ment å bety en sammensetning omfattende minst én aktiv ingrediens; inkludert, men ikke begrenset til, salter, solvater og hydrater av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen; hvorved sammensetningen er mottagelig for undersøkelse for et spesifisert, virksomt utfall hos et pattedyr (for eksempel, uten begrensning, et menneske). Fagmannen vil forstå og underforstå teknikkene som er egnet for bestemmelse av om en aktiv ingrediens har et ønsket virksomt utfall, basert på fagpersonens behov.

Betegnelsen "**solvat**" som anvendt heri betyr en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et salt derav, som ytterligere inkluderer en støkiometrisk eller ikke-støkiometrisk mengde av et løsemiddel bundet av ikke-kovalente intermolekylære krefter. Foretrukne løsemiddel er flyktige, ikke-toksiske og/eller akseptable for administrering til mennesker i spormengder.

Betegnelsen "**terapeutisk virkningsfull mengde**" er ment på å bety mengden av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som utløser den biologiske eller medisinske responsen hos et vev, system, dyr, individ eller menneske som er ønsket av en forsker, veterinær, lege eller annen kliniker eller pleier; eller hos et individ, som inkluderer én eller flere av følgende:

(1) Forebygging av sykdommen; for eksempel forebygging av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som kan være predisponert for sykdommen,

tilstanden eller lidelsen, men som ikke ennå opplever eller viser sykdommens patologi eller symptomatologi,

5 (2) inhibering av sykdommen; for eksempel inhibering av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som opplever eller viser sykdommens, tilstandens eller lidelsens patologi eller symptomatologi (dvs. stansing av ytterligere utvikling av patologien og/eller symptomatologien), og

10 (3) forbedring av sykdommen; for eksempel forbedring av en sykdom, tilstand eller lidelse hos et individ som opplever eller viser sykdommens, tilstandens eller lidelsens patologi eller symptomatologi (dvs. reversering av patologien og/eller symptomatologien).

15 Betegnelsen "**omsette**" anvendes heri som kjent i teknikken, og henviser generelt til sammenføringen av kjemiske reagenser på en slik måte at de tillates å interagere på molekylnivået for å oppnå en kjemisk eller fysisk transformasjon av minst én kjemisk reagens.

KJEMISK GRUPPE, DEL ELLER RADIKAL

20 Betegnelsen "**C₁-C₆ acyl**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylradikal bundet til karbonet i en karbonylgruppe, hvori definisjonen av alkyl har den samme definisjonen som beskrevet heri; noen eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, acetyl, propionyl, *n*-butanoyl, *sec*-butanoyl, pivaloyl, pentanoyl og lignende.

25 Betegnelsen "**C₁-C₆ alkoksy**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylradikal som definert heri, bundet direkte til et oksygenatom. Utførelsesformene er 1 til 5 karboner; noen utførelsesformer er 1 til 4 karboner; noen utførelsesformer er 1 til 3 karboner; og noen utførelsesformer er 1 eller 2 karboner. Eksempel inkluderer metoksy, etoksy, *n*-propoksy, isopropoksy, *n*-butoksy, *t*-butoksy, isobutoksy, 30 *sec*-butoksy og lignende.

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkyl**" er ment å bety en rettkjedet eller forgrenet karbonradikal inneholdende 1 til 6 karboner. Utførelsesformene er 1 til 5 karboner. Utførelsesformene er 1 til 4 karboner. Utførelsesformene er 1 til 3 karboner. Utførelsesformene er 1 eller 2 karboner. Utførelsesformene er 1 35 karboner. Utførelsesformene er 1 eller 2 karboner. Utførelsesformene er 1

karbon. Eksempel på et alkyl inkluderer, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, *t*-pentyl, *neo*-pentyl, 1-metylbutyl [dvs. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-metylbutyl [*i.e.*, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], *n*-heksyl og lignende.

5

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylamino**" er ment å bety én alkylradikal bundet til en NH-radikal, hvori alkylradikalen har den samme betydningen som beskrevet heri. Eksemplene inkluderer, men er ikke begrenset til, metylamino, etylamino, *n*-propylamino, isopropylamino, *n*-butylamino, *sec*-butylamino, isobutylamino, *t*-butylamino og lignende. Utførelsesformene er "**C₁-C₂ alkylamino**."

10

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylkarboksamido**" eller "**C₁-C₆ alkylkarboksamid**" er ment å bety én C₁-C₆ alkylgruppe bundet til enten karbonet eller nitrogenet i en amidgruppe, hvori alkyl har den samme definisjonen som funnet heri. C₁-C₆ alkylkarboksamido kan være representert av følgende:

15



Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, *N*-metylkarboksamid, *N*-etylkarboksamid, *N-n*-propylkarboksamid, *N*-isopropylkarboksamid, *N-n*-butylkarboksamid, *N-sec*-butylkarboksamid, *N*-isobutylkarboksamid, *N-t*-butylkarboksamid og lignende.

20

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylsulfanyl**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylradikal bundet til et svovelatom (*dvs.* S) hvori alkylradikalen har den samme definisjonen som beskrevet heri. Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfanyl (*dvs.* CH₃S-), etylsulfanyl, *n*-propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, *n*-butylsulfanyl, *sec*-butylsulfanyl, isobutylsulfanyl, *t*-butylsulfanyl og lignende.

25

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylsulfinyl**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylradikal bundet til svovelet av en sulfoksidradikal som har formelen: -S(O)-, hvori alkylradikalen har den samme definisjonen som beskrevet heri. Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfinyl, etylsulfinyl, *n*-propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, *n*-butylsulfinyl, *sec*-butylsulfinyl, isobutylsulfinyl, *t*-butylsulfinyl og lignende.

30

Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylsulfonamid**" er ment å bety gruppene vist nedenfor:



hvor C₁-C₆ alkyl har den samme definisjonen som beskrevet heri.

5 Betegnelsen "**C₁-C₆ alkylsulfonyl**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylradikal bundet til svovelet av en sulfonradikal som har formelen: -S(O)₂-, hvor alkylradikalen har den samme definisjonen som beskrevet heri. Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, metylsulfonyl, metylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, t-butylsulfonyl og lignende.

Betegnelsen "amino" er ment å bety gruppen -NH₂.

15 Betegnelsen "**aryl**" er ment å bety en aromatisk ringradikal inneholdende 6 til 10 ringkarboner. Eksempel inkluderer fenyl og naftyl.

20 Betegnelsen "**karbo-C₁-C₆-alkoksy**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylester av en karboksylsyre, hvor alkylgruppen er som definert heri. Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, karbometoksy [-C(=O)OCH₃], karbo-etoksy, karbo-propoksy, karbo-isopropoksy, karbo-butoksy, karbo-sec-butoksy, karbo-isobutoksy, karbo-t-butoksy, karbo-n-pentoksy, karbo-isopentoksy, karbo-t-pentoksy, karbo-neo-pentoksy, karbo-n-heksyloksy og lignende.

25 Betegnelsen "**karboksamid**" er ment å bety gruppen -CONH₂.

Betegnelsen "**karboksy**" eller "**karboksyl**" er ment å bety gruppen -CO₂H, også henvist til som en karboksylsyregruppe.

30 Betegnelsen "**cyano**" er ment å bety gruppen -CN.

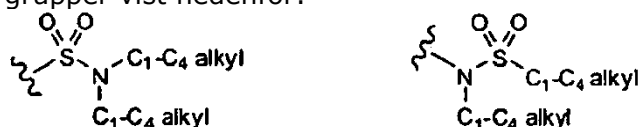
35 Betegnelsen "**C₁-C₈ dialkylamino**" er ment å bety et amino substituert med to av de samme eller forskjellige C₁-C₄ alkylradikaler, hvor alkylradikal har den samme definisjonen som beskrevet heri. Eksempelene inkluderer, men er ikke begrenset til, dimetylamino, metyletylamino, dietylamino, metylpropylamino, metylisopropylamino, etylpropylamino, etylisopropylamino, dipropylamino, propylisopropylamino og lignende. Utførelsesformene er "**C₂-C₄ dialkylamino**."

Betegnelsen "**C₁-C₈ dialkylkarboksamido**" eller "**C₂-C₈ dialkylkarboksamid**" er men å bety to alkylradikaler, som de er samme eller forskjellige, bundet til en amidgruppe, hvori alkyl har den samme definisjonen som beskrevet heri. C₂-C₈ dialkylkarboksamido kan være representert av følgende grupper:



hvori C₁-C₄ har den samme definisjonen som beskrevet heri. Eksempel på et dialkylkarboksamid inkluderer, men er ikke begrenset til, *N,N*-dimetylkarboksamid, *N*-metyl-*N*-etylkarboksamid, *N,N*-dietylkarboksamid, *N*-metyl-*N*-isopropylkarboksamid og lignende.

Betegnelsen "**C₂-C₈ dialkylsulfonamid**" er ment å bety én av følgende grupper vist nedenfor:



hvori C₁-C₄ har den samme definisjonen som beskrevet heri, for eksempel, men ikke begrenset til, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl og lignende

Betegnelsen "**guanidino**" er ment å bety -NHC(=NH)NH₂.

Betegnelsen "**halogen**" eller "halo" er ment å bety en fluor-, klor-, brom- eller jodgruppe.

Betegnelsen "**C₁-C₆ haloalkoksy**" er ment å bety et C₁-C₆ haloalkyl som definert heri, som er direkte bundet til et oksygenatom. Eksempel inkluderer, men er ikke begrenset til, difluormetoksy, trifluormetoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, pentafluoretoksy og lignende.

Betegnelsen "**C₁-C₆ haloalkyl**" er ment å bety en C₁-C₆ alkylgruppe, definert heri, hvori alkylet er substituert med ett halogen opptil fullt substituert og et fullt substituert C₁-C₆ haloalkyl kan være representert av formelen C_nL_{2n+1}, hvori L er et halogen og "n" er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; når flere enn ett halogen er til stede, da kan de være det samme eller forskjellige og valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br og I, foretrukket F, noen utførelsesformer er 1 til 5 karboner, noen utførelsesformer er 1 til 4 karboner, noen utførelsesformer er 1 til 3 karboner, og

noen utførelsesformer 1 eller 2 karboner. Eksempel på haloalkylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, klordifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl, pentafluoretyl og lignende.

- 5 Betegnelsen **"heteroaryl"** er ment å bety et aromatisk ringsystem inneholdende 5 til 14 aromatiske ringatomer som kan være en enkelt ring, to fusjonerte ringer eller tre fusjonerte ringer, hvori minst ett aromatisk ringatom er et heteroatom valgt fra, men ikke begrenset til, gruppen bestående av O, S og N, hvori N-et eventuelt kan være substituert med H, C₁-C₄ acyl eller C₁-C₄ alkyl.
- 10 Utførelsesformene inneholder 5 til 6 ringatomer, for eksempel furanyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, oksazolyl, tiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, oksadiazolyl, triazolyl, tiadiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl og lignende. Utførelsesformene inkluderer 8 til 14 ringatomer, for eksempel karbazolyl, kinolizinyl, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl,
- 15 kinazolinyll, kinoksalinyl, triazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizinyl, purinyl, naftyridinyl, pteridinyl, karbazolyl, akridinyl, fenazinyl, fenothiazinyl, fenoxazinyl, benzoksalolyl, benzotiazolyl, 1*H*-benzimidazolyl, imidazopyridinyl, benzotienyl, benzofuranyl, isobenzofuran og lignende.
- 20 Betegnelsen **"heterosyklisk"** eller **"heterosyklil"** er ment å bety et ringsystem inneholdende 3 til 15 ringatomer som kan være en enkelt ring, to fusjonerte ringer eller tre fusjonerte ringer, hvori minst ett ringatom er et heteroatom eller substituert heteroatom valgt fra, men ikke begrenset til, gruppen bestående av O, S, S(=O), S(=O)₂ og NH, hvori N-et eventuelt er
- 25 substituert med C₁-C₄ acyl eller C₁-C₄ alkyl. I noen utførelsesformer er ringkarbonatomene eventuelt substituert med okso, for således å danne en karbonylgruppe. I noen utførelsesformer er den heterosykliske gruppen en 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-leddet ring. I noen utførelsesformer er den heterosykliske gruppen en bisyklisk gruppe, der hvilke som helst av de heterosykliske ringene
- 30 definert over er fusjonert til en benzenring. I noen utførelsesformer er den heterosykliske gruppen en trisyklisk gruppe, der hvilke som helst av de heterosykliske ringene definert over er fusjonert til to benzenringer. Eksempel på en heterosyklisk gruppe inkluderer, men er ikke begrenset til, [1,3]-dioksolanyl, [1,4]-dioksanyl, [1,4]-oksazepanyl, 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo [b,f]azepinyl, azepanyl, azetidinyll, aziridinyl, kromanyl, ditianyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, indolinyll, morfolinyll, piperidinyl, piperazinyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyll, pyrrolidinyl, pyrrolinyll, sukkinimidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl,
- 35

tiokromanyl, tiomorfolinyl, tritianyl, xantenyl og lignende. Det skal forstås av en heterosyklisk gruppen kun kan være bundet ved hvilket som helst tilgjengelig ringkarbon eller ringnitrogen som tillatt av respektive formler, hvis ikke annet er spesifisert.

5

Betegnelsen "**hydroksyl**" er ment å bety gruppen -OH.

Betegnelsen "**nitro**" er ment å bety gruppen -NO₂.

10

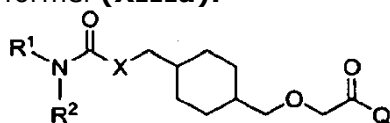
Betegnelsen "**sulfo**" er ment å bety gruppen -SO₃H.

Betegnelsen "**tiol**" er ment å bety gruppen -SH.

FORBINDELSER IFØLGE OPPFINNELSEN

15

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår visse forbindelser som vist i formel **(XIIIa)**:



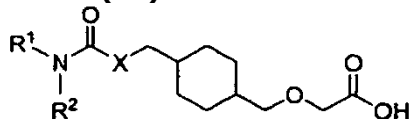
(XIIIa)

og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav; hvori:

R¹, R², X og Q har de samme definisjonene som beskrevet heri, *ovenfor* og *nedenfor*.

20

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår visse forbindelser som vist i formel **(Ia)**:



(Ia)

25

og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav; hvori:

R¹, R² og X har de samme definisjonene som beskrevet heri, *ovenfor* og *nedenfor*.

Det er underforstått at visse trekk ved oppfinnelsen som for klarhets skyld er beskrevet i konteksten av separate utførelsesformer, også kan tilveiebringes i kombinasjon i en enkelt utførelsesform. Ulike trekk ved oppfinnelsen som for korthets skyld er beskrevet i konteksten av en enkelt utførelsesform, kan

5 motsatt også tilveiebringes separat eller i enhver egnet underkombinasjon. Alle kombinasjoner av utførelsesformene som angår de kjemiske gruppene representert av variablene (*f.eks.* R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X og Q) rommet innenfor de generiske kjemiske formlene beskrevet heri, for eksempel **(Ia)**, **(Ic)**, **(Ie)**, **(Ig)**, **(Ii)**, **(Ik)**, **(Im)**, **(II)**, **(XIIIa)**, **(XIIIc)**,
 10 **(XIIIe)**, **(XIIIg)**, **(XIIIi)**, **(XIIIk)**, **(XIII m)** innbefattes spesielt av den foreliggende oppfinnelsen, akkurat som om hver eneste kombinasjon var eksplisitt omtalt individuelt, i den grad slike kombinasjoner innbefatter forbindelser som resulterer i stabile forbindelser (*dvs.* forbindelser som kan isoleres, karakteriseres og testes for biologisk aktivitet). I tillegg omfattes alle

15 underkombinasjoner av de kjemiske gruppene angitt i utførelsesformene som beskriver slik variabler, samt alle underkombinasjoner av anvendelser og medisinske indikasjoner beskrevet heri, spesifikt av den foreliggende oppfinnelsen, akkurat som om hver eneste underkombinasjon av kjemiske grupper og underkombinasjoner av anvendelser og medisinske indikasjoner var

20 individuelt og eksplisitt omtalt heri. I tillegg omfattes også alle underkombinasjoner av saltene, solvatene, hydratene og de krystallinske formene spesifikt eksemplifisert heri, samt alle underkombinasjoner av anvendelser og medisinske indikasjoner vedrørende dertil beskrevet heri, spesifikt av den foreliggende oppfinnelsen, akkurat som om hver eneste

25 underkombinasjon av salter, solvater, hydrater og krystallinske former spesifikt eksemplifisert heri og underkombinasjoner av anvendelser og medisinske indikasjoner vedrørende dertil var individuelt og eksplisitt omtalt heri.

Som anvendt heri angir "substituert" at minst ett hydrogenatom i den kjemiske gruppen er erstattet med en ikke-hydrogensubstituent eller -gruppe, der ikke-hydrogensubstituenten eller -gruppen kan være monovalent eller divalent. Når substituenten eller gruppen er divalent, da skal det forstås at denne gruppen er ytterligere substituert med en annen substituent eller gruppe. Når en kjemisk gruppe heri er "substituert", kan den ha opptil den fulle valensen av

30 substitusjon; for eksempel kan en metylgruppe substitueres av 1, 2, eller 3 substituent, en metylengruppe kan substitueres av 1 eller 2 substituent, en fenylgruppe kan substitueres av 1, 2, 3, 4 eller 5 substituent, en naftylgruppe

35

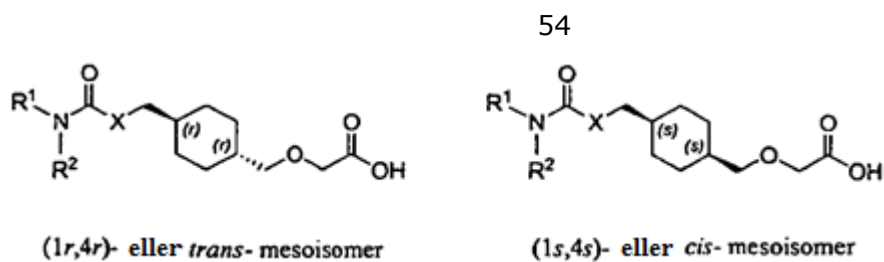
kan substitueres av 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7 substituenten og lignende. Likeledes henviser "substituert med én eller flere substituenten" til substitusjonen av en gruppe med én substituent opptil det totale antallet substituenten som gruppen fysisk tillater. Videre, når en gruppe er substituert med mer enn én gruppen, kan de være identiske, eller de kan være forskjellige.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også inkludere tautomere former, slik som keto-enol-tautomerer og lignende. Tautomere former kan være i likevekt eller sterisk låst i én form ved egnet substitusjon. Det skal forstås at de ulike tautomere formene er innenfor omfanget av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

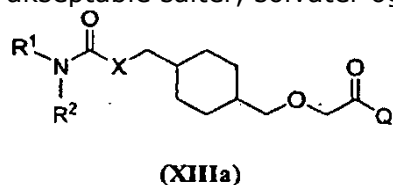
Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også inkludere alle isotoper av atomer som forekommer i mellomproduktene og/eller sluttforbindelsene. Isotoper inkluderer de atomene som har samme atomnummer, men forskjellige massenummer. Isotoper av hydrogen kan for eksempel inkludere deuterium og tritium.

Det skal forstås og være underforstått at forbindelser med formel **(Ia)** og formler vedrørende dertil kan ha ett eller flere kirale sentra og derfor kan finnes som enantiomerer og/eller diastereomerer. Det skal forstås at oppfinnelsen strekker seg til og innbefatter alle slike enantiomerer, diastereomerer og blandinger derav inkludert, men ikke begrenset til, racemater. Det skal forstås at forbindelser med formel **(Ia)** og formler anvendt gjennom hele denne beskrivelse er ment å representere alle individuelle enantiomerer og blandinger derav, hvis ikke annet er oppgitt eller vist.

Det skal forstås og være underforstått at forbindelser med formel **(Ia)** og formler vedrørende dertil finnes som meso-isomerer. Slike meso-isomerer kan henvises til som *cis* og *trans*. *cis*-meso-isomerene av forbindelser med formel **(Ia)** er nevnt heri ved anvendelse av prefikset (1*s*,4*s*), og *trans*-meso-isomerene av forbindelser med formel **(Ia)** er nevnt heri ved anvendelse av prefikset (1*r*,4*r*) som vist nedenfor:



Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse sykloheksanderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIa)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

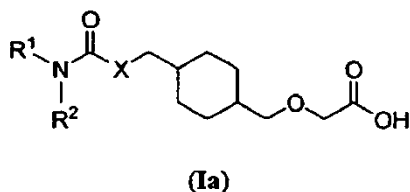
R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksylatopropylamo, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1H-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksypentylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksypyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamo, 1-karboksy-2-(1H-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo og 1-karboksy-2-metylpropylamo.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse sykloheksanderivater valgt fra forbindelser med formel **(Ia)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



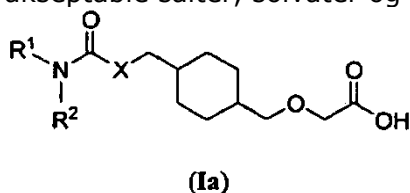
hvor:

5 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl, hydroksyl og halogen;

X er O eller NR^3 ; og

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

10 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse sykloheksanderivater valgt fra forbindelser med formel **(Ia)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

15 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ; og

20 R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

Gruppen R1:

25 I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

5

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor.

10

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl.

15

20

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én, to eller tre substituenten valgt fra: C_1 - C_6 acyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_1 - C_6 alkylkarboksamid, C_1 - C_6 alkylsulfanyl, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonamid, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, amino, aryl, karbo- C_1 - C_6 -alkoksy, karboksamid, karboksy, cyano, C_2 - C_8 dialkylamino, C_2 - C_8 dialkylkarboksamid, C_2 - C_8 alkylsulfonamid, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, hydroksyl og nitro.

25

30

I noen utførelsesformer er R^1 difenylmetyl.

I noen utførelsesformer er R^1 2,3-difluorfenyl.

35

I noen utførelsesformer er R^1 2-fluor-3-metoksyfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 2-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 2-fluorpyridin-4-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 2-metoksyfenyl.

5

I noen utførelsesformer er R^1 3-(trifluormetoksy)fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3,4-difluorfenyl.

10

I noen utførelsesformer er R^1 3,5-difluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3,5-dimetylphenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-klor-2-fluorfenyl.

15

I noen utførelsesformer er R^1 3-klor-4-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-klor-5-fluorfenyl.

20

I noen utførelsesformer er R^1 3-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluor-4-metylphenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

25

I noen utførelsesformer er R^1 3-metoksyfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-tolyl.

30

I noen utførelsesformer er R^1 3-(trifluormetyl)fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-(trifluormetoksy)fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klor-3-fluorfenyl.

35

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-etoksyfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-fluorfenyl.

5 I noen utførelsesformer er R^1 4-metoksy-2-metylphenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-metoksyfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-tolyl.

10

I noen utførelsesformer er R^1 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 5-klorpyridin-2-yl.

15

I noen utførelsesformer er R^1 5-fluorpyridin-2-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 5-fluorpyridin-3-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 5-metoksy-pyridin-3-yl.

20

I noen utførelsesformer er R^1 5-metylpyridin-3-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 5-metyltiazol-2-yl.

25

I noen utførelsesformer er R^1 5-metyltiofen-2-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 6-fluorpyridin-3-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 fenyl.

30

I noen utførelsesformer er R^1 pyrazin-2-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 pyridin-2-yl.

35

I noen utførelsesformer er R^1 pyridin-3-yl.

Gruppen R^2 :

5 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1-C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1-C_6 alkoksy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoksy, C_1-C_6 haloalkyl og halogen.

10 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1-C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: metyl og fluor.

15 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

20 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1-C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1-C_6 alkoksy, C_1-C_6 alkyl, aryl, C_1-C_6 haloalkoksy, C_1-C_6 haloalkyl, halogen og hydroksy.

25 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1-C_6 alkyl, halogen og hydroksy.

I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, C_1-C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: metyl, fluor og hydroksy.

30 I noen utførelsesformer er R^2 valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl and 4-hydroksyfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 H.

35 I noen utførelsesformer er R^2 metyl.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 3-tolyl.

I noen utførelsesformer er R^2 4-tolyl.

5

I noen utførelsesformer er R^2 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 4-fluorfenyl.

10

I noen utførelsesformer er R^2 4-hydroksyfenyl.

Gruppen R^3 :

I noen utførelsesformer er R^3 H.

15

I noen utførelsesformer er R^3 C_1 - C_6 alkyl.

I noen utførelsesformer er R^3 metyl.

20

Gruppen X:

I noen utførelsesformer er X O.

I noen utførelsesformer er X NR^3 .

25

Gruppen Q:

I noen utførelsesformer er Q OH.

30

I noen utførelsesformer er Q $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

I noen utførelsesformer er Q valgt fra: 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-

oksobutylamino, 3-karboksy-1-karboksylatopropylamino, karboksymetylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamino, 1-karboksy-2-metylbutylamino, 1-karboksy-3-metylbutylamino, 5-amino-1-karboksypentylamino, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamino, 1-karboksy-2-fenyletylamino, 2-karboksypyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamino, 1-karboksy-2-hydroksypropylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino og 1-karboksy-2-metylpropylamino.

I noen utførelsesformer er Q valgt fra: (S)-1-karboksyetylamino, (S)-1-karboksy-4-guanidinobutylamino, (S)-3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamino, (S)-1,2-dikarboksyetylamino, (S)-1-karboksy-2-merkaptetylamino, (S)-4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamino, (S)-3-karboksy-1-karboksylatopropylamino, karboksymetylamino, (S)-1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamino, (1*S*,2*S*)-1-karboksy-2-metylbutylamino, (S)-1-karboksy-3-metylbutylamino, (S)-5-amino-1-karboksypentylamino, (S)-1-karboksy-3-(metyltio)propylamino, (S)-1-karboksy-2-fenyletylamino, (S)-2-karboksypyrrolidin-1-yl, (S)-1-karboksy-2-hydroksyetylamino, (1*S*,2*R*)-1-karboksy-2-hydroksypropylamino, (S)-1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino, (S)-1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino og (S)-1-karboksy-2-metylpropylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksyetylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-4-guanidinobutylamino.

I noen utførelsesformer er Q 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1,2-dikarboksyetylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-merkaptetylamino.

I noen utførelsesformer er Q 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamino.

I noen utførelsesformer er Q 3-karboksy-1-karboksylatopropylamino.

I noen utførelsesformer er Q karboksymetylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-metylbutylamino.

5 I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-3-metylbutylamino.

I noen utførelsesformer er Q 5-amino-1-karboksypentylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-3-(metyltio)propylamino.

10

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-fenyletylamino.

I noen utførelsesformer er Q 2-karboksypyrrolidin-1-yl.

15

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-hydroksyetylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-hydroksypropylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino.

20

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino.

I noen utførelsesformer er Q 1-karboksy-2-metylpropylamino.

25

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksyetylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-4-guanidinobutylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamino.

30

I noen utførelsesformer er Q (S)-1,2-dikarboksyetylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-merkaptetoetylamino.

35

I noen utførelsesformer er Q (S)-4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-3-karboksy-1-karboksylatopropylamino.

I noen utførelsesformer er Q karboksymetylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamino.

5

I noen utførelsesformer er Q (1*S*,2*S*)-1-karboksy-2-metylbutylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-3-metylbutylamino.

10

I noen utførelsesformer er Q (S)-5-amino-1-karboksy-pentylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-3-(metyltio)propylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-fenyletylamino.

15

I noen utførelsesformer er Q (S)-2-karboksy-pyrrolidin-1-yl.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-hydroksyetylamino.

20

I noen utførelsesformer er Q (1*S*,2*R*)-1-karboksy-2-hydroksypropylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino.

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino.

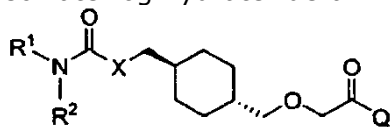
25

I noen utførelsesformer er Q (S)-1-karboksy-2-metylpropylamino.

Visse kombinasjoner av den foreliggende oppfinnelsen:

30

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIc)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIc)

hvor:

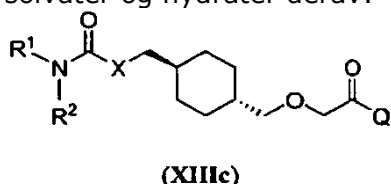
R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksylatopropylamo, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksypentylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksypyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamo.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIc)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksypyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

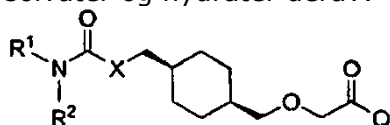
R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og metyl; og

5 Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ og karboksymetylamino.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIe)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIe)

hvor:

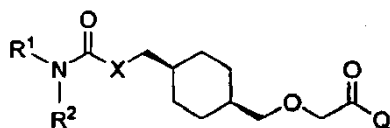
R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamino, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamino, 3-karboksy-1-karboksyatopropylamino, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamino, 1-karboksy-3-metylbutylamino, 5-amino-1-karboksypentylamino, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamino, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksypyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamino.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIe)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIe)

hvor:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-3-yl, 5-metylp-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

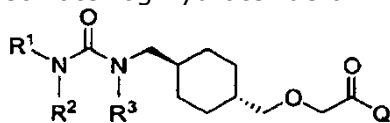
R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;

X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og metyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ og karboksymetylamino.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel (XIIIg) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIg)

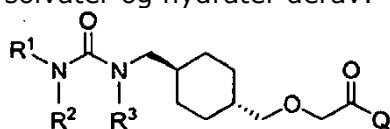
hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksyatopropylamo, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksy-pentylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamo.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIg)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIg)

hvor:

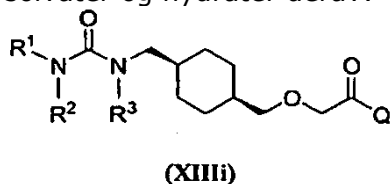
R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;

R³ er valgt fra H og metyl; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H og karboksymetylamo.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIi)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



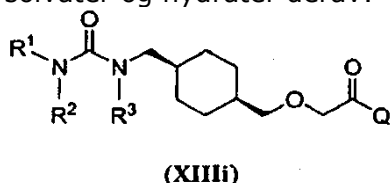
5 hvori:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

10 R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetoetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksyatopropylamo, karboksymetylamo, 15 1-karboksy-2-(1H-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksypropylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydrokseyetylamo, 1-karboksy-2-hydrokseypropylamo, 1-karboksy-2-(1H-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydrokseyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamo.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIi)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



25 hvori:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-

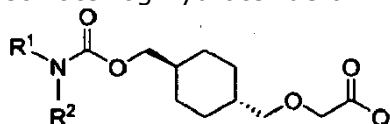
metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-3-pyridin-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;

R^3 er valgt fra H og metyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$ og karboksymetylamino.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIk)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



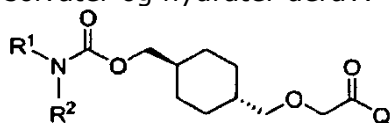
(XIIIk)

hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamino, 1-karboksy-4-guanidinobutylamino, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamino, 1,2-dikarboksyetylamino, 1-karboksy-2-merkaptetylamino, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamino, 3-karboksy-1-karboksylatopropylamino, karboksymetylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamino, 1-karboksy-2-metylbutylamino, 1-karboksy-3-metylbutylamino, 5-amino-1-karboksypentylamino, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamino, 1-karboksy-2-fenyleetylamino, 2-karboksypyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamino, 1-karboksy-2-hydroksypropylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino and 1-karboksy-2-metylpropylamino.

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIIIk)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

**(XIIIk)**

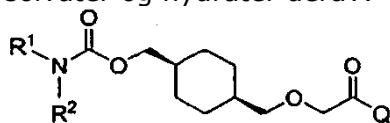
5 hvori:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-3-pyridin-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H og karboksymetylamino.

20 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(XIII m)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

**(XIII m)**

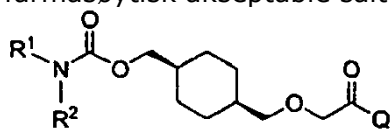
hvari:

25 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen; og

30 Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-karboksyetyl-amino, 1-karboksy-4-guanidinobutyl-amino, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropyl-amino, 1,2-

dikarboksyetylamin, 1-karboksy-2-merkaptetylamin, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamin, 3-karboksy-1-karboksypropylamin, karboksymetylamin, 1-karboksy-2-(1H-imidazol-4-yl)etylamin, 1-karboksy-2-metylbutylamin, 1-karboksy-3-metylbutylamin, 5-amino-1-karboksy-pentylamin, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamin, 1-karboksy-2-fenyleetylamin, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamin, 1-karboksy-2-hydroksypropylamin, 1-karboksy-2-(1H-indol-3-yl)etylamin, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamin and 1-karboksy-2-metylpropylamin.

- 10 Forbindelsen ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel **(XIIIIm)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIIm)

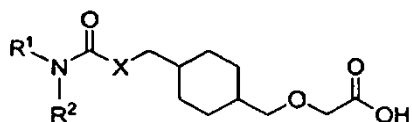
hvor:

- 15 R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

- 20 R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og

25 Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H og karboksymetylamin.

- 30 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen innbefatter visse amidderivater valgt fra forbindelser med formel **(Ia)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(1a)

hvor:

R¹ og R² hver uavhengig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én, to eller tre substituerter valgt fra: C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ alkylkarboksamid, C₁-C₆ alkylsulfanyl, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonamid, C₁-C₆ alkylsulfonyl, amino, aryl, karbo-C₁-C₆-alkoksy, karboksamid, karboksy, cyano, C₂-C₈ dialkylamino, C₂-C₈ dialkylkarboksamid, C₂-C₈ alkylsulfonamid, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, hydroksyl og nitro;

X er O eller NR³; og

R³ er valgt fra H og C₁-C₆ alkyl.

I noen utførelsesformer er R¹ og R² hver uavhengig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én, to eller tre substituerter valgt fra: C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ alkylkarboksamid, C₁-C₆ alkylsulfanyl, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonamid, C₁-C₆ alkylsulfonyl, amino, aryl, karbo-C₁-C₆-alkoksy, karboksamid, karboksy, cyano, C₂-C₈ dialkylamino, C₂-C₈ dialkylkarboksamid, C₂-C₈ alkylsulfonamid, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, hydroksyl og nitro.

I noen utførelsesformer er R¹ valgt fra: C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én, to eller tre substituerter valgt fra: C₁-C₆ acyl, C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ alkylkarboksamid, C₁-C₆ alkylsulfanyl, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonamid, C₁-C₆ alkylsulfonyl, amino, aryl, karbo-C₁-C₆-alkoksy, karboksamid, karboksy, cyano, C₂-C₈ dialkylamino, C₂-C₈ dialkylkarboksamid, C₂-C₈ dialkylsulfonamid, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl, halogen, hydroksyl og nitro; og R² er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituerter valgt fra: C₁-C₆ alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én, to eller tre substituenten valgt fra: C_1 - C_6 acyl, C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkylamino, C_1 - C_6 alkylkarboksamid, C_1 - C_6 alkylsulfanyl, C_1 - C_6 alkylsulfinyl, C_1 - C_6 alkylsulfonamid, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, amino, aryl, karbo- C_1 - C_6 -alkoksy, karboksamid, karboksy, cyano, C_2 - C_8 dialkylamino, C_2 - C_8 dialkylkarboksamid, C_2 - C_8 dialkylsulfonamid, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl, halogen, hydroksyl og nitro; og R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor.

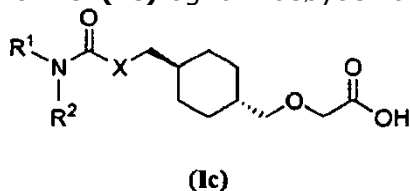
I noen utførelsesformer er R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, metyl, fenyl, *n*-propyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor; og R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: metyl og fluor.

I noen utførelsesformer er R^1 valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Ic)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



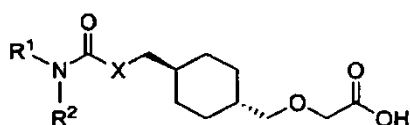
hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

X er O eller NR^3 ; og

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Ic)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(Ic)

hvor:

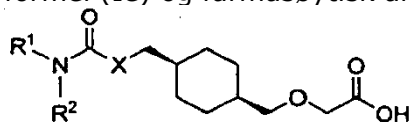
R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;

X er O eller NR³; og

R³ er valgt fra H og metyl.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ie) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(Ie)

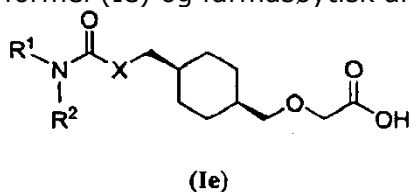
hvor:

R¹ og R² hver uavhengig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen;

X er O eller NR³; og

R³ er valgt fra H og C₁-C₆ alkyl.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ie) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

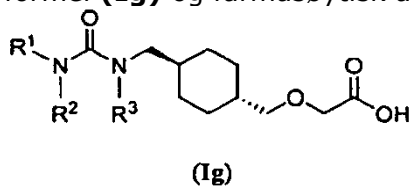


hvor:

- 5 R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;
- 10 R^2 er valgt fra: H, metyl, n-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl;
- 15 X er O eller NR^3 ; og

R^3 er valgt fra H og metyl.

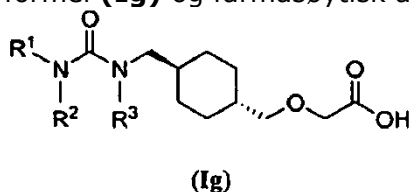
- 20 Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ig) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 25 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og
- R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

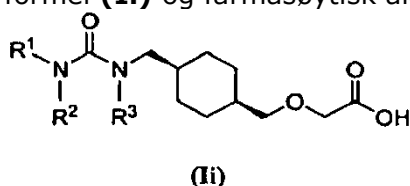
Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Ig)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 5 R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;
- 10
- 15 R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og
- R^3 er valgt fra H og metyl.

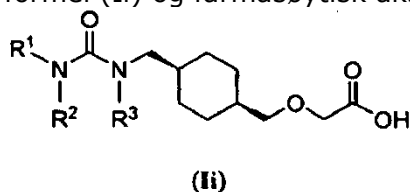
Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Ii)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 20 R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to
- 25 substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og
- R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl.

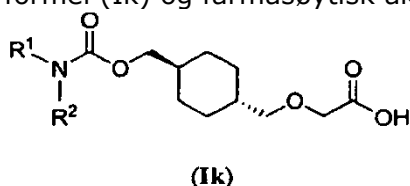
Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ii) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 5 R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-3-pyridin-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;
- 10
- 15 R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og
- R³ er valgt fra H og metyl.

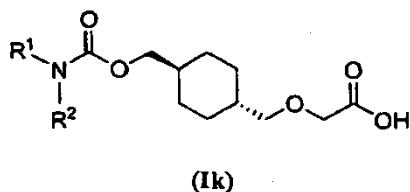
Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ik) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

- 20 R¹ og R² hver uavhengig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to
- 25 substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel (Ik) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

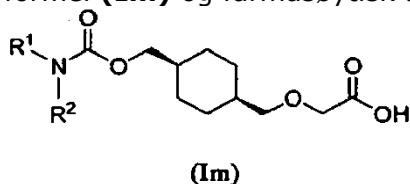


hvor:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og

R^2 er valgt fra: H, metyl, n-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

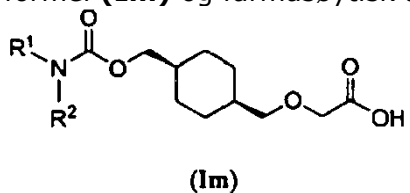
Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Im)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med formel **(Im)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og

R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle kombinasjoner av én eller flere forbindelser valgt fra følgende gruppe:

- 2-((-4-((3-benzhydrylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((1-metyl-3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(3-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(4-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(4-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-fenyl-3-*m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((4-((3-fenyl-3-*p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3,3-di *p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3,3-di *m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

- 2-((-4-((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(4-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 5 2-((-4-((3-(4-metoksy-2-metylphenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-fenyl-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)ureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 10 2-((-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((fenyl(m-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 15 2-((-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((2-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 20 2-((-4-((fenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 25 2-((-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluor-4-metylphenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3,5-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 30 2-((-4-(((3,4-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

- 2-((-4-((3-(2,3-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(3,5-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 5 2-((-4-((3-(3-klor-2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-(((4-(((3-klor-5-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 10 2-((-4-((3-(3-klor-5-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-(((4-((3-benzhydryl-3-mety lureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((fenyl(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 15 2-((-4-(((5-metyltiofen-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((2,3-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(4-klor-3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 20 2-((-4-((3-(2-fluor-3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((3-(3,4-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-(((4-(((3-fluorfenyl)(4-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 25 2-(((4-(((4-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-(((4-(((3-fluorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 30 2-(((4-(((3-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

- 2-((-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 5 2-((-4-(((3-fluor-4-metylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((fenyl(pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 10 2-((-4-(((3,5-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3,4-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((bis(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 15 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(3-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3,5-dimetylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 20 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(6-fluorpyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 25 2-((-4-(((4-etoksyfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(3-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 30 2-((-4-(((3-fluorfenyl)(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

- 2-((4-(((4-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((3-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 5 2-((-4-(((4-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-etoksyfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 10 2-((-4-(((4-fluorfenyl)(4-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-fluorfenyl)(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((bis(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 15 2-((-4-(((6-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((fenyl(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-((benzhydryl(metyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 20 2-((-4-((3-benzhydryl-1,3-dimety lureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((4-etoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((2-fluorpyridin-4-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 25 2-((-4-(((5-metoksypyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 30 2-((-4-((fenyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
- 2-((-4-(((5-metylpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

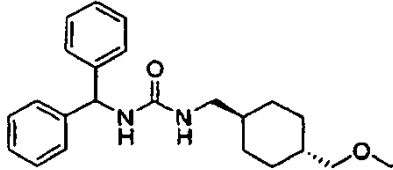
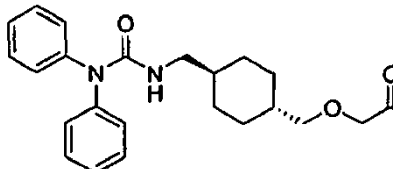
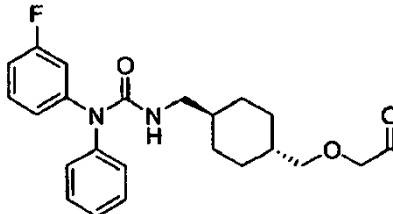
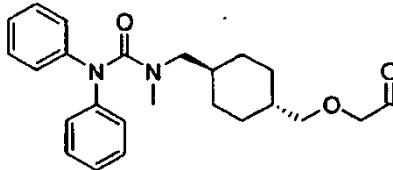
2-((-4-(((5-klorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

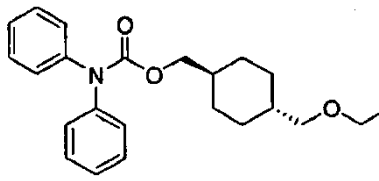
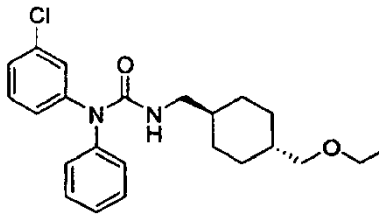
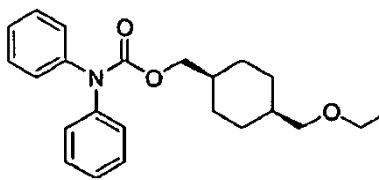
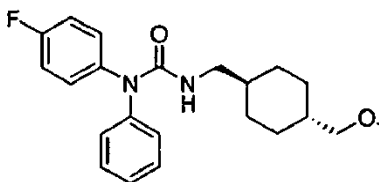
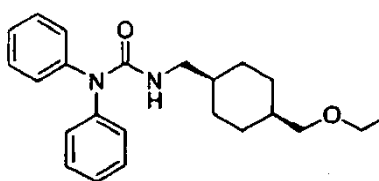
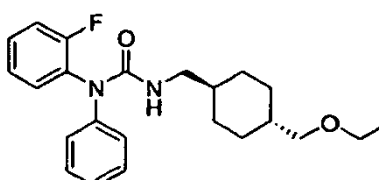
2-((-4-(((5-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

- 5 2-((-4-((benzhydryl(propyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre; og
2-((-4-(((5-metyltiazol-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

- 10 Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle kombinasjoner av én eller flere forbindelser valgt fra følgende gruppe vist i TABELL A:

TABELL A

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
1		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhydrylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
2		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-difenylyureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
3		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-fluorfenyl)-3-fenylyureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
4		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((1-metyl-3,3-difenylyureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

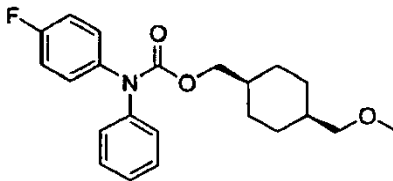
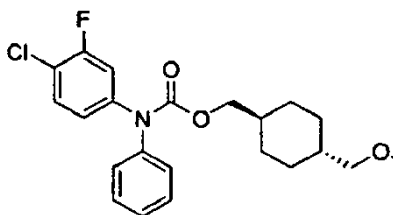
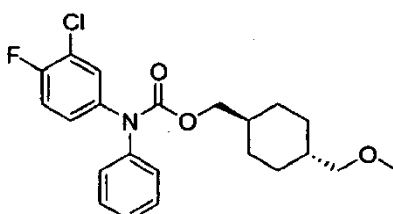
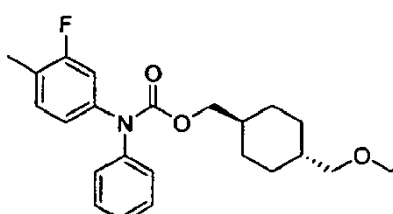
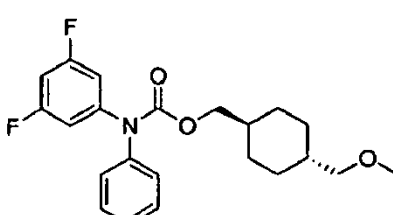
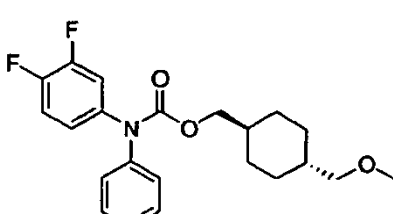
Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
5		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
6		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
7		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
8		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
9		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
10		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
11		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
12		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-fenyl-3- <i>m</i> -tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
13		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-fenyl-3- <i>p</i> -tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
14		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
15		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-di <i>p</i> -tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
16		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-di <i>m</i> -tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
17		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
18		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-(4-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
19		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-(4-metoksy-2-metylfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
20		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fenyl-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)ureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
21		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
22		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
23		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
24		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
25		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
26		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
27		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(<i>m</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
28		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
29		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
30		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
31		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((fenyl(<i>m</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
32		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((2-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
33		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
34		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((fenyl(<i>p</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
35		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
36		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
37		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
38		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluor-4-metylfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
39		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
40		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorfenyl)(fenyl) karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
41		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
42		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(<i>p</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
43		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2,3-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
44		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,5-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
45		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-klor-2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
46		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klor-5-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

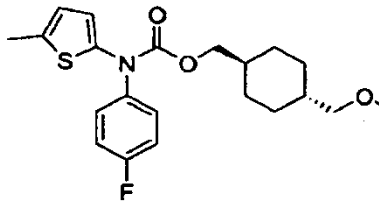
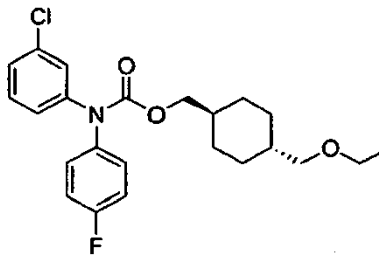
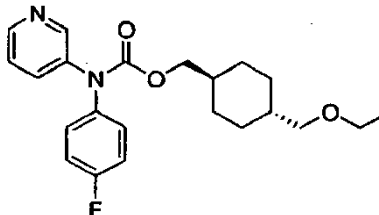
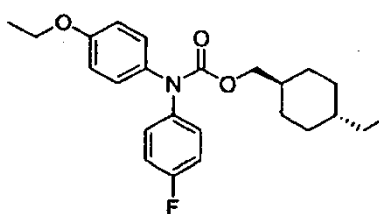
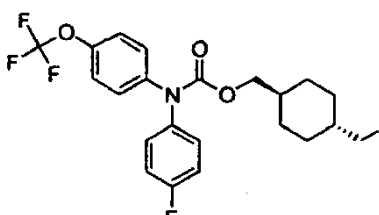
Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
47		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-klor-5-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;
48		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhydryl-3-metylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
49		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
50		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metyltiofen-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
51		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2,3-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
52		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-klor-3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre;

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
53		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-fluor-3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre;
54		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,4-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre;
55		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(4-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
56		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
57		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
58		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
59		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(<i>m</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
60		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
61		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
62		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluor-4-metylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
63		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
64		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
65		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddijsyre
66		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((bis(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddijsyre
67		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(3-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddijsyre
68		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-dimetylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddijsyre
69		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(<i>p</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre
70		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(6-fluorpyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre

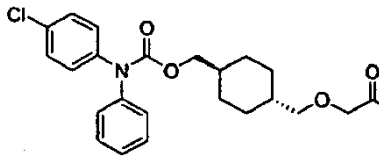
Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
71		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
72		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoksyfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
73		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(3-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
74		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
75		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
76		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
77		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
78		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
79		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
80		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoksyfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
81		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(4-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
82		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(<i>m</i> -tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
83		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((bis(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre
84		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((6-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
85		2-(((<i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
86		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((benzhydryl(metyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
87		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-benzhydryl-1,3-dimetylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
88		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-etoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
89		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2-fluorpyridin-4-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
90		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metoksypyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
91		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
92		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((fenyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
93		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metylpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
94		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-klorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
95		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
96		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((benzhydryl(propyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
97		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-metyltiazol-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
98		2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(4-hydroksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
99		2-(2-((((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre

Forb. nr.	Kjemisk struktur	Kjemisk navn
100		2-((2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido) eddiksyre

Individuelle forbindelser og kjemiske slekter ifølge den foreliggende oppfinnelsen, for eksempel forbindelsene som finnes i TABELL A inkludert diastereoisomerer og enatiomerer derav, omspenner i tillegg alle farmasøytiske salter, solvater og spesielt hydrater derav. Meso-isomerer av individuelle forbindelser og kjemiske slekter ifølge den foreliggende oppfinnelsen, for eksempel forbindelsene som finnes i TABELL A, omspenner ytterligere alle farmasøytiske salter, solvater og spesielt hydrater derav. Forbindelser med formel **(Ia)** ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles ifølge relevante prosedyrer fra publisert litteratur som anvendes av fagmannen. Eksempel på reagenser og prosedyrer for disse reaksjonene fremkommer i arbeidseksemplene i det følgende.

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle kombinasjoner av én eller flere salter valgt fra følgende gruppe og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

15	natrium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
20	natrium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
	natrium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
25	natrium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
	magnesium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
	kalium	2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat; og

kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Det skal forstås at den foreliggende oppfinnelsen innbefatter hver diastereoisomer, hver enantiomer og blandinger derav av hver forbindelse og generiske formler beskrevet heri, akkurat som om de hver var individuelt beskrevet med den spesifikke stereokjemiske benevnelsen for hvert kiral karbon. Separering av de individuelle isomerene (slik som ved kiral HPLC-rekrystallisering av diastereoisomere blandinger og lignende) eller selektiv syntese (slik som ved enantiomere selektive synteser og lignende) av de individuelle isomerene oppnås ved benyttelse av ulike fremgangsmåter som er kjent av fagmannen.

INDIKASJONER OG FREMGANGSMÅTER FOR PROFYLAKSE OG/ELLER BEHANDLING

I tillegg til de foregående fordelaktige anvendelsene av modulatorene av PGI₂-reseptoraktivitet beskrevet heri, er forbindelsene beskrevet heri nyttige i behandlingen av flere ytterligere sykdommer og lidelser og i forbedringen av symptomer derav. Disse inkluderer uten begrensning følgende:

1. Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har en multifaktoriell patobiologi. Vasokonstriksjon, remodellering av den pulmonale karveggen og trombose bidrar til økt pulmonal vaskulær resistens i PAH (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-245.)

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri er nyttige i behandlingen av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) og symptomer derav. PAH skal forstås å omspenne følgende former av pulmonal arteriell hypertensjon beskrevet i Verdens helseorganisasjons (WHO) kliniske klassifisering av pulmonal arteriell hypertensjon fra 2003: idiopatisk PAH (IPAH); familiær PAH (FPAH); PAH assosiert med andre tilstander (APAH), slik som PAH assosiert med vaskulær kollagenose, PAH assosiert med medfødte systemisk-til-pulmonal-

shunter, PAH assosiert med portal hypertensjon, PAH assosiert med HIV-infeksjon, PAH assosiert med legemiddel eller toksiner, eller PAH assosiert med annet; og PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering.

5 Idiopatisk PAH henviser til PAH av ubestemt årsak.

Idiopatisk PAH henviser til PAH der arvelig overføring er mistenkt eller dokumentert.

10 PAH assosiert med vaskulær kollagenose skal forstås å omspenne PAH assosiert med sklerodermi, PAH assosiert med CREST (kalsinose i huden, Raynauds fenomen, esofagusdysfunksjon, sklerodaktyli og telangiektasi)-syndrom, PAH assosiert med systemisk lupus erythematosus (SLE), PAH assosiert med revmatoid artritt, PAH assosiert med Takayusus artritt, PAH assosiert med
15 polymyositt og PAH assosiert med dermatomyositt.

PAH assosiert med medfødte systemisk-til-pulmonal-shunter skal forstås å omspenne PAH assosiert med atriaseptumdefekt (ASD), PAH assosiert med ventrikkelseptumdefekt (VSD) og PAH assosiert med patent ductus arteriosus.

20

PAH assosiert med legemiddel eller toksiner skal forstås å omspenne PAH assosiert med inntak av aminorex, PAH assosiert med inntak av en fenfluraminforbindelse (e.g., PAH assosiert med inntak av fenfluramin eller PAH assosiert med inntak av deksfenfluramin), PAH assosiert med inntak av visse
25 toksiske oljer (f.eks. PAH assosiert med inntak av rapsolje), PAH assosiert med inntak av pyrrolizidinalkaloider (e.g., PAH assosiert med inntak av rooibos) og PAH assosiert med inntak av monokrotalin.

30

PAH assosiert med annet skal forstås å omspenne PAH assosiert med en skjoldbrusklidelse, PAH assosiert med glykogenlagersykdom, PAH assosiert med Gauchers sykdom, PAH assosiert med arvelig hemorragisk telangiektasi, PAH assosiert med en hemoglobinopati, PAH assosiert med en myeloproliferativ lidelse og PAH assosiert med splenektomi.

35

PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering skal forstås å omspenne PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD) og PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

(Se f.eks. Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2:369-399; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Taichman et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22.)

Bevis på assosiasjonen av PAH med sklerodermi og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Badesch et al. (Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434). Bevis på assosiasjonen av PAH med de vaskulære kollagenosene, blandet bindevevssykdom (MCTD), systemisk lupus erythematosus (SLE), Sjögrens syndrom og CREST-syndrom, og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH, gis av Humbert et al. (Eur. Respir. J., 1999, 13:1351-1356). Bevis på assosiasjonen av PAH med CREST-syndrom og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Miwa et al. (Int. Heart J., 2007, 48:417-422). Bevis på assosiasjonen av PAH med SLE og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Robbins et al. (Chest, 2000, 117:14-18). Bevis på assosiasjonen av PAH med HIV-infeksjon og den fordelaktige av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Aguilar et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162:1846-1850). Bevis på assosiasjonen av PAH med medfødte hjertedefekter (inkludert ASD, VSD og patent ductus arteriosus) og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Rosenzweig et al. (Circulation, 1999, 99:1858-1865). Bevis på assosiasjonen av PAH med fenfluramin og med deksfenfluramin, anoreksigener, gis av Archer et al. (Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158:1061-1067). Bevis på assosiasjonen av PAH med aritmer gis av Archer et al. (Chest, 2004, 126:14-34). Bevis på assosiasjonen av PAH med splenektomi gis av Hoeper et al. (Ann. Intern. Med., 1999, 130:506-509). Bevis på assosiasjonen av PAH med portal hypertensjon og den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren på PAH gis av Hoeper et al. (Eur. Respir. J., 2005, 25:502-508).

Symptomer på PAH inkluderer dyspné, angina, synkope og ødem (McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431). Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri er nyttige i behandlingen av symptomer på PAH.

2. Platehemmende terapier (tilstander vedrørende blodplateaggregering)

5 Platehemmende middel (platehemmere) foreskrives for en rekke tilstander. Ved kransarteriesykdom anvendes de for eksempel for å bidra til å forebygge hjerteinfarkt eller slag hos pasienter som står i risiko for utvikling av obstruktive blodpropper (f.eks. koronartrombose).

10 Ved et hjerteinfarkt ("MI" eller "hjerteanfall") mottar hjertemuskelen ikke nok oksygenrikt blod som et resultat av en blokkering i de koronare blodkarene. Hvis de tas mens et anfall pågår eller umiddelbart etter (foretrukket innen 30 min), kan platehemmere redusere skaden på hjertet.

15 Et transitorisk iskemisk anfall ("TIA" eller "minislag") er et kort avbrudd i oksygenstrømmen til hjernen på grunn av redusert blodstrømning gjennom arterier, vanligvis på grunn av en obstruerende blodpropp. Platehemmende legemiddel er funnet å være virkningsfulle i forebygging av TIA-er.

20 Angina er en midlertidig og ofte tilbakevendende brystsmerte, trykk eller ubehag forårsaket av utilstrekkelig strømning av oksygenrikt blod (iskemi) til noen deler av hjertet. Hos pasienter med angina kan platehemmende terapi redusere virkningene av angina og risikoen for hjerteinfarkt.

25 Slag er en hendelse der hjernen ikke mottar nok oksygenrikt blod, vanligvis på grunn av blokkering av et cerebralt blodkar av en blodpropp. Hos pasienter med høy risiko er å ta platehemmere jevnlig funnet å forebygge dannelsen av blodpropper som forårsaker første eller andre slag.

30 Angioplastikk er en kateterbasert teknikk som anvendes for å åpne arterier som er obstruert av en blodpropp. Enten stenting utføres umiddelbart etter denne prosedyren for å holde arterien åpen eller ikke, kan platehemmere redusere risikoen for dannelse av ytterligere blodpropper etter denne/disse prosedyren(e).

35 Koronar bypass-operasjon er en kirurgisk prosedyre der en arterie eller vene tas fra et annet sted i kroppen og transplanteres til en blokkert kransarterie for å omdirigere blod omkring blokkeringen og det nylig festede karet. Etter prosedyren kan platehemmerne redusere risikoen for sekundære blodpropper.

Atrieflimmer er den vanligste typen vedvarende ujevn hjerterytme (arytmi). Atrieflimmer rammer omkring to millioner amerikanere hvert år. Ved atrieflimmer avfyrrer atriene (hjerterets øvre kammer) raskt elektriske signaler som forårsaker at de dirrer i stedet for å trekke seg sammen på vanlig vis. Resultatet er et unormalt raskt og svært ujevnt hjerteslag. Når de gis etter en episode med atrieflimmer, kan platehemmere redusere risikoen for at blodpropper dannes i hjertet og vandrer til hjernen (emboli).

Det finnes bevis for at en PGI₂-reseptoragonist vil inhibere blodplateaggregering og således være en potensiell behandling som en platehemmende terapi (se *f.eks.* Moncada et al., *Lancet*, 1977, 1:18-20). Det er vist at genetisk mangel ved PGI₂-reseptoren hos mus fører til en økt tilbøyelighet for trombose (Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682).

PGI₂-reseptoragonister kan anvendes for å behandle for eksempel krampe eller perifer arteriesykdom, samt kardiovaskulære komplikasjoner, arteriell trombose, aterosklerose, vasokonstriksjon forårsaket av serotonin, iskemi-reperfusjonsskade og restenose av arterien etter angioplastikk eller stentplassering. (Se *f.eks.* Fetalvero et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:109-118; Arehart et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Davi et al., *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357:2482-2494; Fetalvero et al., *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006, 290:H1337-H1346; Murata et al., *Nature*, 1997, 388:678-682; Wang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103:14507-14512; Xiao et al., *Circulation*, 2001, 104:2210-2215; McCormick et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 2007, 35:910-911; Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print.)

PGI₂-reseptoragonister kan også anvendes alene eller i kombinasjon med trombolytisk terapi, for eksempel plasminogenaktivator av vevstype (t-PA), for å tilveiebringe hjertebeskyttelse etter MI eller post-iskemisk hjertedysfunksjon eller beskyttelse mot iskemisk skade under perkutan koronarintervensjon og lignende, inkludert komplikasjoner resulterende derfra. PGI₂-reseptoragonister kan også anvendes i platehemmende terapier i kombinasjon med for eksempel alfa-tokoferol (vitamin E), echistatin (en disintegrin) eller, ved tilstander av hyperkoagubilitet, heparin. (Se *f.eks.* Chan., *J. Nutr.*, 1998, 128:1593-1596;

Mardla et al., Platelets, 2004,15:319-324; Bemabei et al., Ann. Thorac. Surg., 1995, 59:149-153; Gainza et al., J. Nephrol., 2006, 19:648-655.)

PGI₂-reseptoragonistene beskrevet heri kan tilveiebringe fordelaktig forbedring i mikrosirkulasjon til pasienter med behov for platehemmende terapi ved antagonisering av de vasokonstriktive produktene av aggregeringsblodplatene i for eksempel, og ikke begrenset til, indikasjonene beskrevet over. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen følgende fremgangsmåter for reduksjon av blodplateaggregering hos en pasient med behov derav, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri. I ytterligere utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for behandling av kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, atrieflimmer eller et symptom på hvilke som helst av de foregående hos en pasient med behov for behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri.

I ytterligere utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for reduksjon av risiko for blodproppdannelse hos en pasient med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon, eller en pasient som lider av atrieflimmer, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri på et tidspunkt når slik risiko finnes.

3. Aterosklerose

Aterosklerose er en kompleks sykdom karakterisert ved inflammasjon, lipidakkumulering, celledød og fibrose. Det er hovedårsaken til dødelighet i mange land, inkludert USA. Aterosklerose som betegnelsen anvendes heri, skal forstås å omspenne lidelser i store og mellomstore arterier som resulterer i den progressive akkumuleringen av glatte muskelceller og lipider i intima.

Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan tilføre beskyttelse mot aterosklerose, slik som mot aterotrombose (Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat.,

2007,82:95-108; Fries et al., Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program, 2005, :445-451; Egan et al., Science, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., J. Clin. Invest., 2004, 114:784-794; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print).

5

Det er vist at defekt PGI2-reseptorsignalisering synes å fremskynde aterotrombose hos mennesker, dvs. at en agonist av PGI2-reseptoren kan tilføre beskyttelse mot aterotrombose hos mennesker (Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print).

10

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri er nyttige i behandlingen av aterosklerose og behandlingen av symptomene derav. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen følgelig fremgangsmåter for behandling av aterosklerose hos en pasient med behov for behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri. I ytterligere utførelsesformer tilveiebringes det fremgangsmåter for behandling av et symptom på aterosklerose hos en pasient med behov for behandling, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri.

15

20

4. Astma

Astma er en lymfocytmediert, inflammatorisk luftveislidelse karakterisert ved luftveiseosinofili, økt slimproduksjon av begerceller og strukturell remodellering av luftveisveggen. Utbredelsen av astma har økt dramatisk over hele verden de siste tiårene. Det er vist at genetisk mangel ved PGI2-reseptoren hos mus forhøyer allergisk luftveisinflammasjon (Takahashi et al., Br J Pharmacol, 2002, 137:315-322). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan undertrykke ikke bare utviklingen av astma når den gis under sensibiliseringsfasen, men også hovedtrekkene ved forsøksastma når den gis under provokasjonsfasen (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320), i det minste delvis, skjønt forstyrrer funksjonen til antigenpresenterende dendritiske celler i luftveiene markant (Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472; Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710; Jaffar et al., J. Immunol., 2007, 179:6193-6203; Jozefowski et al., Int.

25

30

35

Immunopharmacol., 2003, 3:865-878). Disse cellene er avgjørende både for initierings- og vedlikeholdsfasene av allergisk astma, ettersom nedbryting av dendritiske celler i luftveiene under sekundær provokasjon hos sensibiliserte mus opphevet alle karakteristiske trekk ved astma, en virkning som kan gjenopprettes fullstendig ved adpotiv overføring av dendritiske villtypeceller (van Rijt et al., J. Exp. Med., 2005, 201:981-991). Det er også vist at en agonist av RGI2-reseptoren kan inhibere proinflammatorisk cytokinsekresjon ved humane alveolære makrofager (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348). Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri er nyttige i behandlingen av astma og behandlingen av symptomene derav. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen følgende fremgangsmåter for behandling av astma hos en pasient med behov for behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri. I ytterligere utførelsesformer tilveiebringes det fremgangsmåter for behandling av et symptom på astma hos en pasient med behov for behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri.

5. Diabetesrelaterte patologier

Skjønt hyperglykemi er hovedårsaken til patogenesen av diabetiske komplikasjoner slik som diabetisk perifer nevropati (DNP), diabetisk nefropati (DN) og diabetisk retinopati (DR), er forsterket vasokonstriksjon og blodplateaggregering hos diabetiske pasienter også implisert å spille en rolle i sykdomsprogresjon (Cameron et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2003, 367:607-614). Agonister av PGI2-reseptoren fremmer vasodilatasjon og inhiberer blodplateaggregering. Forbedring av mikrovaskulær blodstrømning er i stand til å gi en fordel ved diabetiske komplikasjoner (Cameron, Diabetologia, 2001, 44:1973-1988).

Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan forhindre og reversere motoriske og sensoriske perifernerveledningsabnormaliteter hos streptozotocin-diabetiske rotter (Cotter et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540). Ytterligere bevis på den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI2-reseptoren i behandlingen av diabetisk perifer nevropati gis av Hotta et al.

(Diabetes, 1996,45:361-366), Ueno et al. (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182), Ueno et al. (Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110), Hotta et al. (Prostaglandins, 1995,49:339-349), Shindo et al. (Prostaglandins, 1991, 41:85-96), Okuda et al. (Prostaglandins, 1996, 52:375-384) og Koike et al. (FASEB J., 2003, 17:779-781). Bevis på den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren i behandlingen av diabetisk nefropati gis av Owada et al. (Nephron, 2002, 92:788-796) og Yamashita et al. (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161). Bevis på den fordelaktige virkningen av en agonist av PGI₂-reseptoren i behandlingen av diabetisk retinopati gis av Yamagishi et al. (Mol. Med., 2002, 8:546-550), Bumette et al. (Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365) og Hotta et al. (Diabetes, 1996, 45:361-366). Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan redusere økte tumornekrosefaktor- α (TNF- α)-nivåer hos diabetiske pasienter, som antyder at en agonist av PGI₂-reseptoren kan bidra til forebygging av progresjon av diabetiske komplikasjoner (Fujiwara et al., Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394).

6. Glaukom

Bevis på at topisk administrering av en agonist av PGI₂-reseptoren kan resultere i en reduksjon i intraokulært trykk (IOP) hos kaniner og hunder, og derved ha en fordelaktig virkning i behandlingen av glaukom, gis av Hoyng *et al.* (Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476).

7. Hypertensjon

Agonister av PGI₂-reseptoren er vist å ha aktivitet for regulering av vaskulær tonus, for vasodilatasjon og for forbedring av pulmonal hypertensjon (se *f.eks.* Strauss et al., Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81). Bevis på en fordelaktig virkning av en agonist av PGI₂-reseptoren i behandlingen av hypertensjon gis av Yamada et al. (Peptides, 2008, 29:412-418). Bevis på at en agonist av PGI₂-reseptoren kan beskytte mot cerebral iskemi gis av Dogan et al. (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166) og Fang et al. (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501).

8. Antiinflammasjonsterapier

Antiflogistika foreskrives for en rekke tilstander. Ved en inflammatorisk sykdom anvendes de for eksempel for å forstyrre og derved redusere et underliggende skadelig stoff. Det er bevis for at en PGI2-reseptoragonist kan inhibere inflammasjon og således være en potensiell behandling som en antiinflammasjonsterapi. Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan inhibere proinflammatorisk cytokin og kjemokin (interleukin-12 (IL-12), tumornekrosefaktor- α (TNF- α), IL-1 α , IL-6, makrofaginflammatorisk protein-1 α (MIP-1 α), monocytt kjemoattraktant protein-1 (MCP-1))-produksjon og T-cellestimulerende funksjon av dendrittske celler (Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320; Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464-472). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan inhibere proinflammatorisk cytokin TNF- α , IL-1 β , IL-6, granulocyttmakrofagstimulerende faktor (GM-CSF))-produksjon ved makrofager (Raychaudhuri et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al., *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 61:1153-1160). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan stimulere antiinflammatorisk cytokin (IL-10)-produksjon ved dendrittske celler (Jozefowski et al., *Int. Immunopharmacol.*, 2003, 865-878; Zhou et al., *J. Immunol.*, 2007, 178:702-710). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan stimulere antiinflammatorisk cytokin (IL-10)-produksjon ved makrofager (Shinomiya et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2001, 61:1153-1160). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan inhibere en kjemokin (CCL 17)-indusert kjemotakse av leukocytter (CD4⁺ Th2 T-celler) (Jaffar et al., *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan tilføre beskyttelse mot aterosklerose, slik som mot aterotrombose (Arehart et al., *Curr. Med. Chem.*, 2007, 14:2161-2169; Stitham et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2007, 82:95-108; Fries et al., *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2005, :445-451; Egan et al., *Science*, 2004, 306:1954-1957; Kobayashi et al., *J. Clin. Invest.*, 2004, 114:784-794; Arehart et al., *Circ. Res.*, 2008, Mar 6 Epub ahead of print). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan dempe astma (Idzko et al., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117:464472; Jaffar et al., *J. Immunol.*, 2007, 179:6193-6203; Nagao et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2003, 29:314-320). Det er vist at en agonist av PGI2-reseptoren kan redusere TNF- α -produksjon hos pasienter med diabetes type 2 (Fujiwara et al., *Exp. Clin.*

Endocrinol. Diabetes, 2004, 112:390-394; Goya et al., Metabolism, 2003, 52:192-198). Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan inhibere iskemi-reperfusjonsskade (Xiao et al., Circulation, 2001, 104:2210-2215). Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan inhibere restenose (Cheng et al., Science, 2002, 296:539-541). Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan dempe pulmonal vaskulær skade og sjokk i en rottemodell av septisk sjokk (Harada et al., Shock, 2008, Feb 21 Epub ahead of print). Det er vist at en agonist av PGI₂-reseptoren kan redusere serumnivåene av TNF- α *in vivo* hos pasienter med revmatoid artritt, og dette er assosiert med forbedring i sykdommens kliniske forløp (Gao et al., Rheumatol. Int., 2002, 22:45-51; Boehme et al., Rheumatol. Int., 2006, 26:340-347).

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri tilveiebringer fordelaktig reduksjon av inflammasjon. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet heri tilveiebringer fordelaktig reduksjon av en skadelig inflammatorisk respons assosiert med en inflammatorisk sykdom. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen følgende fremgangsmåter for reduksjon av inflammasjon hos en pasient med behov derav, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for reduksjon av IL-12-, TNF- α -, IL-1 α -, IL-1 β -, IL-6, MIP-1 α - eller MCP-1-produksjon hos en pasient med behov derav, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for reduksjon av TNF- α -produksjon hos en pasient med behov derav, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for reduksjon av IL-10-produksjon hos en pasient med behov derav, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI₂-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for behandling av en inflammatorisk sykdom eller et symptom derav hos en pasient med behov for

behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for behandling av en inflammatorisk sykdom eller et symptom derav hos en pasient med behov for

5 behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptoragonist beskrevet heri. I noen utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for behandling av en inflammatorisk sykdom eller et symptom derav hos en pasient med behov for

10 behandlingen, omfattende administrering til pasienten av en sammensetning omfattende en PGI2-reseptorantagonist beskrevet heri, hvori den inflammatorisk sykdommen er valgt fra gruppen bestående av psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, diabetes (inkludert type 1-diabetes og type 2-

15 diabetes), sepsis, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) og astma.

FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER

Et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår farmasøytiske sammensetninger omfattende én eller flere forbindelser som beskrevet heri og én eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Utførelsesformene angår farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

20

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer en fremgangsmåte for produksjon av en farmasøytisk sammensetning omfattende innblanding av minst én forbindelse ifølge en hvilken som helst av forbindelsesutførelsesformene beskrevet heri og en farmasøytisk akseptabel bærer.

25

Formuleringer kan fremstilles ved hvilken som helst egnet fremgangsmåte, typisk ved enhetlig blanding av de(n) aktive forbindelsen(e) i væsker eller findelte faste bærere, eller begge, i de nødvendige forholdene og deretter, ved behov, forming av den resulterende blandingen til en ønsket form.

30

35

Konvensjonelle eksipienter, slik som bindemiddel, fyllstoff, akseptable fuktemiddel, tableletteringssmøremiddel og sprengmiddel kan anvendes i tabletter og kapsler for oral administrering. Væskepreparater for oral administrering kan være i formen av løsninger, emulsjoner, vandige eller oljeholdige suspensjoner og siruper. De orale preparatene kan alternativt være i formen av tørt pulver som kan rekonstitueres med vann eller annen egnet væskevehikkel før anvendelse. Ytterligere additiver slik som suspensjonsmiddel eller emulgeringsmiddel, ikke-vandige vehikler (inkludert spiselige oljer), konserveringsmiddel og smaksstoffer og fargestoffer kan tilsett til væskepreparatene. Parenterale doseringsformer kan fremstilles ved oppløsning av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i en egnet væskevehikkel og filtersterilisering av løsningen, før fylling og forsegling av en egnet flaske eller ampulle. Disse er kun noen få eksempel på de mange egnede fremgangsmåtene som er velkjente i teknikken for fremstilling av doseringsformer.

En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan formuleres til farmasøytiske sammensetninger ved anvendelse av teknikker som er velkjente for fagmannen. Egnede farmasøytisk akseptable bærere utenom de som er nevnt heri, er kjent i teknikken; se for eksempel Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)

Skjønt det er mulig at, for anvendelse i profylaksen eller behandlingen, en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan, i en alternativ anvendelse, administreres som et rå- eller rent kjemikalie, er det imidlertid foretrukket å fremlegge forbindelsen eller den aktive ingrediensen som er farmasøytisk formulering eller sammensetning ytterligere omfattende et farmasøytisk akseptabel bærer.

Oppfinnelsen tilveiebringer således ytterligere farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat, hydrat eller derivat derav, sammen med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere derav og/eller profylaktiske ingredienser. Bæreren/bærerne må være "akseptable" i den forstand at de er kompatible med de andre ingrediensene i formuleringen og ikke altfor skadelige for mottageren derav. Typiske prosedyrer for ferdigstilling og identifisering av egnede hydrater og solvater utenom de nevnt heri, er velkjente for fagmannen; se for eksempel side 202–209 i K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and

Amorphous Solids," i: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc.; New York, 1999.

5 Farmasøytiske formuleringer inkluderer de som er egnet for oral, rektal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), vaginal eller parenteral (inkludert intramuskulær, subkutan og intravenøs) administrering, eller i en form som er egnet for administrering ved inhalering, insufflering eller ved et transdermalt plaster. Transdermale plaster dispenserer et legemiddel ved en kontrollert rate ved fremlegging av legemiddelet for absorpsjon på en effektiv måte med et
10 minimum av nedbryting av legemiddelet. Transdermale plaster omfatter typisk et ikke-permeabelt underliggende lag, et enkelt trykkfølsomt klebemiddel og et fjernbart beskyttelseslag med et frisettingsbelegg. Fagmannen vil forstå og underforstå teknikkene som er egnet for fremstilling av et ønsket virksomt transdermalt plaster, basert på fagpersonens behov.

15 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, sammen med en konvensjonell adjuvans, bærer eller fortynner, kan således plasseres i formen av farmasøytiske formuleringer og enhetsdoseringsformer derav, og kan i en slik form benyttes som faststoff, slik som tabletter eller fylte kapsler, eller væsker slik som løsninger, suspensjoner, emulsjoner, eliksirer, geler eller kapsler fylt med disse, alle for
20 oral anvendelse, i formen av stikkpiller for rektal administrering; eller i formen av sterile, injiserbare løsninger for parenteral (inkludert subkutan) anvendelse. Slike farmasøytiske sammensetninger og enhetsdoseringsformer derav kan omfatte konvensjonelle ingredienser i konvensjonelle forhold, med eller uten ytterligere aktive forbindelser eller prinsipper, og slik enhetsdoseringsformer kan
25 inneholde hvilken som helst virkningsfull mengde av den aktive ingrediensen i samsvar med det tiltenkte daglige doseringsområdet som skal benyttes.

30 For oral administrering kan den farmasøytiske sammensetningen være i formen av for eksempel en tablett, kapsel, suspensjon eller væske. Den farmasøytiske sammensetningen er foretrukket ferdigstilt i formen av en doseringsenhet inneholdende en spesiell mengde av den aktive ingrediensen. Eksempel på slike doseringsenheter er kapsler, tabletter, pulver, granuler eller en suspensjon, med konvensjonelle additiver slik som laktose, mannitol, maisstivelse eller
35 potetstivelse; med bindemiddel slik som krystallinsk cellulose, cellulosederivater, akasie, maisstivelse eller gelatiner; med desintegreringsmiddel slik som maisstivelse, potetstivelse eller natriumkarboksymetylcellulose; og med

smøremiddel slik som talkum eller magnesiumstearat. Den aktive ingrediensen kan også administreres ved injeksjon som en sammensetning, hvori for eksempel saltløsning, dekstrose eller vann kan anvendes som en egnet farmasøytisk akseptabel bærer.

5

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et solvat, hydrat eller fysiologisk funksjonelt derivat derav kan anvendes som aktive ingredienser i farmasøytiske sammensetninger, spesifikt som PGI₂-reseptormodulatorer. Med betegnelsen "aktiv ingrediens" defineres det i sammenhengen med en "farmasøytisk sammensetning", og er ment å bety en bestanddel av en farmasøytisk sammensetning som tilveiebringer den primære farmakologiske virkningen, i motsetning til en "inaktiv ingrediens" som generelt vil anerkjennes som å tilveiebringe ingen farmasøytisk fordel.

10

15

Dosen ved anvendelse av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan variere innenfor vide grenser, og som er vanlig og er kjent av legen, skal den skreddersys etter individets behov i hvert individuelt tilfelle. Den avhenger for eksempel av sykdommen som skal behandles' art og alvorlighetsgrad, av forbindelsen som benyttes eller om en akutt eller kronisk sykdom skal behandles eller profylakse gjennomføres, eller av om ytterligere aktive forbindelser administreres i tillegg til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Representative doser av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, omkring 0,001 mg til omkring 5000 mg, omkring 0,001 mg til omkring 2500 mg, omkring 0,001 mg til omkring 1000 mg, 0,001 mg til omkring 500 mg, 0,001 mg til omkring 250 mg, omkring 0,001 mg til 100 mg, omkring 0,001 mg til omkring 50 mg og omkring 0,001 mg til omkring 25 mg. Multiple doser kan administreres i løpet av dagen, særlig når relativt store mengder anses å være nødvendig, for eksempel 2, 3 eller 4 doser. Avhengig av individet og som ansett egnet fra pasientens lege eller pleier, kan det være nødvendig å avvike oppover eller nedover fra dosene beskrevet heri.

20

25

30

Mengden av aktiv ingrediens, eller et aktivt salt eller derivat derav, som er nødvendig for anvendelse i behandling, vil variere ikke kun med det spesielle saltet som velges, men også med administreringsveien, tilstanden som skal behandles' art og pasientens alder og tilstand, og vil til slutt bestemmes av den behandelende legen eller kliniker. Fagmannen forstår generelt hvordan *in vivo*-data oppnådd i et modellsystem, typisk en dyremodell, skal ekstrapoleres med

35

et annet, slik som et menneske. Under noen omstendigheter kan disse ekstrapoleringene kun være basert på dyremodellens vekt sammenlignet med en annen slik som et pattedyr, foretrukket et menneske, men disse ekstrapoleringene baseres oftere ikke bare på vekt, men inkorporerer i stedet en rekke faktorer. Representative faktorer inkluderer pasientens type, alder, vekt, kjønn, diett og medisinske tilstand, sykdommens alvorlighetsgrad, administreringsveien, farmakologiske hensyn slik som aktiviteten, effekten, farmakokinetikken og toksikologiprofilene til den spesielle forbindelsen som benyttes, om det brukes et legemiddeleveringssystem, om en akutt eller kronisk sykdomstilstand skal behandles eller profylakse gjennomføres, eller om ytterligere aktive forbindelser administreres i tillegg til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen og som del av en legemiddelkombinasjon. Doseringsregimet for behandling av en sykdomstilstand med forbindelser og/eller sammensetninger ifølge denne oppfinnelsen velges i henhold til en rekke faktorer, som nevnt over. Det faktiske doseringsregimet som benyttes kan således variere mye og kan derfor avvike fra et foretrukket doseringsregime, og fagmannen vil innse at dosering og doseringsregime utenfor disse typiske områdene kan testes og kan, hvor det er egnet, anvendes i fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelsen.

Den ønskede dosen praktisk fremlegges i en enkeltdose eller som delte doser administrert ved egnede intervaller, for eksempel som to, tre, fire eller flere underdoser per dag. Selve underdosene kan deles ytterligere, f.eks. i et antall diskrete, løselig adskilte administreringer. Den daglige dosen kan deles, særlig når relativt store mengder administreres som ansett hensiktsmessig, i flere, for eksempel 2, 3 eller 4, deladministreringer. Hvis det er hensiktsmessig, avhengig av individuell adferd, kan det være nødvendig å avvike oppover eller nedover fra den angitte daglige dosen.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres i en lang rekke orale og parenterale doseringsformer. Det er åpenbart for fagmannen at følgende doseringsformer kan omfatte, som den aktive bestanddelen, enten en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller hydrat av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

For fremstilling av farmasøytiske sammensetninger fra forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, kan valget av en egnet farmasøytisk akseptabel

bærer være enten fast, flytende eller en blanding av begge. Preparater i fast form inkluderer pulver, tabletter, piller, kapsler, oblater, stikkpiller og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være én eller flere stoff som også kan fungere som fortynnere, smakstilsetninger, løsemiddel, smøremiddel, suspensjonsmiddel, bindemiddel, konserveringsmiddel, tablettedisintegreringsmiddel eller et innkapslingsmateriale.

5

I pulver er bæreren et findelt faststoff som er en blanding med den findelte aktive bestanddelen.

10

I tabletter blandes den aktive bestanddelen med bæreren, som har den nødvendige bindingskapasiteten i egnede forhold, og komprimeres til den ønskede formen og størrelsen. Pulverne og tablettene kan inneholde varierende prosentmengde av den aktive forbindelsen. En representativ mengde i et pulver eller en tablett kan inneholde fra 0,5 til omkring 90 prosent av den aktive forbindelsen; fagpersonen vil imidlertid vite når mengder utenfor dette området er nødvendige. Egnede bærere for pulver og tabletter er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talkum, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, tragakant, metylcellulose, natrium, karboksymetylcellulose, en voks med lavt smeltepunkt, kakaosmør og lignende. Betegnelsen "preparat" er ment å inkludere formuleringen av den aktive forbindelsen med innkapslingsmateriale som bærer, som tilveiebringer en kapsel der den aktive bestanddelen, med eller uten bærere, er omgitt av en bærer, som således er i forbindelse med den. På lignende vis er oblater og sugetabletter inkludert. Tabletter, pulver, kapsler, piller, oblater og sugetabletter kan anvendes som faste former egnet for oral administrering.

15

20

25

For fremstilling av stikkpiller smeltes først en voks med lavt smeltepunkt, slik som en innblanding av fettsyreglyserider eller kakaosmør, og den aktive bestanddelen dispergeres homogent deri, som ved omrøring. Den smeltede homogene blandingen helles deretter i former av praktisk størrelse, tillates å avkjøles og derved størkne.

30

Formuleringer egnet for vaginal administrering kan fremlegges som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayer inneholdende, foruten den aktive ingrediensen, slike bærere som er kjent i teknikken for å være egnede.

35

Væskeformpreparater inkluderer løsninger, suspensjoner og emulsjoner, for eksempel vann eller vann-propylen-glykolløsninger. Væskepreparater for parenteral injeksjon kan for eksempel formuleres som løsninger i vandig polyetylenglykolløsning. Injiserbare preparater, for eksempel sterile injiserbare vandige eller oljeholdige suspensjoner, kan formuleres ifølge den kjente teknikken ved anvendelse av egnede dispergerings- eller fuktemiddel og suspensjonsmiddel. Det sterile injiserbare preparatet kan også være en steril injiserbar løsning eller suspensjon i en ikke-toksisk parenteralt akseptabel fortynner eller løsemiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehiklene og løsemidlene som kan benyttes, er vann, Ringers løsning og isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg benyttes sterile, faste oljer tradisjonelt som løsemiddel eller suspensjonsmedium. Hvilken som helst mild fast olje kan benyttes for dette formålet, inkludert syntetiske mono- eller diglyserider. Fettsyrer slik som oleinsyre finner i tillegg anvendelse i fremstillingen av injiserbare middel.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan således formuleres for parenteral administrering (f.eks. ved injeksjon, for eksempel bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon), og kan fremlegges i enhetsdoseform i ampuller, forhåndsfylte sprøyter, infusjon av lite volum eller i multidosebeholdere med et tilsatt konserveringsmiddel. De farmasøytiske sammensetningene kan ta slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeholdige eller vandige vehikler, og kan inneholde formulatoriske middel, slik som suspensjons-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmiddel. Den aktive ingrediensen kan alternativt være i pulverform, oppnådd ved aseptisk isolering av sterilt faststoff eller ved lyofilisering fra løsning, for konstituering med en egnet vehikkel, f.eks. sterilt pyrogenfritt vann, før anvendelse.

Vandige formuleringer som er egnet for oral anvendelse kan fremstilles ved oppløsning eller suspensjon av den aktive bestanddelen i vann og tilsetning av egnede fargemiddel, smaker, stabiliserings- og tykningsmiddel etter ønske.

Vandige suspensjoner som er egnet for oral anvendelse kan ferdigstilles ved dispergering av den finkelte aktive bestanddelen i vann med viskøst materiale slik som naturlige eller syntetiske gummier, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose eller andre velkjente suspensjonsmiddel.

Preparater i fast form som er ment å omdannes til preparater i væskeform kort tid før bruk for oral administrering, er også inkludert. Slike væskeformer inkluderer løsninger, suspensjoner og emulsjoner. Disse preparatene kan inneholde, i tillegg til den aktive bestanddelen, fargemiddel, smaker, stabiliseringsmiddel, buffere, kunstige og naturlige søtningsmiddel, dispergeringsmiddel, tykningsmiddel, løsningshjelpemiddel og lignende.

For topisk administrering til epidermis kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen formuleres som salver, kremer eller lotioner, eller som et transdermalt plater.

Salver og kremer kan for eksempel formuleres med en vandig eller oljeholdig base med tilsetningen av egnede tyknings- og/eller gelmiddel. Lotioner kan formuleres med en vandig eller oljeholdig base, og vil generelt også inneholde én eller flere emulgeringsmiddel, stabiliseringsmiddel, dispergeringsmiddel, suspensjonsmiddel, tykningsmiddel eller fargemiddel.

Formuleringer som er egnet til topisk administrering i munnen inkluderer sugetabletter omfattende aktivt middel i en smakstilsatt base, vanligvis sukrose og akasie eller tragakant; pastiller omfattende den aktive ingrediensen i en inert base slik som gelatin og glyserin eller sukrose og akasie; og munnvann omfattende den aktive ingrediensen i en egnet væskebærer.

Løsninger eller suspensjoner benyttes direkte i nesehulen ved konvensjonelle middel, for eksempel en dråpeteller, pipette eller spray. Formuleringene kan tilveiebringes i enkeltdose- eller multidosform. I det sistnevnte tilfellet med en dråpeteller eller pipette, kan dette oppnås ved at pasienten administrerer et egnet, forutbestemt volum av løsningen eller suspensjonen. I tilfellet med en spray, kan dette oppnås for eksempel ved hjelp av doserende forstøverspraypumpe.

Administrering til luftveiene kan også oppnås ved hjelp av en aerosolformulering, der den aktive ingrediensen er tilveiebrakt i en trykksatt pakning med et egnet drivmiddel. Hvis forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller farmasøytiske sammensetninger omfattende dem administreres som aerosoler, for eksempel som neseaerosoler eller ved inhalering, kan dette for eksempel

utføres ved anvendelse av en spray, en nebulisator, en pumpenebulisator, en inhaleringsanordning, en doseringsinhalator eller en tørrpulverinhalator. Farmasøytiske former for administrering av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som en aerosol kan fremstilles ved prosesser som er velkjente for fagmannen. For deres fremstilling kan for eksempel løsninger eller dispersjoner av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen i vann, vann/alkoholblandinger eller egnede saltløsninger benyttes ved anvendelse av vanlige additiver, for eksempel benzylalkohol eller andre egnede konserveringsmiddel, absorpsjonsenhancere for økning av biotilgjengeligheten, løsemiddel, dispergeringsmiddel og andre, og, hvis det er hensiktsmessig, vanlige drivmiddel, som for eksempel inkluderer karbondioksid, KFK-er slik som diklordifluormetan, triklorfluormetan eller diklortetrafluoretan; eller lignende. Aerosolen kan praktisk også inneholde en surfaktant slik som lecitin. Legemiddeldosen kan kontrolleres ved tilveiebringelse av en doseringsventil.

I formuleringer ment for administrering til luftveiene, inkludert intranasale formuleringer, vil forbindelsen generelt ha en liten partikkelstørrelse, for eksempel i størrelsesordenen 10 mikron eller mindre. En slik partikkelstørrelse kan oppnås ved hjelp av middel kjent i teknikken, for eksempel ved mikronisering. Når det er ønskelig, kan formuleringer tilpasset for å gi vedvarende frisetting av den aktive ingrediensen, benyttes.

Alternativt kan den aktive ingrediensen tilveiebringes i formen av et tørt pulver, for eksempel en pulverblanding av forbindelsen i en egnet pulverbase slik som laktose, stivelse, stivelsesderviater slik som hydroksypropylmetylcellulose og polyvinylpyrrolidon (PVP). Pulverbæreren vil praktisk danne en gel i nesehulen. Pulversammensetningen kan fremlegges i enhetsdoseform, for eksempel i kapsler eller patroner av *f.eks.* gelatin, eller blisterpakninger fra hvilke pulveret kan administreres ved hjelp av en inhalator.

De farmasøytiske preparatene er foretrukket i enhetsdoseringsformer. I slik form er preparatet inndelt i enhetsdoser inneholdende egnede mengder av den aktive bestanddelen. Enhetsdoseringsformen kan være et emballert preparat, der pakningen inneholder diskrete mengder av preparat, slik som emballerte tabletter, kapsler og pulver i flasker eller ampuller. Enhetsdoseringsformen kan også være selve en kapsel, tablett, pastill eller sugetablett, eller den kan være et egnet antall av hvilke som helst av disse i emballert form.

Tabletter eller kapsler for oral administrering og væsker for intravenøs administrering er foretrukne sammensetninger.

- 5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan eventuelt finnes som farmasøytisk akseptable salter, inkludert farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter fremstil fra farmasøytisk akseptable ikke-toksiske syrer inkludert uorganiske og organiske syrer. Representative syrer inkluderer, men er ikke begrenset til, eddik-, benzensulfon-, benzo-, kamfersulfon-, sitron-, etansulfon, dikloreddik-,
 10 maur-, fumar-, glukon-, glutamin-, hippur-, hydrobrom-, salt-, isetion-, melke-, malein-, eple-, mandel-, metansulfon-, mucin-, salpeter-, oksal-, pamo-, pantoten-, fosfor-, rav-, svovel-, vin-, oksal-, p-toluensulfonsyre og lignende. Visse forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som inneholder en karboksylsyrefunksjonsgruppe kan eventuelt finnes som farmasøytisk akseptable
 15 salter inneholdende ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable metallkationer og kationer avledet fra organiske baser. Representative metaller inkluderer, men er ikke begrenset til, aluminium, kalsium, litium, magnesium, kalium, natrium, sink og lignende. I noen utførelsesformer er det farmasøytisk akseptable metallet natrium. Representative organiske baser inkluderer, men er ikke begrenset til,
 20 benzatin (N^1, N^2 -dibenzyletan-1,2-diamin), klorprokain(2-(dietylamin)etyl 4-(kloramino)benzoat), kolin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metylamin)heksan-1,2,3,4,5-pentaol), prokain (2-(dietylamin)etyl 4-aminobenzoat) og lignende. Visse farmasøytisk akseptable salter er angitt i Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19
 25 (1977).

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle kombinasjoner av én eller flere forbindelser valgt fra følgende gruppe og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

- 30 natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
 natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
 natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;
 35

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;

magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;

5 kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat; og

kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

10 Syreaddisjonssaltene kan oppnås som direkte produkter av forbindelsessyntese. I alternativet kan den fri basen oppløses i et egnet løsemiddel inneholdende den egnede syren og saltet isolert ved fordamping av løsemiddelet eller separering av saltet og løsemiddelet på annen måte. Forbindelser ifølge denne oppfinnelsen kan danne solvater med standard løsemiddel med lav molekylvekt ved
15 anvendelse av fremgangsmåter kjent av fagpersonen.

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan omdannes til "prolegemiddel". Betegnelsen "prolegemiddel" henviser til forbindelser som er modifisert med spesifikke kjemiske grupper kjent i teknikken, og når de
20 administreres inn i et individ, gjennomgår disse gruppene biotransformasjon for å gi morforbindelsen. Prolegemiddel kan således ses som forbindelser ifølge oppfinnelsen inneholdende én eller flere spesialiserte ikke-toksiske beskyttelsesgrupper, som anvendes på en forbigående måte for å endre eller eliminere en egenskap for forbindelsen. I ett generelt aspekt brukes
25 "prolegemiddel"-tilnæringsmåten for å forenkle oral absorpsjon. En grundig beskrivelse tilveiebringes i T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 i A.C.S. Symposium Series; og i Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

30 Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer en fremgangsmåte for produksjon av en farmasøytisk sammensetning for "kombinasjonsterapi" omfattende innblanding av minst én forbindelse ifølge en hvilken som helst av forbindelsesutførelsesformene beskrevet heri, sammen med
35 minst ett kjent farmasøytisk middel som beskrevet heri og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Det bemerkes at når PGI2-reseptormodulatorene brukes som aktive ingredienser i en farmasøytisk sammensetning, er disse ikke ment for anvendelse kun hos mennesker, men hos andre ikke-humane pattedyr i tillegg. Nyere fremskritt innen dyrehelseområdet forlanger faktisk at det tas hensyn til anvendelsen av aktive middel, slik som PGI2-reseptormodulatorer, for behandling av en PGI2-assosiert sykdom eller lidelse hos kjæledyr (*f.eks.* katter, hunder, osv.) og hos bruksdyr (*f.eks.* kyr, høns, fisk, osv.) Det festes enkelt lit til at fagmannen vil ha forståelse for bruken av slike forbindelser i slike situasjoner.

HYDRATER OG SOLVATER

Det skal forstås at når uttrykket "farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater" anvendes med henvisning til en spesiell formel heri, er det ment å innbefatte solvater og/eller hydrater av forbindelser med den spesielle formelen, farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med den spesielle formelen, samt solvater og/eller hydrater av farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med den spesielle formelen. Det skal også forstås av fagmannen at hydrater er en underslekt av solvater.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan administreres i en lang rekke orale og parenterale doseringsformer. Det er tydelig for fagmannen at følgende doseringsformer kan omfatte, som den aktive bestanddelen, enten en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller som et solvat eller hydrat derav. Ulike hydrater og solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres salter vil dessuten finne nytte som mellomprodukter i fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger. Typiske prosedyrer for ferdigstilling og identifisering av egnede hydrater og solvater utenom de nevnt heri, er velkjente for fagmannen; se for eksempel side 202–209 i K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," i: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår følgelig hydrater og solvater av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen og/eller deres farmasøytisk akseptable salter, som beskrevet heri, som kan isoleres og karakteriseres ved fremgangsmåter kjent i teknikken, slik som termogravimetrisk analyse (TGA), TGA-massespektroskopi, TGA-infrarød

spektroskopi, pulverrøntgendiffraksjon (PXRD), Karl Fisher-titrering, høyoppløselig røntgendiffraksjon og lignende. Det finnes flere kommersielle enheter som tilveiebringer raske og effektive tjenester for identifisering av solvater og hydrater på et rutinemessig grunnlag. Eksempel på selskap som tilbyr disse tjenestene inkluderer Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) og Aptuit (Greenwich, CT).

Utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer alle kombinasjoner av ett eller flere solvat eller hydrat valgt fra følgende gruppe:

- | | | |
|----|-----------|--|
| 10 | natrium | 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-
klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat; |
| | natrium | 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-
fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat; |
| 15 | magnesium | 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-
fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolso
lvat; |
| | kalium | 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-
fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolso
lvat; og |
| 20 | kalsium | 2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-
fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolso
lvat. |

Visse solvater og hydrater av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrives i eksempel 1.107 til 1.111.

KRYSTALLINSKE FORMER

Et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en krystallinsk form (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (natriumsaltet av forbindelse **22**). Form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** kan identifiseres av sin unike signatur i fast tilstand med hensyn til for eksempel differensialskannekalorimetri (DSC), røntgenpulverdiffraksjon (PXRD) og andre fremgangsmåter for fast tilstand. Ytterligere karakterisering med hensyn til den krystallinske formens vann- eller løsemiddelinnhold kan måles ved hvilken som

helst av følgende fremgangsmåter, for eksempel termogravimetrisk analyse (TGA), DSC og lignende. For DSC er det kjent at observerte temperaturer vil avhenge av prøverenhets, raten av temperaturendring, samt prøvefremstillingsteknikk og det spesielle instrumentet som benyttes. Verdiene som rapporteres heri vedrørende DSC-termogrammer kan således variere med pluss eller minus omkring 6 °C. Verdiene som rapporteres heri vedrørende DSC-termogrammer kan også variere med pluss eller minus omkring 20 joule per gram. For PXRD kan toppenes relative intensitet variere avhengig av prøvefremstillingsteknikken, prøvemonteringsprosedyren og det spesielle instrumentet som benyttes. Instrumentvariasjon og andre faktorer kan dessuten påvirke 2θ -verdiene. Diffraksjonsmønsters topptilordninger kan derfor variere med pluss eller minus omkring 0,2 °2 θ . For TGA kan trekkene som rapporteres heri variere med pluss eller minus omkring 5 °C. TGA-trekkene som rapporteres heri kan også variere med pluss eller minus omkring 2 % vektendring på grunn av for eksempel prøvevariasjon. Ytterligere karakterisering med hensyn til den krystallinske formens hygroskopisitet kan for eksempel måles ved dynamisk damporspsjon (DVS). DVS-trekkene som rapporteres heri kan variere med pluss eller minus omkring 5 % relativ fuktighet. DVS-trekkene som rapporteres heri kan også variere med pluss eller minus omkring 5 % vektendring. De fysiske egenskapene til form 1 av natriumsaltet av forbindelse 22 oppsummeres i tabell 1 nedenfor.

Tabell 1

	Natriumsalt av forbindelse 22 (form 1)
TGA	Figur 11: < 0,1 % vekttap under omkring 200 °C
DSC	Figur 11: ekstrapolert starttemperatur: 243 °C; endoterm topptemperatur: 245 °C (maksimum); assosiert varmemestrøm 105 J/g
PXRD	Figur 9: Topper på $\geq 10\%$ relativ intensitet ved 6,1, 7,5, 9,6, 12,3, 14,5, 19,4, 20,0, 22,1, 23,1 og 23,9 °2 θ .
DVS	Figur 10: absorpsjon på < 0,25 % ved 90% relativ fuktighet

5 Det lille vekttapet observert i TGA-dataene antyder at form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** er en vannfri, ikke-løst krystallinsk form. DSC-termogrammet avslører ytterligere en smelteendoterm med en start ved omkring 243 °C.

10 DVS-data for den krystallinske formen av form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** avslører lav hygroskopisitet med absorpsjon på minst enn 0,25 % ved 90 % relativ fuktighet. Visse røntgenpulverdiffraksjonstopper for form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** vises i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2

PXRD-topper for natriumsalt av forbindelse 22 (form 1) med relativ intensitet på 10 % eller høyere (°2θ)	
Topposisjon (°2 θ)	Relativ intensitet (%)
6,1	65
7,5	32
9,6	11
12,3	14
14,5	15
19,4	27
20,0	100
22,1	29

PXRD-topper for natriumsalt av forbindelse 22 (form 1) med relativ intensitet på 10 % eller høyere ($^{\circ}2\theta$)	
Topposisjon ($^{\circ}2\theta$)	Relativ intensitet (%)
23,1	16
23,9	31

5 Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot en krystallinsk form (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat som har et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , på
 omkring 20,0. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , ved
 omkring 6,1°. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et
 10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder $^{\circ}2\theta$, ved
 omkring 20,0° og omkring 6,1°. I noen utførelsesformer har den krystallinske
 formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder
 20, ved omkring 20,0° og omkring 7,5°. I noen utførelsesformer har den
 krystallinske formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp,
 15 når det gjelder 2θ , ved omkring 20,0°, omkring 6,1° og omkring 7,5°. I noen
 utførelsesformer har den krystallinske formen et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , ved
 omkring 20,0°, omkring 6,1°, omkring 7,5°, omkring 23,9°, omkring 22,1°,
 omkring 19,4°, omkring 23,1° og omkring 14,5. I noen utførelsesformer har den
 20 krystallinske formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp,
 når det gjelder 2θ , ved omkring 20,0°, omkring 6,1°, omkring 7,5°, omkring
 23,9°, omkring 22,1°, omkring 19,4°, omkring 23,1° omkring 14,5°, omkring
 12,3° og omkring 9,6°. I enda ytterligere utførelsesformer har den krystallinske
 formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster i all vesentlighet som vist i figur 9,
 25 hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte toppene kan variere
 med omkring $\pm 0,2^{\circ}2\theta$.

I noen utførelsesformer har den krystallinske formen (form 1) av natrium 2-
 (((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 30 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat et
 differensialskannekalorimetritermogram omfattende en endoterm med en

ekstrapolert starttemperatur mellom omkring 235 °C og omkring 250 °C. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med en ekstrapolert starttemperatur på omkring 243 °C. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med topptemperatur på omkring 237 °C og omkring 252 °C. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med topptemperatur på omkring 245 °C. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med en assosiert varmestrøm på omkring 105 joule per gram. I ytterligere utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram i all vesentlighet som vist i figur 11, hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte DSC-trekkene kan variere med omkring ± 4 °C.

I noen utførelsesformer har den krystallinske formen (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat en dynamisk damporspsjonsprofil i det vesentlige som vist i figur 10, hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte DVS-trekkene kan variere med omkring ± 5 % relativ fuktighet.

I noen utførelsesformer har den krystallinske formen (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat en termogravimetrisk analyseprofil i det vesentlige som vist i figur 11, hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte TGA-trekkene kan variere med omkring ± 5 °C.

Den krystallinske formen (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, natriumsaltet av forbindelse 22 beskrevet heri, kan fremstilles ved hvilke som helst av de egnede prosedyrene kjent i teknikken for fremstilling av krystallinske polymorfer. I noen utførelsesformer kan form 1 av natriumsaltet av forbindelse 22 fremstilles som beskrevet i eksempel 1.106. I noen utførelsesformer kan form 1 av natriumsaltet av forbindelse 22 fremstilles ved oppvarming av krystallinsk natriumsalt av forbindelse 22 inneholdende én eller flere andre krystallinske

former enn form 1. I noen utførelsesformer kan form 1 av natriumsaltet av forbindelse 22 fremstilles ved rekrystallisering av krystallinsk natriumsalt av forbindelse 22 inneholdende én eller flere andre krystallinske former enn form 1 av natriumsaltet av forbindelse 22.

5

Et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen angår en krystallinsk form av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

10

(forbindelse 22). Den krystallinske formen av forbindelse 22 ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan identifiseres av sin unike signatur i fast tilstand med hensyn til for eksempel differensialskannekalorimetri (DSC), røntgenpulverdiffraksjon (PXRD) og andre fremgangsmåter for fast tilstand.

15

Ytterligere karakterisering med hensyn til den krystallinske formens vann- eller løsemiddelinnhold kan måles ved hvilken som helst av følgende fremgangsmåter, for eksempel termogravimetrisk analyse (TGA), DSC og lignende. For DSC er det kjent at observerte temperaturer vil avhenge av prøverenheter, raten av temperaturendring, samt prøvefremstillingsteknikk og det spesielle instrumentet som benyttes. Verdiene som rapporteres heri vedrørende DSC-termogrammer kan således variere med pluss eller minus omkring 6 °C.

20

Verdiene som rapporteres heri vedrørende DSC-termogrammer kan også variere med pluss eller minus omkring 20 joule per gram. For PXRD kan toppenes relative intensitet variere avhengig av prøvefremstillingsteknikken, prøvemonteringsprosedyren og det spesielle instrumentet som benyttes. Instrumentvariasjon og andre faktorer kan dessuten påvirke 2θ-verdiene.

25

Diffraksjonsmønsters topptilordninger kan derfor variere med pluss eller minus omkring 0,2 °2θ. For TGA kan trekkene som rapporteres heri variere med pluss eller minus omkring 5 °C. TGA-trekkene som rapporteres heri kan også variere med pluss eller minus omkring 2 % vektendring på grunn av for eksempel prøvevariasjon. Ytterligere karakterisering med hensyn til den krystallinske formens hygroskopisitet kan for eksempel måles ved dynamisk damporspsjon (DVS). De fysiske egenskapene til den krystallinske formen av forbindelse 22 ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppsummeres i tabell 3 nedenfor.

30

Tabell 3

	Krystallinsk form av forbindelse 22
TGA	Figur 26: Ubetydelig vekttap under omkring 128 °C
DSC	Figur 26: ekstrapolert starttemperatur: 128 °C; endoterm topptemperatur: 129 °C (maksimum); assosiert varmestrøm 109 J/g
PXRD	Figur 27: Topper på ≥ 8 % relativ intensitet ved 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,9, 18,9, 20,3, 20,7 og 21,5 °2 θ .

- 5 Det ubetydelige vekttapet observert i TGA-dataene antyder at den krystallinske formen av forbindelse 22 ifølge den foreliggende oppfinnelsen er en vannfri, ikke-løst krystallinsk form. DSC-termogrammet avslører ytterligere en smelteendoterm med en start ved omkring 128 °C.
- 10 Visse røntgenpulverdiffraksjonstopper for den krystallinske formen av forbindelse 22 ifølge den foreliggende oppfinnelsen vises i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4

PXRD-topper for krystallinsk form av forbindelse 22 med relativ intensitet på 8 % eller høyere (°2θ)	
Topposisjon (°2 θ)	Relativ intensitet (%)
8,9	8
10,8	19
11,9	29
15,2	9
16,4	49
16,8	63
18,9	84
20,3	34
20,7	62
21,5	100

Ett aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot en krystallinsk form av

5 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre som har
 et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , på
 omkring 21,5°. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , ved
 omkring 18,9°. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et
 10 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , ved
 omkring 21,5° og omkring 18,9°. I noen utførelsesformer har den krystallinske
 formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder
 2θ , ved omkring 21,5° og omkring 20,7°. I noen utførelsesformer har den
 krystallinske formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp,
 15 når det gjelder 2θ , ved omkring 21,5°, omkring 18,9° og omkring 20,7°. I noen
 utførelsesformer har den krystallinske formen et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp, når det gjelder 2θ , ved
 omkring 21,5°, omkring 18,9°, omkring 20,7°, omkring 16,9°, omkring 16,4°,
 omkring 20,3°, omkring 11,9° og omkring 10,8°. I noen utførelsesformer har den
 20 krystallinske formen et røntgenpulverdiffraksjonsmønster omfattende en topp,
 når det gjelder 2θ , ved omkring 18,9°, omkring 20,7°, omkring 16,9°, omkring
 16,4°, omkring 20,3°, omkring 11,9°, omkring 10,8°, omkring 15,2° og omkring
 8,9°. I enda ytterligere utførelsesformer har den krystallinske formen et
 røntgenpulverdiffraksjonsmønster i all vesentlighet som vist i figur 27, hvori det
 25 med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte toppene kan variere med
 omkring $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

I noen utførelsesformer har den krystallinske formen av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre et
 30 differensialskannekalorimetritermogram omfattende en endoterm med en
 ekstrapolert starttemperatur mellom omkring 120 °C og omkring 135 °C. I noen
 utførelsesformer har den krystallinske formen et
 differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med en ekstrapolert
 starttemperatur på omkring 128 °C. I noen utførelsesformer har den
 35 krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm
 med topptemperatur på omkring 121 °C og omkring 136 °C. I noen
 utførelsesformer har den krystallinske formen et

differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med toppetemperatur på omkring 129 °C. I noen utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram en endoterm med en assosiert varmestrøm på omkring 109 joule per gram. I ytterligere utførelsesformer har den krystallinske formen et differensialskannekalorimetritermogram i all vesentlighet som vist i figur 26, hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte DSC-trekkene kan variere med omkring ± 4 °C.

I noen utførelsesformer har den krystallinske formen av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre en termogravimetrisk analyseprofil i det vesentlige som vist i figur 28, hvori det med "i all vesentlighet" menes at de rapporterte TGA-trekkene kan variere med omkring ± 5 °C.

Den krystallinske formen 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, forbindelse **22** beskrevet heri, kan fremstilles ved hvilke som helst av de egnede prosedyrene kjent i teknikken for fremstilling av krystallinske polymorfer. I noen utførelsesformer kan den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles som beskrevet i eksempel 1.115. I noen utførelsesformer kan den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles ved oppvarming av krystallinsk forbindelse **22**, inneholdende én eller flere andre krystallinske former enn den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen. I noen utførelsesformer kan den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles ved rekrystallisering av krystallinsk forbindelse **22**, inneholdende én eller flere andre krystallinske former enn den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Sammensetninger inneholdende krystallinske former av den foreliggende oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere sammensetninger inneholdende den krystallinske formen (form 1) av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, natriumsaltet av forbindelse **22** beskrevet heri.

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst omkring 1, omkring 5, omkring 10, omkring 20, omkring 30 eller omkring 40 vekt-% av form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22**.

5

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst omkring 50, omkring 60, omkring 70, omkring 80, omkring 90, omkring 95, omkring 96, omkring 97, omkring 98 eller omkring 99 vekt-% av form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22**.

10

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetninger ifølge oppfinnelsen form 1 av natriumsaltet av forbindelse **22** og en farmasøytisk akseptabel bærer.

15

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere sammensetninger inneholdende den krystallinske formen av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, forbindelse **22** beskrevet heri.

20

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst omkring 1, omkring 5, omkring 10, omkring 20, omkring 30 eller omkring 40 vekt-% av den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

25

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetningene ifølge oppfinnelsen minst omkring, 50, omkring 60, omkring 70, omkring 80, omkring 90, omkring 95, omkring 96, omkring 97, omkring 98 eller omkring 99 vekt-% av den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

30

I noen utførelsesformer inkluderer sammensetninger ifølge oppfinnelsen den krystallinske formen av forbindelse **22** ifølge den foreliggende oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

PROSESSER IFØLGE DEN FORELIGGENDE OPPFINNELSE

35

Det beskrives også heri *blant annet* prosesser og mellomprodukter for fremstillingen av sykloheksanderivater som er nyttige i behandlingen av:

pulmonal arteriell hypertensjon (PAH); idiopatisk PAH; familiær PAH; PAH assosiert med: en vaskulær kollagenose, en medfødt hjertesykdom, portal hypertensjon, HIV-infeksjon, inntak av et legemiddel eller toksin, arvelig hemoragisk telangiektasi, splenektomi, pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD) eller pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH); PAH med signifikant venøs eller kapillær involvering; blodplateaggregering; kransarteriesykdom; hjerteinfarkt; transitorisk iskemisk anfall; angina; slag; iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer; blodproppdannelse hos et individ med angioplastikk eller koronar bypass-operasjon, eller et individ som lider av atrieflimmer; aterotrombose; astma eller et symptom derav; en diabetesrelatert lidelse slik som diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati eller diabetisk retinopati; glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE); ulcerøs kolitt; aterosklerose; akne; type 1-diabetes; type 2-diabetes; sepsis; og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

Prosessene beskrevet heri kan overvåkes ifølge en hvilken som helst egnet fremgangsmåte av kjent teknikk. Produktdannelse kan for eksempel overvåkes ved spektroskopimiddel slik som kjernemagnetisk resonansspektroskopi (f.eks. ^1H eller ^{13}C), infrarød spektroskopi, spektrofotometri (f.eks. UV-synlig) eller massespektrometri, eller ved kromatografi slik som høytytelsesvæske-kromatografi (HPLC) eller tynnsljikt-kromatografi.

I noen utførelsesformer kan fremstilling av forbindelser involvere beskyttelsen og avbeskyttelsen av ulike kjemiske grupper. Behovet for beskyttelse og avbeskyttelse og valget av passende beskyttelsesgrupper, kan enkelt bestemmes av fagmannen. Beskyttelsesgruppene kjemiske egenskaper finnes for eksempel i Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley & Sons, 1999.

Reaksjonene ifølge prosessene beskrevet heri kan utføres i egnede løsemiddel, som enkelt kan velges av fagmannen innen organisk syntese. Egnede løsemiddel kan være i det vesentlige ikke-reaktive med utgangsmaterialene (reaktantene), mellomproduktene eller produkter ved temperaturene der reaksjonene utføres, f.eks. temperaturer som kan spenne fra løsemiddelets frysetemperatur til løsemiddelets koketemperatur. En gitt reaksjon kan utføres i ett løsemiddel eller

en blanding av mer enn ett løsemiddel. Avhengig av det spesielle reaksjonstrinnet, kan egnede løsemiddel for et spesielt reaksjonstrinn velges. I noen utførelsesformer kan reaksjoner utføres i fraværet av løsemiddel, slik som når minst én av reagensene er væske eller gass.

5

Egnede løsemiddel kan inkludere halogenerte løsemiddel slik som karbontetraklorid, bromodiklormetan, dibromklormetan, bromoform, kloroform, bromoklormetan, dibrommetan, butylklorid, diklormetan, tetrakloretylen, trikloretylen, 1,1,1-trikloretan, 1,1,2-trikloretan, 1,1-dikloretan, 2-klorpropan, heksafluorbenzen, 1,2,4-triklorbenzen, o-diklorbenzen, klorbenzen, fluorbenzen, fluortriklorometan, klortrifluormetan, bromtrifluormetan, karbontetrafluorid, diklorfluormetan, klordifluormetan, trifluormetan, 1,2-diklortetrafluoretan og heksafluoretan.

10

15

Egnede eterløsemiddel inkluderer: dimetoksymetan, tetrahydrofuran, 1,3-dioksan, 1,4-dioksan, furan, dietyleter, etylenglykoldimetyleter, etylenglykoldietyleter, dietylenglykoldimetyleter, dietylenglykoldietyleter, trietylenglykoldimetyleter, anisol eller t-butylmetyleter.

20

Egnede protiske løsemiddel kan inkludere, som eksempel og uten begrensning, vann, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluoretanol, 2,2,2-trifluoretanol, etylenglykol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoksyetanol, 1-butanol, 2-butanol, i-butylalkohol, t-butylalkohol, 2-etoksyetanol, dietylenglykol, 1-, 2- eller 3-pentanol, neo-pentylalkohol, t-pentylalcohol, diethylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonoetyleter, sykloheksanol, benzylalkohol, fenol eller glyserol.

25

Egnede aprotiske løsemiddel kan inkludere, som eksempel og uten begrensning, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, *N*-metylpyrrolidinon, formamid, *N*-metylacetamid, *N*-metylformamid, acetonitril, dimetyl sulfoksid, propionitril, etylformat, metylacetat, heksakloracetone, aceton, etylmetylketon, etylacetat, sulfolan, *N,N*-dimetylpropionamid, tetrametylurea, nitrometan, nitrobenzen eller heksametylfosforamid.

30

35

Egnede hydrokarbonløsemiddel inkluderer benzen, sykloheksan, pentan, heksan, toluen, sykloheptan, metylsykloheksan, heptan, etylbenzen, *o*-, *m*-, *orp*-xylen, oktan, indan, nonan eller naftalen.

Superkritisk karbondioksid kan også anvendes som løsemiddel.

5 Reaksjonene ifølge prosessene beskrevet heri kan utføres ved egnede temperaturer, som enkelt kan bestemmes av fagmannen. Reaksjonstemperaturer vil for eksempel avhenge av smelte- og kokepunktene til reagensene og løsemiddelet, hvis dette finnes; reaksjonens termodynamikk (f.eks. kan det være nødvendig å utføre kraftig eksoterme reaksjoner ved reduserte temperaturer); og reaksjonens kinetikk (f.eks. kan en energibarriere
10 med høy aktivering trenge forhøyede temperaturer).

Reaksjonene ifølge prosessene beskrevet heri kan utføres i luft eller under en inert atmosfære. Reaksjoner inneholdende reagenser eller produkter som er i det vesentlige reaktive med luft, kan typisk utføres ved anvendelse av luftensitive synteseteknikker som er velkjente av fagmannen.
15

I noen utførelsesformer kan fremstilling av forbindelser involvere tilsettingen av syrer eller baser for eksempel å iverksette katalyse av en ønske reaksjon eller dannelsen av saltformer slik som syreaddisjonssalter.
20

Eksempelsyrer kan være uorganiske eller organiske syrer. Uorganiske syrer inkluderer saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre og salpetersyre. Organiske syrer inkluderer maursyre, eddiksyre, propionsyre, smørsyre, metansulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, propiolsyre, butyrsyre, 2-butynsyre, vinyllediksyre, pentansyre, heksansyre, heptansyre, oktansyre, nonansyre og dekansyre.
25

Eksempelbaser inkluderer litiumhydroksid, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumkarbonat, natriumkarbonat og kaliumkarbonat. Noen sterke eksempelbaser inkluderer, men er ikke begrenset til, hydroksid, alkoksider, metallamider, metallhydrid, metaldialkylamider og arylaminer, hvori; alkoksider inkluderer litium-, natrium- og kaliumsalter av metyl-, etyl- og *t*-butyloksider; metallamider inkluderer natriumamid, kaliumamid og litiumamid; metallhydrid inkluderer natriumhydrid, kaliumhydrid og litiumhydrid; og metaldialkylamider inkluderer natrium- og kaliumsalter av metyl-, etyl-, *n*-propyl-, *i*-propyl-, *n*-butyl-, *t*-butyl-, trimetylsilyl- og sykloheksylsubstituerte amider.
30
35

Forbindelsene beskrevet heri kan være asymmetriske (f.eks. ha ett eller flere stereosentre). Alle stereoisomerer, slik som enantiomerer diastereomerer, er ment hvis ikke annet er angitt. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som inneholder asymmetrisk substituerte karbonatomer kan isoleres i optisk aktive eller racemiske former. Fremgangsmåter for hvordan å fremstille optisk aktive utgangsmaterialer er kjent i teknikken, slik som ved oppløsning av racemiske blandinger eller ved stereoselektiv syntese.

Prosessene beskrevet heri kan være stereoselektive, slik at hvilken som helst gitt reaksjon som starter med én eller flere kirale reagenser anriket i én stereoisomer danner et produkt som også er anriket i én stereoisomer. Reaksjonen kan gjennomføres slik at produktet av reaksjonen i det vesentlige beholder ett eller flere kirale sentre som finnes i utgangsmaterialene. Reaksjonen kan også gjennomføres slik at produktet av reaksjonen inneholder et kiralt senter som er i det vesentlige invertert i forhold til et tilsvarende kiralt senter som finnes i utgangsmaterialene.

Oppløsning av racemiske blandinger av forbindelser kan utføres ved hvilke som helst av tallrike fremgangsmåter kjent i teknikken. Et eksempel på en fremgangsmåte inkluderer fraksjonell rekrystallisering (for eksempel diastereomer saltoppløsning) ved anvendelse av en "kiralt oppløsningssyre", som er en optisk aktiv, saltdannende organisk syre. Egnede oppløsningsmiddel for fraksjonelle rekrystalliseringsfremgangsmåter er for eksempel optisk aktive syrer slik som D- og L-former av vinsyre, dietylvinsyre, dibenzoylvinsyre, mandelsyre, eplesyre, melkesyre eller de ulike optisk aktive kamfersulfonsyrene slik som β -kamfersulfonsyre. Andre oppløsningsmiddel egnet for fraksjonelle rekrystalliseringsfremgangsmåter inkluderer rene stereoisomere former av β -metylbenzylamin (f.eks. S- og R-former, eller rene diastereomere former), 2-fenyglysinol, norefedrin, efedrin, N-metylfedrin, sykloheksyletylamin, 1,2-diaminosykloheksan og lignende.

Oppløsning av racemiske blandinger kan også utføres ved eluering av en kolonne pakket med et optisk aktivt oppløsningsmiddel (f.eks. dinitrobenzoylfenyglysin). Egnede elueringsløsemiddelsammensetning kan bestemmes av fagmannen.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også inkludere alle isotoper av atomer som forekommer i mellomproduktene eller sluttforbindelsene. Isotoper inkluderer de

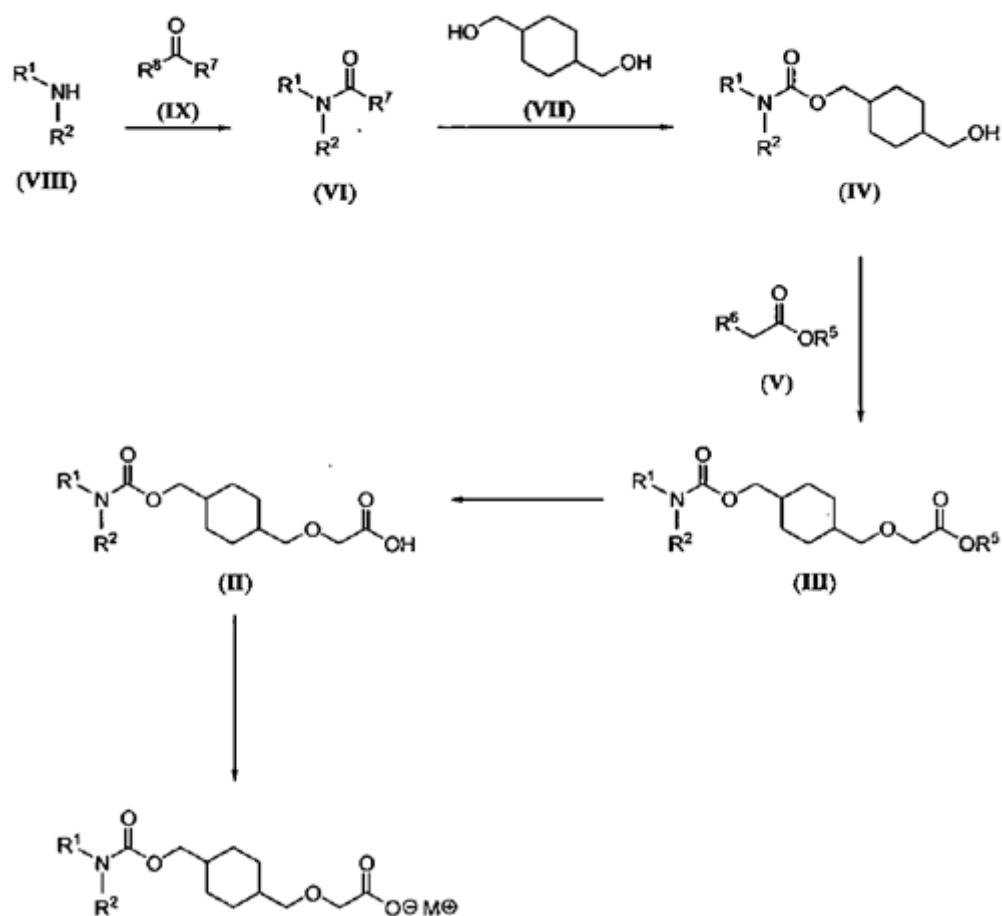
atomene som har samme atomnummer, men forskjellige massenummer. Isotoper av hydrogen kan for eksempel inkludere tritium og deuterium.

5 Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også inkludere tautomere former, slik som keto-enol-tautomerer. Tautomere former kan være i likevekt eller sterisk låst i én form ved egnet substitusjon.

10 Ved utførelse av fremstilling av forbindelser ifølge prosessene beskrevet heri, kan de vanlige isolerings- og renseoperasjonene, slik som konsentrasjon, filtrering, ekstraksjon, fastfaseekstraksjon, rekrystallisering, kromatografi og lignende, anvendes for å isolere de ønskede produktene.

Eksempel på prosesser og visse mellomprodukter vises i skjema I nedenfor, hvori hver substituent av de fremstilte forbindelsene er definert heri.

Skjema I



Det beskrives også heri prosesser slik som den eksemplifisert av skjema **I** (*ovenfor*), som involverer forbindelser med formel **(II)**, **(III)**, **(IV)**, **(V)**, **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)** og **(IX)** eller saltformer derav, hvori:

5 R^1 er valgt fra C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen;

R^5 er C_1 - C_6 alkyl;

10 R^6 er valgt fra: C_1 - C_6 alkylarylsulfonat, C_1 - C_6 alkylsulfonat, arylsulfonat, C_1 - C_6 haloalkylsulfonat og halogen;

R^7 er en første fraspaltelig gruppe;

R^8 er en andre fraspaltelig gruppe; og

$M^{\oplus}$ er et metallkation eller et kation derivert fra en organisk base.

15

Det er underforstått at visse trekk ved oppfinnelsen som for klarhets skyld er beskrevet i konteksten av separate utførelsesformer, også kan tilveiebringes i kombinasjon i en enkelt utførelsesform. Ulike trekk ved oppfinnelsen som for korthets skyld er beskrevet i konteksten av en enkelt utførelsesform, kan motsatt også tilveiebringes separat eller i enhver egnet underkombinasjon. Alle kombinasjoner av utførelsesformene som angår de kjemiske gruppene representert av variablene (*f.eks.* **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸** og M) rommet innenfor de generiske kjemiske formlene beskrevet heri, for eksempel **(II)**, **(III)**, **(IV)**, **(V)**, **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)** og **(IX)**, innbefattes spesifikt av den foreliggende oppfinnelsen, akkurat som om hver eneste kombinasjon var eksplisitt omtalt individuelt, i den grad slike kombinasjoner innbefatter forbindelser som resulterer i stabile forbindelser (*dvs.* forbindelser som kan isoleres, karakteriseres og testes for biologisk aktivitet).

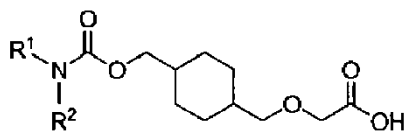
20

25

30

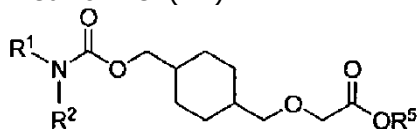
Hydrolysetrinn

Det beskrives også heri *blant annet* prosesser for fremstilling av forbindelser med formel **(II)**:



(II)

eller et salt, solvat eller hydrat derav; omfattende omsetning av en forbindelse med formel (III):



(III)

5 eller en saltform derav; med et hydrolyseringsmiddel for å danne en forbindelse med formel (II) eller en saltform derav.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^5 *tert*-butyl.

25 I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; og R^5 er *tert*-butyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; og R^5 er *tert*-butyl.

Hydrolyseringsmiddelet kan være hvilken som helst egnet reagens, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på hydrolyseringsmiddel inkluderer baser slik som lithiumhydroksid og natriumhydroksid; syrer slik som saltsyre,

trifluoreddiksyre og maursyre; litiumsalter slik som LiBr, LiCl, LiBF₄, LiCF₃CO₂, LiSO₄, LiNO₃, LiCF₃SO₃ og litiumpropanetiolat; og elektrofiler slik som TMSI.

I noen utførelsesformer er hydrolyseringsmiddelet en base.

5

I noen utførelsesformer er hydrolyseringsmiddelet et alkalimetallhydroksid.

I noen utførelsesformer er hydrolyseringsmiddelet natriumhydroksid.

10

Omsetningen av en forbindelse med formel **(III)** med et hydrolyseringsmiddel kan eventuelt utføres i nærværet av hvilket som helst egnet løsemiddel, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på løsemiddel inkluderer polare til moderat polare løsemiddel eller løsemiddel med høyt kokepunkt, slik som *N,N*-dimetylformamid (DMF), *N,N*-dimetylacetamid, toluen, acetonitril, propionitril, tetrahydrofuran og *N*-metylpyrrolidinon.

15

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet toluen.

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en blanding av toluen og vann.

20

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en blanding av omtrent like vektdele toluen og vann.

25

Omsetningen av en forbindelse med formel **(III)** med et hydrolyseringsmiddel kan utføres ved hvilken som helst egnet temperatur, som fagmannen med letthet velger.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 20 °C til omkring 90 °C.

30

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 30 °C til omkring 80 °C.

35

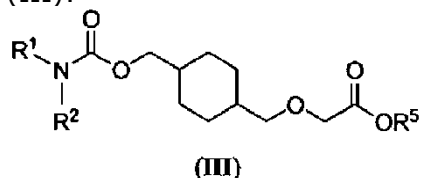
I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 40 °C til omkring 70 °C.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 50 °C til omkring 60 °C.

Omsetningen av en forbindelse med formel **(III)** med et hydrolyseringsmiddel kan eventuelt utføres *in situ* etter omsetningen av en forbindelse med formel **(IV)** med en forbindelse med formel (V) i nærværet av en base, for å danne en forbindelse med formel **(III)** uten vesentlig rensing av forbindelsen med formel **(III)**.

Alkyleringstrinn

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel (III):



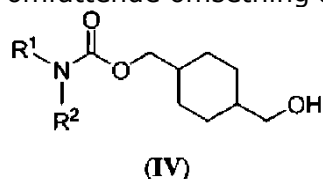
eller en saltform derav; hvori:

R¹ er valgt fra C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen; og

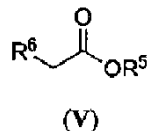
R² er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkyl og halogen; og

R⁵ er C₁-C₆ alkyl;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel (IV):



eller en saltform derav; med en forbindelse med formel **(V)**:



hvor:

R⁶ er valgt fra: C₁-C₆ alkylarylsulfonat, C₁-C₆ alkylsulfonat, arylsulfonat, C₁-C₆ haloalkylsulfonat og halogen;

i nærværet av en base for å danne en forbindelse med formel **(III)** eller en saltform derav.

5 I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

10 I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

15 I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

20 I noen utførelsesformer er R^5 *tert*-butyl.

I noen utførelsesformer er R^6 halogen.

I noen utførelsesformer er R^6 brom.

25 I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; R^5 er *tert*-butyl; og R^6 er brom.

30 I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; R^5 er *tert*-butyl; og R^6 er brom.

35 Basen kan være hvilken som helst egnet base, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på egnede baser inkluderer uorganiske baser slik som ammoniakk og karbonater, hydroksider og hydrogenkarbonater av metaller slik som natrium, kalium, magnesium, kalsium, cesium og lignende; og organiske baser slik som metylamin, trietylamin, *N*-etyldiisopropylamin, benzylamin, benzylamin, morfolino og pyridin.

I noen utførelsesformer er basen et alkalimetallhydroksid.

I noen utførelsesformer er basen natriumhydroksid.

- 5 Omsetningen av en forbindelse med formel **(IV)** med en forbindelse med formel **(V)** kan eventuelt utføres i nærværet av en katalysator.

I noen utførelsesformer er katalysatoren en faseoverføringskatalysator.

- 10 I noen utførelsesformer er katalysatoren et tetraalkylammoniakksalt.

I noen utførelsesformer er katalysatoren et tetra-*n*-butylammoniakkbromid.

- 15 I noen utførelsesformer er molforholdet mellom forbindelsen med formel **(IV)** og katalysatoren omkring 20:1 til omkring 0,5:1.

I noen utførelsesformer er molforholdet mellom forbindelsen med formel **(IV)** og katalysatoren omkring 10:1 til omkring 1:1.

- 20 I noen utførelsesformer er molforholdet mellom forbindelsen med formel **(IV)** og katalysatoren omkring 5:1 til omkring 2:1.

I noen utførelsesformer er molforholdet mellom forbindelsen med formel **(IV)** og katalysatoren omkring 4:1 til omkring 3:1.

25

Omsetningen av en forbindelse med formel **(IV)** med en forbindelse med formel **(V)** kan eventuelt utføres i nærværet av hvilket som helst egnet løsemiddel, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på løsemiddel inkluderer polare til moderat polare løsemiddel eller løsemiddel med høyt kokepunkt, slik som *N,N*-dimetylformamid (DMF), *N,N*-dimetylacetamid, toluen, acetonitril, propionitril, tetrahydrofuran og *N*-metylpyrrolidinon.

30

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet toluen.

35

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en blanding av toluen og vann.

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en blanding av omtrent like vektdeler toluen og vann.

5 Omsetningen av en forbindelse med formel **(IV)** med en forbindelse med formel **(V)** kan utføres ved hvilken som helst egnet temperatur, som fagmannen med letthet velger.

10 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring - 10 °C til omkring 20 °C.

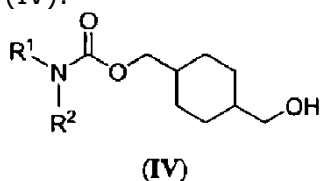
I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring - 5 °C til omkring 15 °C.

15 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 0 °C til omkring 15 °C.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 5 °C til omkring 15 °C.

20 **Karbamatdannelsestrinn**

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel (IV):

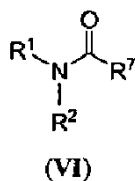


25 eller en saltform derav; hvori:

R¹ er valgt fra C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen; og

30 R² er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkyl og halogen;

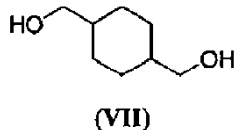
omfattende omsetning av en forbindelse med formel (VI):



eller en saltform derav; hvori:

R^7 er en første fraspaltelig gruppe;

med en forbindelse med formel (VII):



5

for å danne en forbindelse med formel (IV) eller en saltform derav.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

10

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

15

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

20

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^7 halogen.

I noen utførelsesformer er R^7 is klor.

25

I noen utførelsesformer er R^7 heteroaryl.

I noen utførelsesformer er R^7 benzotriazol-1-yl

30

I noen utførelsesformer er R^7 imidazol-1-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; og R^7 er imidazol-1-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 is 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; og R^7 er imidazol-1-yl.

5 Omsetningen av en forbindelse med formel **(VI)** med en forbindelse med formel **(VII)** kan eventuelt utføres i nærværet av hvilket som helst egnet løsemiddel, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på løsemiddel inkluderer polare til moderat polare løsemiddel eller løsemiddel med høyt kokepunkt, slik som *N,N*-dimetylformamid (DMF), *N,N*-dimetylacetamid, toluen, acetonitril, propionitril, tetrahydrofuran og *N*-metylpyrrolidinon.

10

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet acetonitril.

15 Omsetningen av en forbindelse med formel **(VI)** med en forbindelse med formel **(VII)** kan utføres ved hvilken som helst egnet temperatur, som fagmannen med letthet velger.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 35 °C til omkring 105 °C.

20

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 45 °C til omkring 95 °C.

25 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 55 °C til omkring 85 °C.

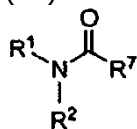
I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 65 °C til omkring 70 °C.

30 Omsetningen av en forbindelse med formel **(VI)** med en forbindelse med formel **(VII)** kan eventuelt utføres *in situ* etter omsetningen av en forbindelse med formel **(VIII)** med en forbindelse med formel **(IX)** i nærværet av en base, for å danne en forbindelse med formel **(VI)** uten vesentlig rensing av forbindelsen med formel **(VI)**.

35

Asyleringstrinn

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av forbindelser med formel (VI):



(VI)

5 eller en saltform derav; hvori:

R¹ er valgt fra C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen; og

10 R² er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkyl og halogen; og

R⁷ er en første fraspaltelig gruppe;

omfattende omsetning av en forbindelse med formel (VIII):



(VIII)

eller en saltform derav; med en forbindelse med formel (IX):



(IX)

15

hvori:

R⁸ er en andre fraspaltelig gruppe;

for å danne en forbindelse med formel (VI) eller en saltform derav.

20 I noen utførelsesformer er R¹ aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R¹ aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

25

I noen utførelsesformer er R¹ 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R¹ 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

5

I noen utførelsesformer er både R^7 og R^8 halogen.

I noen utførelsesformer er både R^7 og R^8 klor.

10

I noen utførelsesformer er både R^7 og R^8 heteroaryl.

I noen utførelsesformer er både R^7 og R^8 benzotriazol-1-yl.

I noen utførelsesformer er både R^7 og R^8 imidazol-1-yl.

15

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; og både R^7 og R^8 er imidazol-1-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; og både R^7 og R^8 er imidazol-1-yl.

20

Omsetningen av en forbindelse med formel **(VI)** med en forbindelse med formel **(VII)** kan eventuelt utføres i nærværet av hvilket som helst egnet løsemiddel, som fagmannen med letthet velger. Eksempel på løsemiddel inkluderer polare til moderat polare løsemiddel eller løsemiddel med høyt kokepunkt, slik som *N,N*-dimetylformamid (DMF), *N,N*-dimetylacetamid, toluen, acetonitril, propionitril, tetrahydrofuran og *N*-metylpyrrolidinon.

25

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet acetonitril.

30

Omsetningen av en forbindelse med formel **(VI)** med en forbindelse med formel **(VII)** kan utføres ved hvilken som helst egnet temperatur, som fagmannen med letthet velger.

35

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 35 °C til omkring 105 °C.

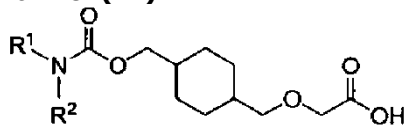
I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 45 °C til omkring 95 °C.

5 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 55 °C til omkring 85 °C.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 65 °C til omkring 70 °C.

10 Saltdannelse

Det beskrives også heri prosesser for fremstilling av salter av forbindelser med formel **(II)**:



(II)

15 og solvater og hydrater derav;
omfattende omsetning av en forbindelse med formel **(II)** med en saltdannende reagens for å danne et salt av en forbindelse med formel **(II)**.

20 I noen utførelsesformer er R¹ aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R¹ aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

25 I noen utførelsesformer er R¹ 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R¹ 3-fluorfenyl.

30 I noen utførelsesformer er R² aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R² fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl, og R^2 er fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl, og R^2 er fenyl.

5 I noen utførelsesformer er den saltdannende reagensen et alkalimetallhydroksid.

I noen utførelsesformer er den saltdannende reagensen natriumhydroksid.

10 Omsetningen av en forbindelse med formel **(II)** med en saltdannende reagens for å danne et salt av en forbindelse med formel **(II)** kan eventuelt utføres i nærværet av hvilket som helst egnet løsemiddel, som fagmannen med letthet velger.

15 I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en alkohol slik som etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol og lignende.

I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet isopropanol.

20 I noen utførelsesformer omfatter løsemiddelet en blanding av isopropanol og vann.

25 Omsetningen av en forbindelse med formel **(II)** med en saltdannende reagens for å danne et salt av en forbindelse med formel **(II)** kan utføres ved hvilken som helst egnet temperatur, som fagmannen med letthet velger.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 10 °C til omkring 70 °C.

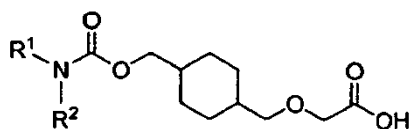
30 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 20 °C til omkring 60 °C.

I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 30 °C til omkring 50 °C.

35 I noen utførelsesformer utføres omsetningen ved en temperatur på omkring 40 °C.

Farmasøytisk akseptable salter

Noen utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen angår farmasøytisk akseptable salter av forbindelser med formel (II):



(II)

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl, og R^2 er fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl, og R^2 er fenyl.

I noen utførelsesformer har det farmasøytisk akseptabel saltet en renhet på 80 % eller større.

I noen utførelsesformer har det farmasøytisk akseptabel saltet en renhet på 90% eller større.

I noen utførelsesformer har det farmasøytisk akseptabel saltet en renhet på 95% eller større.

5 I noen utførelsesformer har det farmasøytisk akseptabel saltet en renhet på 99% eller større.

I noen utførelsesformer har det farmasøytisk akseptabel saltet en renhet på 99,5% eller større.

10 I noen utførelsesformer omfatter det farmasøytisk akseptable saltet et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel **(II)** og en forbindelse med formel **(II)** i et forhold på omkring 4:1 eller større.

15 I noen utførelsesformer omfatter det farmasøytisk akseptable saltet et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel **(II)** og en forbindelse med formel (II) i et forhold på omkring 9:1 eller større.

20 I noen utførelsesformer omfatter det farmasøytisk akseptable saltet et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel **(II)** og en forbindelse med formel (II) i et forhold på omkring 19:1 eller større.

25 I noen utførelsesformer omfatter det farmasøytisk akseptable saltet et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel **(II)** og en forbindelse med formel (II) i et forhold på omkring 99:1 eller større.

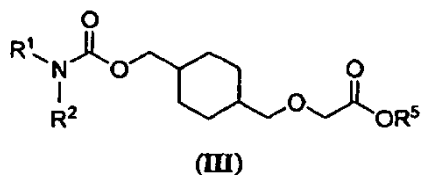
I noen utførelsesformer er det farmasøytisk akseptable saltet et natriumsalt.

Mellomprodukter

30 Det beskrives også heri mellomprodukter som er nyttige i fremstillingen av forbindelser med formel **(II)** og salter derav.

Noen utførelsesformer angår forbindelser med formel **(III)** eller en saltform derav:

156



5 I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

10 I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

15 I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

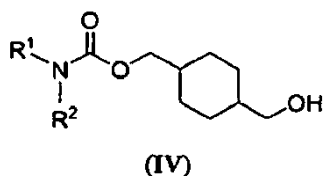
I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^5 *tert*-butyl.

20 I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; og R^5 er *tert*-butyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; og R^5 er *tert*-butyl.

25 Noen utførelsesformer angår forbindelser med formel (IV) eller en saltform derav:



I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

5 I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

10

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

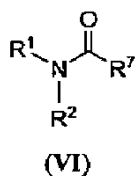
15

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl.

20

Noen utførelsesformer angår forbindelser med formel **(VI)** eller en saltform derav:



25

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

30

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

5

I noen utførelsesformer er R^7 halogen.

I noen utførelsesformer er R^7 is klor.

10

I noen utførelsesformer er R^3 heteroaryl.

I noen utførelsesformer er R^7 benzotriazol-1-yl

I noen utførelsesformer er R^7 imidazol-1-yl.

15

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; og R^7 er imidazol-1-yl.

I noen utførelsesformer er R^1 is 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; og R^7 er imidazol-1-yl.

20

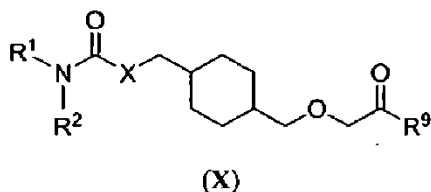
PROLEGEMIDDEL

Forbindelsene med formel **(Ia)** kan administreres i formen av et prolegemiddel, som brytes ned i menneske- eller dyrekroppen for å gi en forbindelse med formel **(Ia)**. Prolegemiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan benytte hvilken som helst prolegemiddelstrategi kjent i teknikken. Et prolegemiddel kan anvendes for å endre eller forbedre morforbindelsens fysiske og/eller farmakokinetiske struktur, og kan dannes når morforbindelsen inneholder en egnet gruppe eller substituent som kan deriveres for å danne et prolegemiddel. Eksempel på prolegemiddel inkluderer *in-vivo*-hydrolyserbare amider av en forbindelse med formel **(Ia)** eller farmasøytisk akseptable salter derav.

25

30

Det beskrives også heri forbindelser med formel **(X)** som er nyttige som prolegemiddel for leveringen av forbindelser med formel **(Ia)**:



hvor:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: **H**, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

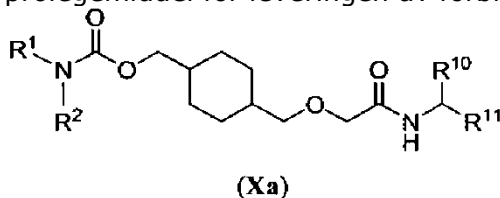
X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra: H og C_1 - C_6 alkyl; og

R^9 er en radikal derivert fra hvilken som helst naturlig eller unaturlig aminosyre ved tapet av et hydrogenatom fra α -aminogruppen til den naturlige eller unaturlige aminosyren; eller

R^9 er $-NHCH_2CH_2SO_3H$.

Det beskrives også heri forbindelser med formel (Xa) som er nyttige som prolegemiddel for leveringen av forbindelser med formel (Ia):



R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

R^{10} er valgt fra: H og karboksyl; og

R^{11} er valgt fra: H og C_1 - C_6 alkyl; hvori C_1 - C_6 alkyl eventuelt er substituert med 4-hydroksyfenyl, amino, karboksamid, karboksyl, guanidino, hydroksyl, imidazolyl, indolyl, metyltio, fenyl, pyrrolidinyl, sulfo og tiol.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

I noen utførelsesformer er R^1 aryl, eventuelt substituert med F eller Cl.

I noen utførelsesformer er R^1 4-klorfenyl.

5

I noen utførelsesformer er R^1 3-fluorfenyl.

I noen utførelsesformer er R^2 aryl, eventuelt substituert med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

10

I noen utførelsesformer er R^2 fenyl.

I noen utførelsesformer er R^{10} H, og R^{11} er $-CH_2SO_3H$.

15

I noen utførelsesformer er R^{10} karboksyl, og R^{11} er H.

I noen utførelsesformer: er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; R^{10} er H og R^{11} er $-CH_2SO_3H$.

20

I noen utførelsesformer: er R^1 4-klorfenyl; R^2 er fenyl; R^{10} er karboksyl og R^{11} er H.

I noen utførelsesformer: er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; R^{10} er H og R^{11} er $-CH_2SO_3H$.

25

I noen utførelsesformer: er R^1 3-fluorfenyl; R^2 er fenyl; R^{10} er karboksyl og R^{11} er H.

Visse prolegemiddel av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrives i eksempel 1.112, 1.113 og 9-11.

30

ANDRE NYTTEGJENSTANDER

Et annet formål ved den foreliggende oppfinnelsen vedrører radiomerkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen som vil være nyttige ikke kun i radioavbildning, men også i assayer både *in vitro* og *in vivo* for lokalisering og

35

kvantifisering av PGI₂-reseptorer i vevsprøver, inkludert humane, og for identifisering av PGI₂-reseptorligander ved inhibering av binding av en radiomerket forbindelse. Det er et ytterligere formål ved denne oppfinnelsen å utvikle hittil ukjente PGI₂-reseptorassayer som omfatter slik radiomerkede forbindelser.

Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Isotopisk eller radiomerkede forbindelser er de som er identiske med forbindelsen beskrevet heri, med unntak av at ett eller flere atomer er erstattet eller substituert av et atom med en atommasse eller et massetall som er forskjellig fra atommassen eller massetallet som vanligvis finnes i naturen. Egnede radionuklider som kan være inkorporert i forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, ²H (også skrevet som D for deuterium), ³H (også skrevet som T for tritium), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I og ¹³¹I. Radionukliden som er inkorporert i de foreliggende radiomerkede forbindelsene vil avhenge av den spesifikke anvendelsen av den radiomerkede forbindelsen. For *in vitro* PGI₂-reseptormerking og konkurranseassayer, vil forbindelser som inkorporerer ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I eller ³⁵S generelt være mest nyttige. For radioavbildningsanvendelser vil ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br eller ⁷⁷Br generelt være mest nyttige.

Det skal forstås at en "radiomerket" eller "merket forbindelse" er en forbindelse med formel (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), (Im) eller (II) som har minst én radionuklid inkorporert; i noen utførelsesformer er radionukliden valgt fra gruppen bestående av ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S og ⁸²Br.

Visse isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen er nyttige i forbindelses- og/eller substratvevsfordelingsassayer. I noen utførelsesformer er de radionukleide ³H- og/eller ¹⁴C-isotopene nyttige i disse studiene. Substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium (*dvs.* ²H) kan ytterligere tilby visse terapeutiske fordeler resulterende fra større metabolsk stabilitet (*f.eks.* økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav) og kan således være foretrukket under noen omstendigheter. Isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved å følge prosedyrer som er analoge med prosedyrene beskrevet i tegningene og eksemplene *nedenfor*, ved substitusjon av en isotopisk merket reagens med en

ikke-isotopisk merket reagens. Andre syntesefremgangsmåter som er nyttige beskrives *nedenfor*. Det skal dessuten forstås at alle atomene som er representert i forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være enten den mest vanlig forekommende isotopen av slike atomer eller den sjeldnere radioisotopen eller ikke-radioaktive isotopen.

5

Syntesefremgangsmåter for inkorporering av radioisotoper i organiske forbindelser er anvendelige for forbindelser ifølge oppfinnelsen og er velkjente i teknikken. Disse syntesefremgangsmåtene, som for eksempel inkorporerer aktivitetsnivåer av tritium i målmolekyler, er som følger:

10

A. Katalytisk reduksjon med tritiumgass Denne prosedyren gir vanligvis produkter med høy spesifikk aktivitet, og krever halogenerte eller umettede forløpere.

B. Reduksjon med natriumborhydrid [^3H]: Denne prosedyren er ganske rimelig og krever forløpere inneholdende reduserbare funksjonsgrupper slik som aldehyder, ketoner, laktoner, estere og lignende.

15

C. Reduksjon med litiumaluminumhydrid [^3H]: Denne prosedyren tilbyr produkter ved nesten teoretiske spesifikke aktiviteter, Den krever også forløpere inneholdende reduserbare funksjonsgrupper slik som aldehyder, ketoner, laktoner, estere og lignende.

20

D. Eksponeringsmerking av tritiumgass Denne prosedyren involverer eksponering av foreløpere inneholdende byttbare protoner for tritiumgass i nærværet av en egnet katalysator.

E. *N*-metylering ved anvendelse av metyljodid [^3H]: Denne prosedyren benyttes vanligvis for å fremstille *O*-metyl- eller *N*-metyl- (^3H)-produkter ved behandling av egnede forløpere med metyljodid (^3H) med høy spesifikk aktivitet. Denne fremgangsmåten tillater generelt høyere spesifikk aktivitet, slik som for eksempel omkring 70–90 Ci/mmol.

25

Syntesefremgangsmåter for inkorporering av aktivitetsnivåer av ^{125}I i målmolekyler inkluderer:

30

A. Sandmeyer og lignende reaksjoner: Denne prosedyren omdanner et arylamin eller et heteroarylamin til et diazoniumsalt, slik som et diazoniumtetrafluorboratsalt og deretter til ^{125}I -merket forbindelse ved

anvendelse av Na^{125}I . En representert prosedyre ble rapportert av Zhu, G-D. og medarbeidere i J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

B. Orto- ^{125}I -jodineringsprosedyre av fenoler: Denne prosedyren tillater inkorporeringen av ^{125}I ved et fenols ortoposisjon som rapportert av Collier, T. L. og medarbeidere i J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

C. Aryl- og heteroaryl-bromidbytting med ^{125}I : Denne fremgangsmåten er generelt en prosess med to trinn. Det første trinnet er omdannelsen av aryl- eller heteroaryl-bromidet til den tilsvarende tri-alkyltinmellomproduktet ved anvendelse av for eksempel en Pd-katalysert reaksjon [dvs. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$], eller gjennom en aryl- eller heteroaryllitium, i nærværet av tri-alkyltinhalid eller heksaalkylditin [f.eks. $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. En representativ prosedyre ble rapportert av Le Bas, M.-D. og medarbeidere i J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

En radiomerket PGI₂-reseptor med formel (Ia) kan anvendes i et screeningassay for å identifisere/evaluere forbindelser. Generelt kan en nylig syntetisert eller identifisert forbindelse (dvs. testforbindelse) evalueres for sin evne til å redusere binding av den "radiomerkede forbindelsen med formel (Ia)" til PGI₂-reseptoren. Følgelig korrelerer en testforbindelses evne til å konkurrere med den "radiomerkede forbindelsen med formel (Ia)" for bindingen til PGI₂-reseptoren direkte med dens bindingsaffinitet.

De merkede forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen binder til PGI₂-reseptoren. I én utførelsesform har den merkede forbindelsen en IC_{50} mindre enn omkring 500 μM , i en annen utførelsesform har den merkede forbindelsen en IC_{50} mindre enn omkring 100 μM , i nok en annen utførelsesform har den merkede forbindelsen en IC_{50} mindre enn omkring 10 μM , i nok en annen utførelsesform har den merkede forbindelsen en IC_{50} mindre enn 1 μM , og i enda nok en utførelsesform har den merkede inhibitoren en IC_{50} mindre enn omkring 0,1 μM .

Andre anvendelser av de beskrevne reseptorene og fremgangsmåtene vil bli åpenbare for fagmannen basert på *blant annet* en gjennomgang av denne beskrivelsen.

Som man vil innse, må ikke trinnene i fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen utføres et spesielt antall ganger eller i en spesiell sekvens. Ytterligere formål, fordeler og hittil ukjente trekk ifølge denne oppfinnelsen vil bli åpenbare for fagmannen ved undersøkelse av følgende eksempel derav, som er ment å være illustrerende og ikke ment å være begrensende.

EKSEMPEL

Eksempel 1: Syntese av forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Illustrerte synteser for forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen vises i figur 1 til og med 6, hvor symboler som har de samme definisjonen anvendes gjennom hele denne beskrivelsen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres synteser illustreres ytterligere av følgende eksempel. Følgende eksempel er tilveiebrakt for ytterligere å definere oppfinnelsen, imidlertid uten å begrense oppfinnelsen til disse eksemplenes utførlige opplysninger. Forbindelsene beskrevet heri *ovenfor* og *nedenfor*, er navngitt ifølge CS ChemDraw Ultra versjon 7.0.1, AutoNom versjon 2.2 eller CS ChemDraw Ultra versjon 9.0.7. I visse tilfeller anvendes vanlige navn, og det skal forstås at disse vanlige navnene vil gjenkjennes av fagmannen.

Kjemi: Spektre for protonkjernemagnetisk resonans (^1H NMR) ble registrert på en Bruker Avance-400 utstyrt med en QNP (firedobbelt nukleussonde, Quad Nucleus Probe) eller en BBI (bredbåndinvers, Broad Band Inverse) og z-gradient. Kjemiske skift gis i deler per million (ppm) med restløsemiddelsignalet anvendt som referanse. NMR-forkortelser anvendes på følgende måte: s = singlett, d = dublett, dd = dublett av dubletter, ddd = dublett av dublett av dubletter, dt = dublett av tripletter, t = triplett, td = triplett av dubletter, tt = triplett av tripletter, q = kvartett, m = multiplett, bs = bred singlett, bt = bred triplett. Mikrobølgebestrålinger ble utført ved anvendelse av en Smith Synthesizer™ eller en Emrys Optimizer™ (Biotage). Tynnsjiktskromatografi (TLC) ble utført på silikagel 60 F₂₅₄ (Merck), preparativ tynnsjiktskromatografi (prep TLC) ble utført på PK6F silikagel 60 A 1 mm plater (Whatman) og kolonnekromatografi ble utført på en silikagelkolonne ved anvendelse av Kieselgel 60, 0,063–0,200 mm

(Merck). Fordamping ble gjort under redusert trykk på en Büchi-rotasjonsfordamper.

5 LCMS-spek.: HPLC-pumper: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; HPLC-systemstyreenhet: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; UV-detektor: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; prøvetakingsapparat: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; massespektrometer: API 150EX med turboionspraykilde, AB/MDS Sciex; programvare: Analyst 1.2.

10 **Eksempel 1.1: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.**

Trinn A: Fremstilling av (1*s*,4*s*)-dietyl sykloheksan-1,4-dikarboksylat.

15 Til en løsning av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-dikarboksylsyre (25 g, 145 mmol) i etanol (150 ml) ble det tilsatt konsentrert H₂SO₄ (98 %, 1 ml). Reaksjonen ble oppvarmet til reflux i 16 h, avkjølt til romtemperatur og konsentrert. Resten ble ekstrahert med EtOAc og mettet NaHCO₃, vasket med saltløsning, tørket over MgSO₄ og filtrert. Filtratet ble konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen
20 som en fargeløs olje (30,5 g). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 (t, *J*= 7,14 Hz, 6H), 1,62-1,75 (m, 4H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 2H), 4,13 (q, *J*= 7,12 Hz, 4H).

Trinn B: Fremstilling av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-diyl dimetanol.

25 Til en løsning av (1*s*,4*s*)-dietylsykloheksan-1,4-dikarboksylat (13,0 g, 56,9 mmol) i THF (500 ml) ble det tilsatt litiumaluminiumhydrid (4,54 g, 120 mmol) i porsjoner ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved den temperaturen i 2 h og bråkjølt med kaldt vann, filtrert og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som en
30 fargeløs olje (8.2 g). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25-1,44 (m, 8H), 1,45-1,56 (m, 2H), 3,24-3,33 (m, 4H), 4,29 (t, *J*= 5,31 Hz, 2H).

Trinn C: Fremstilling av ((1*s*,4*s*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl fenylkarbamat.

Til en løsning av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol (3,0 g, 20,80 mmol) i pyridin (100 ml) ble det tilsatt fenylisocyanat (2,478 g, 20,80 mmol). Reaksjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert og rensset via silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som fargeløs olje (2,55 g). LCMS m/z = 264,1 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37-1,61 (m, 8H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 3,54 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 4,10 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H).

Trinn D: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Til en løsning av ((1*s*,4*s*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl fenylkarbamat (1,55 g, 5,89 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble det tilsatt diacetoksyrhodium (0,15 g, 0,339 mmol) og *tert*-butyl 2-diazoacetat (0,837 g, 5,89 mmol), og blandingen ble omrørt i 2 h ved 0 °C. Blandingen ble konsentrert og rensset via silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en fargeløs olje (1,85 g). LCMS m/z = 378,2 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40-1,64 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,79-1,95 (m, 2H), 3,42 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,09 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Eksempel 1.2: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 24).

Til en løsning av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (0,1 g, 0,265 mmol) i dioksan (2 ml) ble det tilsatt 1-jod-4-metoksybenzyen (0,062 g, 0,265 mmol), (1*R*,2*R*)-sykloheksan-1,2-diamin (0,030 g, 0,265 mmol), CuI (0,02 g, 0,158 mmol) og K_3PO_4 (0,1 g, 0,471 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble forseglet i en reaksjonsflaske og oppvarmet til 150 °C under mikrobølgebestråling i 4 h. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert. Resten ble behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 5 ml) i 16 h. Den resulterende

blandingen ble konsentrert og renset ved preparativ HPLC. LCMS m/z = 428,2 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,39 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

5

Eksempel 1.3: Fremstilling av 2-(((1s,4s)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 25).

10 Fra *tert*-butyl 2-(((1s,4s)-4-
 ((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-4-jodbenzen,
 ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel
 1.2, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 432,1 $[M+H]^+$; 1H NMR(400
 15 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,81 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07
 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,98 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,36-7,48
 (m, 4H).

Eksempel 1.4: Fremstilling av 2-(((1s,4s)-4-((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 26).

20

Fra *tert*-butyl 2-(((1s,4s)-4-
 ((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-fluor-3-
 jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i
 25 eksempel 1.2, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 416,4 $[M+H]^+$; 1H
 NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,42 (m, 8H), 1,71 (s, 2H), 3,28 (d, J =
 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 7,20-
 7,33 (m, 4H), 7,37-7,43 (m, 3H).

30

Eksempel 1.5: Fremstilling av 2-(((1s,4s)-4-((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 30).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.2, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 432,1 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27-1,55 (m, 8H), 1,60-1,87 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H), 7,35-7,48 (m, 4H).

Eksempel 1.6: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenyl(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 31).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.2**, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 412,2 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,60-1,76 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,95 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-7,39 (m, 2H).

Eksempel 1.7: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 32).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-2-metoksybenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.2**, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 428,3 $[M+H]^+$; 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,70-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,42-7,49 (m, 3H).

Eksempel 1.8: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 33).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metoksybenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.2, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 428,3 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34-1,56 (m, 8H), 1,71-1,88 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,43-7,48 (m, 3H).

Eksempel 1.9: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 34).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-4-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.2**, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 412,2 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28-1,53 (m, 8H), 1,59-1,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,38 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 3H).

Eksempel 1.10: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 35).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.2**, ble tittelforbindelsen oppnådd. LCMS m/z = 416,3 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28-1,54 (m, 8H), 1,60-1,75 (m, 2H), 3,29 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,69 Hz, 2H), 7,17-7,31 (m, 5H), 7,31-7,41 (m, 4H).

Eksempel 1.11: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 7).

Trinn A: Fremstilling av ((1s,4s)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl difenylkarbammat.

5 Til en løsning av (1s,4s)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol (0,560 g, 3,88 mmol) i pyridin (5 ml) ble det tilsatt difenylkarbaminklorid (0,9 g, 3,88 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble refluksert i 5 h, avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble helt i vann. Det organiske materialet ble ekstrahert med etylacetat og vasket med 1,0 M HCl. Ekstraktet ble
10 tørket over MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen (0,870 g). LCMS m/z = 340,23 [M+H]⁺.

Trinn B: Fremstilling av 2-(((1s,4s)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddisyre.

Til en løsning av ((1s,4s)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl difenylkarbammat (300 mg, 0,884 mmol) og diacetoksyrhodium (19,53 mg, 0,044 mmol) i CH₂Cl₂ (3 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av *tert*-butyl 2-diazoacetat (188 mg, 1,326 mmol) i CH₂Cl₂ (1 ml) ved 0 °C. Etter omrøring i 1 h ved romtemperatur, ble reaksjonen filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble behandlet
20 med HCl (4,0 M i dioksan, 2 ml). Etter omrøring i 8 h ble reaksjonen konsentrert under redusert trykk, og resten ble renset ved HPLC for å tilveiebringe tittelforbindelsen (198 mg). LCMS m/z = 398,45 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,15-1,40 (m, 8H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 3,90-3,92 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 6H), 7,35-7,39 (m, 4H).
25

Eksempel 1.12: Fremstilling av natrium 2-(((1r,4r)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

30

Til en løsning av 2-(((1r,4r)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddisyre (25 mg, 0,063 mmol) i MeOH (1 ml) ble det tilsatt natriummetanolat (0,126 ml, 0,063 mmol) ved -10 °C. Etter omrøring i 30 min, ble reaksjonen konsentrert under redusert

trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (26,1 mg). LCMS $m/z = 398,41 [M+H]^+$.

5 **Eksempel 1.13: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddisyre (forbindelse 14).**

Trinn A: Fremstilling av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl fenylkarbamat.

10

Til en løsning av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol (5 g, 34,7 mmol) i pyridin ble det tilsatt fenylisocyanat (4,13 g, 34,7 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt i 5 h, konsentrert og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket over $MgSO_4$ og konsentrert. Resten ble rensset ved
15 silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen (4,69 g). LCMS $m/z = 264,43 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,81-1,09 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 4H), 3,15-3,25 (*d*, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,82-3,95 (*d*, $J = 6,56$ Hz, 2H), 4,52 (*t*, $J = 5,31$ Hz, 1H), 6,29 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

20

Trinn B: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy) acetat:

25

Til en løsning av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl fenylkarbamat (2,5 g, 9,49 mmol) og diacetoksyrhodium (0,210 g, 0,475 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av *tert*-butyl 2-diazoacetat (1,350 g, 9,49 mmol) i diklormetan (5 ml) ved 0 °C i 20 min. Etter omrøring i 30 min ved romtemperatur ble faststoffet filtrert av, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi
30 tittelforbindelsen (3,32 g). LCMS $m/z = 378,43 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,85-1,08(m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,62 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 4H), 3,25 (*d*, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,92 (*d*, $J = 4,6$ Hz, 2H), 6,29 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H).

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

- 5 Til en løsning av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) acetat (0,2 g, 0,530 mmol) i dioksan (95 ml) ble det tilsatt 1-brom-3-metoksybenzen (0,099 g, 0,530 mmol), (1*R*,2*R*)-sykloheksan-1,2-diamin (0,012 g, 0,106 mmol), kobber(I) jodid (10,09 mg, 0,053 mmol) og K₃PO₄ (0,225 g, 1,060 mmol) ved romtemperatur.
- 10 Reaksjonen ble bestrålt under mikrobølge i 4 h ved 150 °C. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Resten ble behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 5 ml). Etter omrøring i 10 h ble reaksjonen konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensset ved preparativ HPLC for å tilveiebringe
- 15 tittelforbindelsen (0,123 g). LCMS *m/z* = 428,52 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85-1,90 (m, 4H), 1,35-1,50 (s, 2H), 1,51-1,72 (m, 4H), 3,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,81-6,89 (m, 3H), 7,21-7,45 (m, 6H).

Eksempel 1.14: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metyl-3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 4).

Trinn A: Fremstilling av 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl)-1-metyl-3,3-difenylurea.

- 25 Til en løsning av ((1*r*,4*r*)-4-((metylamino)metyl)sykloheksyl)metanol (0,339 g, 2,158 mmol) i pyridin (3 ml) ble det tilsatt difenylkarbaminklorid (0,5 g, 2,158 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble refluksert i 5 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt i vann. Det organiske materialet ble ekstrahert og vasket med 10 M HCl. Ekstraktet ble tørket over MgSO₄ og konsentrert under
- 30 redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen (0,685 g). LCMS *m/z* = 353,16 [M+H]⁺.

Trinn B: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metyl-3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Til en løsning av 1-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl)-1-metyl-3,3-difenylurea (0,1 g, 0,284 mmol) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble det tilsatt rhodium (II) acetatdimer (6,27 mg, 0,014 mmol) etterfulgt av *tert*-butyl 2-diazoacetat (0,040 g, 0,284 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt i 1 h og konsentrert under redusert trykk. Resten ble behandlet med 4,0 M HCl i dioksan og omrørt over natten. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble renset ved preparativ HPLC for å tilveiebringe tittelforbindelsen (58 mg). LCMS *m/z* = 411,32 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35-1,41 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,21-2,51 (m, 4H), 2,62-2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,62 (s, 3H), 7,15-7,38 (m, 10H).

Eksempel 1.15: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 5).

Fra (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diylldimetanol ble tittelforbindelsen oppnådd ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.11. LCMS *m/z* = 398,10 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,10-1,42 (m, 8H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,91-3,93 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 6H), 7,30-7,50 (m, 4H).

Eksempel 1.16: Fremstilling av 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 9)

Trinn A: Fremstilling av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1, 4-diylldimetanol

Til en blanding av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-dikarboksylsyre (4 g, 23,23 mmol) i THF (30 ml) ble det tilsatt litiumaluminumhydrid (1 M, 93 ml, 93 mmol) dråpevis ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble bråkjølt med vann, ekstrahert med EtOAc (3 x 40 ml) og tørket over vannfritt MgSO₄. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fargeløs olje (3,3 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,6-1,38 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 3,56 (d, *J* = 4 Hz, 4H).

Trinn B: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat

5 Til en blanding av (1*s*,4*s*)-sykloheksan-1,4-diylldimetanol (1,0 g, 6,93 mmol) og rhodium(II) acetatdimer (0,184 g, 0,416 mmol) i DCM (10 ml) ble det tilsatt *tert*-butyl 2-diazoacetat (1,281 g, 9,01 mmol) dråpevis ved romtemperatur over en periode på 1 h. Blandingen ble omrørt over natten. Blandingen ble rensset *via* kolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som blekgul olje (0,89 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,54 (m, 10 4H), 1,68 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,43 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 3,55 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 3,94 (s, 2H).

Trinn C: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((metylsulfonyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat

15

Til en blanding av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (0,87 g, 3,37 mmol) og trietylamin (1,408 ml, 10,10 mmol) i DCM (10 ml) ble det tilsatt metansulfonylchlorid (0,579 g, 5,05 mmol) ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 5 h. Reaksjonen ble 20 bråkjølt med vann og ekstrahert med DCM (3 x 20 ml), og tørket over vannfritt MgSO₄. Blandingen ble filtrert og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen som blekgul olje (1,1 g).

Trinn D: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy) acetat

25

En blanding av *tert*-butyl 2-(((1*s*,4*s*)-4-((metylsulfonyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (0,25 g, 0,743 mmol) og natriumazid (0,097 g, 1,486 mmol) i DMF (5 ml) ble omrørt i 48 h. Reaksjonen 30 ble fortynnet med EtOAc (20 ml) og vasket med vann. Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i MeOH (5,00 ml) og tilsatt Pd/C (3,95 mg, 0,037 mmol). Blandingen ble omrørt under H₂-atmosfære over natten. Blandingen ble filtrert gjennom en kelittkolonne og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe

tittelforbindelsen som gul olje (0,164 g) uten ytterligere rensing. LCMS m/z = 258,2 $[M+H]^+$.

Trinn E: Fremstilling av 2-(((1s,4s)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Til en blanding av *tert*-butyl 2-(((1s,4s)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (50 mg, 0,194 mmol) i THF (5 ml) ble det tilsatt kalium *tert*-butoksid (65,4 mg, 0,583 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 10 minutt ble difenylkarbaminklorid (45,0 mg, 0,194 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble bråkjølt med vann, og blandingen ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (6 mg). LCMS m/z = 397,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,74 (d, J = 11 Hz, 2H), 1,83 (d, J = 11 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, $J_1 = J_2 = 7,2$ Hz, 2H), 7,26 (m, 4H), 7,35 (m, 4H).

Eksempel 1.17: Fremstilling av 2-(((1r,4r)-4-((3-benzhydryl-3-metyllureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 48).

En løsning av *N*-metyl-1, 1-difenylmetanamin (25 mg, 0,127 mmol), trifosgen (41,4 mg, 0,139 mmol), trietylamin (0,088 ml, 0,634 mmol) i DCM (5 ml) ble refluxert ved 40 °C i 3 h. *tert*-butyl 2-(((1r,4r)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (48,9 mg, 0,190 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble refluxert over natten, bråkjølt med H_2O og ekstrahert med DCM. Det organiske sjiktet ble vasket med saltløsning, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Resten ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (7,6 mg). LCMS m/z = 425,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,82-1,02 (m, 4H), 1,41 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 10,36 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,11 (t, J = 5,68 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,07 Hz, 4H), 7,27-7,38 (m, 6H).

Eksempel 1.18: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 51).

5

Trinn A: Fremstilling av 2,3-difluor-*N*-fenylanilin.

En blanding av 1-brom-2,3-difluorbenzen (0,232 ml, 2,073 mmol), anilin (0,208 ml, 2,280 mmol), Pd₂(dba)₃ (95 mg, 0,104 mmol), BINAP (194 mg, 0,311 mmol), natrium *tert*-butoksid (299 mg, 3,11 mmol) og toluen (3 ml) i en forseglet beholder under argon ble oppvarmet i et oljebad ved 110 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en kelittplugg. Filtratet ble konsentrert, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen som en lysebrun olje (411 mg). LCMS $m/z = 206,1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 6,53-6,64 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H).

Trinn B: Fremstilling av 2,3-difluorfenyl(fenyl)karbaminklorid.

2,3-difluor-*N*-fenylanilin (100 mg, 0,487 mmol) og trifosgen (159 mg, 0,536 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (1 ml). Løsningen ble avkjølt i et isbad, og pyridin (79 µl, 0,975 mmol) ble sakte tilsatt. Ved fullført tilsetning ble reaksjonen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 1 h. Deretter ble den avkjølt i et isbad og bråkjølt ved den sakte tilsetningen av H₂O (1 ml). Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med H₂O (5 ml) og CH₂Cl₂ (5 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert på nytt med CH₂Cl₂ (5 ml). De organiske sjiktene ble kombinert og vasket én gang med H₂O (10 ml), tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen som en lysebrun olje (114,7 mg).

30

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

2,3-difluorfenyl(fenyl)karbaminklorid (50 mg, 0,187 mmol) og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl) sykloheksyl)metoksy)acetat (48,3 mg, 0,187 mmol) ble oppløst i pyridin (1 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 100 °C og omrørt over natten. Løsemiddelet ble fjernet fra blandingen, og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe en olje, som ble oppløst på nytt i HCl (4 M i dioksan) (500 µl, 1,999 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (12,3 mg). LCMS m/z = 434,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, J = 7,33 Hz, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 2H).

Eksempel 1.19: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Trinn A: Fremstilling av 4-klorfenyl(fenyl)karbaminklorid.

Fra 4-klor-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.18, trinn B**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysegul olje. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,31-7,81 (m, 9H).

Trinn B: Fremstilling av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat.

4-klorfenyl(fenyl)karbaminklorid (12,34 g, 46,4 mmol) og (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol (6,69 g, 46,4 mmol) ble oppløst i pyridin (50 ml, 618 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til reflux over natten, avkjølt og konsentrert under redusert trykk. Resten ble resuspendert i Et₂O/EtOAc (50:50), filtrert og vasket med EtOAc og Et₂O. Filtratet ble ekstrahert med 1 M HCl (200 ml) og EtOAc (200 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert på nytt med EtOAc (100 ml). De organiske sjiktene ble kombinert og vasket med H₂O (200 ml), tørket og konsentrert. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et lyst, rosafarget faststoff (10,4 g). LCMS m/z = 374,1 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73-0,92 (m, 4H),

1,13-1,27 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,89 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 4,29 (bs, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,34-7,45 (m, 4H).

5 **Trinn C: Fremstilling av *tert*-Butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.**

10 ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat (8,9 g, 23,80 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (30 ml). Diacetoksyrhodium (0,526 g, 1,190 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble avkjølt på et isbad. ***tert*-butyl** 2-diazoacetat (3,63 ml, 26.2 mmol) foroppløst i CH₂Cl₂ (10 ml) ble sakte tilsatt til reaksjonen *via* en tilsettingstrakt. Reaksjonen ble omrørt i et isbad i 1 h, oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 1 h. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten renses ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe
15 tittelforbindelsen som en fargeløs olje (8,8 g). LCMS $m/z = 432,6$ [$M - \textit{tert}$ -butylgruppe + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,52-1,62 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

20 **Trinn D: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.**

***tert*-butyl** 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (8,8 g, 18,03 mmol) ble oppløst i HCl (4 M i dioksan, 100 ml, 400 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten og konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe en olje. Oljen ble ekstrahert med H₂O (100 ml) og EtOAc (100 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert på nytt med EtOAc (100 ml). Det kombinerte organiske sjiktet ble vasket med H₂O (150 ml), tørket og konsentrert for å gi en lysegul olje. Oljen
30 ble oppløst i en minste mengde av MeOH (10–20 ml) og avkjølt i et isbad. NaOH (1 M, 27,0 ml, 27,0 mmol) ble tilsatt med omrøring. Et hvitt, fast presipitat ble dannet. Blandingen ble fortynnet med H₂O (20 ml). Faststoffet ble filtrert og vasket med kaldt H₂O (20 ml). Faststoffet ble tørket i en vakuumovn (60 °C over natten) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (7,7 g). LCMS
35 $m/z = 432,5$ [$M+H$]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,73-0,93 (m, 4H),

1,28-1,40 (bs, 1H), 1,40-1,50 (bs, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 3,16 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,35-7,44 (m, 4H).

5 **Eksempel 1.20: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.**

10 Fra 4-fluor-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.19, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 416,4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,72-0,94 (m, 4H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,88 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,16-7,41 (m, 9H).

15 **Eksempel 1.21: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 21).**

20 ***tert*-butyl** 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (50,0 mg, 0,132 mmol), kobber(I) jodid (12,61 mg, 0,066 mmol), K_3PO_4 (56,2 mg, 0,265 mmol), 4-metoksyfenyljodid (31,0 mg, 0,132 mmol) og dioksan (1,6 ml) ble tilsatt til en flaske. Reaksjonen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 150 °C i 4–5 h. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av $MgSO_4$. Løsemiddelet ble fordampet, og den resulterende oljen ble oppløst på nytt i HCl (4 M i dioksan, 497 μ l, 1,987 mmol). Blandingen ble omrørt over natten. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (12,2 mg). LCMS m/z = 428,4 $[M+H]^+$.

25

30 **Eksempel 1.22: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 22).**

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 432,5 [M+H]⁺.

Eksempel 1.23: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 23).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-fluor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 416,5 [M+H]⁺.

Eksempel 1.24: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 27).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 412,2 [M+H]⁺.

Eksempel 1.25: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 28).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel

1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 432,6 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.26: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 36).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-2-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 450,1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,69-0,91 (m, 4H), 1,08-1,31 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 1H), 1,48-1,64 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 2H), 3,17 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,87 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 6,94 (ddd, J = 8,75, 2,43, 1,20 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,27-7,34 (m, 3H).

Eksempel 1.27: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 37).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-klor-1-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.28: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluor-4-metylphenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 38).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-fluor-4-jod-1-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet

i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 430,2 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.29: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 39).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1,3-difluor-5-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 434,3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,85-1,02 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, J = 6,19 Hz, 2H), 6,79 (tt, J = 9,02, 2,23 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H).

Eksempel 1.30: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 40).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1,2-difluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 434,5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,93-1,11 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 3,36 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,05 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,27-7,42 (m, 5H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Eksempel 1.31: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 41).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-difluor-4-

jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 416,5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ ppm 0,79-1,08 (m, 4H), 1,45-1,60 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,29 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,97 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,35-7,41 (m, 2H).

Eksempel 1.32: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 42).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-4-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 412,2 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.33 Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 49).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 399,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,67-0,91 (m, 4H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,93 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 7,12 (d, J = 7,58 Hz, 2H), 7,26-7,45 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,96, 5,43 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

Eksempel 1.34: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metyltiofen-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 50).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-
((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jod-5-metyltiofen,
ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel
1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 418,4
[M+H]⁺.

Eksempel 1.35: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 84).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-
((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-fluor-5-jodpyridin,
ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel
1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,6
[M+H]⁺.

Eksempel 1.36: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 85).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-
((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jodpyrazinet, ved
anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel**
1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 400,2
[M+H]⁺.

Eksempel 1.37: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 88).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-
((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-etoksy-4-
jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i

eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 442,1 $[M+H]^+$.

5 **Eksempel 1.38: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluorpyridin-4-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 89).**

10 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-fluor-4-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,6 $[M+H]^+$.

15 **Eksempel 1.39: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoksypyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 90).**

20 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3-jod-5-metoksypyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 429,4 $[M+H]^+$.

25 **Eksempel 1.40: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 91).**

30 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 5-fluor-2-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,6 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.41: 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 92).

5 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jod-5-(trifluormetyl)pyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 467,5 [M+H]^+$.

10

Eksempel 1.42: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metylpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 93).

15 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3-jod-5-metylpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 413,2 [M+H]^+$.

20

Eksempel 1.43: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-klorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 94).

25 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 5-klor-2-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 433,3 [M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,33-8,41 (m, 1H), 12,52 (bs, 1H).

30

Eksempel 1.44: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 95).

5 Fra tert-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 5-fluor-3-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,5 $[M+H]^+$.

10

Eksempel 1.45: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(4-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 55).

15 **Trinn A: Fremstilling av tert-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat**

Til en løsning av (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol (5,0 g, 34,7 mmol) i benzen (20 ml) ble det tilsatt tetrabutylammoniakkjodid (6,40 g, 17,34 mmol) og 50 % vandig NaOH (10 ml, 34,7 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonen ble omrørt kraftig i 5 min, og deretter ble tert-butyl 2-bromacetat (5,63 ml, 38,1 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble omrørt kraftig i 2 h. Blandingen ble ekstrahert med H₂O/NaOH (100 ml) og EtOAc/benzen (100 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert på nytt med EtOAc (100 ml). Det kombinerte organiske sjiktet ble tørket og konsentrert. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en fargeløs olje (3,96 g). LCMS m/z = 259,3 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89-1,06 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,32 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H).

30

Trinn B: Fremstilling av tert-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)sykloheksyl)metoksy)acetat

Til en løsning av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl) sykloheksyl)metoksy)acetat (1,0 g, 3,87 mmol) og pyridin (0,438 ml, 5,42 mmol) i CH₂Cl₂ (10 ml) ble det tilsatt 3-fluorfenylisocyanat (0,480 ml, 4,26 mmol), og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble deretter oppvarmet til reflux i 5 t. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten rensed ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (1,12 g). LCMS *m/z* = 340,4 [M - *tert-butyl* + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85-1,04 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (dt, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H).

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(4-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Fra 1-jod-4-metoksybenzen og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenyl-karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS *m/z* = 446,5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (t, *J* = 10,11 Hz, 4H), 1,39 (s, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,89 (d, *J* = 6,19 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,91-6,98 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,36 (dt, *J* = 8,18, 6,88 Hz, 1H), 12,52 (bs, 1H).

Eksempel 1.46: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 56).

Fra 1-klor-4-jodbenzen og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenyl-karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS *m/z* = 450,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,44 Hz, 2H),

3,91 (d, J= 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 12,52 (bs, 1H).

5 **Eksempel 1.47: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 57).**

10 Fra 1-fluor-4-jodbenzen og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 434,4 $[M+H]^+$.

15 **Eksempel 1.48: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 58).**

20 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

25 **Eksempel 1.49: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenyl(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 59).**

30 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 430,5 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.50: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 60).

5 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-2-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 468,5 $[M+H]^+$.

10 **Eksempel 1.51: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-klor-4-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 61).**

15 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-klor-1-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 468,4 $[M+H]^+$.

20 **Eksempel 1.52: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluor-4-metylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 62).**

25 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-fluor-4-jod-1-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff (17,4 mg). LCMS m/z = 448,2 $[M+H]^+$.

30 **Eksempel 1.53: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,5-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 64).**

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1,3-difluor-5-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i

eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 452,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,94 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, J = 3,41 Hz, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 3,23 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,07-7,21 (m, 5H), 7,32 (dt, J = 10,36, 2,27 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 8,18, 6,76 Hz, 1H), 12,53 (bs, 1H).

Eksempel 1.54: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 65).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1,2-difluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.55: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 66).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-fluor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 434,4 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.56: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(3-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 67).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metoksybenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den

beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 446,4$ $[M+H]^+$.

5 **Eksempel 1.57: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetylphenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 68).**

10 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3,5-dimetylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 444,7$ $[M+H]^+$.

15 **Eksempel 1.58: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 69).**

20 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-4-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 430,3$ $[M+H]^+$.

25 **Eksempel 1.59: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(6-fluorpyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 70).**

30 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 5-fluor-2-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 435,3$ $[M+H]^+$.

Eksempel 1.60: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 71).

5 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jod-5-metyltiofen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 436,3 $[M+H]^+$.

10

Eksempel 1.61: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 72).

15 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-etoksy-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 460,5 $[M+H]^+$.

20

Eksempel 1.62: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(3-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddi
ksyre (forbindelse 73).

25 Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-(trifluormetoksy)benzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 500,5 $[M+H]^+$.

30

Forsøk 1.63: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 74).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,4 $[M+H]^+$.

5

Forsøk 1.64: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenyl)(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 75).

10

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jodpyrazin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 418,5 $[M+H]^+$.

15

Eksempel 1.65: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 76).

20

Trinn A: Fremstilling av metyl 4-fluor-2-((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)fenylkarbamat.

25

4-fluorfenylisocyanat (4,75 g, 34,7 mmol), **(1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diylldimetanol** (5,0 g, 34,7 mmol) og pyridin (3,93 ml, 48,5 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (30 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (4,92 g). LCMS m/z = 282,4 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81-1,07 (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,49-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,19-3,24 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 4,34 (t, J = 5,31 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,97, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

30

Trinn B: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-fluorfenylkarbamoyloksy)sykloheksyl)metoksy)acetat

Til en løsning av metyl 4-fluor-2-((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)fenylkarbamat (2,0 g, 7,11 mmol) og rhodium(II) acetatdimer (0,157 g, 0,355 mmol) i CH₂Cl₂ (10 ml) ble det sakte tilsatt *tert*-butyl 2-diazoacetat (1.084 ml, 7,82 mmol) foroppløst i CH₂Cl₂ (5 ml) *via* en tilsetningstrakt ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 1 h og omrørt ved romtemperatur i ytterligere 1 h. Etter fjerning av løsemiddelet, ble resten rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi tittelforbindelsen som et brungult faststoff (1,9 g). LCMS *m/z* = 340,4 [M - *tert*-butyl + H]⁺, 396,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, *J* = 10,36 Hz, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,06-7,15 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,84, 4,93 Hz, 2H), 9,61 (s, 1H).

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS *m/z* = 450,1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,94 (m, 4H), 1,33-1,52 (m, *J* = 29,68 Hz, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

Eksempel 1.66: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 77).

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 2-jod-5-metyltiofen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS *m/z* = 436,4 [M+H]⁺.

Eksempel 1.67: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 78).

5

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-klor-3-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 450,0 $[M+H]^+$.

10

Eksempel 1.68: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 79).

15

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3-jodpyridin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 417,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,94 (*m*, J = 10,57, 10,57, 10,57 Hz, 4H), 1,31-1,43 (*m*, 1H), 1,42-1,52 (*m*, 1H), 1,52-1,63 (*m*, 2H), 1,64-1,78 (*m*, 2H), 3,23 (*d*, J = 6,44 Hz, 2H), 3,92 (*d*, J = 5,94 Hz, 2H), 3,95 (*s*, 2H), 7,20-7,30 (*m*, 2H), 7,39-7,46 (*m*, 2H), 7,49 (*dd*, J = 8,27, 4,86 Hz, 1H), 7,77-7,84 (*m*, 1H), 8,46 (*dd*, J = 4,86, 1,45 Hz, 1H), 8,62 (*d*, J = 2,15 Hz, 1H).

20

25

Eksempel 1.69: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 80).

30

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-etoksy-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 460,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,94 (*m*, 4H), 1,31 (*t*,

$J = 6,95 \text{ Hz, } 3\text{H}$), $1,34\text{--}1,50 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $1,51\text{--}1,64 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $1,64\text{--}1,76 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $3,23 \text{ (d, } J = 6,44 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $3,86 \text{ (d, } J = 6,19 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $3,94 \text{ (s, } 2\text{H)}$, $4,00 \text{ (q, } J = 6,95 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $6,85\text{--}6,95 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $7,11\text{--}7,25 \text{ (m, } 4\text{H)}$, $7,28\text{--}7,36 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $12,53 \text{ (s, } 1\text{H)}$.

5

Eksempel 1.70: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenyl)(4-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddi ksyre (forbindelse 81).

10

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-4-(trifluormetoksy)benzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 500,5 \text{ [M+H]}^+$.

15

Eksempel 1.71: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenyl(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 82).

20

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-jod-3-metylbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i eksempel 1.21, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 430,5 \text{ [M+H]}^+$.

25

Eksempel 1.72: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 83).

30

Fra *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-fluorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 1-fluor-4-jodbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 434,5 \text{ [M+H]}^+$.

Eksempel 1.73: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 29).

5 **tert-butyl** 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (20,0 mg, 0,053 mmol) ble oppløst i HCl (4 M i dioksan) (397 µl, 1,590 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsemiddelet ble fjernet, og resten ble rensset ved preparativ LCMS for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (9,2 mg).
10 LCMS m/z = 322,4 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.74: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-5-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 46).

15

Fra 1-brom-3-klor-5-fluorbenzen, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.18**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysebrun olje. LCMS m/z = 450,2 $[M+H]^+$.

20 **Eksempel 1.75: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 63).**

25 From *N*-fenylpyridin-2-amin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.18 (trinn B og C)**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en fargeløs olje. LCMS m/z = 399,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,93 (m, 4H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, J = 3,28 Hz, 1H), 1,50-1,63 (m, J = 7,20 Hz, 2H), 1,62-1,77 (m, J = 7,33 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,19-7,29 (m, 4H), 7,33-
30 7,41 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,21 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H).

Eksempel 1.76: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metyltiazol-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre (forbindelse 97).

Trinn A: Fremstilling av 2-jod-5-metyltiazol.

5-metyltiazol (179 μ l, 2,017 mmol) ble oppløst i THF (5 ml). Løsningen ble avkjølt i et tørris/acetone-bad (-70 °C), og LDA (1,8 M i heptan/THF/etylbenzen, 1233 μ l, 2,219 mmol) ble sakte tilsatt *via* sprøyte. Reaksjonen ble omrørt ved -70 °C i 30 min. Jod (614 mg, 2,420 mmol) foroppløst i THF (2 ml) ble sakte tilsatt *via* sprøyte. Reaksjonen ble oppvarmet til romtemperatur, omrørt i 1 h og bråkjølt med H₂O (5 ml). Blandingen ble ekstrahert med H₂O (20 ml) og EtOAc (20 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert på nytt med EtOAc (20 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket, konsentrert, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en lysebrun olje (61 mg). LCMS m/z = 226,1 [M+H]⁺.

Trinn B: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metyltiazol-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

Fra 2-jod-5-metyltiazol og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.21**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en lysebrun olje. LCMS m/z = 419,5 [M+H]⁺.

Eksempel 1.77: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Fra 3-fluor-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.19**, ble natriumsaltet av tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 416,5 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,71-0,93 (m, 4H), 1,34 (bs, 1H), 1,44 (bs, 1H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,15 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,90 (d, J = 5,94 Hz, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 10,67, 2,24 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,34-7,44 (m, 3H).

Eksempel 1.78: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 2).

5 Trinn A: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

En avkjølt løsning av *tert*-butyl ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metylkarbammat (2,0 g, 8,22 mmol) i THF (30 ml) ble behandlet med NaH (60 % dispersjon i mineralolje, 1,315 g, 32,9 mmol). Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h, deretter ble *tert*-butyl 2-bromacetat (1,822 ml, 12,33 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble oppvarmet i mikrobølgeovnen til 60 °C i 1 h, og fikk deretter stå under omrøring over natten ved romtemperatur. Ytterligere *tert*-butyl 2-bromacetat (975 µl) ble tilsatt, og reaksjonen ble oppvarmet til 60 °C og omrørt i 2 h. Reaksjonen ble bråkjølt med vann og ekstrahert med DCM. Det kombinerte DCM-ekstraktet ble vasket med vann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Den resulterende resten ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (0,250 g). LCMS *m/z* = 380,4 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,96 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, *J* = 5,68 Hz, 1H).

25 Trinn B: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre

tert-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (61 mg, 0,171 mmol) ble behandlet med 4,0 M HCl i dioksan (5,00 ml, 165 mmol) ved romtemperatur i 1 h, etterfulgt av oppvarming ved 60 °C i 45 min. Løsemiddelet ble fordampet, og den resulterende resten ble vasket 3 x med DCM og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som et offwhite faststoff (40 mg) uten ytterligere rensing. LCMS *m/z* = 202,4 [M+H]⁺.

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 2).

- 5 En løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (39,1 mg, 0,194 mmol) i THF (2 ml) ble behandlet med kalium *tert*-butoksid (0,583 ml, 0,583 mmol). Difenylkarbaminklorid (45 mg, 0,194 mmol) ble tilsatt, og den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 45 min. Reaksjonen ble bråkjølt med vann. Vannsjiktet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble
- 10 rensset ved preparativ LCMS. De egnede fraksjonene ble innsamlet. Etter fjerning av løsemiddelet ble resten oppløst i MeOH (2,0 ml), og til denne blandingen ble det tilsatt 0,5 M natriummetoksid i MeOH (0,388 ml, 0,194 mmol). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Etter fjerning av løsemiddelet ble resten oppløst i en minimal mengde 1:1 H₂O/løsningen, frosset og lyofilisert for å
- 15 tilveiebringe tittelforbindelsen (32 mg). LCMS $m/z = 397,3$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,69-0,87 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,88 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,05-7,14 (m, 6H), 7,28 (t, $J = 7,83$ Hz, 4H).

20 **Eksempel 1.79: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydrylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 1).**

- 25 En løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (20,0 mg, 0,099 mmol) i DMF ble behandlet med TEA (0,021 ml, 0,149 mmol), etterfulgt av (isocyanatmetylen)dibenzen (0,019 ml, 0,099 mmol); den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,0 h. Reaksjonen ble stanset, og reaksjonsblandingens ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (9,0 mg). LCMS $m/z = 411,4$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H), 1,27 (bs, 1H), 1,47 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,89 (t, $J = 6,06$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 5,96 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,31-7,37 (m, 4H), 12,57 (bs, 1H).
- 30

Eksempel 1.80: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 17).

Trinn A: Fremstilling av 3-metoksyfenyl(fenyl)karbaminklorid.

5

Til en avkjølt løsning av 3-metoksy-*N*-fenylanilin (100,0 mg, 0,502 mmol) og pyridin (0,102 ml, 1,267 mmol) i DCM (500 ml) ble det tilsatt trifosgen (120,0 mg, 0,406 mmol). Løsningen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur og omrørt over natten. Det organiske løsemiddelet ble fordampet. Resten ble oppløst i etylacetat, vasket med vann, saltløsning, tørket over MgSO₄ og konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen (105,0 mg). LCMS m/z = 261,9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,79 (s, 3H), 6,90-7,31 (m, 3H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,52-7,70 (m, 2H).

10

15

Trinn B: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Til en løsning av *tert*-butyl ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metylkarbamat (1,0 g, 4,11 mmol) og rhodium(II) acetat (0,091 g, 0,205 mmol) i diklormetan (10 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av *tert*-butyl 2-diazoacetat (0,584 g, 4,11 mmol) i diklormetan (10 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble bråkjølt med vann; det organiske sjiktet ble deretter vasket med vann (to ganger) og saltløsning; tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (571 mg). LCMS m/z = 380,4 [M + Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,80 (t, J = 5,68 Hz, 1H).

20

25

30

Trinn C: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat

tert-butyl**2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-**

butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (61,0 mg; 0,171 mmol) ble behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 3,0 ml) og omrørt ved romtemperatur i 1 h. Blandingen ble konsentrert for å tilveiebringe tittelforbindelsen uten ytterligere rensing. LCMS m/z = 258,4 $[M+H]^+$.

Trinn D: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 17).

Til *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (25,3 mg, 0,098 mmol) i en 5 ml mikrobølgeresaksjonsflaske ble det tilsatt DCM (1,0 ml) og TEA (0,036 ml, 0,262 mmol). Løsningen ble omrørt en kort stund, deretter ble 3-metoksyfenyl(fenyl)karbaminklorid (17,0 mg, 0,065 mmol) tilsatt i tre porsjoner. Den resulterende løsningen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 80 °C i 2 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 3 ml) ved 60 °C i 1 h. Blandingen ble konsentrert, og resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (8,0 mg). LCMS m/z = 427,4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68-0,88 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 4H), 2,83 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,96 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 7,83, 1,52 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,21, 2,40 Hz, 1H), 7,06-7,13 (m, 3H), 7,19 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,71 Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

Eksempel 1.81: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 15).

Fra di-*p*-tolyl karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1,80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 425,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,52-1,72 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,81 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,76 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,34 Hz, 4H), 7,07 (d, J = 8,08 Hz, 4H), 12,50 (bs, 1H).

Eksempel 1.82: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-di-*m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 16).

5 Fra di-*m*-tolyl karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 425,3$ $[M+H]^+$.

Eksempel 1.83: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 18).

10

Fra 4-metoksyfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 427,4$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,66-0,87 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,17 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,77 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,84$ Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 5H), 7,22 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 12,50 (bs, 1H).

15

20

Eksempel 1.84: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoksy-2-metylphenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 19).

25

Fra 4-metoksy-2-metylphenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 441,3$ $[M+H]^+$.

30

Eksempel 1.85: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)ureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 20).

Fra fenyl(3-trifluormetyl)fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende

fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 465,3 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,68-0,87 (m, 4H), 1,26-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,84 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,33-7,49 (m, 5H), 12,50 (bs, 1H).

Eksempel 1.86: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 3).

Trinn A: Fremstilling av 3-fluor-*N*-fenylanilin.

I en rundbunnet kolbe utstyrt med en kondensator ble det plassert *N*-fenylacetamid (1,0 g, 7,40 mmol), kobber (I) klorid (0,146 g, 1,480 mmol), kaliumkarbonat (1,329 g, 9,62 mmol), 1-brom-3-fluorbenzen (1,942 g, 11,10 mmol) og xylene (5 ml). Suspensjonen ble oppvarmet til 180 °C og refluksert i 66 h. Suspensjonen ble filtrert; og filtratet ble konsentrert. Den mørkebrune resten ble oppløst i eter; og filtratet ble konsentrert. Den mørkebrune resten ble oppløst i etanol (10,00 ml), behandlet med kaliumhydroksid (1,909 g, 34,0 mmol) og refluksert i 2 h. Løsningen ble helt i vann (80 ml) og ekstrahert med DCM. Det kombinerte DCM-ekstraktet ble vasket med vann (6 x), tørket over $MgSO_4$ og konsentrert for å gi tittelforbindelsen som et mørkebrunt faststoff (0,669 g). LCMS $m/z = 188,2 [M+H]^+$.

Trinn B: Fremstilling av 3-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid.

Fra 3-fluor-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn A**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en brun olje. LCMS $m/z = 250,2 [M+H]^+$.

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 3).

Fra 3-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 415,5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H), 6,91 (ddd, $J = 8,08, 1,96, 0,82$ Hz, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,22 (dd, $J = 8,46, 1,14$ Hz, 2H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,43 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 12,55 (bs, 1H).

Eksempel 1.87: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 6).

Til en løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (24,96 mg, 0,124 mmol) i THF (1,5 ml) ble det tilsatt kalium *tert*-butoksid (50,6 ml, 0,451 mmol). Løsningen ble omrørt en kort stund, deretter ble 3-klorfenyl(fenyl)karbaminklorid (30 mg, 0,113 mmol) tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonen ble bråkjølt med vann. Det vandige sjiktet ble konsentrert under vakuum. Resten ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (5,0 mg). LCMS $m/z = 431,3$ $[M+H]^+$.

Eksempel 1.88: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 8).

Fra 4-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.87**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 415,5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,66-0,88 (m, 4H), 1,24-1,43 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 4H), 2,83 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,88 (t, $J = 5,75$ Hz, 1H), 7,06-7,17 (m, 7H), 7,28 (t, $J = 7,77$ Hz, 2H), 12,41 (bs, 1H).

Eksempel 1.89: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 10).

5 Fra 2-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.87**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 415,5 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.90: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 11).

10 Fra 4-klorfenyl(fenyl)karbaminklorid og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.87**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 431,2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-1,01 (m, 4H), 1,34-1,55 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 4H),
15 2,92 (t, J = 5,87 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,88 (t, J = 5,75 Hz, 1H), 7,13-7,29 (m, 5H), 7,36-7,45 (m, 4H).

Eksempel 1.91: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-*m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 12).

20 Fra fenyl(*m*-tolyl)karbaminklorid og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.87**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 411,5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,98 (m, 4H), 1,34-1,54 (m, 2H), 1,63-1,81 (m, 4H),
25 2,29 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,32 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,89 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,96 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,21 Hz, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,27 (t, J = 7,71 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 12,51 (bs, 1H).

30

Eksempel 1.92: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-*p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 13).

Fra fenyl(*p*-tolyl)karbaminklorid og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.87**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 411,5$ $[M+H]^+$.

5

Eksempel 1.93: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 44).

Trinn A: Fremstilling av 3,5-difluor-*N*-fenylanilin.

10

I en 5 ml mikrobølgeresaksjonsflaske ble det plassert anilin (0,298 g, 3,20 mmol) og 1,3-difluor-5-jodbenzen (0,768 g, 3,20 mmol) i toluen (3 ml). KOH (0,323 g, 5,76 mmol) i vann (650 μ l) og *N,N,N*-trimetylheksadekan-1-aminiumbromid (6,30 mg, 0,017 mmol) ble tilsatt til flasken under omrøring. Etterpå ble reaksjonen oppvarmet til 90 °C, bis[tri(*t*-butylfosfin)palladium[0] (0,016 g, 0,032 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt ved 150 °C i 4 og deretter 160 °C i 2 h. Blandingen ble fortynnet med vann og saltløsning, og ekstrahert med toluen. Toluene ekstraktet ble deretter vasket med vann, tørket over $MgSO_4$ og konsentrert. Resten ble renses ved flashkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje (0,132 g). LCMS $m/z = 206,2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,54 (tt, $J = 9,35, 2,27$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 10,48, 2,15$ Hz, 2H), 7,01 (dt, $J = 14,65, 1,14$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,59, 1,01$ Hz, 2H), 7,34 (*t*, $J = 7,83$ Hz, 2H), 8,69 (s, 1H).

15

20

25

Trinn B: Fremstilling av 3,5-difluorfenyl(fenyl)karbaminklorid.

Fra 3,5-difluor-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn A**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en brun olje. LCMS $m/z = 268,7$ $[M+H]^+$.

30

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 44).

Fra 3,5-difluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 433,4 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,97 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H), 2,92 (t, J = 6,19 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,32 (t, J = 5,56 Hz, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,71 Hz, 2H).

Eksempel 1.94: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 43).

Fra 2,3-difluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 433,4 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.95: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klor-2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 45).

Fra 3-klor-2-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS m/z = 449,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,51 (t, J = 5,56 Hz, 1H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,38 (t, J = 7,20 Hz, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H).

Eksempel 1.96: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klor-5-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 47).

Fra 3-klor-5-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid og *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat, ved anvendelse av en lignende

fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn D**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$.

Eksempel 1.97: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluor-3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddisyre (forbindelse 53)

Trinn A: Fremstilling av 2-fluor-3-metoksy-*N*-fenylanilin

I en reaksjonsflaske ble det plassert anilin (0,200 g, 2,182 mmol); 2-fluor-1-jod-3-metoksybenzen (0,500 g, 1,984 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,091 g, 0,099 mmol), BINAP (0,185 g, 0,298 mmol), NaOtBu (0,286 g, 2,98 mmol) og toluen (3 ml). Reaksjonen ble omrørt ved 80 °C over natten og bråkjølt med vann. Det organiske sjiktet ble separert og konsentrert. Resten ble rensset ved flashkolonnekromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en brun olje (0,313 g). LCMS $m/z = 218,4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,73 (ddd, $J = 10,93, 8,15, 1,64$ Hz, 1H), 6,88-7,05 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 7,33$ Hz, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Trinn B: Fremstilling av 2-fluor-3-metoksyfenyl(fenyl)karbaminklorid

Fra 2-fluor-3-metoksy-*N*-fenylanilin, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.80, trinn A**, ble tittelforbindelsen oppnådd som en brun olje. LCMS $m/z = 280,5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,98 (s, 3H), 7,12-7,24 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 7,59 (d, $J = 7,33$ Hz, 1H).

Trinn C: Fremstilling av etyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat

Til en løsning av *tert*-butyl ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metylkarbamat (500 mg, 2,055 mmol) og rhodium(II) acetat (45,4 mg, 0,103 mmol) i DCM (5,0 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av etyl 2-diazoacetat (0,213 ml, 2,055 mmol) i DCM (10 ml). Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen

ble bråkjølt med vann; det organiske sjiktet ble vasket med vann (to ganger) og saltløsning, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Resten ble rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. (244 mg). LCMS $m/z = 330,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H), 1,22 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H), 1,29 (bs, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,48 (bs, 1H), 1,66-1,79 (m, 4H), 2,78 (t, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,57$ Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H), 6,81 (t, $J = 5,81$ Hz, 1H).

Trinn D: Fremstilling av etyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat

I en rundbunnet kolbe ble etyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((*tert*-butoksykarbonylamino)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (244 mg, 0,741 mmol) behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 4,0 ml), og blandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble tørket i en vakuumovn over natten for å gi tittelforbindelsen (110 mg) uten ytterligere rensing. LCMS $m/z = 230,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Trinn E: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluor-3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 53).

Til *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (36,9 mg, 0,161 mmol) i en 5 ml mikrobølgeresaksjonsflaske ble det tilsatt DCM (1,0 ml) og TEA (0,045 ml, 0,322 mmol). Løsningen ble omrørt en kort stund, og 2-fluor-3-metoksyfenyl(fenyl)karbaminklorid (30,0 mg, 0,107 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblanding ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 80 °C og omrørt i 2 h. Etter fjerning av løsemiddelet ble resten behandlet med 1,0 M LiOH (2,145 ml, 2,145 mmol), og løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblanding ble surgjort til pH 4 ved dråpevis tilsetning av 1 M HCl og ekstrahert med etylacetat. Etter fordamping av etylacetat ble resten rensset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (22,8 mg). LCMS $m/z = 445,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,79-1,02 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,00$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,18 (t, J

= 5,75 Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H).

Eksempel 1.98: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-klor-3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 52).

Fra etyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 4-klor-3-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.97, trinn E**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76-0,99 (m, 4H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 4H), 2,93 (t, $J = 6,25$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 6,32$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,24 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 9,98, 1,26$ Hz, 1H), 7,21-7,35 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 3H).

Eksempel 1.99: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 54).

Fra etyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(aminometyl)sykloheksyl)metoksy)acetat og 3,4-diklorfenyl(fenyl)karbaminklorid, ved anvendelse av en lignende fremgangsmåte som den beskrevet i **eksempel 1.97, trinn E**, ble tittelforbindelsen oppnådd som et hvitt faststoff. LCMS $m/z = 433,4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76-0,98 (m, 4H), 1,35-1,53 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 6,13$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,12 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 4,17$ Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H).

Eksempel 1.100: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhydryl(metyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 86).

Til *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (15 mg, 0,058 mmol) i DCM (0,5 ml) ble det tilsatt bis(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl) karbonat (15,62 mg, 0,061 mmol), etterfulgt av TEA (0,016 ml, 0,116 mmol). Suspensjonen ble oppvarmet inntil løsningen ble klar. Reaksjonen ble deretter omrørt i 2 h ved romtemperatur etterfulgt av 2 h ved 80 °C. *N*-metyl-1,1-

difenylmetanamin (17,18 mg, 0,087 mmol) og TEA (0,016 ml, 0,116 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og den resulterende løsningen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 60 °C i 2 h. Det organiske løsemiddelet ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe et mellomprodukt som ble behandlet med 4,0 M HCl i dioksan i 1 h ved 60 °C. Syreløsningen ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (1,0 mg). LCMS m/z = 426,3 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.101: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-1,3-dimetylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 87)

Trinn A: Fremstilling av 1-benzhydryl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl)-1,3-dimetylurea

En løsning av ((1*r*,4*r*)-4-((metylamino)metyl)sykloheksyl)metanol (40,7 mg, 0,259 mmol) i DCM (0,5 ml) ble behandlet med TEA (0,090 ml, 0,647 mmol) og benzhydryl(metyl)karbaminklorid (56 mg, 0,216 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 80 °C i 2 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (26 mg). LCMS m/z = 381,2 $[M+H]^+$.

Trinn B: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-1,3-dimetylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 87).

Til 1-benzhydryl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl)-1,3-dimetylurea (26 mg, 0,068 mmol) og rhodium(II) acetat (6,04 mg, 0,014 mmol) i diklormetan (2,0 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av etyl 2-diazoacetat (9,36 mg, 0,082 mmol) i DCM (2 ml). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Løsningen ble fortynnet med DCM, vasket med vann (fem ganger), 1 M HCl (to ganger), mettet NaHCO₃ (to ganger); og saltløsning (to ganger). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over MgSO₄ og konsentrert. Til resten ble det tilsatt 1,0 M LiOH (2 ml), og blandingen ble omrørt ved 65 °C i 2 h og surgjort til pH 4 med 1,0 M HCl. Blandingene ble ekstrahert i etylacetat, som deretter ble fordampet, og resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (1,0 mg). LCMS m/z = 439,6 $[M+H]^+$.

Eksempel 1.102: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhryl(propyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 96).

5

Til *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (200 mg, 0,774 mmol) i DCM (2,0 ml) ble det tilsatt bis(2,5-dioksopyrrolidin-1-yl) karbonat (397 mg, 1,548 mmol) og TEA (0,324 ml, 2,322 mmol). Reaksjonen ble oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 80 °C i 2 h. *N*-benzhrylpropan-1-amin (174 mg, 0,774 mmol) ble tilsatt, og den resulterende løsningen ble igjen oppvarmet under mikrobølgebestråling ved 60 °C i 1 h. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble renset ved flashkolonnekromatografi for å tilveiebringe 210 mg *t*-butylestermellomproduktet, der 102 mg ble behandlet med HCl (4,0 M i dioksan, 1,161 ml, 4,64 mmol) i 3 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og den resulterende resten ble renset ved preparativ LCMS for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (17,8 mg). LCMS *m/z* = 454,4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,54 (t, *J* = 7,39 Hz, 3H), 0,82-1,05 (m, 6H), 1,44 (bs, 2H), 1,56-1,78 (m, 4H), 3,17 (t, *J* = 7,96 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 5,81 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 6,43 (bs, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,20 Hz, 4H), 7,29-7,43 (m, 6H).

Eksempel 1.103: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

25

Trinn A: Fremstilling av 3-fluor-*N*-fenylanilin.

I en 3-liters, trehalset kolbe utstyrt med mekanisk omrøring ble en løsning av 3-fluoranilin (75 g, 675 mol), brombenzen (73 ml, 690 mol) og diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)-ferrocen]palladium(II) diklormetanaddukt (15 g, 18 mmol) i vannfri toluen (1,3 l) inneholdende natrium *tert*-butoksid (130 g, 1,35 mol) tilsatt ved 105 °C i 3 h. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til 80 °C og deretter bråkjølt gradvis ved helling av reaksjonsblandingen i isvann (1 l). Det vandige sjiktet ble fjernet og ble deretter ekstrahert med et ytterligere volum av toluen (300 ml). De organiske ekstraktene ble kombinert, skylt med saltløsning, tørket over MgSO₄ og passert gjennom en silikaplogg (1,3 kg), med eluering

med toluen. Løsemiddelet ble fjernet for å gi en mørk gyllen olje (86 g). LCMS m/z (%) = 188,0 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,45 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62-6,66 (m, 2H), 6,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H).

5 **Trinn B: Fremstilling av 3-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid.**

En 3-liters, trehalset mekanisk omrørt kolbe under N_2 inneholdende en løsning av 3-fluor-*N*-fenylanilin (86 g, 460 mmol) i 1,2 l diklormetan ble avkjølt i et isbad til 0 °C, og deretter ble trifosgen (150 g, 505 mmol) tilsatt. En løsning av pyridin (52 ml, 640 mmol) i diklormetan (200 ml) ble tilsatt på en dråpevis måte. Innledende tilsetning resulterte i et temperaturhopp til 25 °C etter at de første 10 ml ble tilsatt over 10 min. Det ble tatt en pause i tilsetningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h med avkjøling til 5 °C. Tilsetning av pyridinløsningen ble igjen igangsatt ved en rate på 5 ml/min, hvorefter en reaksjonstemperatur på 5–10 °C ble opprettholdt. Etter at tilsetning var fullført (omkring 1 h) hadde reaksjonen gått til fullføring, og ble bråkjølt ved sakte tilsetning av isvann (500 g). Gassdannelsen fra bråkjølingen ble kontrollert ved justering av omrøringshastigheten, ettersom nedbryting i stor grad var en funksjon av blandingen av de to ublandbare sjiktene. Gasseffluent ble passert gjennom en 20 % natriumhydroksidfelle inntil all gassutvikling hadde stanset (omkring 3 h). Det vandige sjiktet ble fjernet og ble deretter ekstrahert med ytterligere 300 ml diklormetan. De organiske ekstraktene ble kombinert, tørket over $MgSO_4$, og løsemiddelet ble fjernet. Rent produkt ble enkelt isolert som en viskøs, rosa olje, som gradvis dannet et blekrosa faststoff ved kiming med krystaller. LCMS m/z (%) = 250,0 $[M+H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,00-7,07 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 2H).

Trinn C: Fremstilling av 4-(dimetylamino)-1-((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyl)pyridiniumklorid.

Til en løsning av 3-fluorfenyl(fenyl)karbaminklorid (62,4 g, 250 mmol) i acetonitril (500 ml) i en 2-liters, mekanisk omrørt trehalset kolbe ble det tilsatt en løsning av 4-dimetylaminopyridin (30,5 g, 250 mmol) i 500 ml acetonitril. Kolben ble noe varm da krystallisering begynte å forekomme, og avkjølte seg deretter til omgivelsestemperatur. Den resulterende suspensjonen ble omrørt over natten, avkjølt til 10 °C i et isbad og filtrert, med skylning med kald

acetonitril (100 ml) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et fint, hvitt faststoff (88,27 g). LCMS $m/z = 336,4$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 3,29 (s, 6H), 6,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,41-7,47 (m, 3H), 8,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Trinn D: Fremstilling av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl-3-fluorfenyl(fenyl)karbamat.

En suspensjon av 4-(dimetylamino)-1-((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyl)-pyridiniumklorid (88,25 g, 237 mmol), (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diylldimetanol (137 g, 950 mmol) og 4-dimetylamino-1-pyridin (29,0 g, 237 mmol) i acetonitril (1 l) ble oppvarmet ved 53 °C i 18 h. Ved avkjøling ble løsemiddelet fjernet, og resten ble tatt opp i isopropylacetat (500 ml) og 1 N HCl (500 ml), oppvarmet for å suspendere alle faststoffer og deretter filtrert gjennom glassfiberfilterpapir for å fjerne den uløselige bis-karbamat-urenheten. Det vandige filtratet ble kastet, og det organiske filtratet ble vasket med ytterligere 500 ml 1 N HCL, etterfulgt av vann (5 x 500 ml). Heptan (100 ml) ble tilsatt til den organiske fasen, som ble vasket ytterligere med vann (2 x 500 ml) og saltløsning (100 ml), tørket over $MgSO_4$ og konsentrert til tørrhet. Resten ble tatt opp i isopropylacetat (100 ml), og heptan (300 ml) ble tilsatt. Krystaller dannet seg gradvis i løpet av 1 h ved dannelse av et hvitt presipitat, som ble innsamlet via filtrering, med skylling med 25 % acetat/heptan (100 ml). Filtratet ble konsentrert til tørrhet, og den varme resten ble tatt opp i 25 % isopropylacetat/heptan (100 ml) og filtrert varm. Når filtratet ble avkjølt, presipiterte flere faststoffer, som ble innsamlet ved filtrering og kombinert med den første avlingen. Dette materialet inneholdt fremdeles omkring 5 % bis-karbamat-biprodukt, som ikke kunne fjernes enkelt ved filtrering. Faststoffet ble deretter tatt opp i diklormetan (200 ml) og utsatt for pluggfiltrering over 1,6 kg silikagel, med eluering av det resterende bis-karbamatet med diklormetan og produktet med 20 % etylacetat/diklormetan for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (71 g). LCMS $m/z = 358,2$ $[M+H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0,91-0,98 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,38 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H).

Trinn E: Fremstilling av etyl-2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

5 I en 250 ml, trehalset reaktor utstyrt med en omrører, et termoelement, et avkjølingsbad, en tilsettingstrakt og et nitrogeninntak ble det plassert ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl-3-fluorfenyl(fenyl)karbamat (8 g, 22,38 mmol). Dette ble oppløst i diklormetan (150 ml). Blandingen ble avkjølt og omrørt grundig ved 4 °C i et isopropanol/is-bad. Diacetoksyrhodium (0,5 g, 1.12 mmol) ble tilsatt. Etter at tilsettingen var fullført ble etyldiazoacetat (3,69 g, 32,34 mmol) oppløst i diklormetan (30 ml) og tilsatt til reaksjonsblandingen, mens temperaturen ble holdt under 10 °C. Etter tilsetting ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 30 °C, og reaksjonens fremdrift ble fulgt ved LCMS. Basert på LCMS ble etyldiazoacetat (0,63 g, 5,52 mmol) tilsatt, etterfulgt av mer etyldiazoacetat (0,710 g, 6,22 mmol) oppløst i diklormetan (15 ml) separat ved 25° C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 30 °C inntil LCMS viste fullstendig forbruk av utgangsmaterialet. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (100 ml), og blandingen ble filtrert gjennom et kelittsjikt (35 g) for å fjerne katalysatoren. Det organiske sjiktet ble deretter separert, og tørket over magnesiumsulfat (15 g) og filtrert. Løsemiddelet ble fjernet for å tilveiebringe tittelforbindelsen som en olje (9,9 g), som inneholdt en liten mengde etyldiazoacetat og ble anvendt uten ytterligere rensing. LCMS m/z = 444,5 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82-0,96 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,14 Hz, 1H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,57-1,78 (m, 4H), 3,26 (d, J = 6,32 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 6,06 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,14 (q, J = 7,07 Hz, 3H), 4,23 (q, J = 7,07 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,24 (dt, J = 10,64, 2,26 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 3H).

Trinn F: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre.

30

I en 500 ml, trehalset reaktor utstyrt med en omrører, et termoelement, et oppvarmingsoljebad, en tilsettingstrakt og et nitrogeninntak ble det plassert etyl-2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (9,9 g, 22,32 mmol), som ble oppløst i acetonitril (150 ml). Til denne blandingen ble litiumbromid (19,58 g, 225,00 mmol) tilsatt. Etter at tilsettingen var fullført ble trietylamin

35

(6,84 g, 67,6 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70 °C. Reaksjonens fremdrift ble fulgt ved LCMS. Basert på LCMS ble utgangsmaterialet forbrukt på 2 h. Løsemiddel ble fjernet, og reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (200 ml) og gjort sur med saltsyre (3 M, 7,8 ml). De presipiterte faststoffene ble filtrert, og det våte faststoffet ble oppløst i isopropylacetat (200 ml). Isopropylacetatsjikt ble tørket over magnesiumsulfat (15 g), filtrert, og løsemiddelet ble fjernet. Resten ble tørket i en vakuumovn for å tilveiebringe tittelforbindelsen (9,2 g). LCMS $m/z = 416,4$ $[M+H]^+$; NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81-0,96 (m, 4H), 1,36-1,53 (m, 2H), 1,55-1,77 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 5,94$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, $J = 10,64, 2,26$ Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H), 12,53 (bs, 1 H)

Trinn G: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre natriumsalt

I en 500 ml, trehalset reaktor utstyrt med en omrører, et termoelement, et oppvarmingsoljebad, en tilsettingstrakt og et nitrogeninntak ble det plassert 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (9,2 g, 22,83 mmol) og 2-propanol (100 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 30 °C (badtemperatur) inntil all syren var fullstendig oppløst. Til den oransje løsningen ble natriumhydroksid (1 M, 22 ml, 22 mmol) ble sakte tilsatt mens temperaturen ble holdt omkring 25 °C. Natriumsaltet ble separert ut som krystaller. Den tykke slurryen ble omrørt ved 25 °C i 2 h og deretter avkjølt i et isvannbad i 40 min. Faststoffene ble filtrert og tørket i en vakuumovn ved 40 °C over natten, inntil mesteparten av den resterende 2-propanolen var fjernet, for å tilveiebringe tittelforbindelsen (7,4 g). LCMS $m/z = 416,5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77-0,95 (m, 4H), 1,34-1,53 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 3,19 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,93 (d, $J = 5,94$ Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,24 (dt, $J = 10,64, 2,26$ Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,37-7,46 (m, 3H).

Eksempel 1.104: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Til 5,0 g ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 3-fluorfenyl(fenyl)karbamoyloksy)metoksy)acetat ble det tilsatt toluen (30 ml), 50 % NaOH (28 ml),

tetrabutylammoniakkbromid (2,3 g) og *tert*-butyl bromacetat (10,3 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i omkring 7 h og overvåket ved LC-MS for å gi *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat. Blandingen ble deretter oppvarmet ved 50–60 °C i omkring 4 timer og overvåket ved LC-MS for å gi 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 23). Blandingen ble deretter surgjort med 12 N HCL, og fasene ble separert. Det organiske sjiktet ble konsentrert og resten suspendert i isopropylalkohol (20 ml). Deretter ble 50 % natriumhydroksid (~ 1 ml) og vann (4 ml) tilsatt ved 50–60 °C. Blandingen ble omrørt ved 40–50 °C i 1 h og deretter avkjølt til romtemperatur. Blandingen ble filtrert og vasket med isopropylalkohol (10 ml). Faststoffet ble tørket under redusert trykk ved 50 °C for å etterlate tittelforbindelsen (4,0 g, 66 %). LCMS m/z = 416,5 [M-Na+H]⁺.

Eksempel 1.105: Fremstilling av 4-klor-*N*-fenylanilin.

Fremgangsmåte 1.

En løsning av 4-kloranilin (25,5 g, 200 mmol), brombenzen (31,4 g, 200 mmol) og diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II) diklormetanaddukt (4,9 g, 6,0 mmol) i vannfri toluen (500 ml) inneholdende natrium *tert*-butoksid (38,4 g, 400 mmol) ble refluksert under N₂ i 90 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt inntil den begynte å størkne, og deretter ble vann (400 ml) tilsatt, og det vandige sjiktet ble fjernet. Det organiske sjiktet ble skylt med saltløsning, tørket over MgSO₄ og passert gjennom en silikapugg, med eluering med toluen. Løsemiddelet ble fjernet for å gi et blekt rødgyllent faststoff (35,3 g). LCMS m/z = 204,4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Fremgangsmåte 2.

En løsning av 4-bromklorbenzen (38,3 g, 200 mmol), anilin (18,6 g, 200 mmol) og diklor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II) diklormetanaddukt (4,9 g, 6,0 mmol) i vannfri toluen (500 ml) inneholdende natrium *tert*-butoksid (38,4 g, 400 mmol) ble refluksert under N₂ i 90 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt

inntil den begynte å størkne, og deretter ble vann (400 ml) tilsatt, og det vandige sjiktet ble fjernet. Det organiske sjiktet ble skylt med saltløsning, tørket over MgSO_4 og passert gjennom en silikaplogg, med eluering med toluen. Løsemiddelet ble fjernet for å gi et rødgylt faststoff (37,2 g). LCMS m/z = 204,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,00 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Eksempel 1.106: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Fremgangsmåte 1.

Trinn A: Fremstilling av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbamat.

4-klor-*N*-fenylanilin (15,0 g, 73,6 mmol), trebasisk kaliumfosfat, (fint pulver, 4,69 g, 22,1 mmol), *N,N'*-karbonyldiimidazol (13,14 g, 81 mmol) og acetonitril (75 ml) ble fylt i en 500 ml dobbeltvegget, firehalset sylindrisk reaksjonskolbe utstyrt med en mekanisk omrører og en kondensator. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 65 °C under nitrogen og overvåket ved HPLC. Etter omkring 2,5 h viste HPLC > 98 % omdannelse til mellomproduktet *N*-(4-klorfenyl)-*N*-fenyl-1*H*-imidazol-1-karboksamid. Etter omkring 5,5 h ble en løsning av (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diyl dimetanol (37,2 g, 258 mmol) i acetonitril (150 ml) ved 65 °C tilsatt til reaksjonsblandingen over 20 min. Den resulterende blandingen ble oppvarmet ved 65 °C over natten. HPLC viste omkring 98 % omdannelse til det nødvendige produktet. Blandingen ble filtrert, og kaken ble skylt med acetonitril (2 × 25 ml). Filtratet ble konsentrert under redusert trykk (40 °C, 32 torr), 124,125 g destillat ble innsamlet. Resten ble fortynnet med vann (50 ml), og denne blandingen ble konsentrert under redusert trykk (40 °C, 32 torr), og 35,184 g destillat ble innsamlet. Resten ble fortynnet med vann (50 ml), og den resulterende blandingen ble tillatt å omrøres over natten for å gi en hvit pasta. Blandingen ble filtrert, og kaken ble skylt med 25 % acetonitril/vann (2 × 75 ml). Faststoffet ble tørket i en vakuumovn for å etterlate et hvitt faststoff (22,271 g); 94,8 % renhet ved HPLC-toppområde. LCMS m/z = 374,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 4 H) 1,23 (dd, J = 6,22,

3,51 Hz, 1 H) 1,47 (dd, $J = 6,32, 2,91$ Hz, 1 H) 1,56 - 1,76 (m, 4 H) 3,20 (t, $J = 5,78$ Hz, 2 H) 3,92 (d, $J = 6,13$ Hz, 2 H) 4,33 (t, $J = 5,31$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 5 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H).

**Trinn B: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
5 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.**

I en 1 l, 3-halset kolbe utstyrt med en øvre omrører ble det plassert ((1*r*,4*r*)-4-
(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat (30 g), TBAB (7,8
g) og toluen (180 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Til denne
10 blandingen ble det tilsatt 50 % NaOH (180 ml), etterfulgt av tilsetning av *tert*-
butyl bromacetat (17,8 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer.
Blandingen ble deretter oppvarmet ved 50–60 °C i 4 h. Blandingen ble deretter
nøytralisert med konsentrert HCl (300 ml). Blandingen ble filtrert, og det
15 resulterende filtratet ble separert i to faser. Det vandige sjiktet ble ekstrahert
med toluen (80 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med, og
løsemiddelet ble fordampet. Resten ble gjort azeotropisk med isopropylalkohol
(150 ml) for å fjerne den resterende toluenen. Isopropylalkohol (150 ml) ble
tilsatt for å oppløse resten, og til denne løsningen ble det tilsatt 12,5 % NaOH-
løsning (17 ml) for å gi en pH på 7–8. Det resulterende presipitatet ble innsamlet
20 ved filtrering, og filterkaken ble oppløst i vann/acetone (280 ml; 1:1) ved 55–
60 °C. Løsningen ble filtrert, og filtratet ble fortynnet med acetone (320 ml) og
omrørt ved romtemperatur over natten. Den resulterende slurrien ble avkjølt til
0–5 °C og deretter filtrert. Filterkaken ble suspendert i acetonitril (400 ml),
omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter filtrert. Filterkaken ble tørket ved
25 60–70 °C under redusert trykk for å etterlate det ønskede produktet (21,1 g); >
99 % renhet ved HPLC-toppområde. LCMS $m/z = 432,3$ $[M-Na+H]^+$.

Fremgangsmåte 2.

**Trinn A: Fremstilling av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-
30 klorfenyl(fenyl)karbammat.**

En 50-liters emaljert reaktor utstyrt med risting fra toppen, dobbeltveggtemperaturkontroll og en nitrogenatmosfære ble fylt med (1*r*,4*r*)-
sykloheksan-1,4-diyldimetanol (3,97 kg) og acetonitril (12,71 kg).
35 Reaktorinnholdet ble omrørt ved 130 o/min og oppvarmet til 63 °C i 1,2 h for å

oppnå oppløsning. Blandingen ble avkjølt til $< 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ og deretter filtrert. Filtratet ble oppbevart i en glassballong. 4-klor-*N*-fenylanilin (1,60 kg), K_3PO_4 (0,50 kg), CDI (1,41 kg) og acetonitril (6,29 kg) ble fylt i en 50-liters emaljert reaktor utstyrt med risting fra toppen, dobbeltveggtemperaturkontroll og en nitrogenatmosfære. Reaktorinnholdet ble omrørt ved 130 o/min og oppvarmet til $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 3 h, hvorefter omdannelse av 4-klor-*N*-fenylanilin til *N*-(4-klorfenyl)-*N*-fenyl-1*H*-imidazol-1-karboksamid ved 98,0 % ved HPLC-toppområde. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til mindre enn $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, og løsning av (1*r*,4*r*)-sykloheksan-1,4-diyldimetanol i acetonitril som var fremstilt tidligere, ble tilsatt til blandingen. Reaktorinnholdet ble omrørt ved 130 o/min og oppvarmet til $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 19 h, hvorefter omdannelse av *N*-(4-klorfenyl)-*N*-fenyl-1*H*-imidazol-1-karboksamid til ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat ble verifisert å være 98,0 % ved HPLC-toppområde. Reaktorinnholdet ble filtrert, og filterkaken ble skylt med acetonitril (2,00 kg). Filtratet ble overført tilbake til reaktoren, og mesteparten av acetonitrilet (18,48 kg) ble deretter fjernet ved $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved vakuumdestillering ved 80 mm Hg. Vann (5,34 kg) ble tilsatt til reaktoren, og 1,55 kg vann/acetonitril-blanding ble deretter fjernet ved vakuumdestillering ved $29\text{ }^{\circ}\text{C}$ og 70 mm Hg. Vann (5,34 kg) ble tilsatt til reaktoren og produktet presipitert under tilsetningen. Den resulterende blandingen ble omrørt ved $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 13 h. Det presipiterte produktet ble filtrert og vasket med vandig acetonitril i to porsjoner (1,59 kg acetonitril oppløst i 6,00 kg vann). Produktet ble tørket under redusert trykk ved $\leq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (inntil tap ved tørking var ≤ 2 vekt-%) for å gi tittelforbindelsen som et offwhite faststoff (2,29 kg, 78 % utbytte; 97 % renhet ved HPLC-toppområde.)

Trinn B: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat (1,70 kg), tetrabutylammoniakkbromid (0,44 kg) og toluen (7,36 kg) ble fylt i en 50-liters emaljert reaktor utstyrt med risting fra toppen, dobbeltveggtemperaturkontroll og en nitrogenatmosfære. Blandingen ble omrørt i 1 h ved $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Til den resulterende løsningen ble det tilsatt 50 vekt-% vandig natriumhydroksid (15,34 kg), og dobbeltveggtemperaturen ble satt til $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deretter ble *tert*-butyl bromacetat (1,33 kg) tilsatt tilstrekkelig sent til å opprettholde den omrørte reaksjonsblandingen ved $5\text{--}15\text{ }^{\circ}\text{C}$ med reaktordobbeltveggavkjøling. Blandingen ble omrørt ved $5\text{--}15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 8,1 h.

Omdannelse av ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbamat til *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat var > 90,0 % ved HPLC-toppområde. Reaktorinnholdet ble oppvarmet ved 50–60 °C i 7,2 h.

5 Omdannelse av *tert*-butyl (((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat til 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddisyre var > 90,0 % ved HPLC-toppområde. Reaktorinnholdet ble deretter avkjølt til 15 °C, og konsentrert saltsyre (18,87 kg) ble tilsatt til blandingen i en rate som

10 var tilstrekkelig sakte til å opprettholde en innvendig temperatur < 50 °C. Blandingen ble filtrert for å fjerne det faste natriumkloridet fra reaktoren. Filtratet ble separert i to faser, og den organiske fasen ble fjernet. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med toluen (4,55 kg). De organiske fasene ble kombinert, og blandingen ble destillert ved 30 °C og 40 mm Hg for å fjerne mesteparten av

15 toluenet. Deretter ble IPA (6,75 kg) fylt i reaktoren, og den resulterende løsningen ble destillert ved 28 °C og 40 mm Hg for å fjerne løsemiddel (5,05 kg). IPA (6,68 kg) fylt i reaktoren en andre gang, og den resulterende blandingen ble vakuumdestillert ved 37 °C og 40 mm Hg for å fjerne løsemiddel (4,98 kg). Deretter ble IPA (6,77 kg) fylt i reaktoren for tredje gang, og

20 reaktorinnholdet ble oppvarmet til 40 °C. Natriumhydroksid (12,5 %, 0,87 kg) ble tilsatt til reaktoren. Den resulterende blandingen hadde en pH på 7. Blandingen ble ristet ved 155 o/min i 2 h ved 40 °C. Produktet ble presipitert, og faststoffet ble filtrert. Filterkaken ble vasket med IPA (3,01 kg). Filterkaken ble overført til en reaktor ved anvendelse av aceton (6,27 kg) og vann (7,95 kg), og

25 blandingen ble oppvarmet ved 59 °C i 3 h. Den resulterende blandingen ble filtrert gjennom et sintret glassfilter, og filtratet ble overført til en reaktor. Aceton (15,82 kg) ble tilsatt og blandingen omrørt i 66 h ved 20 °C. Reaktorinnholdet ble omrørt ytterligere ved 0 °C i 2 timer, filtrert, og filterkaken ble vasket med aceton (3,2 kg). Filterkaken ble deretter overført tilbake til

30 reaktoren ved hjelp av acetonitril (17,79 kg). Reaktorinnholdet ble opprørt ved 100 o/min og 20 °C i 18,5 h. Slurryen ble filtrert, og kaken ble vasket med to porsjoner av acetonitril (10,26 kg totalt). Faststoffet ble tørket ved 65 °C til 70 °C under redusert trykk i 27 h og deretter silt gjennom en 1,18 mm duksil. Produktet ble tørket ytterligere under redusert trykk ved ≤ 70 °C til et

35 acetonitrilnivå på ≤ 2000 ppm for å etterlate tittelforbindelsen som et hvitt til offwhite faststoff (0,65 kg, 32 % utbytte; 98,8 % renhet ved HPLC-toppområde.)

Eksempel 1.107: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat.

5 Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)methyl)sykloheksyl)metoksy)acetat ble blandet til slurry i vann i 3 dager ved 40 °C og deretter filtrert for å gi tittelforbindelsen som et faststoff. Tittelforbindelsens TGA-termogram (figur 12) viser et vekttap på omkring 13 %, som angir at forbindelsen er et hydrat. Hydratets PXRD-mønster vises i figur 13.

Eksempel 1.108: Fremstilling av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat.

15 Rånatrียม 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (0,422 g) ble suspendert i vann (10 volum) og oppvarmet til 85 °C (bad). Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatet ble ikke oppløst. Etanol (8,5 volum) ble tilsatt og en løsning dannet. Løsningen ble varmfiltrert, solvatet krystallisert, og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h og filtrert. Faststoffene ble tørket i vakuumovn ved 45 °C over natten. Tittelforbindelsens TGA-termogram (figur 14) viser et vekttap på omkring 4,3 %, som angir at forbindelsen er et monohydrat. PXRD-mønsteret vises i figur 15.

Eksempel 1.109: Fremstilling av magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat.

30 Mg(OAc)₂ (vandig løsning, 2,13 M) ble tilsatt til en løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre i IPA (64,456 mg/ml) ved romtemperatur for å oppnå et 1:2-forhold mellom magnesium og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre. Ingen presipitering forekom, så løsningen ble tillatt å fordampe til tørrhet for å produsere et krystallinsk faststoff. Tittelforbindelsens TGA-termogram (figur 16)

viser et vekttap på omkring 18,9 %, som angir at forbindelsen er et solvat. Solvatets PXRD-mønster vises i figur 17.

Eksempel 1.110: Fremstilling av kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat.

Kaliumkarbonat (vandig løsning, 2,19 M) ble tilsatt til en løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre i IPA (64,456 mg/ml) ved romtemperatur for å oppnå et 1:1-forhold mellom kalium og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre. Et presipitat ble dannet etter ~15 min, og faststoffet ble isolert ved filtrering. Tittelforbindelsens TGA-termogram (figur 18) viser vekttap på omkring 2,0 % under omkring 93 °C og omkring ytterligere 3,8 % under omkring 177 °C, som angir at forbindelsen er et solvat. Solvatets PXRD-mønster vises i figur 19.

Eksempel 1.111: Fremstilling av kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat.

Ca(OAc)₂ (vandig løsning, 2,13 M) ble tilsatt til en løsning av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre i IPA (64,456 mg/ml) ved romtemperatur for å oppnå et 1:2-forhold mellom kalsium og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre. Et hvitt presipitat ble dannet umiddelbart. Faststoffet ble isolert ved filtrering. Tittelforbindelsens TGA-termogram (figur 20) viser et vekttap på omkring 8,2%, som angir at forbindelsen er et solvat. Solvatets PXRD-mønster vises i figur 21.

Eksempel 1.112: Fremstilling av 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre (forbindelse 99).

Fremgangsmåte 1.

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)

metoksy)eddiksyre (0,30 g, 0,695 mmol) ble oppløst i SOCl₂ (5,0 ml, 68,5 mmol) (bobling ble observert). Reaksjonen ble oppvarmet til reflux og omrørt i

2 h, og deretter konsentrert og tørket over natten under redusert trykk. Det

5 resulterende ((1*r*,4*r*)-4-((2-klor-2-oksoetoksy)metyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbametat ble oppløst i THF (2 ml) med forsiktig oppvarming. Til

dette ble det tilsatt en løsning av 2-aminoetansulfonsyre (0,113 g, 0,903 mmol) og natriumhydroksid (0,038 g, 0,938 mmol) i vann (0,6 ml). Reaksjonen ble

omrørt kraftig ved romtemperatur i 1 h. Løsningsmiddelet ble fjernet under

10 redusert trykk, og resten ble oppløst i DMSO (3 ml) og filtrert. Filtratet ble rensed ved HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (70,1 mg, 18,35 %). Nøyaktig masse beregnet for C₂₅H₃₁ClN₂O₇S: 538,2; funnet: LCMS

m/z = 539,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78-0,97 (m, 4H) 1,37-1,52 (m, 2H) 1,52-1,62 (m, *J* = 7,83 Hz, 2H) 1,67-1,77 (m, 2H) 2,54 (t, *J* =

15 6,44 Hz, 2H) 3,21 (d, *J* = 6,32 Hz, 2H) 3,37 (q, *J* = 5,81 Hz, 2H) 3,76 (s, 2H) 3,90 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,34 (m, 5H) 7,35-7,48 (m, 4H) 7,91 (bs, 1H).

Fremgangsmåte 2.

Til en løsning av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (50 mg, 0,11

20 mmol) i DMF (5 ml) og H₂O (2,5 ml) ble det tilsatt 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-olhydrat (16,87 mg, 0,11 mmol), etterfulgt av 2-aminoetansulfonsyre (13,79 mg, 0,11 mmol) ved omgivelsestemperatur. Reaksjonen ble varmet opp til

120 °C i 10 h. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonen helt i vann,

25 ekstrahert med etylacetat og deretter tørket med MgSO₄. Det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk, og den resulterende resten ble rensed ved HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (12 mg). Nøyaktig masse

beregnet for C₂₅H₃₁ClN₂O₇S: 538,2; funnet: LCMS *m/z* = 539,3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73-1,85 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,50-1,52

30 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,27-7,49 (m, 4H), 7,85 (br, 1H).

Eksempel 1.113: Fremstilling av 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)

metoksy)acetamido)eddiksyre (forbindelse 100).

35

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)

metoksy)eddiksyre (0,30 g, 0,695 mmol) ble oppløst i SOCl₂ (5,0 ml, 68,5 mmol) (bobling ble observert). Reaksjonen ble oppvarmet til reflux og omrørt i

2 h, og deretter konsentrert og tørket over natten under redusert trykk. Det

5 resulterende ((1*r*,4*r*)-4-((2-klor-2-oksoetoksy)metyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbametat ble oppløst i THF (2 ml) med forsiktig oppvarming. Til

den resulterende løsningen ble det tilsatt en løsning av glysin (0,052 g, 0,688 mmol) og natriumhydroksid (0,030 g, 0,757 mmol) i vann (0,6 ml). Reaksjonen

ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 1 h. Løsningsmiddelet ble fjernet under

10 redusert trykk, og resten ble oppløst i DMSO (3 ml) og filtrert. Filtratet ble rensed ved HPLC for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (20,0 mg, 5,88 %).

Nøyaktig masse beregnet for C₂₅H₂₉ClN₂O₆: 488,2; funnet: LCMS *m/z* = 489,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,97 (m, 4H) 1,40-

1,53 (m, 2H) 1,55-1,63 (m, 2H) 1,69-1,80 (m, 2H) 3,25 (d, *J* = 6,57 Hz, 2H)

15 3,78 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 3,84 (s, 2H) 3,90 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H) 7,22-7,33 (m, 5H) 7,34-7,46 (m, 4H) 7,80 (bs, *J* = 5,81, 5,81 Hz, 1H).

Eksempel 1.114: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(4-hydroksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 98).

20

Trinn A: Fremstilling av *tert*-butyl(4-jodfenoksy)dimetylsilan.

4-jodfenol (1,0 g, 4,55 mmol) ble oppløst i diklormetan (5 ml).

*tert*butyldimetylsilylchlorid (0,685 g, 4,55 mmol) og imidazol (0,309 g, 4,55

25 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom vann (30 ml) og diklormetan (30 ml).

Det organiske sjiktet ble fjernet, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med

diklormetan (30 ml). De organiske sjiktene ble kombinert, tørket og konsentrert,

og resten ble rensed ved kromatografi (0–10 % EtOAc/heksaner) for å gi

30 tittelforbindelsen som en lysegul olje (1,45 g, 94 %).

Trinn B: Fremstilling av *tert*-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-klorfenylkarbamoyloksy)sykloheksyl)metoksy)acetat.

***tert*-butyl** 2-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (2,4 g,

35 9,29 mmol) og 4-klorfenylisocyanat (1,712 g, 11,15 mmol) ble oppløst i

diklormetan (20 ml). Deretter ble pyridin (1,503 ml, 18,58 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble oppvarmet til reflux og omrørt over natten. Løsemidlene ble fjernet under redusert trykk, og resten ble renset ved kolonnekromatografi (0–10 % EtOAc/heksaner) for å gi tittelforbindelsen som et lysegul faststoff (1,45 g, 36,4 %).

Trinn C: Fremstilling av 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(4-hydroksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl) metoksy)eddiksyre.

tert-butyl 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (100 mg, 0,243 mmol), *tert*-butyl(4-jodfenoksy)dimetylsilan (81 mg, 0,243 mmol), kaliumfosfat (103 mg, 0,486 mmol), kobber(I) jodid (23,12 mg, 0,121 mmol) og trans-1,2-diaminosykloheksan (29,2 µl, 0,243 mmol) i dioksan (1,6 ml) ble oppvarmet ved 150 °C i 5 h under mikrobølgebestråling. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en plugg av MgSO₄, løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og resten ble renset ved kolonnekromatografi (0–10 % EtOAc/heksaner). Det rensede materialet ble oppløst i HCl (4 M i dioksan; 0,5 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk, og tittelforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC (30–85 % MeOH/H₂O, 30 min).

Eksempel 1.115: 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 22).

I en 1 l, 3-halset kolbe utstyrt med en øvre omrører ble det tilsatt ((1*r*,4*r*)-4-(hydroksymetyl)sykloheksyl)metyl 4-klorfenyl(fenyl)karbammat (30 g), TBAB (7,8 g) og toluen (150 ml). Til den resulterende løsningen ble det tilsatt *tert*-butyl bromacetat (17,8 ml). Blandingen ble avkjølt til 5–10 °C før sakte tilsetning av 50 % natriumhydroksid (180 ml). Blandingen ble omrørt ved 3–10 °C i 7 h, tillatt å stå ved 18–24 °C natten over og deretter oppvarmet ved 45–50 °C i 4 h. Blandingen ble deretter surgjort med kons. HCl (~260 ml) til pH 2. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble overført til en separasjonstrakt. Fasene ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert én gang til med toluen (30 ml). Det kombinerte toluensjiktet ble fordampet til en olje. Til oljen ble det tilsatt 25 % vandig aceton (90 ml) og 12,5 % natriumhydroksidløsning (14 ml). Det resulterende faststoffet ble filtrert, og filterkaken ble rekrystallisert fra vann (60 ml) og aceton (300 ml).

Det rekrystalliserte materialet ble suspendert i vann (100 ml), og 2 N HCl (30 ml) ble tilsatt til pH 3. Blandingen ble tillatt å omrøres over natten. Suspensjonen ble filtrert, og filterkaken ble resuspendert i vann (150 ml). Blandingen ble omrørt og filtrert, og filterkaken ble tørket ved 65 °C i en

5 vakuumbunn for å gi tittelforbindelsen som et hvitt faststoff (19,33 g, HPLC-renhet: 97,4 vekt-%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82-0,99 (m, 4H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,52-1,80 (m, 4H), 3,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 3,97 (s, 1H), 7,25-7,38 (m, 5H), 7,39-7,50 (m, 4H), 12,51 (bs, 1H).

Eksempel 2: Homogen tidsavhengig fluorescens (HTRF®)-assay for direkte cAMP-måling

10

Forbindelser ble screenet for agonister av den humane prostacyclin (PGI₂)-reseptoren ved anvendelse av HTRF®-assayet for direkte cAMP-måling (Gabriel et al., ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003) og

15 rekombinante CHO-K1-celler stabilt transfektert med human prostacyclinreseptor. CHO-K1-celler ble oppnådd fra ATCC® (Manassas, VA; katalognr. CCL-61). En agonist av prostacyclinreseptoren ble detektert i HTRF®-assay for direkte cAMP-måling som en forbindelse som økte cAMP-konsentrasjon. HTRF®-assay ble også anvendt for å bestemme EC₅₀-verdier for

20 prostacyclinreseptoragonister.

Assayets prinsipp: HTRF®-assaysettet ble kjøpt fra Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; katalognr. 62AM4PEC). HTRF®-assayet støttet av dette settet en et kompetitivt immunassay mellom endogen cAMP produsert av CHO-K1-cellene og

25 tracer-cAMP merket med fargestoffet d2. Tracerbindingen visualiseres av et monoklonalt anti-cAMP-antistoff merket med Cryptate. Det spesifikke signalet (dvs. fluorescensresonansenergioverføring, FRET) er omvendt proporsjonalt med konsentrasjonen av umerket cAMP i standarden eller prøven.

Standardkurve: Fluorescensforholdet (665 nm/620 nm) for standardene (0,17 til 712 nM cAMP) inkludert i assayet ble beregnet og anvendt for å generere en cAMP-standardkurve ifølge settprodusentens bruksanvisning. Prøvenes (testforbindelse eller forbindelsesbuffer) fluorescensforhold ble beregnet og anvendt for å utlede respektive cAMP-konsentrasjoner ved henvisning til cAMP-

35 standardkurven.

Assayets oppsett: HTRF®-assayet ble utført ved anvendelse av en totrinnsprotokoll i det vesentlige ifølge settprodusentens bruksanvisning, i 20 µl totalt volum per brønn i 384-brønners plateformat (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; katalognr. 6008280). Til hver av forsøksbrønnene ble det overført 3000 rekombinante CHO-K1-celler i 5 µl assaybuffer (fosfatbufret saltløsning inneholdende kalsiumklorid og magnesiumklorid (Invitrogen, Carlsbad, CA; katalognr. 14040) supplert med IBMX (100 µM) og rolipram (10 µM) (fosfodiesteraseinhibitorer; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; henholdsvis katalognr. I5879 og katalognr. R6520) og 0,1 % bovint serumalbumin (BSA) fraksjon V (Sigma-Aldrich; katalognr. A3059)), etterfulgt av testforbindelse i 5 µl assaybuffer eller 5 µl assaybuffer. Platen ble deretter inkubert ved romtemperatur i 1 h. Til hver brønn ble det deretter tilsatt 5 µl cAMP-d2-konjugat i lysisbuffer og 5 µl Cryptate-konjugater i lysisbuffer ifølge settprodusentens bruksanvisning. Platen ble deretter inkubert ytterligere ved romtemperatur i 1 h, hvorefter assayplaten ble lest.

Assayavlesning: HTRF®-avlesningen ble oppnådd ved anvendelse av en PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) eller EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA) mikroplateleser.

Visse forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsene og deres tilsvarende aktivitetsverdier vises i TABELL B.

TABELL B

Forbindelse nr.	human PGI2-reseptor EC ₅₀ (nM) (HTRF®)
6	61,09
35	56,89
55	5,14
71	19,10

Visse andre forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde aktivitetsverdier som spente fra omkring 2,7 nM til omkring 2,65 µM i dette assayet.

Eksempel 3: Inhiberingstest av human blodplateaggregering

Blod innsamlet fra friske forsøkspersoner i vandig trinatriumsitratløsning ble sentrifugert ved 150 g i 15 min, og det øvre sjiktet ble gjenvunnet for å oppnå blodplaterik plasma (PRP). Restblodet ble sentrifugert ved 3000 g i 10 min, og supernatanten ble innsamlet som blodplatefattig plasma (PPP). Blodplatekonsentrasjon i PRP-et ble bestemt ved anvendelse av Z-serie Beckman Coulter partikkelteller (Beclanan, Fullerton, CA) og justert til 250 000 blodplater/ μ l ved anvendelse av PPP. 480 μ l PRP ble preinkubert ved 37 °C og omrørt ved 1200 o/min med 10 μ l vandig testforbindelsesløsning i 1 min før induksjon av aggregering ved tilsetningen av 10 μ l vandig adenosindifosfat (ADP)-løsning for å justere den endelige ADP-konsentrasjonen i PRP-et til 1×10^{-5} M. Den maksimale amplituden for aggregeringsrespons innen 3 min ble bestemt og målt tre ganger ved anvendelse av Chronolog modell 490 aggregometer (Chrono-log Corp., Havertown, PA). Prosent inhibering av aggregering ble beregnet fra den maksimale reduksjonen i kontroll (tilsetning av vann i stedet for testforbindelsesløsning)-prøvens optiske densitet og for prøvene inneholdende testforbindelse. Testforbindelsen ble tilsatt for å justere den endelige konsentrasjonen til området 10^{-9} til 10^{-4} M, og IC_{50} -verdier ble bestemt ved inhiberingsprosentandel av aggregering ved hver konsentrasjon. Resultatene vises i tabell C.

TABELL C

Forbindelse nr.	human PRP IC_{50} (nM)
2	73
30	210
50	12,6
88	70

Visse andre forbindelser ifølge oppfinnelsen hadde aktivitetsverdier som spente fra omkring 10,5 nM til omkring 1,59 μ M i dette assayet.

Det åpenbart at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen inhiberer blodplateaggregering i humant PRP markant.

Eksempel 4: Rottemodell av pulmonal arteriell hypertensjon

Dyr: Wistar-hannrotter (100–150 g ved studiens start) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) ble huset to per bur og holdt i et fuktighets (40–60 %) og temperatur (68–72 °F)-kontrollert anlegg ved en syklus på 12 h:12 h lyst/mørkt (lys på 6.30) med fri tilgang til mat (Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604) og vann. Rottene ble tillatt én ukes tilvenning til dyreanlegget før testing.

Rottemonokrotalinmodell: Rottemonokrotalin (MCT)-modellen er en standard og allment akseptert modell av pulmonal arteriell hypertensjon. MCT induserer akutt pulmonal endotel skade assosiert med pulmonal vaskulær inflammasjon. Deretter prolifererer glatte pulmonale arteriemuskelceller, som okkluderer små pulmonale kar og fører til alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon inkludert høyresidig ventrikulær hypertrofi. (Se *f.eks.* Schermuly et al., *Circ. Res.*, 2004, 94:1101-1108.)

Rotter ble tilfeldig gitt en enkelt subkutan injeksjon av enten 60 mg/kg MCT (Sigma, St. Louis, MO) eller 0,9 % saltløsning (sham) og tilordnet for å motta oral administrering av 20 % hydroksypropyl beta-syklodekstrin (vehikkel) eller testforbindelse (30 mg/kg; figur 7 og 8). 10–1 rotter ble anvendt per behandlingsgruppe. 24 h etter MCT-administrering ble testforbindelse eller vehikkel administrert ved oral tvangsfôring to ganger daglig i 21 sammenhengende dager. Hjertekammervekt ble målt på dag 22. Rotter ble bedøvd med intraperitoneal pentobarbital (50 mg/kg), brysthulen ble åpnet, og hjertet ble skåret ut. Den høyre ventrikkelen ble dissekert fri fra septum, og venstre ventrikkel og begge deler ble veid. Forholdet mellom høyre ventrikkel (RV)-vekt og venstre ventrikkel pluss septum (LV + S)-vekt (dette forholdet er angitt som "RV/(LV + S)" i figur 7 og 8) ble beregnet som en indeks av den hypertrofiske responsen på den induserte pulmonale arterielle hypertensjonen, og som sådan en indeks på en testforbindelses terapeutiske effekt for pulmonal arteriell hypertensjon.

Det er åpenbart ut ifra inspeksjon av figur 7 og 8 at oral administrering av forbindelse 23 og 22 inhiberte den hypertrofiske responsen på den induserte pulmonale arterielle hypertensjonen, og var som sådan bevis på terapeutisk effekt for pulmonal arteriell hypertensjon.

Eksempel 5: Pulverrøntgendiffraksjon.

Pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)-data ble innsamlet på et X'Pert PRO MPD-pulverdiffraktometer (PANalytical, Inc.) med en Cu-kilde satt til 45 kV og 40 mA, et Ni-filter for å fjerne Cu K β -bestråling og en X'Celerator-detektor. Instrumentet ble kalibrert av forhandleren ved anvendelse av en silisiumpulverstandard NIST nr. 640c. Kalibreringen ble funnet å være korrekt da den ble testet med NIST nr. 675 lavvinklet diffraksjonsstandard. Prøver ble fremstilt for PXRD-skanning ved plassering av flere milligram forbindelse i aktuell tilstand på en prøveholder og glatting så flatt som mulig ved trykking av vektpapir på prøven med en flat gjenstand. Prøvene ble analysert ved anvendelse av et prøvespinningsstadium. Skanninger dekket området 5 til 40 °2 θ . En kontinuerlig skanningsmodus ble anvendt med en trinnstørrelse på 0,0170 °2 θ . Diffraksjonsdata ble betraktet og analysert med X'Pert Data Viewer-programvaren, versjon 1.0a og X'Pert HighScore-programvaren, versjon 1.0b. PXRD-mønsteret for den krystallinske formen av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat vises i figur 9. PXRD-mønsteret for et natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat vises i figur 13. PXRD-mønsteret for et natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat vises i figur 15. PXRD-mønsteret for et magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 17. PXRD-mønsteret for et kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 19. PXRD-mønsteret for et kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 21.

Eksempel 6: Differensialskanningskalorimetri.

Differensialskanningskalorimetri (DSC) ble utført på et DSC Q1000 eller Q2000 fra TA Instruments, Inc. ved 10 °C/min. Instrumentet ble kalibrert ved denne skanningsraten av forhandleren for temperatur og energi ved anvendelse av smeltepunktet og smelteentalpien for en indiumstandard. Prøver ble fremstilt ved å tjærebre et prøvedigellokk sammen med en prøvedigelbunn på en Mettler Toledo MX5-vektskål. Prøven ble plassert i bunnen av den tjærebredde

prøvedigelen. Prøvedigellokket passet tett inn i prøvedigelbunnen. Prøven og digelen ble veid på nytt for å få prøvevekten. Termiske hendelser (for eksempel starttemperatur, smelteentalpi) beregnes ved anvendelse av Universal Analysis 2000-programvaren, versjon 4.1D, build 4.1.0.16. DSC-termogrammet for den krystallinske formen av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat vises i figur 11 overlagt med TGA-springen.

Eksempel 7: Termogravimetrisk analyse.

Termogravimetrisk analyse (TGA) ble utført på TGA Q500 eller Q5000 fra TA Instruments, Inc. Instrumentet kalibreres av forhandleren ved 10 °C/min for temperatur ved anvendelse av en ferromagnetisk standards curiepunkt. Vektskålen kalibreres med en standardvekt. Prøve plasseres i en åpen prøvedigel som tidligere er tjærebredd på TGA-vektskålen. Termiske hendelser, slik som vekttnap, beregnes ved anvendelse av Universal Analysis 2000-programvaren, versjon 4.1D, build 4.1.0.16. TGA-termogrammet for den krystallinske formen av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat vises i figur 11 overlagt med DSC-springen. TGA-termogrammet for et natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat vises i figur 12. TGA-termogrammet for et natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetathydrat vises i figur 14. TGA-termogrammet for et magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 16. TGA-termogrammet for et kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 18. TGA-termogrammet for et kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetatsolvat vises i figur 20.

Eksempel 8: Dynamisk dampсорpsjon (DVS).

Hygroskopisitet ble målt ved anvendelse av et dynamisk dampсорpsjonanalyseapparat, VTI Corporation, SGA-100. Prøven ble plassert i

aktuell tilstand i en tjærebredd prøveholder på VTI-vektskålen. Et tørkettrinn ble kjørt ved 40 °C og ~1 % RH i 60 til 120 min. De isoterme betingelsene er 25 °C med trinn på 20 % RH fra 10 % RH opp til 90 % RH og tilbake til 10 % RH. Vekten ble sjekket hvert 2. min. Prosent vektendring <0,01 % på 20 min eller 2 h, det som inntreffer først, er nødvendig før fortsettelse til neste trinn. DVS-profilen for den krystallinske formen av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat vises i figur 10.

Eksempel 9: Sammenligning mellom artene av hepatocytmetabolisme av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat.

Alle kryopreserverte hepatocytter ble tint og fortynnet til en ønsket celledensitet (1 × 10⁶ celler/ml) ifølge leverandørens (Xenotech) bruksanvisning ved anvendelse av hepatocytisoleringssett. Cellelevedyktighet ble bestemt ved eksklusjon med trypanblått ved anvendelse av et hemacytometer. En typisk inkubasjonsblanding inneholdt humane, cynomolgus-ape-, beaglehund- eller Sprague-Dawley-rottehepatocytter (200 000 celler/199 µl) i utpekte brønner av en 48-brønners plate inneholdende inkubasjonsmedium (fenolrødfritt Waymouths medium). Inkubasjonsblandingsplaten ble inkubert ved 37 °C, 5 % CO₂, i 5 min før reaksjonen ble startet med 1 µl natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (forbindelse 22 natriumsalt)(100 µm endelig konsentrasjon). Én inkubasjonsplate ble fremstilt for hvert tidspunkt (dvs. 0, 60, 120 og 240 min), der prøver ble fremstilt i duplikat. Inkubasjoner ble gjennomført ved 37 °C, 5 % CO₂ og 100 % relativ fuktighet i en inkubator. Ved hvert tidspunkt ble én inkubasjonsplate fjernet fra inkubatoren, og reaksjon ble bestemt ved tilsetting av 400 µl acetonitril inneholdende en intern standard. For tidspunktet 0 min ble reaksjonene holdt på is før tilsetting av forbindelse 22 natriumsalt. Etter 5 min på is ble reaksjonsblandingen stanset ved tilsetting av 400 µl acetonitril inneholdende en intern standard. Supernatanter ble overført til merkede strip-rør med hetter, som ble blandet på vortekser i 3 min og deretter sonikert i ytterligere 3 min. Prøvene ble sentrifugert i 10 min ved 4000 o/min, og supernatantene ble anvendt for metabolittidentifisering.

To viktige metabolitter av natrium forbindelse 22 natriumsalt ble identifisert i hepatocytter. Taurinkonjugatet (forbindelse 99) ble detektert hos menneske, ape, hund og rotte. Glysinkonjugatet (forbindelse 100) ble kun detektert hos menneske og ape.

5

MS/MS-fragmentering ble anvendt for å identifisere metabolittene. Identiteten til taurinkonjugatet av forbindelse 22 ble bekreftet ved den karakteristiske m/z = 202-toppen, tilsvarende (4-klorfenyl)(fenyl)aminogruppen, og m/z = 290-toppen, tilsvarende (4-((2-okso-2-(2-sulfonatetyl amino)etoksy)metyl)sykloheksyl)metylgruppen. Se figur 22. Identiteten til glysinkonjugatet av forbindelse 22 ble bekreftet ved den karakteristiske m/z = 487, samsvarende med en tilsetning av glysindel. Fragmenteringsmønsteret viste dessuten den karakteristiske m/z = 202-toppen, som anga at (4-klorfenyl)(fenyl)aminogruppedelen var intakt. Se figur 23.

10

15

Eksempel 10: In vivo-metabolisme av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat hos rotter.

20

Tre gallegangkanylerte Sprague-Dawley-hannrotter ble dosert intravenøst (IV) ved 2,00 mg/kg. I tillegg til plasmaprøver ble galle og urin innsamlet fra 0 til 48 timer etter dosering.

25

2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre (taurinkonjugatet av forbindelse 22) (forbindelse 99) er en viktig metabolitt av natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat hos rotter. Taurinkonjugatet av forbindelse 22 ble observert i galle, men ikke i urin.

30

Eksempel 11: Farmakokinetikk hos rotter etter en oral administrering 2-(((2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre (forbindelse 99).

35

Sprague-Dawley-hannrotter (N = 3) ble gitt en 1,25 mg/kg oral (PO) administrering av 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre (taurinkonjugatet av forbindelse 22) (forbindelse 99) formulert i 20 % hydroksypropylsyklodekstrin (HPCD) og dosert ved 1,00 ml/kg. Blodprøver ble oppnådd fra 0,100 til 21,0 h etter dosering for målinger av plasmalegemiddelkonsentrasjoner. Plasmanivåer for taurinkonjugatet av forbindelse 22 og 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 22) ble anvendt ved anvendelse av en selektiv LC/MS/MS-fremgangsmåte. Farmakokinetiske parametere ble estimert ved anvendelse av ikke-kompartmental farmakokinetisk analyse.

Taurinkonjugatet av forbindelse 22 viste minimal eksponering og ble omdannet til forbindelse 22 etter en 1,25 mg/kg oral dose hos rotter. Halveringstidene i terminalfasen ($T_{1/2}$) for forbindelse 22 og taurinkonjugatet av forbindelse 22 var henholdsvis 3,51 og 3,24 h. $C_{\max}$ for forbindelse 22 og taurinkonjugatet av forbindelse 22 var henholdsvis 0,214 µg/ml ved 2,67 h og 0,00193 µg/ml ved 3,33 h. AUC_{last} -verdiene for forbindelse 22 og taurinkonjugatet av forbindelse 22 var henholdsvis 0,935 og 0,0119 h·µg/ml. Se figur 24.

Tiden til $T_{\max}$ (3 h) for taurinkonjugatet av forbindelse 22 ble forlenget sammenlignet med $T_{\max}$ (1,5 h) etter en 10 mg/kg oral dose av forbindelse 22. Se figur 25

Det er åpenbart ut ifra disse dataene at taurinkonjugatet av forbindelse 22 kan fungere som et prolegemiddel for forbindelse 22.

Eksempel 12: Eksipientløselighets- og kompatibilitetsstudie av 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 22) og natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (forbindelse 22 natriumsalt).

- Løseligheten til 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
 (forbindelse 22) og natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat (forbindelse
 5 22 natriumsalt) i ulike eksipienter, ble målt. Resultatene av løselighetsstudien
 fremlegges i følgende tabell.

Løsemiddel	Løselighet (mg/ml)	
	Natriumsalt ifølge forbindelse 22	Forbindelse 22
Maisolje	<0,10	0,93
Saflorolje	<0,10	0,82
Labrasol	12,98	54,1
Cremophor RH 40	7,82	44,8
Imwitor 742	16,20	37,4
TPGS 1000	2,55	35,0
Gelucire 44/14	1,61	43,4
PEG400	4,85	44,6
Lauroglycol 90	0,26	46,6
PEG6000	<10	> 20
Gelucire 50/13	<10	> 20

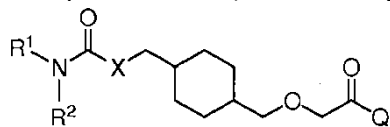
- 10 Som det fremgår av den foregående tabellen ble forbindelse **22** observert å
 være generelt mer løselig enn forbindelse **22**-natriumsalt i de testede
 eksipientene.

- 15 Forbindelse **22** ble testet for stabilitet hos tre av eksipientene. Løsninger av
 forbindelse **22** i Cremophor RH 40, Imwitor 742 og TPGS 1000 viste ingen
 observerbar nedbryting eller **API**-assaytap etter fire uker i en glassflaske ved
 50 °C.

- 20 Delvis basert på de foregående løselighets- og stabilitetsdataene er det åpenbart
 at forbindelse **22** er egnet for formulering i flytende medium.

Patentkrav

1. Forbindelse valgt fra forbindelser med formel **(XIIIa)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

**(XIIIa)**

5 hvori:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen;

10 X er O eller NR^3 ;

R^3 er valgt fra H og C_1 - C_6 alkyl; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksyatopropylamo, karboksymetylamo, 15 1-karboksy-2-(1H-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksy-pentylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamo, 1-karboksy-2-(1H-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamo.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, 25 fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, metyl, fenyl, pyrazinyl, pyridinyl og tiazolyl; hvori metyl, fenyl, pyrazinyl, pyridinyl og tiazolyl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor.

30

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 og R^2 hver uafhængig er valgt fra: H, difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl; 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksypyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, metyl, fenyl, *n*-propyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvori:

R^1 er valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkyl og halogen.

6. Forbindelse ifølge krav 5, hvori:

R^1 er valgt fra: C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hver eventuelt substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: metoksy, etoksy, metyl, fenyl, trifluormetyl, trifluormetoksy, fluor og klor; og

R^2 er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl og aryl; hvori hver eventuelt er substitueret med én eller flere substituenten valgt fra: metyl og fluor.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvori:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-

fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksypyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og

R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori X er O.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori X er NR^3 .

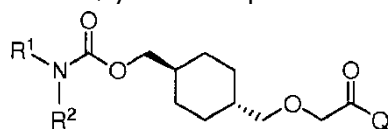
10. Forbindelse ifølge krav 9, hvori R^3 er H.

11. Forbindelse ifølge krav 9, hvori R^3 er C_1 - C_6 alkyl.

12. Forbindelse ifølge krav 9, hvori R^3 er metyl.

13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvori Q er OH.

14. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel (**XIIIk**) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(**XIIIk**)

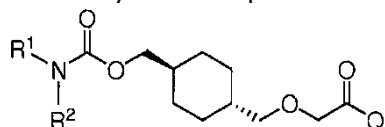
hvori:

R^1 og R^2 hver uavhengig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substituert med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen; og

Q er valgt fra: OH, $-NHCH_2CH_2SO_3H$, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksylatopropylamo, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksy-pentylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyleetylamo, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl,

1-karboksy-2-hydroksyetylamino, 1-karboksy-2-hydroksypropylamino, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamino, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamino and 1-karboksy-2-metylpropylamino.

- 5 **15.** Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel **(XIIIk)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIk)

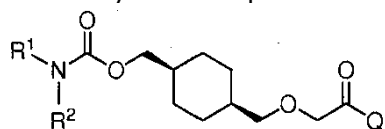
hvor:

- 10 R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

- 20 R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H og karboksymetylamino.

- 16.** Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel **(XIIIIm)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIIIIm)

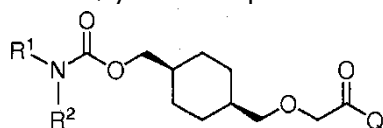
hvor:

25 R^1 og R^2 hver uafhængig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substitueret med én eller to

substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H, 1-karboksyetylamo, 1-karboksy-4-guanidinobutylamo, 3-amino-1-karboksy-3-oksopropylamo, 1,2-dikarboksyetylamo, 1-karboksy-2-merkaptetylamo, 4-amino-1-karboksy-4-oksobutylamo, 3-karboksy-1-karboksyatopropylamo, karboksymetylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-imidazol-4-yl)etylamo, 1-karboksy-2-metylbutylamo, 1-karboksy-3-metylbutylamo, 5-amino-1-karboksypropylamo, 1-karboksy-3-(metyltio)propylamo, 1-karboksy-2-fenyletamo, 2-karboksy-pyrrolidin-1-yl, 1-karboksy-2-hydroksyetylamo, 1-karboksy-2-hydroksypropylamo, 1-karboksy-2-(1*H*-indol-3-yl)etylamo, 1-karboksy-2-(4-hydroksyfenyl)etylamo and 1-karboksy-2-metylpropylamo.

17. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel **(XIII_m)** og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(XIII_m)

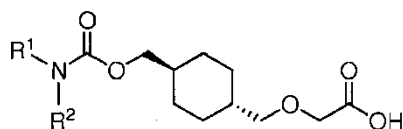
hvor:

R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl;

R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl; og

Q er valgt fra: OH, -NHCH₂CH₂SO₃H og karboksymetylamo.

18. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel (Ik) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

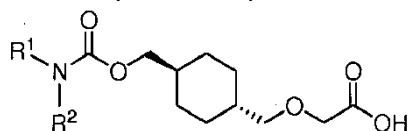


(Ik)

hvor:

R¹ og R² hver uafhængig er valgt fra: H, C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C₁-C₆ alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substitueret med én eller to substituenten valgt fra: C₁-C₆ alkoksy, C₁-C₆ alkyl, aryl, C₁-C₆ haloalkoksy, C₁-C₆ haloalkyl og halogen.

19. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel (Ik) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



(Ik)

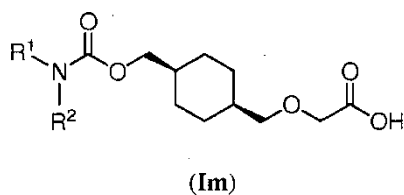
hvor:

R¹ er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylphenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylphenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksy-pyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og

R² er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

20. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel (Im) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

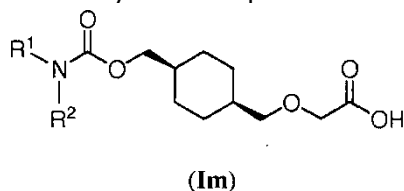
245



hvor:

R^1 og R^2 hver uafhængig er valgt fra: H, C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl; hvori C_1 - C_6 alkyl, aryl og heteroaryl hver eventuelt er substitueret med én eller to substituenten valgt fra: C_1 - C_6 alkoksy, C_1 - C_6 alkyl, aryl, C_1 - C_6 haloalkoksy, C_1 - C_6 haloalkyl og halogen.

21. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra forbindelser med formel (Im) og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:



hvor:

R^1 er valgt fra: difenylmetyl, 2,3-difluorfenyl, 2-fluor-3-metoksyfenyl, 2-fluorfenyl, 2-fluorpyridin-4-yl, 2-metoksyfenyl, 3-(trifluormetoksy)fenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dimetylfenyl, 3-klor-2-fluorfenyl, 3-klor-4-fluorfenyl, 3-klor-5-fluorfenyl, 3-klorfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, 3-fluorfenyl, 3-metoksyfenyl, 3-tolyl, 3-(trifluormetyl)fenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl, 4-klor-3-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-etoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 4-metoksy-2-metylfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-tolyl, 5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl, 5-klorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-2-yl, 5-fluorpyridin-3-yl, 5-metoksypyridin-3-yl, 5-metylpyridin-3-yl, 5-metyltiazol-2-yl, 5-metyltiofen-2-yl, 6-fluorpyridin-3-yl, fenyl, pyrazin-2-yl, pyridin-2-yl og pyridin-3-yl; og

R^2 er valgt fra: H, metyl, *n*-propyl, fenyl, 3-tolyl, 4-tolyl, 3-fluorfenyl og 4-fluorfenyl.

22. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelser og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydrylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 1);

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 2);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 3);
- 5 2-(((1*r*,4*r*)-4-((1-metyl-3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 4);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 5);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 6);
- 2-(((1*s*,4*r*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 7);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 8);
- 15 2-(((1*s*,4*s*)-4-((3,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 9);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 10);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-klorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 11);
- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-*m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 12);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-*p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 13);
- 25 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)
metoksy)eddiksyre (forbindelse 14);
- 2-(((1 *r*,4*r*)-4-((3,3-di *p*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 15);
- 2-(((1 *r*,4*r*)-4-((3,3-di *m*-tolylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
(forbindelse 16);
- 30 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)
eddiksyre (forbindelse 17);

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 18);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-metoksy-2-metylphenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 19);
- 5 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-fenyl-3-(3-(trifluormetyl)fenyl)ureido)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 20);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 21);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 22);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 23);
- 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 24);
- 15 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 25);
- 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 26);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(*m*-
- 20 tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 27);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 28);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 29);
- 25 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 30);
- 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenyl(*m*-
- 30 tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 31);
- 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((2-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 32);

- 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((3-metoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 33);
- 5 2-(((1*s*,4*s*)-4-((fenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 34);
- 2-(((1*s*,4*s*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 35);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 36);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 37);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluor-4-metylfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 38);
- 15 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 39);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 40);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 41);
- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 42);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2,3-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 43);
- 25 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,5-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 44);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klor-2-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 45);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-5-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 46);
- 30 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-klor-5-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 47);

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-3-metylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 48);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 49);
- 5 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metyltiofen-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 50);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2,3-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 51);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(4-klor-3-fluorfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 52);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(2-fluor-3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 53);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3,4-difluorfenyl)-3-fenylureido)metyl) sykloheksyl)metoksy) eddiksyre (forbindelse 54);
- 15 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(4-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 55);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 56);
- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 57);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 58);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 59);
- 25 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 60);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-4-fluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 61);
- 30 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klor-4-metylfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 62);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 63);

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 64);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,4-difluorfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 65);
- 5 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 66);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(3-metoksyfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 67);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-dimetylphenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 68);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(*p*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 69);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(6-fluorpyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 70);
- 15 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 71);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(3-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 72);
- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(3-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 73);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 74);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 75);
- 25 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 76);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(5-metyltiofen-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 77);
- 30 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-klorfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 78);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(pyridin-3-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 79);

- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 80);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(4-(trifluormetoksy)fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 81);
- 5 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(*m*-tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 82);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((bis(4-fluorfenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 83);
- 10 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((6-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 84);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(pyrazin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 85);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhydryl(metyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 86);
- 15 2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-benzhydryl-1,3-difenylureido)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 87);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-etoksyfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 88);
- 20 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((2-fluorpyridin-4-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 89);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metoksypyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 90);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 91);
- 25 2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 92);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metylpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 93);
- 30 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-klorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 94);
- 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 95);

2-(((1*r*,4*r*)-4-((benzhydryl(propyl)karbamoyloksy)metyl)
sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 96); og

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-metyltiazol-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)
metoksy)eddijsyre (forbindelse 97).

5

23. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-(3-metoksyfenyl)-3-fenylureido)metyl) sykloheksyl)metoksy)
eddijsyre (forbindelse 17).

10

24. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)
sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 22).

15

25. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)
sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 23).

20

26. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-((fenyl(*m*-
tolyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 27).

25

27. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klor-3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)
sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 36).

30

28. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk
akseptable salter, solvater og hydrater derav:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3,5-difluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)
sykloheksyl)metoksy)eddijsyre (forbindelse 39).

29. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

5 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 41).

30. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

10 2-(((*r*,4*r*)-4-(((5-klorpyridin-2-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 94).

31. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

15 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((5-fluorpyridin-3-yl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre (forbindelse 95).

32. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

20 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)etansulfonsyre (forbindelse 99).

33. Forbindelse ifølge krav 1 valgt fra følgende forbindelse og farmasøytisk akseptable salter, solvater og hydrater derav:

25 2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetamido)eddiksyre (forbindelse 100).

34. Salt ifølge krav 1 valgt fra følgende salter og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

30 natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-((difenylkarbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat;

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat;

magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat;

5 kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat; og

kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat.

10 **35.** Salt ifølge krav 1 valgt fra følgende salt og farmasøytisk akseptable solvater og hydrater derav:

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat.

15 **36.** Solvat eller hydrat ifølge krav 1 valgt fra følgende solvater og hydrater:

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetathydrat;

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetathydrat;

20 magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolsolvat;

kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolsolvat; og

25 kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetatisopropanolsolvat.

37. Krystallinsk form av en forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl) sykloheksyl)metoksy)acetat.

30

38. Krystallinsk form av en forbindelse ifølge krav 1 valgt fra:

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-
 klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)eddiksyre
 (forbindelse 22).

- 5 **39.** Farmasøytisk sammensetning omfattende: en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36 eller en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38; og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 10 **40.** Fremgangsmåte for fremstilling av en sammensetning omfattende innblanding av: en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36 eller en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38; og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- 15 **41.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen ved terapi.
- 20 **42.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i en fremgangsmåte for modulering av en PGI₂-reseptors aktivitet.
- 25 **43.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i en fremgangsmåte for agonisering av en PGI₂-reseptor.
- 30 **44.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av PAH.
- 35 **45.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i behandlingen av:
 idiopatisk PAH;

familiær PAH;

PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt;

- 5 PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ;

PAH assosiert med portal hypertensjon;

PAH assosiert med HIV-infeksjon;

PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin;

- 10 PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiektasi;

PAH assosiert med splenektomi;

PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering;

PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD); eller

PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH).

15

46. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for anvendelse i behandlingen av en lidelse valgt fra: blodplateaggregering, kransarteriesykdom, hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer, blodproppdannelse, aterosklerose, aterotrombose, astma, et symptom på astma, en diabetesrelatert lidelse, diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, glaukom eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne, type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

20

25

30

47. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, i fremstillingen av et medikament for modulering av en PGI₂-reseptors aktivitet.

48. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, i fremstillingen av et medikament for agonisering av en PGI₂-reseptor.

5

49. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, i fremstillingen av et medikament for behandlingen av PAH.

10

50. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, i fremstillingen av et medikament for behandlingen av:

15

idiopatisk PAH;

familiær PAH;

PAH assosiert med en vaskulær kollagenose valgt fra: sklerodermi, CREST-syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE), revmatoid artritt, Takayasu artritt, polymyositt og dermatomyositt;

20

PAH assosiert med en medfødt hjertesykdom valgt fra: atrieseptumdefekt (ASD), ventrikkelseptumdefekt (VSD) og patent ductus arteriosus hos et individ;

PAH assosiert med portal hypertensjon;

PAH assosiert med HIV-infeksjon;

PAH assosiert med inntak av et legemiddel eller toksin;

25

PAH assosiert med arvelig hemoragisk telangiectasi;

PAH assosiert med splenektomi;

PAH assosiert med signifikant venøs eller kapillær involvering;

PAH assosiert med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD); eller

PAH assosiert med pulmonal kapillær hemangiomatose (PCH) hos et individ.

30

51. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 33, et salt ifølge krav 34 eller 35, et hydrat eller solvat ifølge krav 36, en krystallinsk form ifølge krav 37 eller 38, for fremstillingen av et medikament for behandlingen av en lidelse valgt fra: blodplateaggregering, kransarteriesykdom,

hjerteinfarkt, transitorisk iskemisk anfall, angina, slag, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, atrieflimmer, blodproppdannelse, aterosklerose, aterotrombose, astma, et symptom på astma, en diabetesrelatert lidelse, diabetisk perifer nevropati, diabetisk nefropati, diabetisk retinopati, glaukom
5 eller annen øyesykdom med unormalt intraokulært trykk, hypertensjon, inflammasjon, psoriasis, psoriasisartritt, revmatoid artritt, Crohns sykdom, transplantatavstøtning, multippel sklerose, systemisk lupus erythematosus (SLE), ulcerøs kolitt, iskemi-reperfusjonsskade, restenose, aterosklerose, akne,
10 type 1-diabetes, type 2-diabetes, sepsis og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS).

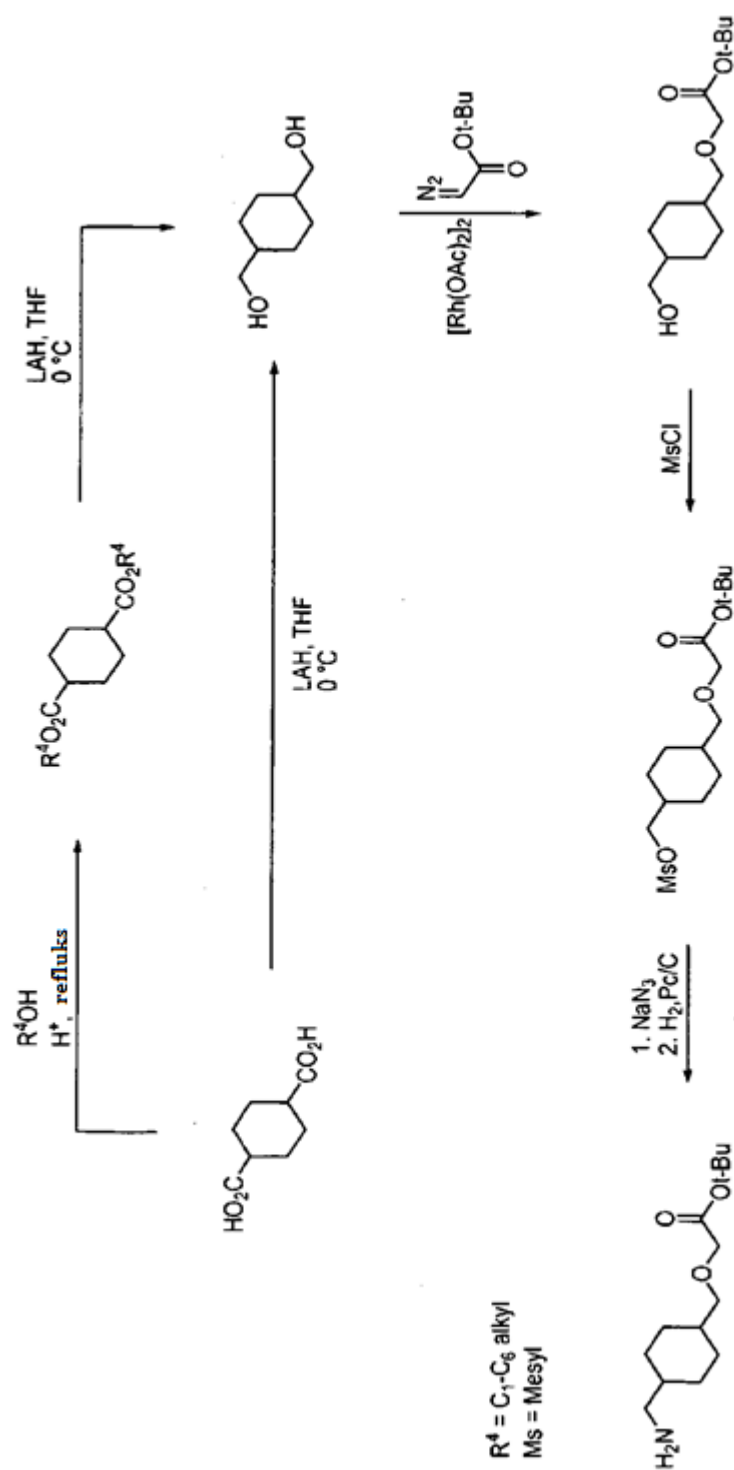


FIG. 1

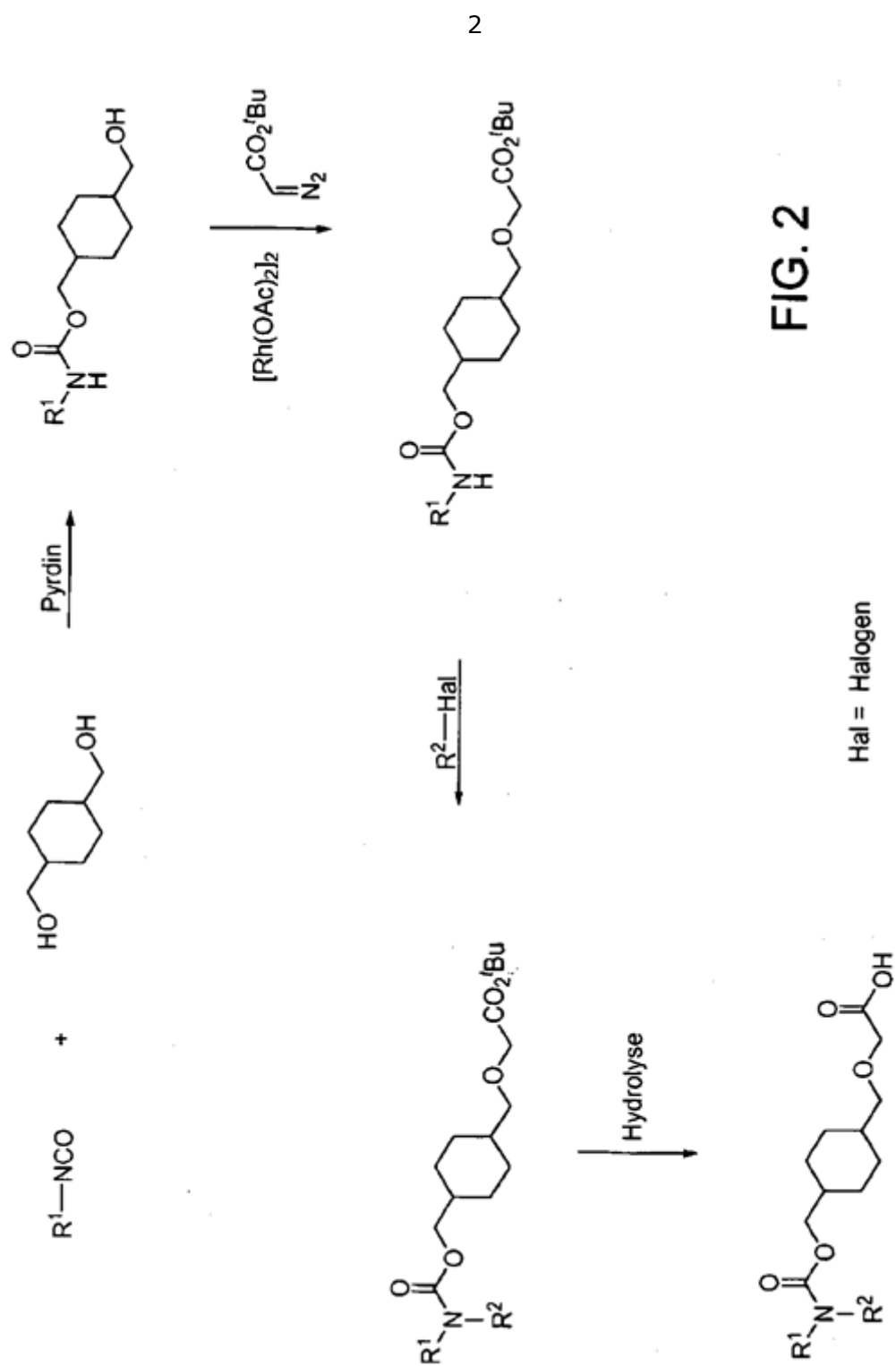


FIG. 2

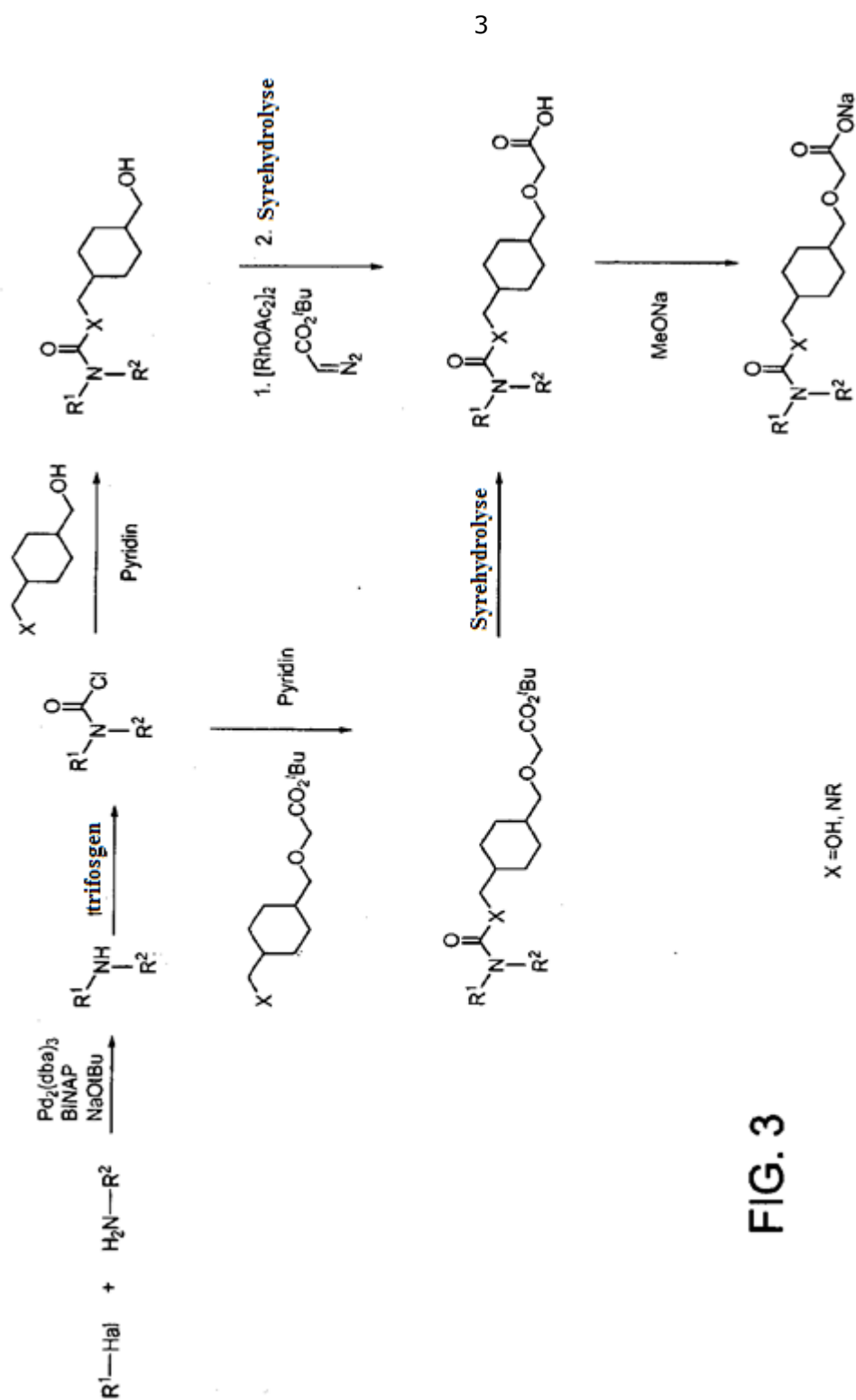


FIG. 3

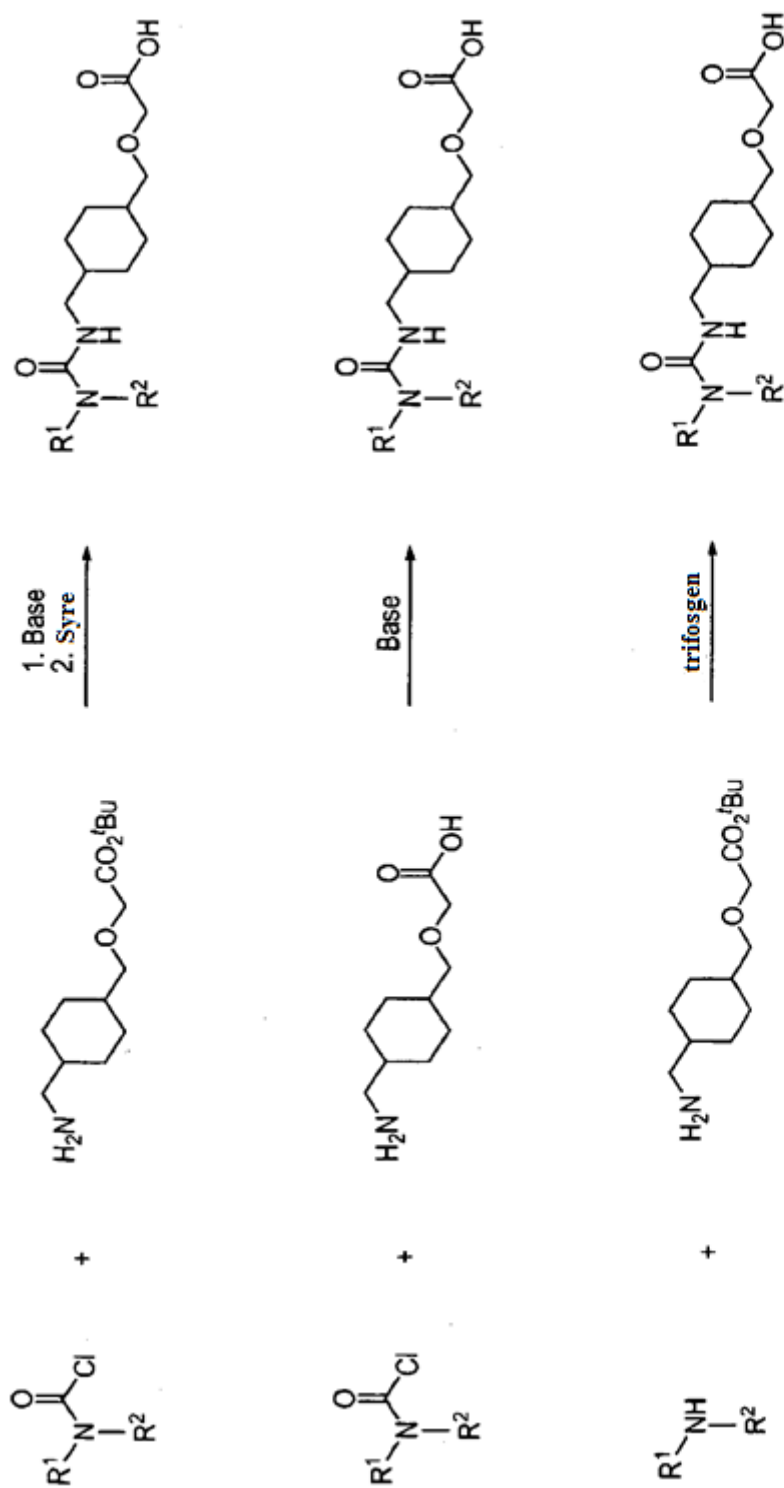


FIG. 4

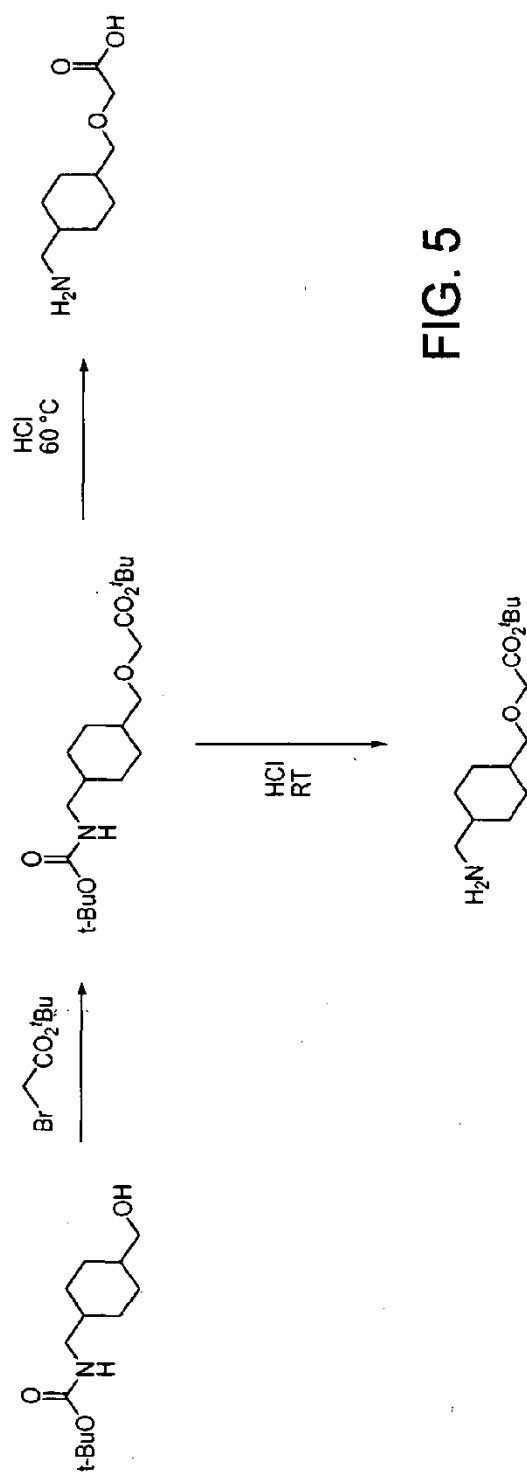


FIG. 5

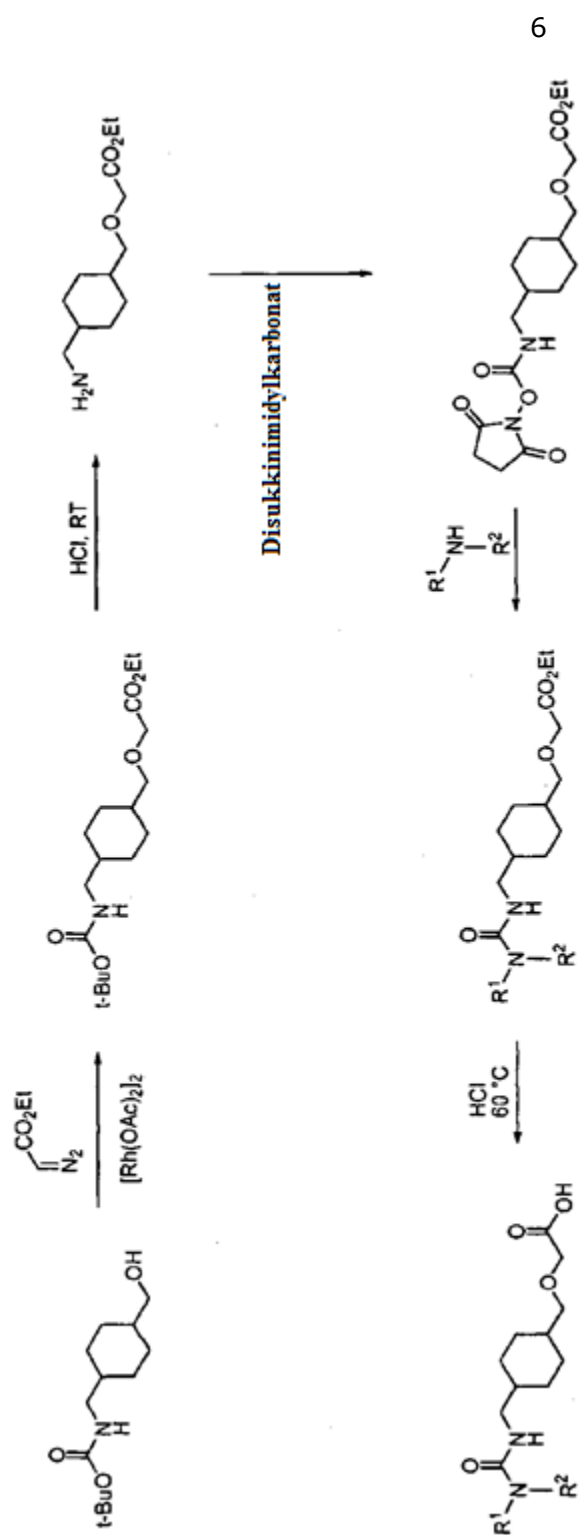


FIG. 6

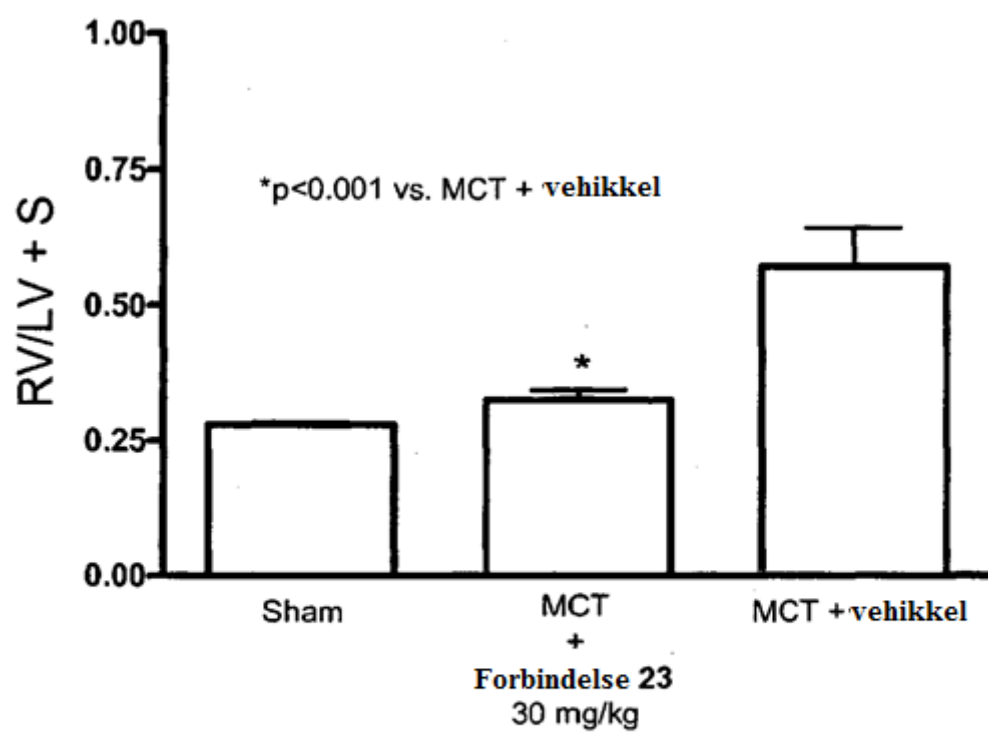


FIG. 7

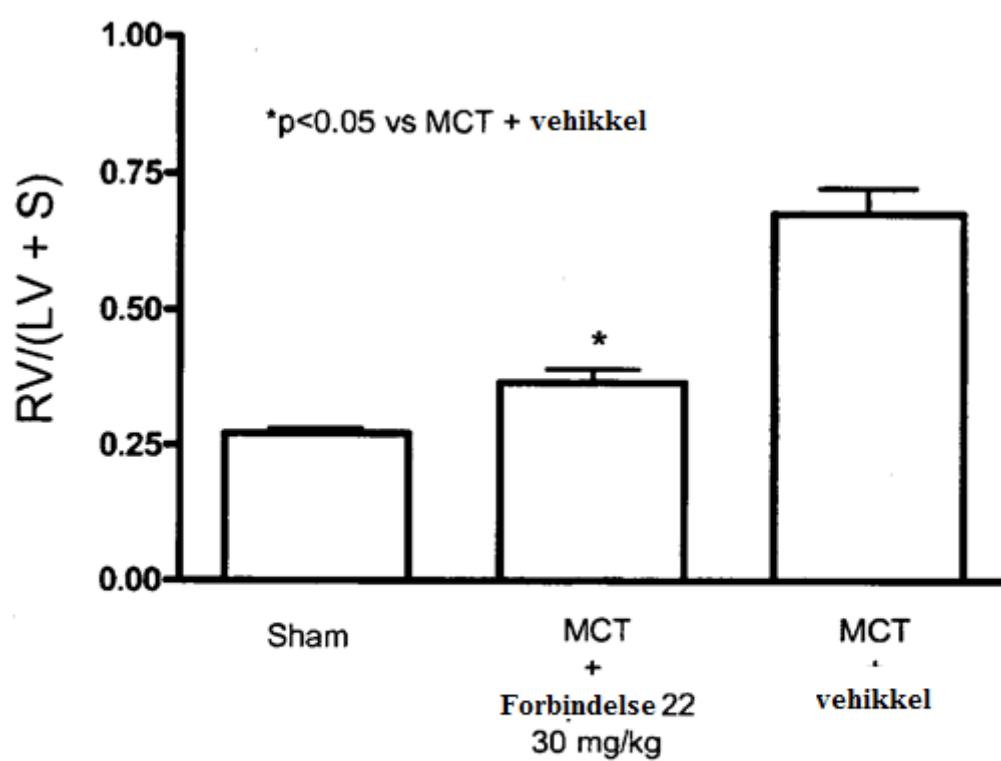
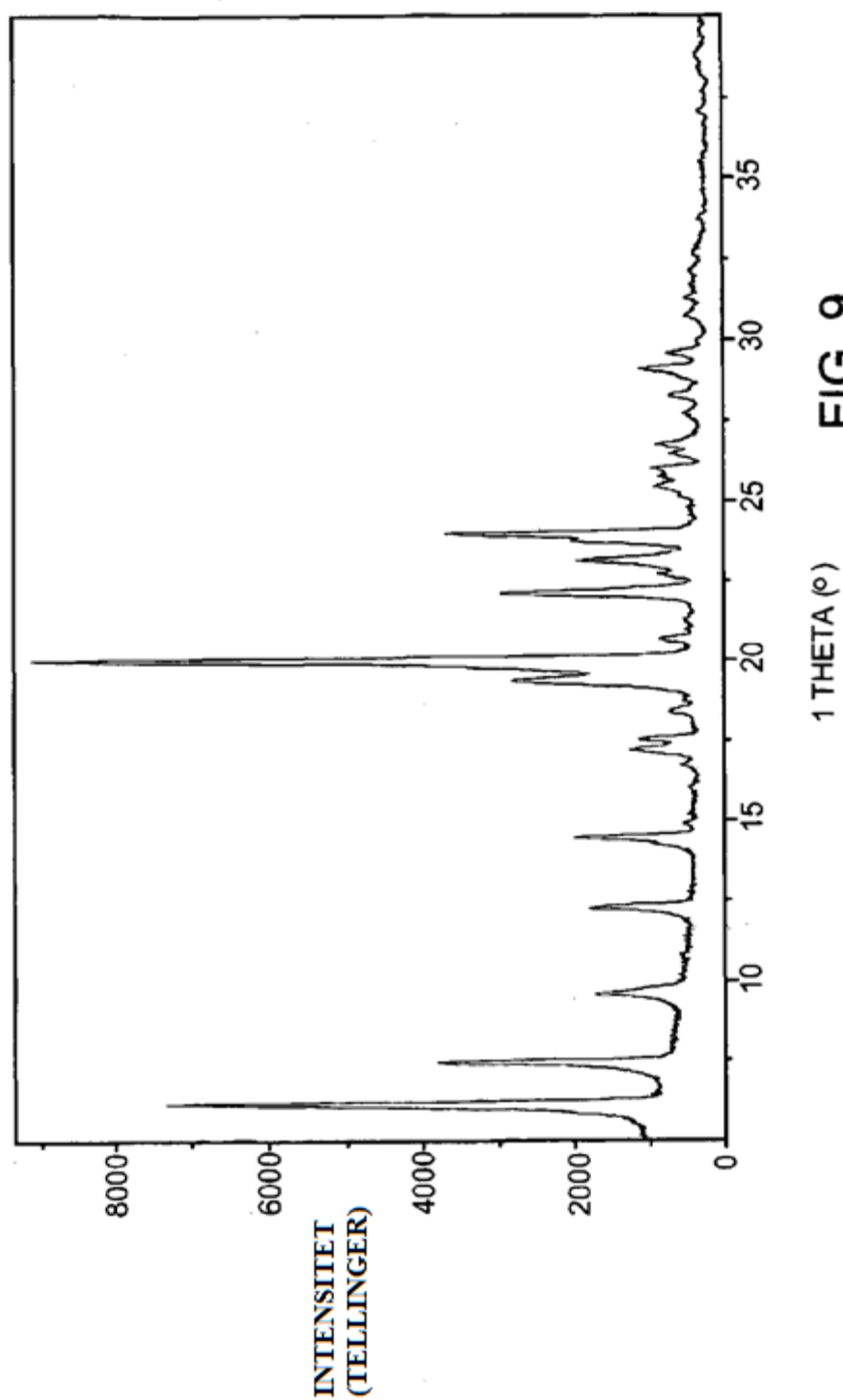


FIG. 8

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat
pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)



Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)((fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat
Dynamisk damporspsjon (DVS)

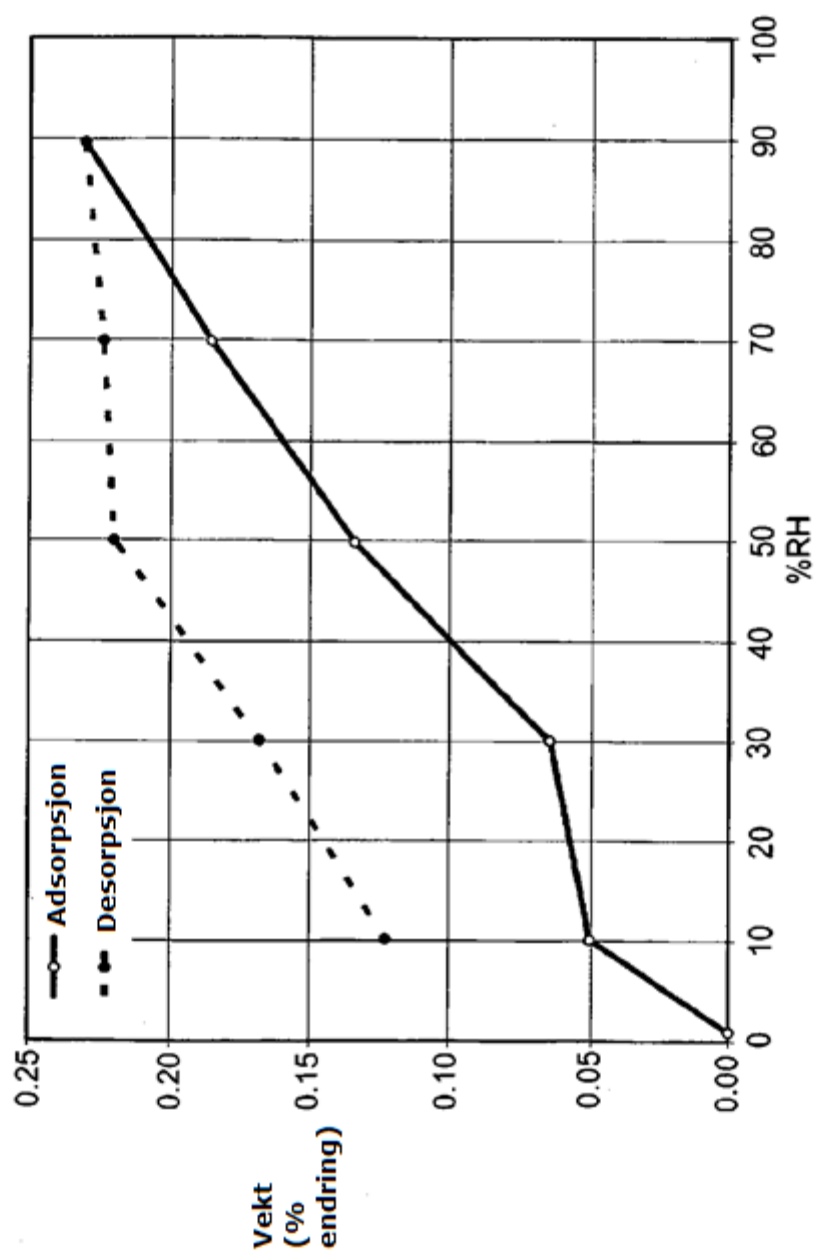


FIG. 10

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat
 Digital skannekalorimetri (DSC) og termogravimetrisk analyse (TGA)

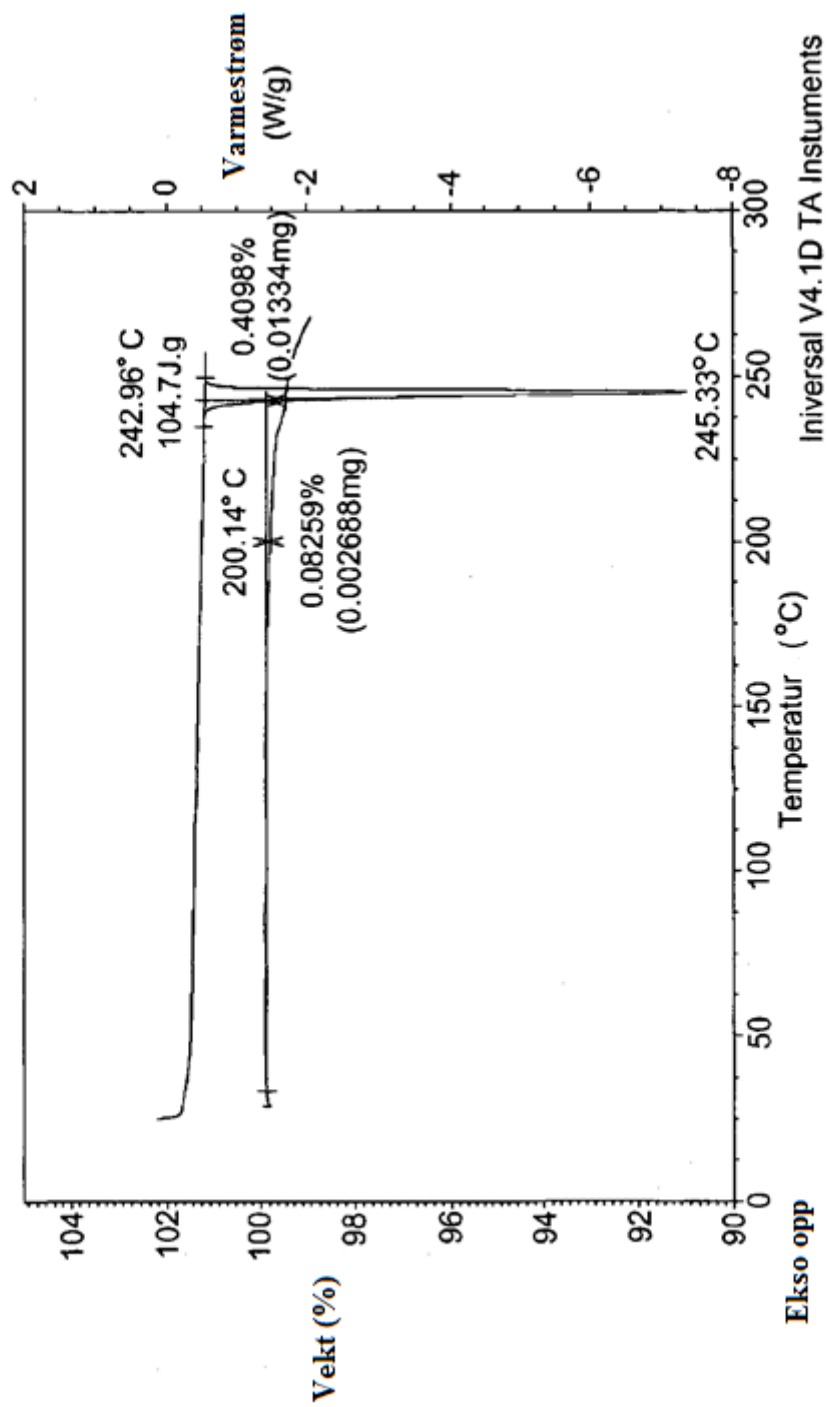


FIG. 11

Iniversal V4.1D TA Instruments

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyl)oksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat hydrat
Termogravimetrisk analyse (TGA)

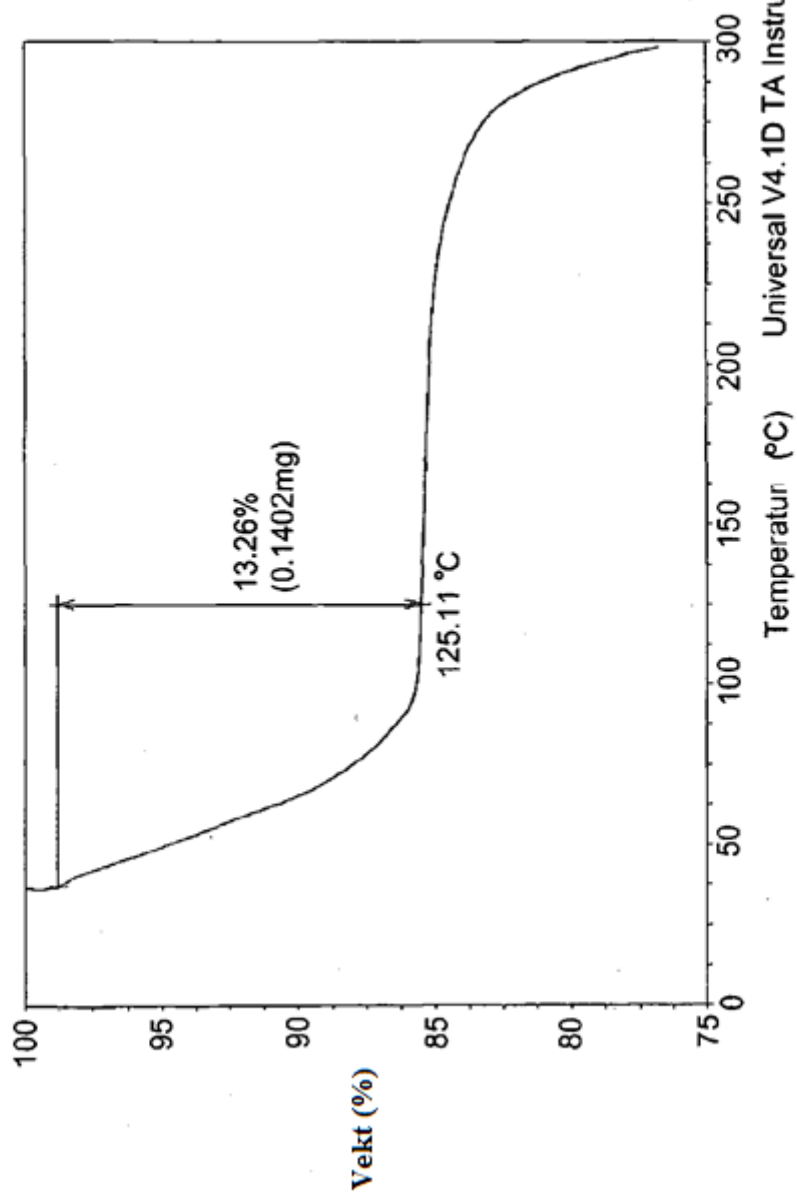


FIG. 12

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat hydrat
pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

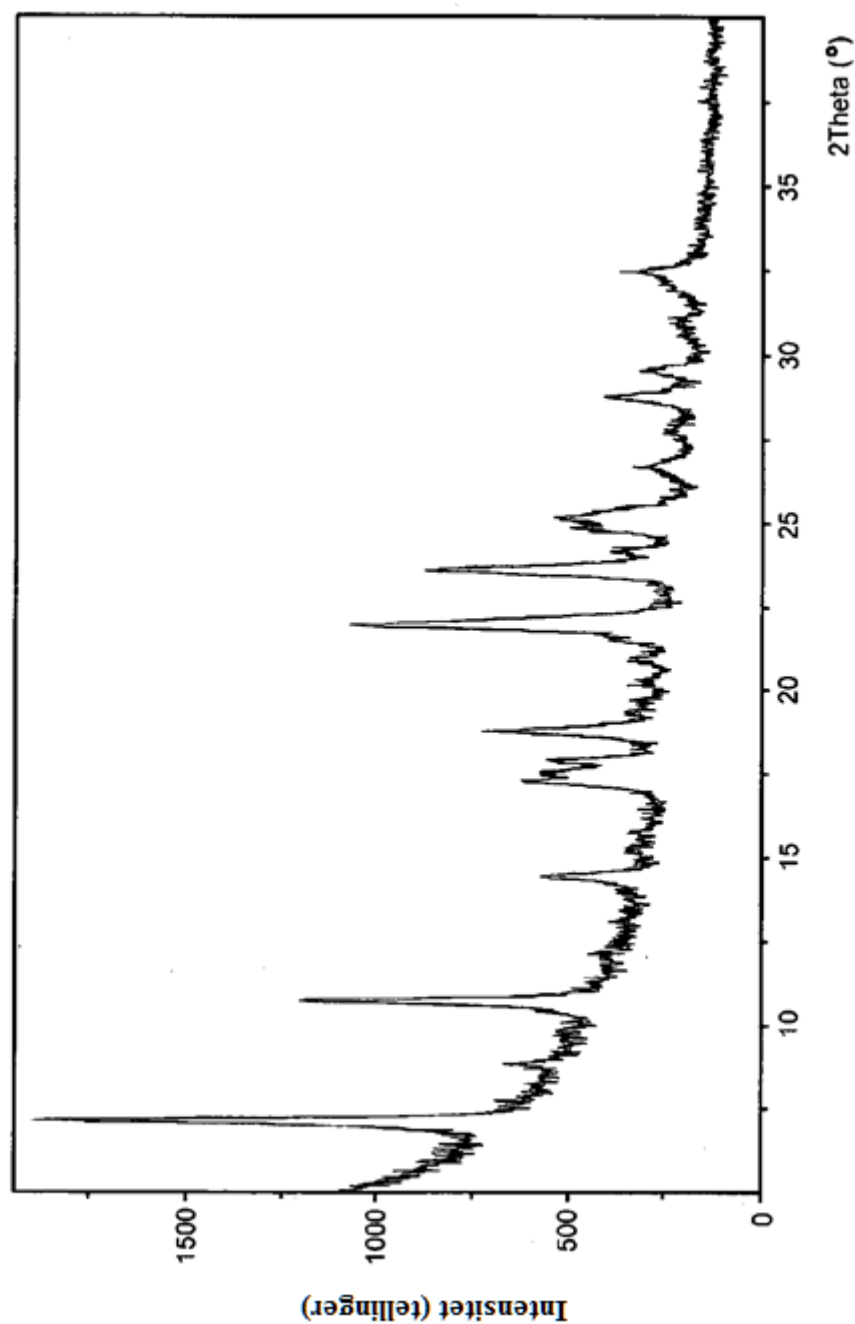


FIG. 13

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat hydrat
Termogravimetrisk analyse (TGA)

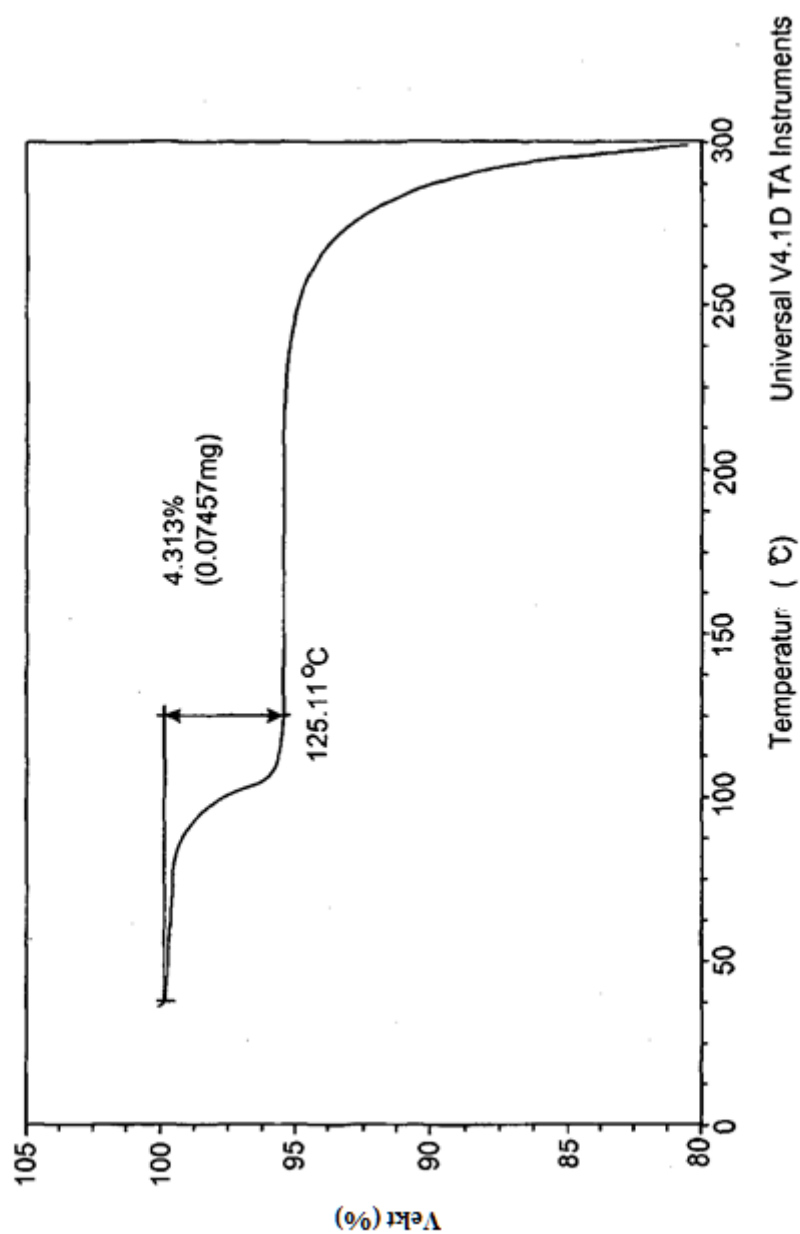


FIG. 14

Natrium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat
Pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

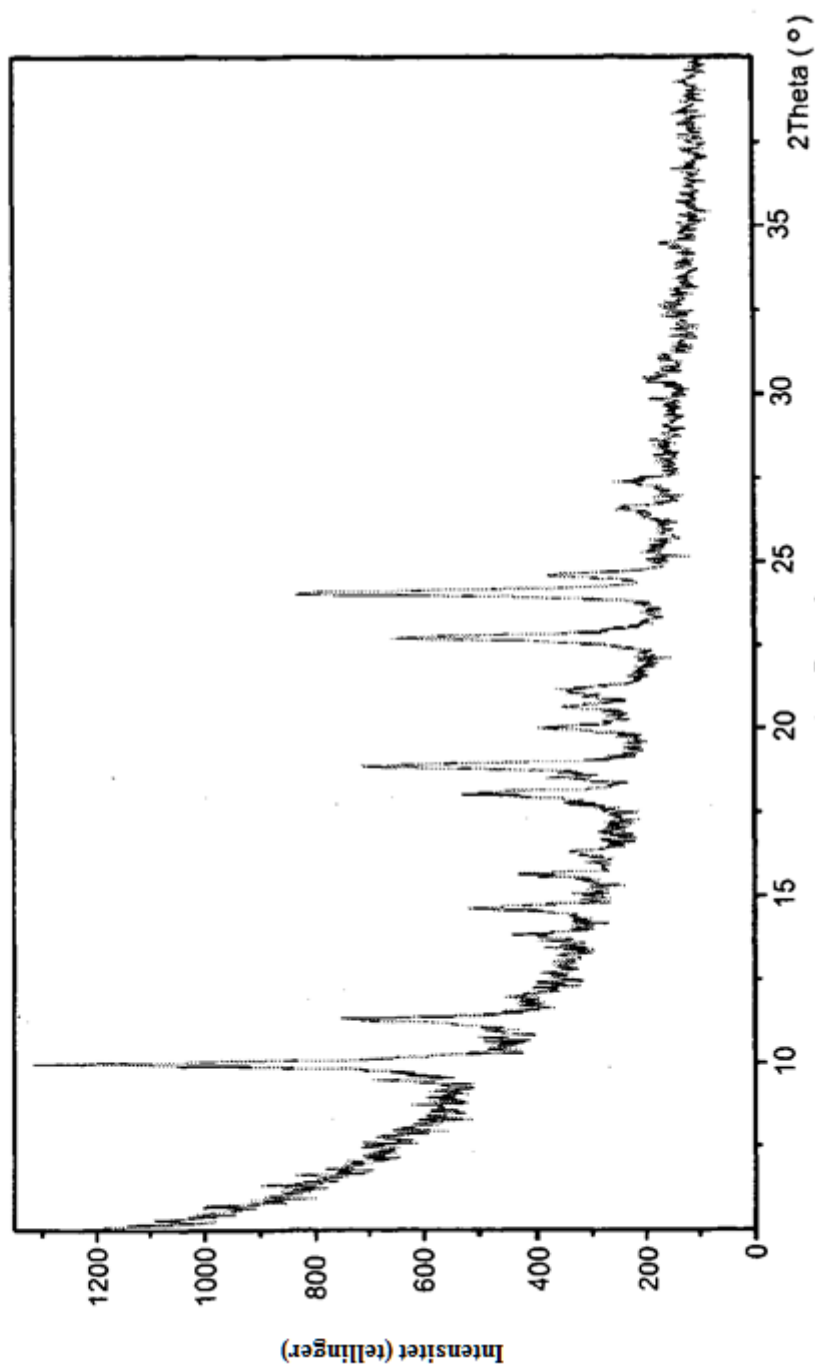


FIG. 15

Magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Termogravimetrisk analyse (TGA)

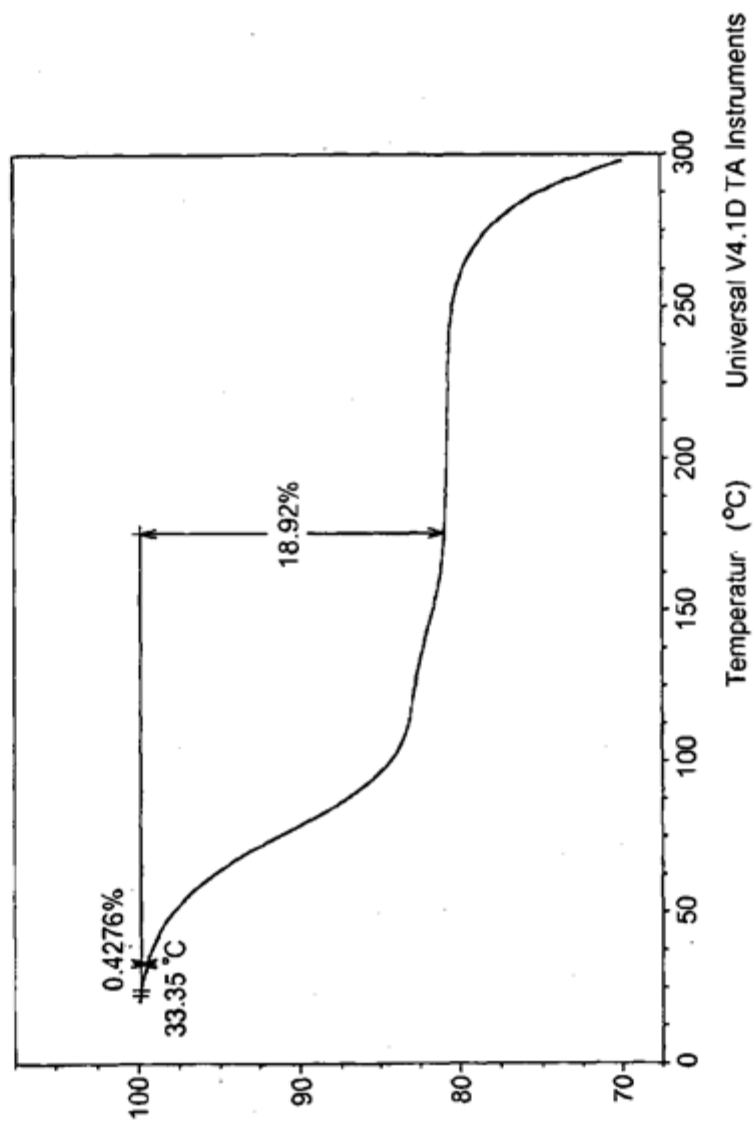


FIG. 16

Magnesium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

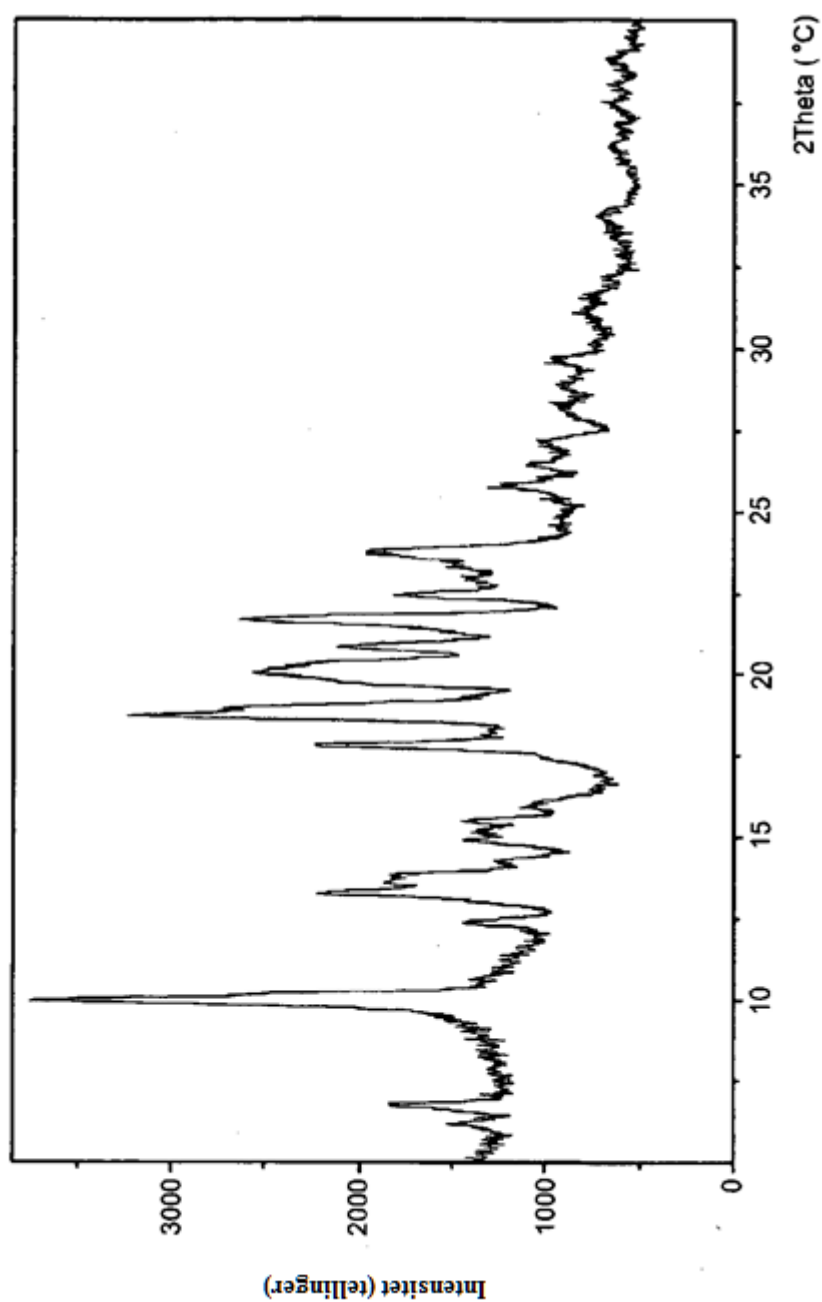


FIG. 17

Kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Termogravimetrisk analyse (TGA)

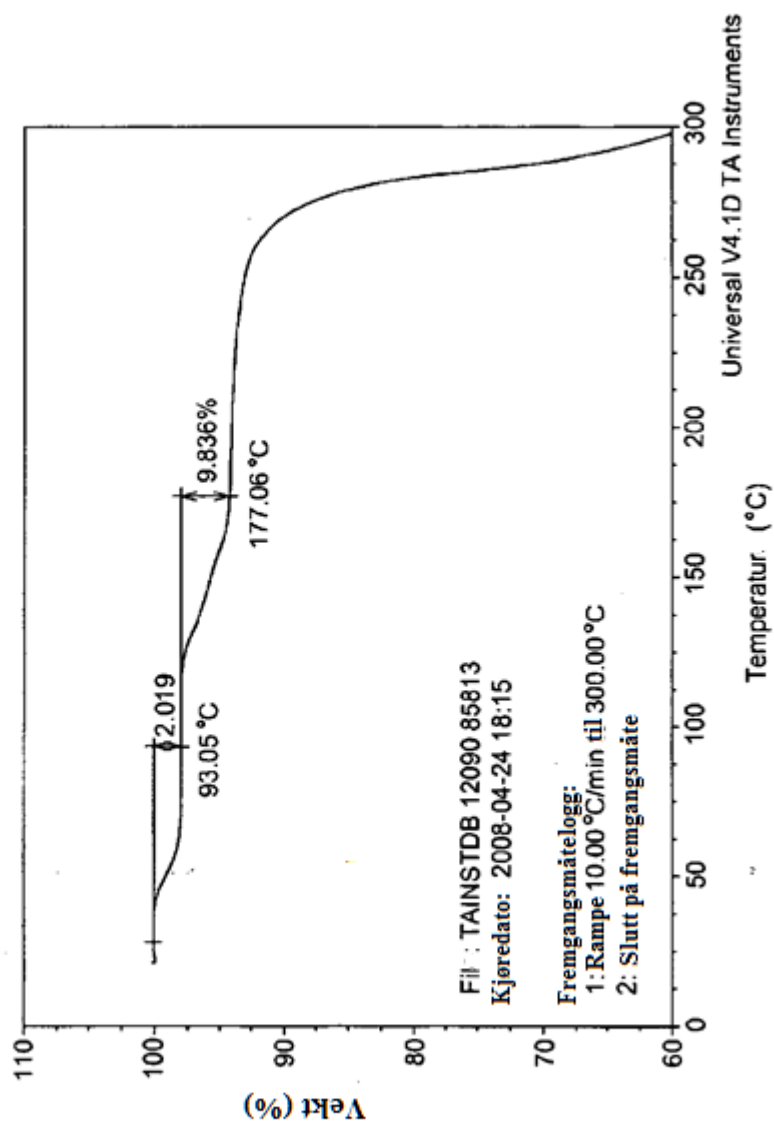


FIG. 18

Kalium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

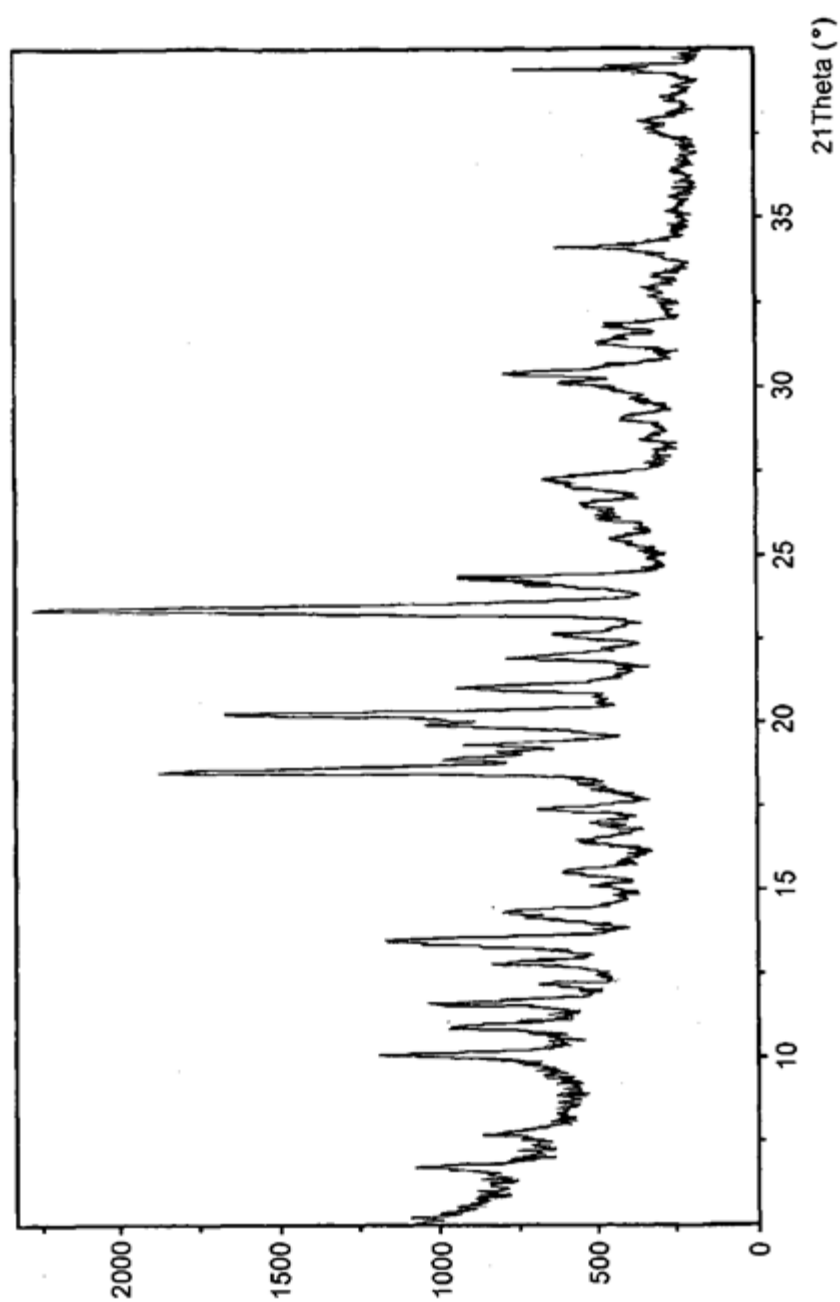


FIG. 19

Kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Termogravimetrisk analyse (TGA)

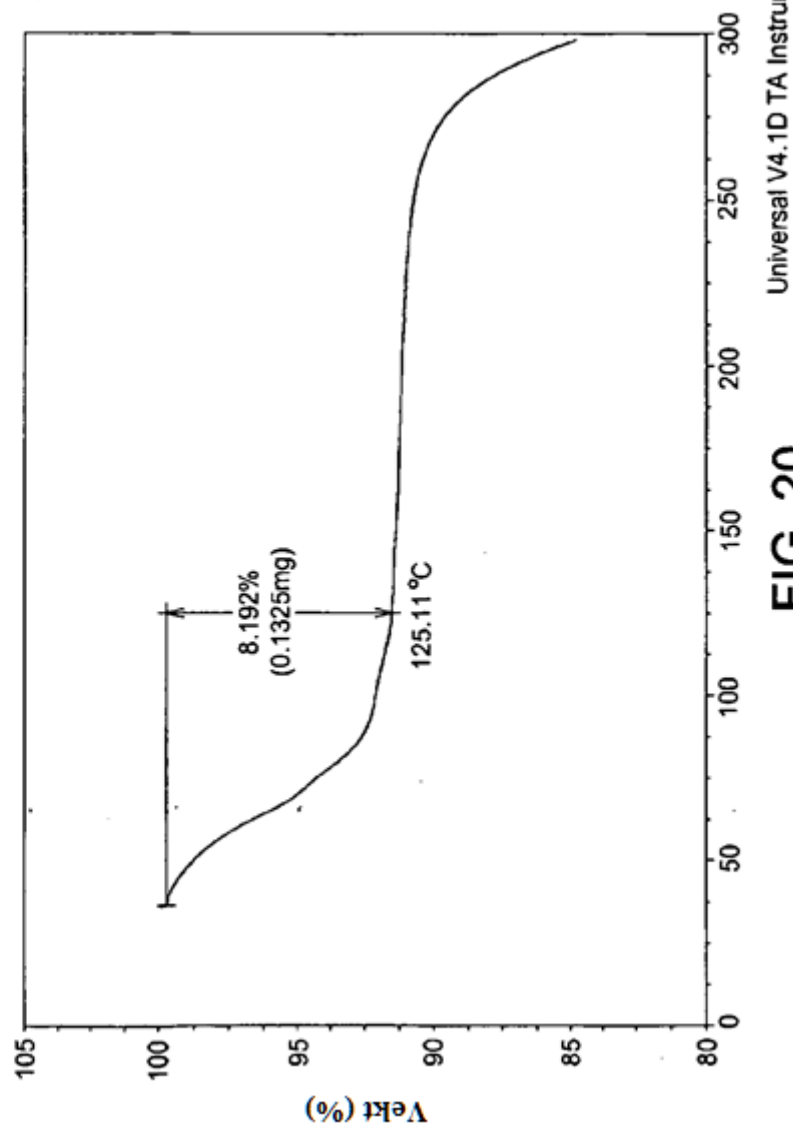


FIG. 20

Kalsium 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-fluorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat solvat
Pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

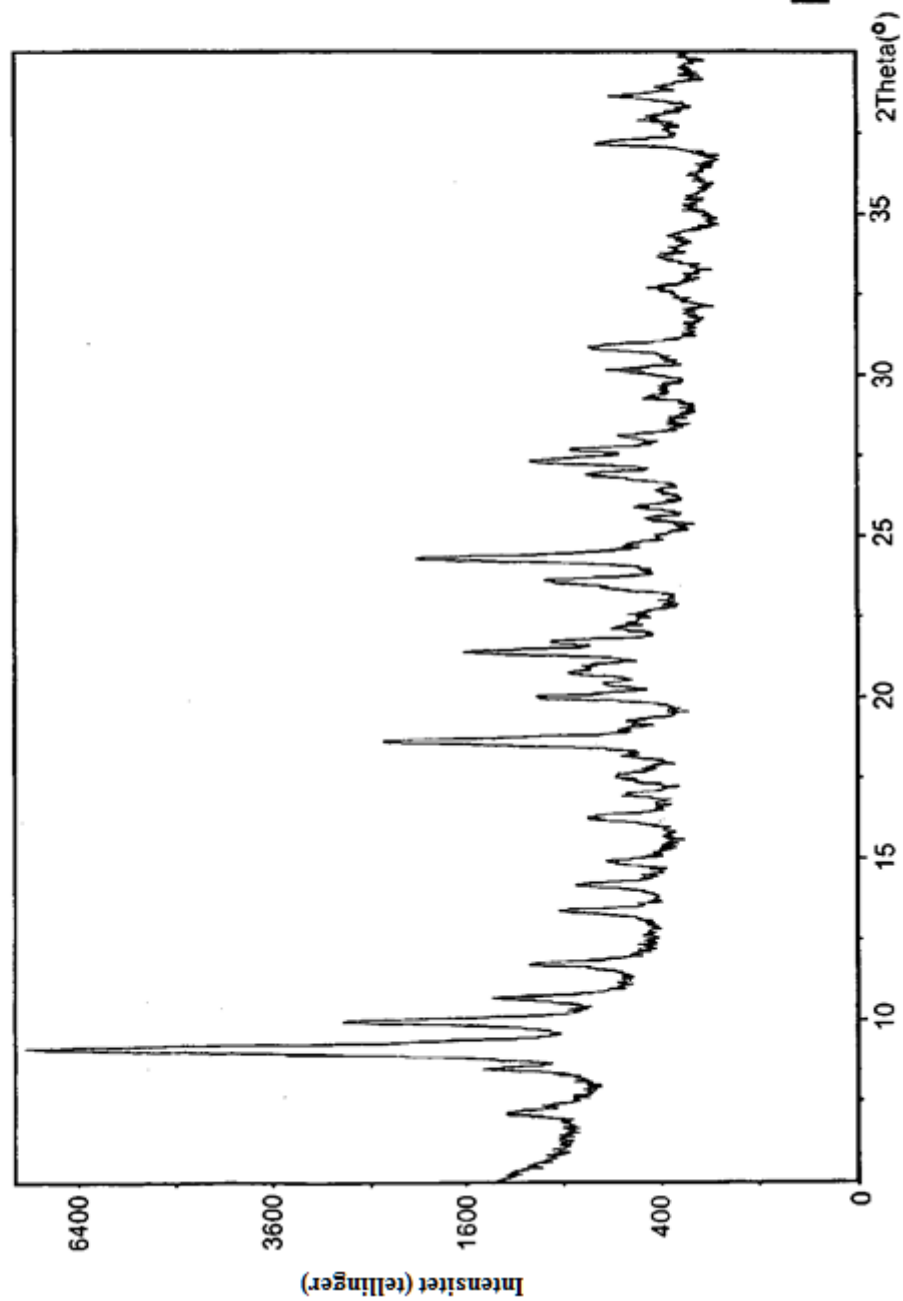


FIG. 21

MS- og MS/MS-spektre av forbindelse 22 taurinkonjugat

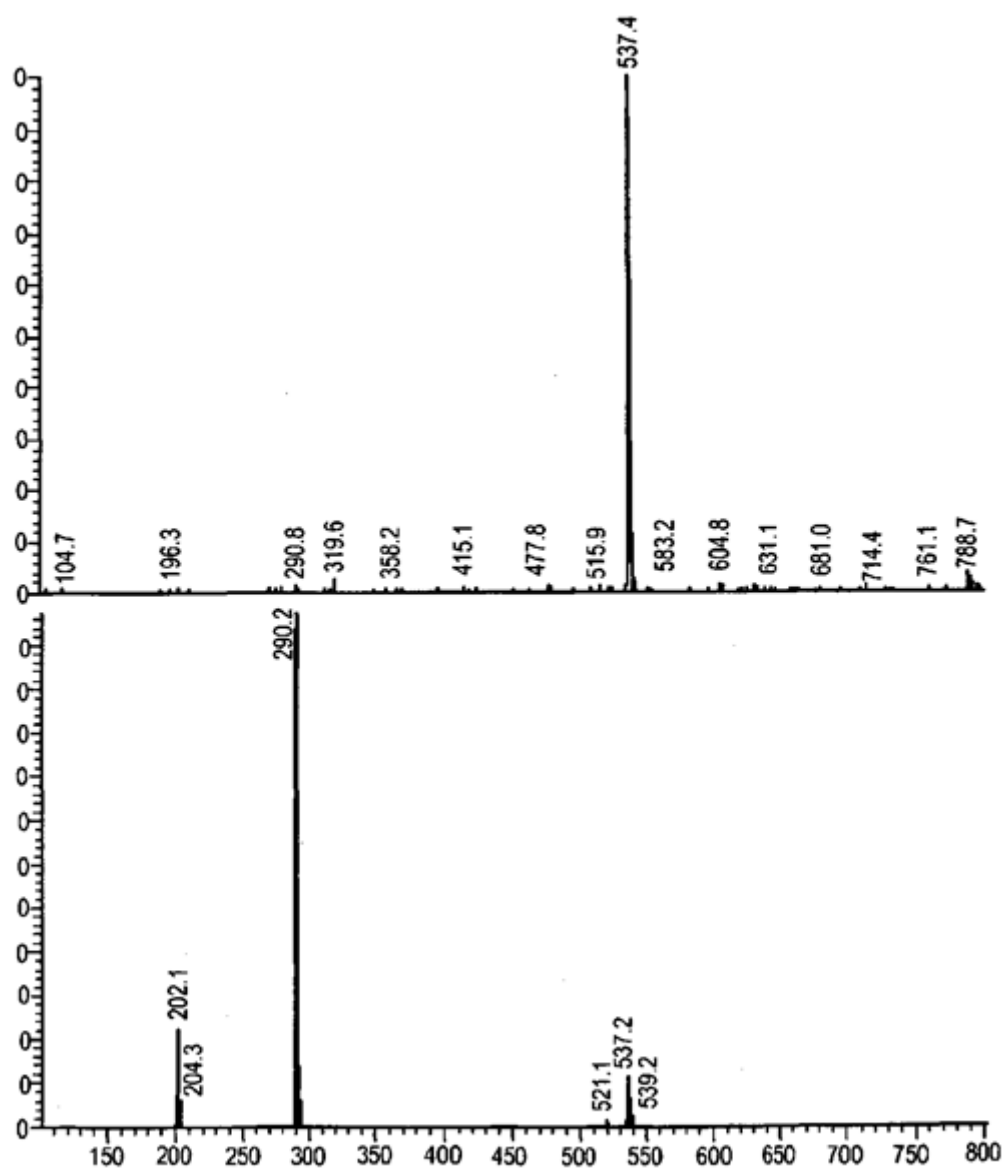


FIG. 22

MS- og MS/MS-spektre av forbindelse 22 glycinconjugat

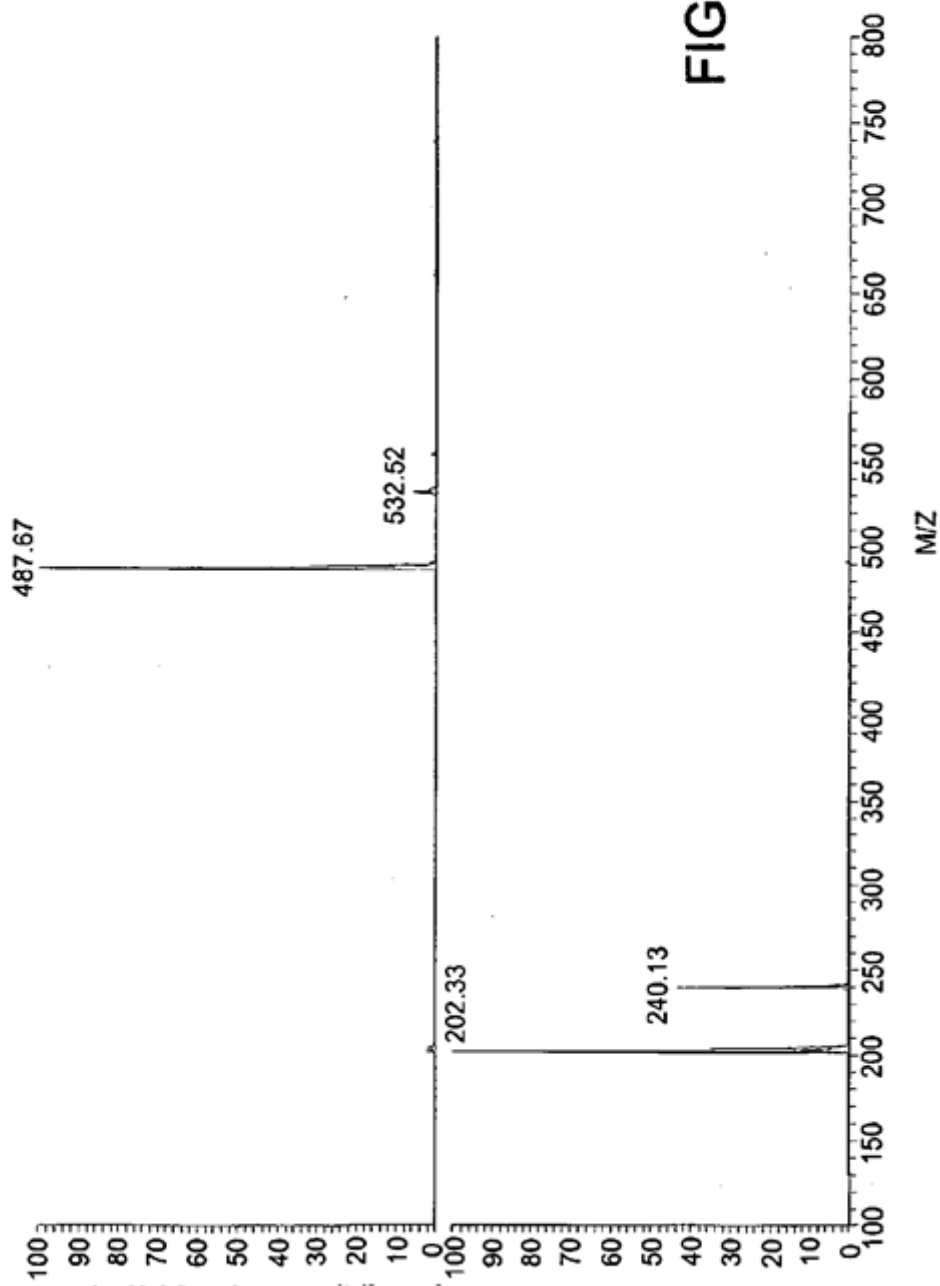


FIG. 23

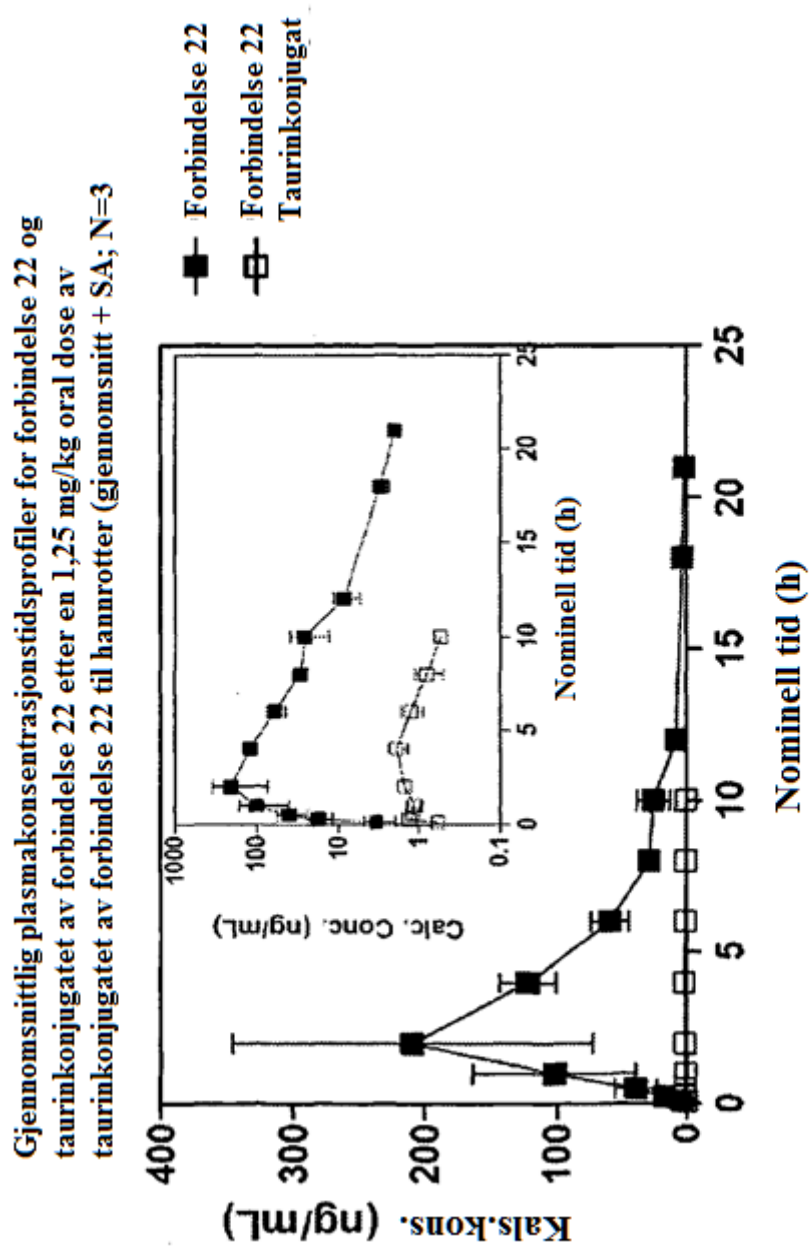


FIG. 24

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjonstidsprofil for forbindelse 22 etter en 10 mg/kg oral dose av forbindelse 22 natriumsalt til hannrotter (gjennomsnitt + SA; N=3)

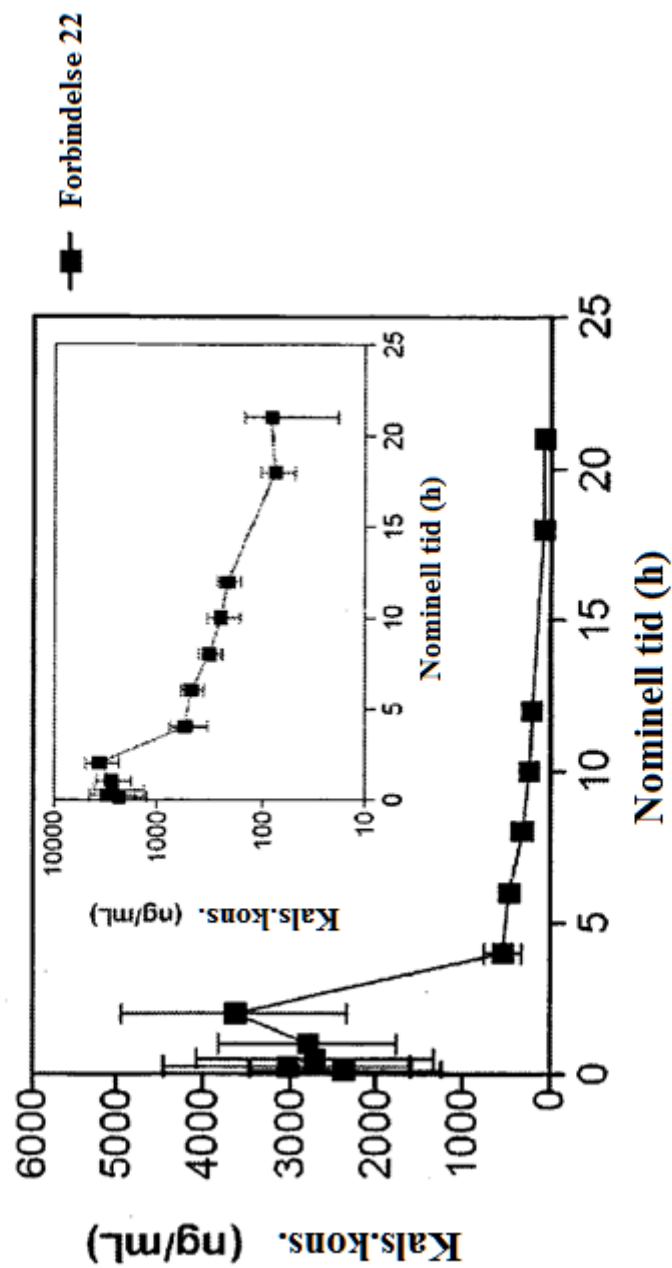


FIG. 25

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)((fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat syre
Digital skannekalorimetri (DSC) og termogravimetrisk analyse (TGA)

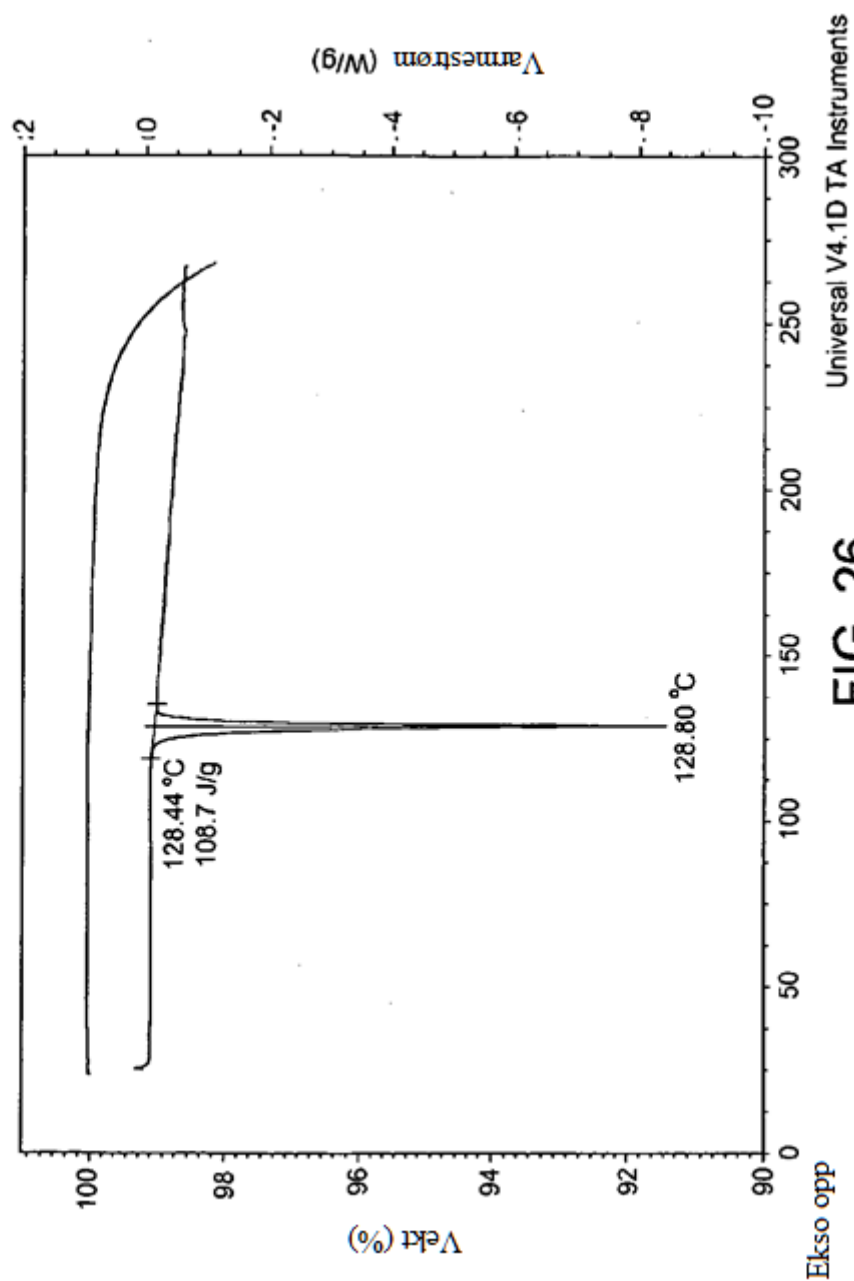


FIG. 26

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-klorfenyl)(fenyl)karbamoyloksy)metyl)sykloheksyl)metoksy)acetat syre
pulverrøntgendiffraksjon (PXRD)

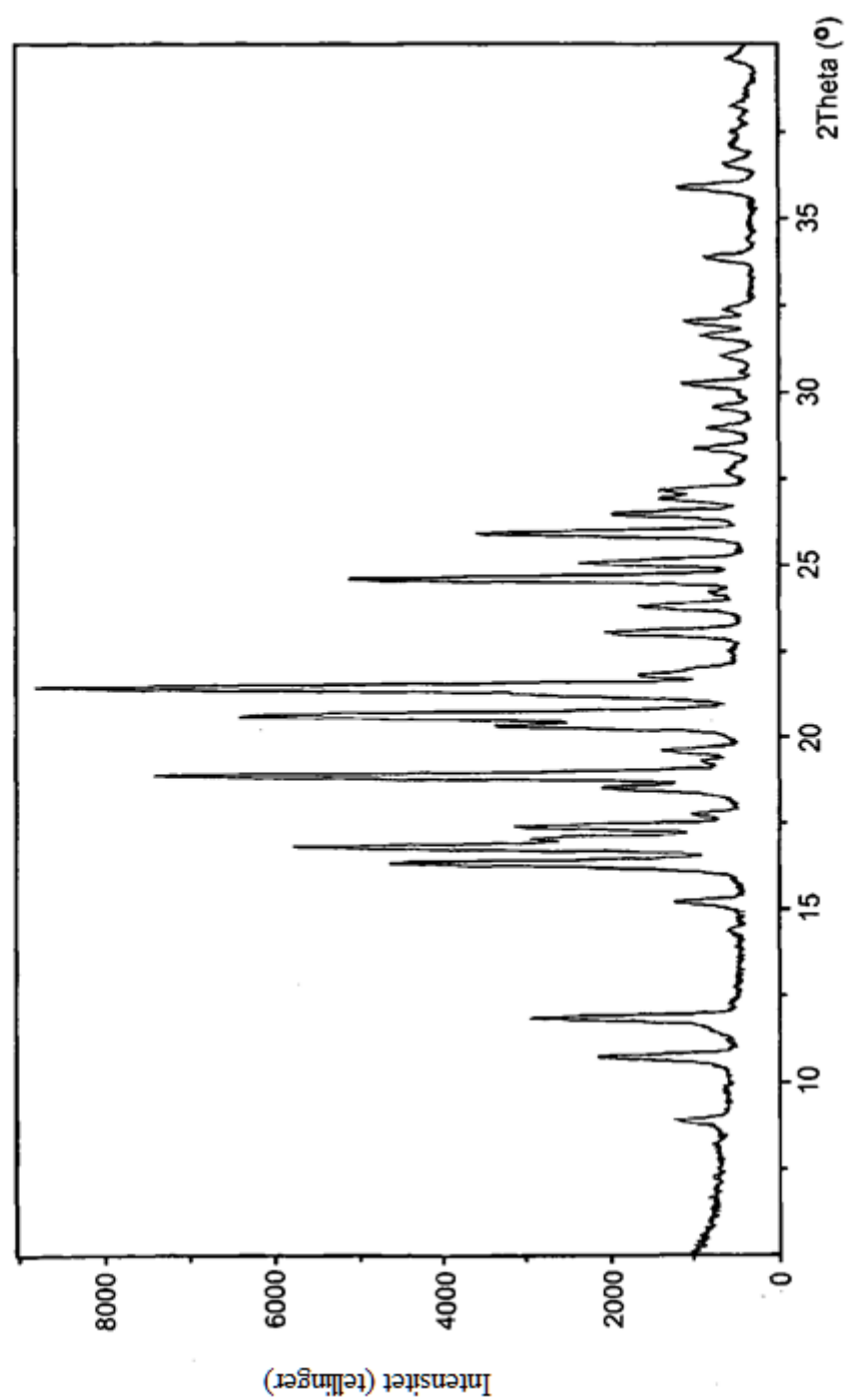


FIG. 27