



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2323972 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

<i>C07C 237/26 (2006.01)</i>	<i>C07D 207/10 (2006.01)</i>
<i>C07C 239/20 (2006.01)</i>	<i>C07D 207/12 (2006.01)</i>
<i>C07C 275/16 (2006.01)</i>	<i>C07D 207/14 (2006.01)</i>
<i>C07C 275/42 (2006.01)</i>	<i>C07D 207/16 (2006.01)</i>
<i>C07C 311/08 (2006.01)</i>	<i>C07D 207/34 (2006.01)</i>
<i>C07C 311/21 (2006.01)</i>	<i>C07D 209/44 (2006.01)</i>
<i>C07D 205/04 (2006.01)</i>	<i>C07D 209/52 (2006.01)</i>
<i>C07D 207/08 (2006.01)</i>	

Patentstyret

- | | | |
|------|---|---|
| (21) | Oversettelse publisert | 2013.11.18 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.07.03 |
| (86) | Europeisk søknadsnr | 09791290.1 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2009.08.07 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2011.05.25 |
| (30) | Prioritet | 2008.08.08, US, 188307 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 SM TR |
| | Utpekte samarbeidende stater | AL BA RS |
| (73) | Innehaver | Tetraphase Pharmaceuticals, Inc., 480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, MA 02472, USA |
| (72) | Oppfinner | ZHOU, Jingye, 14 Oxford Circle, BelmontMA 02478, USA
XIAO, Xiao-Yi, 3851 Torrey Hill Lane, San DiegoCA 92130, USA
PLAMONDON, Louis, 65 Hamilton Road, BelmontMA 02478, USA
HUNT, Diana, Katharine, 252 Pearl Street 2, CambridgeMA 02139, USA
CLARK, Roger, B., 20 Richard Road, LexingtonMA 02421, USA
ZAHLER, Robert, B., 5 East Welling Avenue, PenningtonNJ 08534, USA |
| (74) | Fullmektig | Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|---|
| (54) | Benevnelse | C7-fluorsubstituerte tetrasyklinforbindelser |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 0 582 789
GB-A- 935 384
SATO, F. ET AL: "Structure-activity relationship investigation of some new tetracyclines by electronic index methodology" LOS ALAMOS NATIONAL LABORATORY, PREPRINT ARCHIVE, QUANTITATIVE BIOLOGY 1-18, ARXIV:0708.2931V1 [Q-BIO.BM], 21 AUG 2007 CODEN: LANLCJ URL: HTTP://ARXIV.ORG/PS_CACHE/ARXIV/PDF/0708/0708.2931V1.PDF , 2007, XP002548287 |

Beskrivelse**Oppfinnelsens bakgrunn**

[0001] Tetrasyklinforbindelsene er et bredt spekter av antimikrobielle midler som er i utstrakt bruk
 5 i medisin for mennesker og dyr. Totalproduksjonen av tetrasyklinforbindelser ved fermentering eller halvsyntese er målt i tusenvis av metriske tonn per år.

[0002] Den utstrakte bruken av tetrasyklinforbindelser for terapeutiske formål har ført til
 inntreden av motstand mot disse antibiotika, selv blant svært utsatte bakteriearter. Det foreligger
 10 derfor et behov for nye tetrasyklinanaloger med forbedrede antibakterielle aktiviteter og effekter mot andre tetrasyklinresponsive sykdommer eller lidelser.

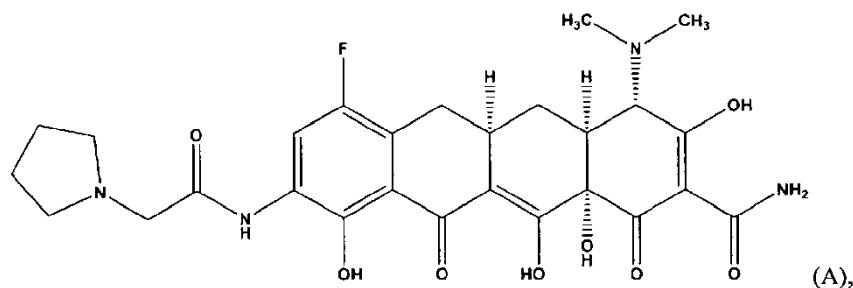
[0003] EP 0582789 beskriver 7-(substituert)-8-(substituert)-9-(substituert glysyl)amido-6-demetyl-
 6-deoksy-tetrasyklinforbindelser for bruk som antiobiotiske midler.

15

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

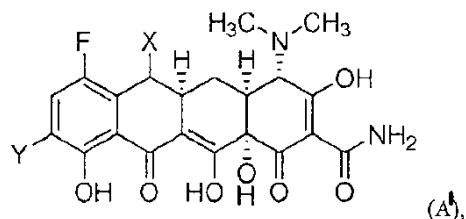
[0004] Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot en forbindelse representert med følgende
 strukturformel:

20



eller et farmasøytisk salt av samme.

[0005] Det er også her beskrevet en forbindelse representert ved Strukturformel (A'):



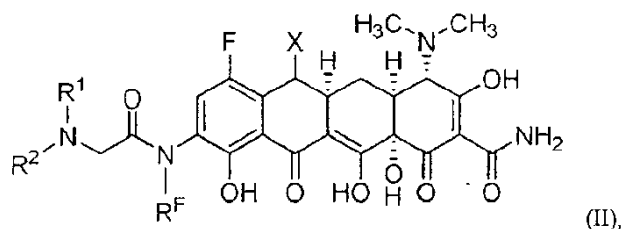
25 eller et farmasøytisk salt av samme, hvorved:

X er valgt fra hydrogen, -(C₁-C₇)alkyl, karbosyklyl, aryl og heteroaryl;

Y er valgt fra hydrogen, -(C₁-C₇)alkyl, karbosyklyl,

$-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^A)(R^B)$,
 $-(C_1-C_4)\text{alkylen}-n(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $CH=N-OR^A$, $-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $N(R^F)-C(O)-\text{heterocycl}$ $-N(R^F)-C(O)-\text{heteroaryl}$,
5 $-N(R^F)-C(O)-\text{karbosykl}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{aryl}$,
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-\text{karbosykl}$, og $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-\text{aryl}$;
i det minste en av X og Y er ikke hydrogen;
hver R^A og R^B er uavhengig valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)\text{alkyl}$, $-O-(C_1-C_7)\text{alkyl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-$
10 karbosykl , $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{aryl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{heterosykl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{heteroaryl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-O-\text{karbosykl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-O-\text{aryl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-O-\text{heterosykl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-O-\text{heteroaryl}$, $-S(O)_m-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{karbosykl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{aryl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heterosykl}$ og $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heteroaryl}$; eller
 R^A og R^B tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et heterosykl eller
15 heteroaryl, hvorved den heterosykliske forbindelse eller heteroaryl valgfritt omfatter 1 til 4 ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O; hver R^D og hver R^E er uavhengig valgt fra hydrogen, $(C_1-C_6)\text{alkyl}$, karbosykl , aryl , heterosykl , heteroaryl , eller en naturlig forekommende aminosyre sidekjedegruppe, eller
 R^D og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner en 3-7-leddet karbosykl ,
20 eller en 4-7-leddet heterosykl , hvorved heterosyklgruppen dannet ved R^P og R^E valgfritt omfatter ett til to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O; R^F er valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)\text{alkyl}$, karbosykl , aryl og heteroaryl ; og m er 1 eller 2, hvorved:
Hver karbosykl , aryl , heterosykl eller heteroaryl er valgfritt og uavhengig substituert med en
25 eller flere substituent uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-OH$, $=O$, $-O-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-(C_1-C_4)\text{alkyl}-O-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, halo-substituert $-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, halo-substituert $-O-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-C(O)-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-C(O)-(\text{fluor-substituert-}(C_1-C_4)\text{alkyl})$, $-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-N(R^G)(R^G)$, og CN;
hvert alkyl i gruppen representert ved R^A , R^B , R^D og R^E er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituent uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-OH$, $-O-(C_1-C_7)\text{alkyl}$, $-(C_1-C_4)\text{alkyl}-O-$
30 $(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $\text{fluor-substituert-}(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, og $-N(R^G)(R^G)$, hvorved hver R^G er hydrogen eller $(C_1-C_4)\text{alkyl}$, hvorved hvert alkyl i gruppen representert ved R^G er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituent uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, $(C_3-C_6)\text{sykloalkyl}$, halo,
 $-OH$, $-O-(C_1-C_4)\text{alkyl}$, og $(C_1-C_4)\text{alkyl}-O-(C_1-C_4)\text{alkyl}$.

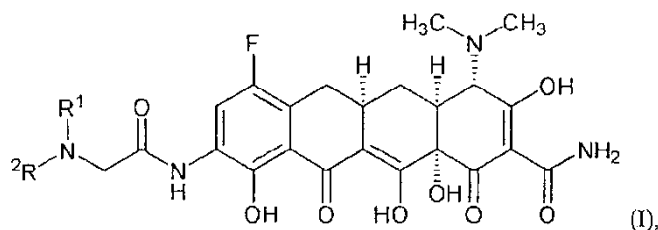
[0006] Det er også her beskrevet en forbindelse representert ved Strukturformel (II)



eller et farmasøytisk salt av samme, hvorved:

- 5 R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_7) alkoksy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkoksy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl, aryl, aryl (C_1-C_4) alkyl, arylloksy, (C_1-C_4) alkyl, arylthio, (C_1-C_4) alkyl, arylsufinyl, (C_1-C_4) alkyl, arylsulfonyl, (C_1-C_4) alkyl, og $-O-(C_1-C_7)$ alkyl, eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et monosyklisk eller
- 10 bisyklisk heteroaryl, eller en monosyklisk, sammenkoblet bisyklisk, brodannet bisyklisk eller spiro-bisyklisk heterosyklisk forbindelse, hvorved heteroaryl- eller den heterosykliske forbindelsen valgfritt inneholder ett eller to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S; og hvorved hver alkyl, sykloalkyl, alkoksy og sykloalkoksygruppe i gruppene representert ved R^1 og R^2 og hver heterosykliske forbindelse representert ved NR^1R^2 tatt sammen er valgfritt substituert med
- 15 en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl, halo, $-OH$, (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkylsufinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl, (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkyl, og $-N(R^3)(R^4)$; og hver aryl, arylloksy, arylthio, arylsufinyl og arylsulfonylgruppe i gruppene representert ved R^1 og R^2 og hver heteroaryl representert ved NR^1R^2 tatt sammen er valgfritt substituert med en eller flere
- 20 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl, halo, $-OH$, (C_1-C_4) alkoksy, $-S-(C_1-C_4)$ alkyl, $-S(O)(C_1-C_4)$ alkyl, $-S(O)_2(C_1-C_4)$ alkyl, (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkyl, $-N(R^3)(R^4)$; $-CN$, halo, (C_1-C_4) alkyl, og halo, (C_1-C_4) alkoksy, og R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-H$ og (C_1-C_4) alkyl, hvorved (C_1-C_4) alkyl representert ved R^3 og R^4 er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt
- 25 fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl, halo, $-OH$, (C_1-C_4) alkoksy, og (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkyl. Verdier for X og R^F er som beskrevet foran for Strukturformel (A').

[0007] Det er også her beskrevet en forbindelse representert ved Strukturformel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, hvorved R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl, (C_1-C_7) alkoksy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkoksy, (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl, aryl, aryl, (C_1-C_4) alkyl, aryloksy, (C_1-C_4) alkyl, arylthio, (C_1-C_4) alkyl, arylsulfinyl, (C_1-C_4) alkyl, og arylsulfonyl, (C_1-C_4) alkyl, eller R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl, eller en monosyklisk, sammenkoblet bisyklisk, brodannet bisyklisk eller spiro-bisyklisk heterosyklisk forbindelse, hvorved heteroarylgruppen eller den heterosykliske forbindelsen valgfritt inneholder ett ekstra heteroatom uavhengig valgt fra N, O og S; og resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (II).

[0008] Det er også her beskrevet en farmasøytisk blanding som omfatter en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel og en forbindelse representert ved Strukturformel (A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme. Den farmasøytiske blandingen brukes i terapi, slik som behandling av en infeksjon i et subjekt.

[0009] Det er også her beskrevet en forbindelse for bruk i behandling av en infeksjon i et subjekt som omfatter administrering av en effektiv mengde til subjektet av en forbindelse representert ved Strukturformel (A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme.

[0010] Det er også her beskrevet en forbindelse for bruk i en framgangsmåte for forebygging av en infeksjon i et subjekt som omfatter administrering av en effektiv mengde til subjektet av en forbindelse representert ved Strukturformel (A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme.

[0011] Det er også her beskrevet anvendelsen av forbindelser representert ved Strukturformel (A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme for framstilling av et medikament for behandling av en infeksjon i et subjekt.

[0012] Det er også her beskrevet anvendelsen av en forbindelse representert ved Strukturformel

(A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme for framstilling av et medikament for forebygging av en infeksjon i et subjekt.

- 5 **[0013]** Det er også her beskrevet anvendelse av en forbindelse representert ved Strukturformel (A), (A'), (II) eller (I) eller et farmasøytisk salt av samme for bruk i terapi, slik som behandling eller forebygging av en infeksjon i et subjekt.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

- 10 **[0014]** Den foreliggende oppfinnelsen er rettet mot en forbindelse representert ved Strukturformel (A) eller et farmasøytisk salt av samme. Det er også her beskrevet en forbindelse representert ved strukturformelen (A'). Verdier og alternative verdier for variablene i Strukturformel (A') er definert som følger:

X er valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_7)$ alkyl, karbosyklyl, aryl og heteroaryl. I ett alternativ er X representert ved hydrogen. I et annet alternativ er X representert ved $-(C_1-C_7)$ alkyl. Alternativt er X representert ved $-(C_1-C_4)$ alkyl. I et annet alternativ er X representert ved karbosyklyl. I et annet alternativ er X lik aryl eller heteroaryl. I et annet alternativ er X lik fenyl.

- Y er valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_7)$ alkyl, karbosyklyl, $-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^A)(R^B)$,
- 20 $-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $-CH=N-OR^A$, $-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alkyl, $-N(R^F)-C(O)$ -heterosyklyl, $-N(R^F)-C(O)$ -heteroaryl,
 $-N(R^F)-C(O)$ -karbosyklyl, $-N(R^F)-C(O)$ -aryl,
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^A)(R^B)$,
- 25 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen-karbosyklyl, og $N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen-aryl, framskaffet ved at i det minste en av X og Y ikke er hydrogen. I ett alternativ er Y valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_7)$ alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^A)(R^B)$,
- $-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^F)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $-CH=N-OR^A$, $-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^D)$,
- 30 $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)$ alkyl, $-N(R^F)-C(O)$ -heterosyklyl, $-N(R^F)-C(O)$ -heteroaryl,
 $-N(R^F)-C(O)$ -karbosyklyl, $-N(R^F)-CCO$ -aryl,
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen- $N(R^A)(R^B)$,
- $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen-karbosyklyl, og $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)$ alkylen-aryl, framskaffet ved at i det minste en av X og Y ikke er hydrogen. I et annet alternativ er Y valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_7)$ alkyl, -
- 35 (C_1-C_4) alkylen- $N(R^A)(R^B)$,

- $-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^F)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^A$, $-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$, $-\text{NH}-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{heterosyklyl}$,
 $-N(R^F)-C(O)-\text{heteroaryl}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{karbosyklyl}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{aryl}$
5 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-\text{karbosyklyl}$, and $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-\text{aryl}$. I et annet alternativ, Y
er valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_7)\text{alkyl}$,
 $-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^A)(R^B)$, $-(C_1-C_4)\text{alkylen}-\text{NH}-C(O)-(\text{CH}_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$,
 $-N(R^A)(R^B)$, $-\text{NH}-C(O)-\text{karbosyklyl}$, $-\text{NH}-C(O)-\text{aryl}$, $-\text{NH}-C(O)-\text{heterosyklyl}$,
10 $-\text{NH}-C(O)-\text{heteroaryl}$, $-\text{NH}-C(O)-N(R^A)(R^A)$, $-N(R^F)-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$,
 $-\text{NH}-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$ og $-\text{NH}-S(O)_m-(C_1-C_4)\text{alkylen}-N(R^A)(R^B)$.

- [0015]** Alternativt er $-(C_1-C_7)\text{alkyl}$ representert ved Y beskrevet foran representert ved $-(C_1-C_4)\text{alkyl}$.
I nok et annet alternativ er Y valgt fra $-N(R^A)(R^B)$,
15 $-N(H)-C(O)-\text{karbosyklyl}$, $-N(H)-C(O)-\text{aryl}$, $-N(H)-C(O)-\text{heterosyklisk}$ forbindelse og
 $-N(H)-C(O)-\text{heteroaryl}$. Alternativt er Y lik $-\text{NH}-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$. I et alternativ
er R^A og R^B i $-\text{NH}-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$ lik henholdsvis R^1 og R^2 .
Hver R^A og R^B er uavhengig valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)\text{alkyl}$,
20 $-\text{O}-(C_1-C_7)\text{alkyl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{karbosyklyl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{aryl}$,
 $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{heterosyklyl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{heteroaryl}$,
 $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-\text{O}-\text{karbosyklyl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-\text{O}-\text{aryl}$,
 $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-\text{O}-\text{heterosyklyl}$, $-(C_1-C_6)\text{alkylen}-\text{O}-\text{heteroaryl}$,
 $-S(O)_m-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{karbosyklyl}$,
25 $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{aryl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heterosyklyl}$ og
 $-(C_0-C_1)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heteroaryl}$; or
 R^A og R^B tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et heterosyklyl eller
heteroaryl, hvorved den heterosykliske forbindelsen eller heteroaryl valgfritt omfatter 1 til 4
ytterligere heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O. I ett alternativ er hver R^A uavhengig valgt
30 fra hydrogen og metyl; R^B er valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)\text{alkyl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{karbosyklyl}$,
 $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{aryl}$, $-(C_0-C_6)\text{alkylen}-\text{heteroaryl}$, $-S(O)_m-(C_1-C_6)\text{alkyl}$,
 $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{karbosyklyl}$, $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{aryl}$,
 $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heterosyklisk}$ forbindelse og $-(C_0-C_4)\text{alkylen}-S(O)_m-\text{heteroaryl}$; eller R^A og R^B
tatt sammen med nitrogenatomet for å danne en heterosyklisk forbindelse, hvorved den
35 heterosykliske forbindelsen er valgfritt substituert med $=\text{O}$ og $-N(R^G)(R^G)$. I et annet alternativ er R^A

lik hydrogen; og R^B er valgt fra (C_1-C_4) alkyl, og $-S(O)_2-CH_3$; eller R^A og R^B tatt sammen for å danne en 4-7-leddet heterosyklisk ring.

- [0016]** Hver R^D og hver R^E er uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, karbosykl, aryl, heterosykl, heteroaryl, eller en naturlig forekommende aminosyre-sidekjedegruppe, eller R^D og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner et 3-7-leddet karbosykl, eller et 4-7-leddet heterosykl, hvorved heterosykl formet ved R^D og R^E valgfritt omfatter ett til to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O. I en utførelsesform er både R^D og R^E lik -H.
- 5
- [0017]** R^F er valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, karbosykl, aryl og heteroaryl. I ett alternativ er hydrogen. I et annet alternativ er R^F valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, aryl og heteroaryl. I et annet alternativ er R^F valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl og fenyl. I et annet alternativ er R^F valgt fra hydrogen, (C_1-C_4) alkyl og fenyl
- 10
- [0018]** $R^{D'}$ er valgt fra (C_1-C_6) alkyl, karbosykl, aryl, heteroaryl, heterosykl, og en naturlig forekommende aminosyre-sidekjedegruppe, eller $R^{D'}$ og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner en 3-7-leddet karbosykl, eller en 4-7-leddet heterosykl, hvorved heterosykl dannet ved $R^{D'}$ og R^E valgfritt omfatter ett til to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O. I ett alternativ danner $R^{D'}$ og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til
- 15
- et (C_3-C_7) sykloalkyl.
- 20

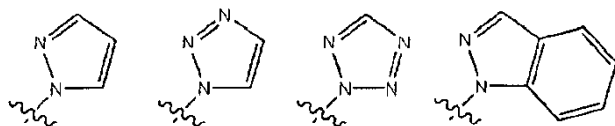
[0019] m er 1 eller 2. I ett alternativ er m lik 2.

- [0020]** Hver karbosykl, aryl, heterosykl eller heteroaryl beskrevet foran (for eksempel i gruppene representert ved Y, R^A , R^F , R^D , R^D og R^E) er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituerter uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)$ alkyl, -OH, =O, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyl-O- (C_1-C_4) alkyl, halo-substituert $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alkyl, $-C(O)-(fluor-substituert-(C_1-C_4)alkyl)$, $-S(O)_m-(C_1-C_4)alkyl$, $-N(R^G)(R^G)$, og CN. I ett alternativ er hver
- 25
- karbosykl, heterosykl eller heteroaryl valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituerter uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, og $-N(R^G)(R^G)$. I et annet alternativ er hver karbosykl, aryl, heteroaryl, eller heterosyklisk forbindelse valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituerter uavhengig valgt fra $-CH_3$, fluor, og $-N(CH_3)_2$.
- 30

[0021] Hvert alkyl beskrevet foran (for eksempel i gruppene representert ved Y , R^A , R^B , R^D , $R^{D'}$, R^E , R^F og $R^{F'}$) er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)alkyl$, $-OH$, $-O-(C_1-C_7)alkyl$, $-(C_1-C_4)alkyl-O-(C_1-C_4)alkyl$, fluor-substituert- $(C_1-C_4)alkyl$, $-S(O)_m-(C_1-C_4)alkyl$, og $-N(R^G)(R^G)$. I ett alternativ er hver alkylgruppe (for eksempel i gruppen representert ved Y eller R^B) valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra halo, $-OH$, og $-N(R^G)(R^G)$.

[0022] Hver R^G er hydrogen eller $(C_1-C_4)alkyl$, hvorved hver alkyl i gruppen representert ved R^G er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkyl$, halo, $-OH$, $-O-(C_1-C_4)alkyl$, og $(C_1-C_4)alkyl-O-(C_1-C_4)alkyl$. I ett alternativ er hver alkyl i gruppen representert ved R^G valgfritt og uavhengig substituert med $(C_3-C_6)sykloalkyl$.

[0023] Som brukt her når R^A og R^B tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et heterosyklyl eller heteroaryl, kan heterosyklyl eller heteroaryl representert ved $-NR^A R^B$ inkludere et ringsystem som har et heteroatom inntil nitrogenatomet som R^A og R^B er bundet til. For eksempel kan $-NR^A R^B$ være, men er ikke begrenset til, følgende ringsystemer:



[0024] Tilsvarende når R^D og R^E eller $R^{D'}$ og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner et heterosyklyl, kan heterosyklyl inkludere et ringsystem som har et heteroatom inntil karbonatomet som R^D og R^E eller $R^{D'}$ og R^E er bundet til.

[0025] Et annet alternativ er en forbindelse representert ved Strukturformel (I) eller (II) eller et farmasøytisk salt av samme. Verdier og alternative verdier for variablene i Strukturformel (I) eller (II) er definert som følger:

R^1 er valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkyl$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_7)alkoksy$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkoksy$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkyl$, aryl, aryl- $(C_1-C_4)alkyl$, aryl- $(C_1-C_4)alkyl$, arylthio- $(C_1-C_4)alkyl$, arylsulfinyl- $(C_1-C_4)alkyl$, arylsulfonyl- $(C_1-C_4)alkyl$ og $-O-(C_1-C_7)alkyl$. Hver alkyl-, sykloalkyl-, alkoksy-, sykloalkoksy-, aryl-, aryl- $(C_1-C_4)alkyl$, aryl- $(C_1-C_4)alkyl$, arylthio-, arylsulfinyl- og arylsulfonylgruppe i gruppene representert ved R^1 kan valgfritt være substituert med en eller flere uavhengig valgte substituenten definert foran for Strukturformel (I). Alternativt er R^1 valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkyl$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_7)alkoksy$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_3-C_6)sykloalkoksy$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_3-$

C₆)sykloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, aryloksy(C₁-C₄)alkyl, arylthio(C₁-C₄)alkyl, arylsulfinyl(C₁-C₄)alkyl og arylsulfonyl(C₁-C₄)alkyl. I et annet alternativ er R¹ lik -H, (C₁-C₇)alkyl, eller -O-(C₁-C₄)alkyl. I et annet alternativ er R¹ lik -H eller (C₁-C₇)alkyl. I et annet alternativ er R¹ lik -H, metyl eller etyl. I nok et annet alternativ er R¹ lik -OCH₃ eller -OC(CH₃)₃.

- 5 R² er valgt fra hydrogen, (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkoksy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, aryloksy(C₁-C₄)alkyl, arylthio(C₁-C₄)alkyl, arylsulfinyl(C₁-C₄)alkyl, arylsulfonyl(C₁-C₄)alkyl og -O-(C₁-C₇)alkyl. Hver alkyl, sykloalkyl, alkoksy, sykloalkoksy, aryl, og aryloksygruppe i gruppene representert ved R² kan valgfritt være substituert med en eller flere uavhengig valgte substituenten definert foran for Strukturformel (I).
- 10 Alternativt er R² valgt fra hydrogen, (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkoksy(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, aryl, aryl(C₁-C₄)alkyl, aryloksy(C₁-C₄)alkyl, arylthio(C₁-C₄)alkyl, arylsulfinyl(C₁-C₄)alkyl og arylsulfonyl(C₁-C₄)alkyl. Alternativt er R² valgt fra (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, fenyl, fenyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl og halo(C₁-C₄)alkyl, hvorved hver alkyl, alkoksy og sykloalkylgruppe i gruppene representert ved R² er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)alkyl og halo; og hver fenylgruppe i gruppene representert ved R² er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)alkyl, halo, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, -CN, halo(C₁-C₄)alkyl, og halo(C₁-C₄)alkoksy. I et annet alternativ er R² valgt fra gruppen bestående av syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl, fenyl, benzyl, -(CH₂)₂-O-CH₃, -(CH₂)₃-OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F, og -(CH₂)_nCH₃, hvorved n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og hvorved fenyl- eller benzylgruppen representert ved R² er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)alkyl, halo, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, -CN, halo(C₁-C₄)alkyl, og halo(C₁-C₄)alkoksy. I et annet alternativ er R² en fenyl- eller benzylgruppe valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)alkyl, halo, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, -CN, halo(C₁-C₄)alkyl, og halo(C₁-C₄)alkoksy. I et annet alternativ er R² usubstituert fenyl eller benzyl. I et annet alternativ er R² valgt fra syklopropyl, syklopropylmetyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ og -CH₂CH₃.

30

- [0026] Alternativt kan R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til også danne et monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl eller en monosyklisk, sammenkoblet bisyklisk, brodannet bisyklisk eller spiro-bisyklisk heterosyklisk forbindelse, hvorved heterorylgruppen eller den heterosykliske forbindelsen valgfritt inneholder ett eller to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S i tillegg til N-atomet som R₁ og R₂ er bundet til. Heteroaryl- eller den heterosykliske
- 35

forbindelsen kan valgfritt være substituert med en eller flere uavhengig valgte substituenten beskrevet foran for Strukturformel (I). Alternativt inneholder heteroaryl- eller den heterosykliske forbindelsen ett ekstra heteroatom valgt fra N, O og S. Alternativt danner R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en heterosyklisk forbindelse valgt fra gruppen

5 bestående av azetidin, pyrrolidin, morfolin, piperidin, oktahydrosyklopenta[c]pyrrol, isoindolin, og azabisyklo[31,0]heksan, hvorved den heterosykliske forbindelsen valgfritt er substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl, halogen, -OH, (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl, (C_1-C_4) alkoksy (C_1-C_4) alkyl, og - $N(R^3)(R^4)$. I et annet alternativ er disse heterosykliske forbindelser valgfritt substituert med en eller

10 flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, (C_1-C_4) alkoksy, hydroksy, (C_1-C_4) alkoksy (C_1-C_4) alkyl og - $N(R^3)(R^4)$. I et annet alternativ er disse heterosykliske forbindelsene valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, metoksy, hydroksy, metoksymetyl og dimetylamino. Alternativt danner R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til en ring valgt fra pyrrolidinyll, morfolinyll,

15 azetidinyll, piperidinyll, oktahydrosyklopenta[c]pyrrolyll, isoindolinyl, indazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, og tetrazolyl, hvorved ringen formet ved R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til valgfritt er substituert med halogen, (C_1-C_4) alkoksy, hydroksy, (C_1-C_4) alkoksy (C_1-C_4) alkyl og - $N(R^3)(R^4)$. Nærmere bestemt er ringen dannet ved R^1 og R^2 sett sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, valgfritt substituert med fluor, -OH, -OCH₃, eller N(CH₃)₂.

20

[0027] R^3 og R^4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av -H og (C_1-C_4) alkyl, hvorved (C_1-C_4) alkyl representert ved R^3 og R^4 er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl, halo, -OH, (C_1-C_4) alkoksy, og (C_1-C_4) alkoksy (C_1-C_4) alkyl. Alternativt er både R^3 og R^4 lik metyl. I et annet alternativ er både R^3 og R^4 lik -H I nok et annet

25 alternativ er R^3 og R^4 hver usubstituert (C_1-C_4) alkyl.

[0028] I et første alternativ er forbindelsen representert ved Strukturformel (I) eller (II), eller et farmasøytisk salt av samme, hvorved:

R^1 er -H eller (C_1-C_7) alkyl; og

30 R^2 er valgt fra (C_1-C_7) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_7) alkoksy (C_1-C_4) alkyl, fenyl, fenyl (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_6) sykloalkyl og halo (C_1-C_4) alkyl, hvorved hver alkyl, alkoksy eller sykloalkylgruppe i gruppene representert ved R^2 valgfritt er substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C_1-C_4) alkyl og halo; og hver fenylgruppe i gruppene representert ved R^2 er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen

35 bestående av (C_1-C_4) alkyl, halo, (C_1-C_4) alkoksy, (C_1-C_4) alkoksy (C_1-C_4) alkyl, -CN, halo (C_1-C_4) alkyl, og

halo(C₁-C₄)alkoksy Alternativt er R² valgt fra gruppen bestående av syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, syklopropylmetyl, syklobutylmetyl, fenyl, benzyl, -(CH₂)₂-O-CH₃, -(CH₂)₃-OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F, og -(CH₂)_nCH₃, hvorved n er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6; og hvorved fenyl- eller benzylgruppen representert ved R² er valgfritt substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av (C₁-C₄)alkyl, halo, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, -CN, halo(C₁-C₄)alkyl, og halo(C₁-C₄)alkoksy. I et annet alternativ, er fenyl- eller benzylgruppen representert ved R² usubstituert. I nok et annet alternativ er R² valgt fra syklopropyl, syklopropylmetyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ og -CH₂CH₃.

10

[0029] I et andre alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (I) eller (II), er R¹ lik hydrogen, metyl eller etyl; og verdier og alternative verdier for R² er som beskrevet foran for det første alternativet.

15 **[0030]** I et tredje alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (I) eller (I), er R¹ lik hydrogen, (C₁-C₄)alkyl eller -O-(C₁-C₄)alkyl; R² er valgt fra (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₆)sykloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, fenyl, (C₃-C₆)sykloalkyl, og fluor(C₁-C₄)alkyl; eller R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring valgt fra pyrrolidiny, morfoliny, azetidiny, piperidiny, oktahydrosyklopenta[c]pyrroly, isoindoliny, indazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, og tetrazolyl, hvorved ringen formet ved R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til er valgfritt substituert med fluor, -OH, -OCH₃, eller N(CH₃)₂. Nærmere bestemt er R¹ lik hydrogen, metyl, etyl, metoksy eller tert-butoksy.

20

[0031] I et fjerde alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (I) eller (II), R¹ hydrogen, metyl, eller etyl; er R² valgt fra metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2,2-dimetylpropyl, t-butyl, isobutyl, n-pentyl, (C₄-C₆)sykloalkyl, (C₃-C₅)sykloalkylmetyl, metoksyetyl, og 2-fluoretyl; eller R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner en ring valgt fra azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, tetrazolyl, eller oktahydrosyklopenta[c]pyrroly, og hvorved ringen formet ved R¹ og R² tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til er valgfritt substituert med fluor.

30

[0032] I et femte alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), når X er hydrogen, er Y valgt fra hydrogen, -(C₁-C₄)alkyl, -(C₁-C₄)alkylen-N(R^A)(R^B),

35 -(C₁-C₄)alkylen-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, N(R^A)(R^B),

- $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B),$ $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^E)-N(R^A)(R^B),$
 $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^A),$ $-N(R^F)-C(O)-(C_1-C_6)alkyl,$ $N(R^F)-C(O)-heterosyklyl,$
 $-N(R^F)-C(O)-heteroaryl,$ $-N(R^F)-C(O)-karbosyklyl,$ $-N(R^F)-C(O)-aryl$
 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)alkylen-N(R^A)(R^B),$
 5 $-N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)alkylen-karbosyklyl, -N(R^F)-S(O)_m-(C_1-C_4)alkylen-aryl;$

[0033] $R^{D'}$ er valgt fra $(C_1-C_6)alkyl$, karbosyklyl, aryl, heteroaryl, heterosyklyl og en naturlig forekommende aminosyre sidekjedegruppe, eller

- 10 **[0034]** $R^{D'}$ og R^E tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner en 3-7-leddet karbosyklyl, eller en 4-7-leddet heterosyklyl, hvorved heterosyklyl dannet ved $R^{D'}$ og R^E valgfritt omfatter ett til to ekstra heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O; og

[0035] $R^{F'}$ er valgt fra $(C_1-C_7)alkyl$, karbosyklyl, aryl og heteroaryl.

15

[0036] Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A'). Alternativt er $R^{F'}$ valgt fra $(C_1-C_4)alkyl$ og fenyl og resten av variablene er som beskrevet foran for det femte alternativet.

- 20 **[0037]** I et sjette alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er X valgt fra hydrogen, metyl, etyl og fenyl; og Y er valgt fra hydrogen, $-(C_1-C_4 alkyl)$, $-(C_1-C_4)alkylen-N(R^A)(R^B)$,

- $-(C_1-C_4)alkylen-NH-C(O)-[CH_2]_{0-1}-N(R^A)(R^B),$ $-N(R^A)(R^B),$
 $-NH-C(O)-karbosyklyl,$ $-NH-C(O)-aryl,$ $-NH-C(O)-heterosyklyl,$
 25 $-NH-C(O)-heteroaryl,$ $-NH-C(O)-N(R^A)(R^A),$ $-N(R^{F'})-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B),$
 $-NH-C(O)-C(R^{D'}) (R^E)-N(R^A)(R^B)$ og $-NH-S(O)_m-(C_1-C_4)alkylen-N(R^A)(R^B);$ eller

[0038] X er valgt fra metyl, etyl og fenyl; og Y er $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$, hvorved:

- 30 hver R^A er uavhengig valgt fra hydrogen og metyl;

R^B er valgt fra hydrogen, $(C_1-C_7)alkyl$, $-(C_0-C_6)alkylen-karbosyklyl$,

- $-(C_0-C_6)alkylen-aryl,$ $-(C_0-C_6)alkylen-heteroaryl,$ $-S(O)_m-(C_1-C_6)alkyl,$
 $-(C_0-C_4)alkylen-S(O)_m-karbosyklyl$ $-(C_0-C_4)alkylen-S(O)_m-aryl,$
 $-(C_0-C_4)alkylen-S(O)_m-heterosyklisk forbindelse$ og $-(C_0-C_4)alkylen-S(O)_m-heteroaryl;$ eller

[0039] R^A og R^B når bundet til et felles nitrogenatom er tatt sammen med nitrogenatomet for å danne en heterosyklisk forbindelse, hvorved den heterosykliske forbindelsen valgfritt er substituert med $=O$ og $-N(R^G)(R^G)$;

5

[0040] R^D og R^E er tatt sammen med karbonatomet som de er bundet til danner et (C_3-C_7) sykloalkyl; og

[0041] m er 1 eller 2;

10

[0042] Hver karbosykl, aryl, heterosykl eller heteroaryl er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra halo, $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert $-(C_1-C_4)$ alkyl, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, og $-N(R^G)(R^G)$; hver alkyl i gruppen representert ved Y eller R^B er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra halo, $-OH$, og $-N(R^G)(R^G)$, hvorved

15

[0043] R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl, og hvorved hver alkyl i gruppen representert ved R^G er valgfritt og uavhengig substituert med (C_3-C_6) sykloalkyl. Resten av variablene er som beskrevet foran i det femte alternativet.

20

[0044] I et sjuende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er X valgt fra hydrogen og metyl; og

25

[0045] Y er valgt fra $-N(R^A)(R^B)$, $-N(H)-C(O)$ -karbosykl, $-N(H)-C(O)$ -aryl, $-N(H)-C(O)$ -heterosyklisk forbindelse, og $-N(H)-C(O)$ -heteroaryl; eller X er metyl; og Y er $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$, hvorved:

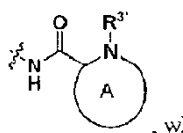
R^A er hydrogen; og

30

R^B er valgt fra (C_1-C_4) alkyl, og $-S(O)_2-CH_3$; eller R^A og R^B tatt sammen for å danne en 4-7-leddet heterosyklisk ring; hvorved hver karbosykl, aryl, heteroaryl, eller heterosyklisk forbindelse er valgfritt og uavhengig substituert med en eller flere substituenten uavhengig valgt fra $-CH_3$, fluor, og $-N(CH_3)_2$.

35

[0046] I et åttende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y



hvorved ring A representerer en 4-7-leddet heterosyklyl; og $R^{3'}$ er hydrogen eller (C_1-C_6) alkyl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A'). Alternativt er ring A valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, eller
 5 oktahydrosyklopenta[c]pyrrolyl, som hver er valgfritt substituert med en eller flere substitutenter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halo, $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert- (C_1-C_4) alkyl (for eksempel $-CF_3$), $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, eller $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl. Alternativt er ring A beskrevet foran valgfritt substituert med en eller flere fluor.

- 10 **[0047]** I et niende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y lik $-NH-C(O)$ -heteroaryl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A'). Alternativt er heteroaryl i $-NH-C(O)$ -heteroaryl valgt fra gruppen bestående av thienyl, pyridiny, pyrrolyl, oksazolyl, pyrazolyl og thiazolyl, hvorav hver valgfritt er substituert med en eller flere substitutenter uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert- (C_1-C_4) alkyl (for
 15 eksempel $-CF_3$), $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, og $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl. Alternativt er pyrrolyl og pyrazolyl valgfritt substituert med en metylgruppe på N-atomet i ringen.

- [0048]** I et tiende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y lik $-NH-C(O)$ -fenyl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for
 20 Strukturformel (A'). Alternativt et fenyl i $-NH-C(O)$ -fenyl valgfritt substituert med en eller flere substitutenter uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert- (C_1-C_4) alkyl (for eksempel $-CF_3$), $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, og $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl. Alternativt er fenyl in $-NH-C(O)$ -fenyl valgfritt substituert med en eller flere substitutenter uavhengig valgt fra $-CF_3$, $-OCH_3$ og $-N(CH_3)_2$.

- 25 **[0049]** I et ellefte alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y representert ved $-NH-S(O)_2-(C_1-C_6)$ alkyl, $-NH-S(O)_2$ -fenyl, $-NH-S(O)_2$ -heteroaryl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A'). Alternativt er fenyl, heteroaryl eller alkyl i gruppen representert ved Y, valgfritt substituert med en
 30 eller flere substitutenter uavhengig valgt fra $-(C_1-C_4)$ alkyl, halo-substituert- (C_1-C_4) alkyl (for eksempel $-CF_3$), $-OH$, $-O-(C_1-C_4)$ alkyl, og $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl.

[0050] I et tolvte alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y representert

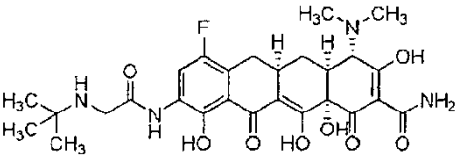
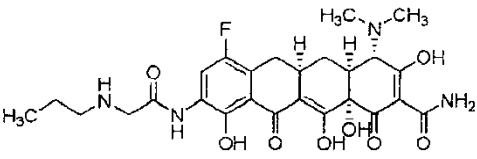
ved $-N(R^A)(R^B)$, hvorved R^A og R^B er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyl- (C_3-C_6) sykloalkyl, hvorved (C_1-C_7) alkyl er valgfritt substituert med $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A').

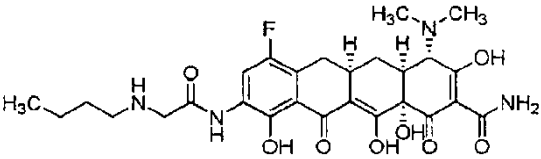
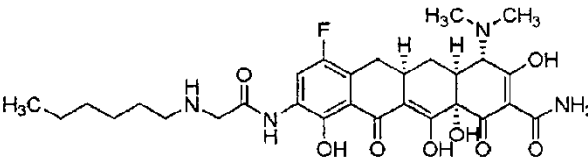
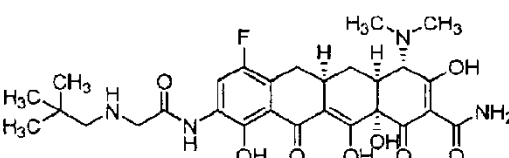
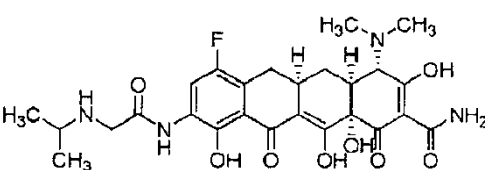
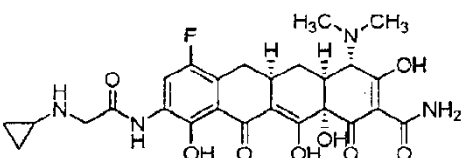
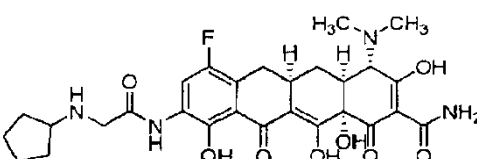
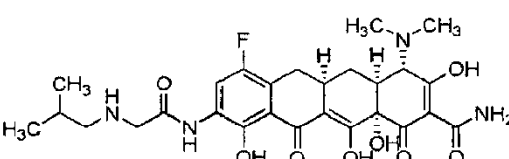
5

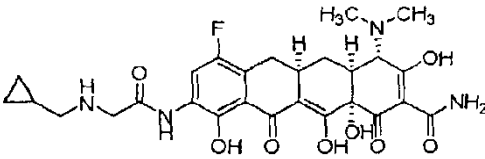
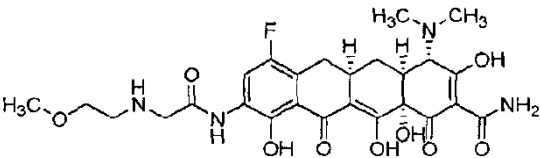
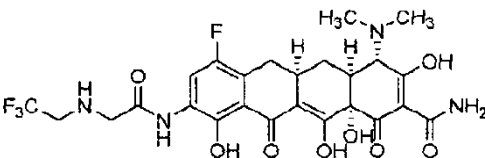
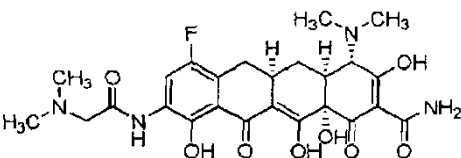
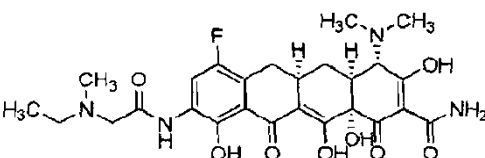
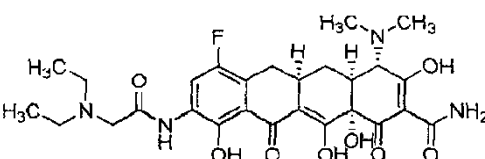
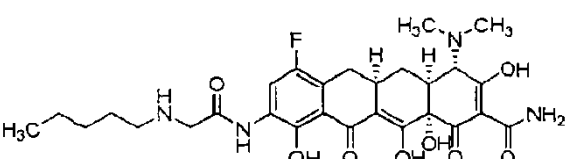
[0051] I et trettende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y representert ved $-CH_2-N(R^A)(R^B)$, hvorved R^A og R^B er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyl- (C_3-C_6) sykloalkyl, eller R^A og R^B tatt sammen med nitrogenatomet som de er bundet til danner et heterosykyl, hvorved (C_1-C_7) alkyl representert ved R^A eller R^B er valgfritt og uavhengig substituert med $-N(R^G)(R^G)$, hvorved R^G er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl, og the (C_1-C_4) alkyl representert ved R^G er valgfritt substituert med -F. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A').

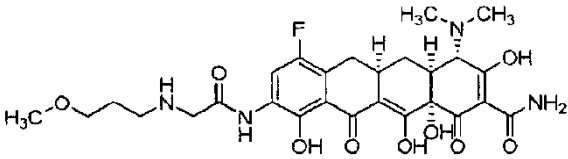
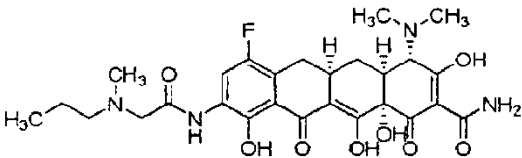
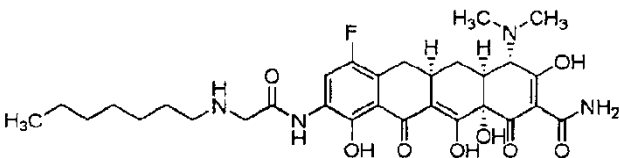
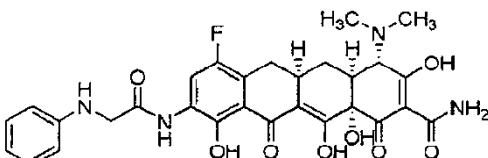
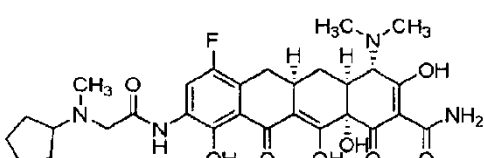
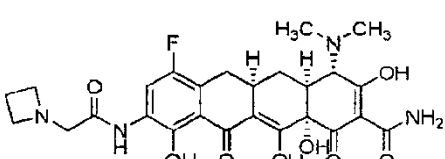
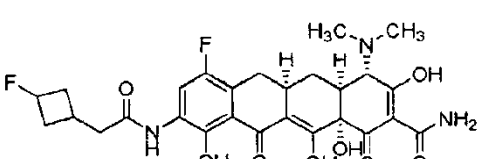
[0052] I et fjortende alternativ, for forbindelser representert ved Strukturformel (A'), er Y representert ved $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_{0,1}-N(R^A)(R^B)$, hvorved R^A og R^B er hver uavhengig valgt fra hydrogen, (C_1-C_7) alkyl, $-(C_1-C_4)$ alkyl- (C_3-C_6) sykloalkyl. Verdier og alternative verdier for resten av variablene er som beskrevet foran for Strukturformel (A').

[0053] Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen og forbindelser beskrevet her, er eksemplifisert ved forbindelsene vist i tabellen nedenfor eller et farmasøytisk salt av samme og forbindelser beskrevet i Eksempler og Referanseeksempler 1-12 nedenfor eller et farmasøytisk salt av samme:

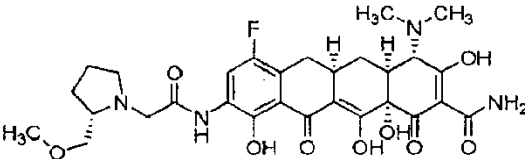
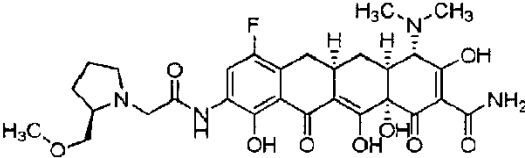
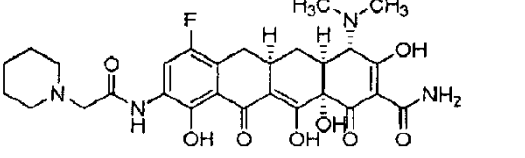
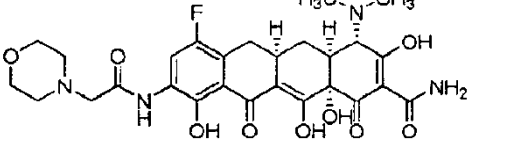
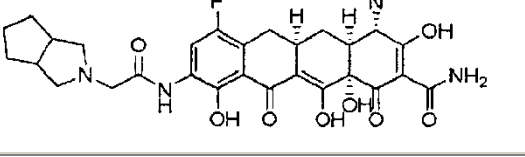
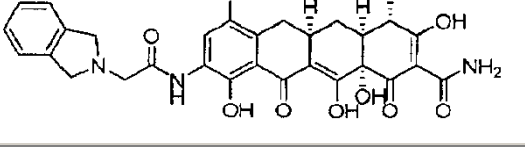
FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
11 (referanse)	
12 (referanse)	
13 (referanse)	

FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
	
14 (referanse)	
15 (referanse)	
16 (referanse)	
17 (referanse)	
18 (referanse)	
19 (referanse)	
20 (referanse)	

FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
	
21 (referanse)	
22 (referanse)	
23 (referanse)	
24 (referanse)	
25 (referanse)	
26 (referanse)	
27 (referanse)	

FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
	
28 (referanse)	
29 (referanse)	
30 (referanse)	
31 (referanse)	
32 (referanse)	
33 (referanse)	
34	

FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
35 (referanse)	
36 (referanse)	
37 (referanse)	
38 (referanse)	
39 (referanse)	
40 (referanse)	
41 (referanse)	

FORBINDELSE NR.	KJEMISK STRUKTUR
	
42 (referanse)	
43 (referanse)	
44 (referanse)	
45 (referanse)	
46 (referanse)	

[0054] "Alkyl" betegner et mettet alifatisk forgrenet eller rettkjedet monovalent hydrokarbonradikal med det spesifiserte antall karbonatomer. Følgelig viser "(C₁-C₇)alkyl" til et radikal med fra 1-7 karbonatomer i et lineært eller forgrenet arrangement. "(C₁-C₇)alkyl" inkluderer metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl og heptyl. Egnede substitusjoner for et "substituert alkyl" inkluderer, men er ikke begrenset til, -halogen, -OH, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy,

(C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, og -N(R³)(R⁴), hvorved R³ og R⁴ er som beskrevet foran.

[0055] "Sykloalkyl" betegner et mettet alifatisk syklisk hydrokarbonradikal med det spesifiserte antall karbonatomer. (C₃-C₆)sykloalkyl inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. Egnede substituentter for et "substituert sykloalkyl" inkluderer halogen, -OH, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, og -N(R³)(R⁴), hvorved R³ og R⁴ er som beskrevet foran.

[0056] "Heterosyklisk forbindelse" betegner en 4-12-leddet delvis umettet eller mettet heterosyklisk ring som inneholder 1, 2, eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O eller S. Når ett heteroatom er S, kan det valgfritt være mono- eller di-oksigenert (det vil si -S(O)- eller -S(O)₂-). Den heterosykliske forbindelsen kan være monosyklisk, sammenkoblet bisyklisk, brodannet bisyklisk eller spiro-bisyklisk.

[0057] Eksempler på en monosyklisk heterosyklisk forbindelse inkluderer men er ikke begrenset til azetidin, pyrrolidin, piperidin, piperazin, heksahydropyrimidin, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, morfolin, thiomorfolin, thiomorfolin 1,1-dioksid, tetrahydro-2H-1,2-thiazin, tetrahydro-2H-1,2-thiazin 1,1-dioksid, isothiazolidin, isothiazolidin 1,1-dioksid.

[0058] En sammenkoblet bisyklisk heterosyklisk forbindelse har to ringer som har to tingrensende ringatomer til felles. Den første ringen er en monosyklisk heterosyklisk forbindelse og den andre ringen er et sykloalkyl, delvis umettet karbosyklisk forbindelse, fenyl, heteroaryl eller en monosyklisk heterosyklisk forbindelse. For eksempel er den andre ringen et (C₃-C₆)sykloalkyl, slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl. Alternativt er den andre ringen fenyl. Eksempel på sammenkoblede bisykliske heterosykliske forbindelser inkluderer men er ikke begrenset til indolin, isoindolin, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihydrobenzo[d]oksazol, 2,3-dihydrobenzo[d]thiazol, oktahydrobenzo[d]oksazol, oktahydro-1H-benzo[d]imidazol, oktahydrobenzo[d]thiazol, oktahydrosyklopenta[c]pyrrol, 3-azabisyklo[3,1,0]heksan, og 3-azabisyklo[3,2,0]heptan.

[0059] En spirobisyklisk heterosyklisk forbindelse har to ringer som bare har ett ringatom til felles. Den første ringen er en monosyklisk heterosyklisk forbindelse og den andre ringen er et sykloalkyl, en delvis umettet karbosyklisk forbindelse eller en monosyklisk heterosyklisk forbindelse. For eksempel er den andre ringen (C₃-C₆)sykloalkyl. Eksempel på en spirobisyklisk heterosyklisk

forbindelse inkluderer men er ikke begrenset til azaspiro[4,4]nonan, 7-azaspiro[4,4]nonan, azaspiro[4,5]dekan, 8-azaspiro[4,5]dekan, azaspiro[5,5]undekan, 3-azaspiro[5,5]undekan og 3,9-diazaspiro[5,5]undekan.

- 5 **[0060]** En brodannet bisyklisk heterosyklisk forbindelse har to ringer som har tre eller flere tilgrensende ringatomer tilfelles. Den første ringen er en monosyklisk heterosyklisk forbindelse og den andre ringen er et sykloalkyl (slik som (C₃-C₆)sykloalkyl), delvis umettet karbosyklisk forbindelse eller en monosyklisk heterosyklisk forbindelse. Eksempler på brodannede bisykliske heterosykliske forbindelser inkluderer, men er ikke begrenset til, azabisyklo[3,3,1]nonan, 3-
10 azabisyklo[3,3,1]nonan, azabisyklo[3,2,1]oktan, 3-azabisyklo[3,2,1]oktan, 6-azabisyklo[3,2,1]oktan og azabisyklo[2,2,2]oktan, 2-azabisyklo[2,2,2]oktan.

- [0061]** Når den heterosykliske forbindelsen inneholder et N-atom forskjellig fra nitrogenatomet som R¹ og R² er bundet til, kan N-atomet være substituert med H, alkyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, som hver valgfritt kan være substituert med halogen, hydrokso, alkokso, haloalkyl, alkyl, etc. Den heterosykliske forbindelsen kan valgfritt være substituert med en oksogruppe (C=O) og okso-substituerte heterosykliske ringer inkluderer, men er ikke begrenset til, thiomorfolin 1-oksidi, thiomorfolin 1,1-dioksidi, tetrahydro-2H-1,2-thiazin 1,1-dioksidi, og isothiazolidin 1,1-dioksidi, pyrrolidin-2-on, piperidin-2-on, piperazin-2-on, og morfolin-
20 2-one. Andre valgfrie substituenten for en heterosyklisk forbindelse inkluderer (C₁-C₄)alkyl, halo-, OH, (C₁-C₄)alkoksy, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkoksy(C₁-C₄)alkyl, -N(R³)(R⁴), -CN, halo(C₁-C₄)alkyl, og halo(C₁-C₄)alkoksy.

- [0062]** "Heteroaryl" betegner et 5-12-leddet monovalent heteroaromatisk monosyklisk eller
25 bisyklisk ringradikal. En heteroaryl inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O, og S. Heteroaryl inkluderer, men er ikke begrenset til pyrrol, imidazol, pyrazol, oksazol, isoksazol, thiazol, isothiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,2,5-thiadiazol, 1,2,5-thiadiazol 1-oksidi, 1,2,5-thiadiazol 1,1-dioksidi, 1,3,4-thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, 1,2,4-triazin, 1,3,5-triazin og tetrazol. Bisykliske heteroarylringer inkluderer, men er ikke begrenset til,
30 bisyklo[4,4,0] og bisyklo[4,3,0] sammenkoblede ringsystemer slik som indolizin, indol, isoindol, indazol, benzimidazol, benzthiazol, purin, quinolin, isoquinolin, cinnolin, ftalazin, quinazolin, quinoksalin, 1,8-nafthyridin og pteridin.

- [0063]** "Karbosyklisk forbindelse" betegner en 4-12-leddet mettet eller umettet alifatisk syklisk
35 hydrokarbonring.

[0064] "Alkoksy" betegner et alkylradikal festet gjennom et oksygenlenkende atom. "Alkoksy" kan også betegnes som -O-alkyl. For eksempel kan også (C₁-C₄)-alkoksy betegnes som -O-(C₁-C₄)alkyl. "(C₁-C₄)-alkoksy" inkluderer metoksy, etoksy, propoksy og butoksy.

5

[0065] "Alkylthio" betegner et alkylradikal festet gjennom et svovelatom. "Alkylthio" kan også betegnes som -S-alkyl. For eksempel kan "(C₁-C₄)alkylthio" betegnes som -S-(C₁-C₄)alkyl. "(C₁-C₄)alkylthio" inkluderer metylthio, etylthio, propylthio og butylthio.

10 **[0066]** "Alkylsulfinyl" betegner et alkylradikal festet gjennom en -S(O)-gruppe. "Alkylsulfinyl" kan betegnes som -S(O)-alkyl. For eksempel kan "(C₁-C₄)alkylsulfinyl" betegnes som -S(O)-(C₁-C₄)alkyl. "(C₁-C₄)alkylsulfinyl" inkluderer metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl og butylsulfinyl.

15 **[0067]** "Alkylsulfonyl" betegner et alkylradikal festet gjennom en -S(O)₂- gruppe. "Alkylsulfonyl" kan betegnes som -S(O)₂-alkyl. For eksempel kan "(C₁-C₄)alkylsulfonyl" betegnes som -S(O)₂-(C₁-C₄)alkyl. "(C₁-C₄)alkylsulfonyl" inkluderer metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl og butylsulfonyl.

20 **[0068]** Haloalkyl og halosykloalkyl inkluderer mono-, poly- og perhaloalkylgrupper der hvert halogen er uavhengig valgt fra fluor, klor og brom. Haloalkyl og halosykloalkyl kan også betegnes som henholdsvis halo-substituert alkyl og halo-substituert sykloalkyl.

25 **[0069]** "Sykloalkoksy" betegner et sykloalkylradikal festet gjennom et oksygenatom. "Sykloalkoksy" kan også betegnes som -O-sykloalkyl. For eksempel kan "(C₃-C₆)sykloalkoksy" betegnes som -O-(C₃-C₆)sykloalkyl. "(C₃-C₆)sykloalkoksy" inkluderer syklopropyloksy, syklobutyloksy, syklopentyloksy og sykloheksyloksy.

30 **[0070]** "Aryl" betegner et aromatisk monosyklisk eller polysyklisk (for eksempel bisyklisk eller trisyklisk) karbosykliskringssystem. I ett alternativ er "aryl" 6-12-leddet monosykliske eller bisykliske systemer. Arylsystemer inkluderer men er ikke begrenset til fenyl, naftalenyl, fluorenyl, indenyl, azulenyl og anthracenyl.

[0071] "Aryloksy" betegner en arylgruppe festet gjennom oksygenatom. "Aryloksy" kan også skisseres som -O-aryl. Aryloksy inkluderer men er ikke begrenset til fenoksy.

[0072] "Arylthio" betegner en arylgruppe festet gjennom et svovelatom. "Arylthio" kan også skisseres som -S-aryl. Arylthio inkluderer men er ikke begrenset til fenylthio.

5 **[0073]** "Arylsulfinyl" betegner en arylgruppe festet gjennom en -S(O)-lenkegruppe. "Arylsulfinyl" kan også betegnes som -S(O)-aryl. Arylsulfinyl inkluderer men er ikke begrenset til fenylsulfinyl.

[0074] "Arylsulfonyl" betegnes en arylgruppe festet gjennom en -S(O)₂- lenkende gruppe. "Arylsulfonyl" kan også betegnes som -S(O)₂-aryl. Arylsulfonyl inkluderer, men er ikke begrenset til, 10 fenylsulfonyl.

[0075] "Hetero" viser til utskiftingen av i det minste ett karbonatommedlem i et ringsystem med i det minste ett heteroatom valgt fra N, S, og O. "Hetero" viser også til utskiftingen av i det minste ett karbonatommedlem i et asyklisk system. Et hetero-ringsystem eller et hetero-asyklisk system 15 kan ha 1, 2, eller 3 karbonatom skiftet ut med et heteroatom.

[0076] "Halogen" eller "halo" som brukt her viser til fluor, klor, brom eller jod.

[0077] Som brukt her kan sykloalkylalkyl betegnes som -alkylen-sykloalkyl. For eksempel kan (C₃-C₆)sykloalkyl(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-(C₃-C₆)sykloalkyl. 20

[0078] Som brukt her kan alkoksyalkyl betegnes som -alkylen-O-alkyl. For eksempel kan (C₁-C₇)alkoksy(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-O-(C₁-C₇)alkyl.

25 **[0079]** Som brukt her kan sykloalkoksyalkyl betegnes som -alkylen-O-sykloalkyl. For eksempel, (C₃-C₆)sykloalkoksy(C₁-C₄)alkyl kan betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-O-(C₃-C₆)alkyl.

[0080] Som brukt her kan arylalkyl betegnes som -alkylen-aryl. For eksempel, aryl(C₁-C₄)alkyl kan betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-aryl. 30

[0081] Som brukt her kan aryloksyalkyl betegnes som -alkylen-O-aryl. For eksempel kan aryloksy(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-O-aryl.

[0082] Som brukt her kan arylthioalkyl betegnes som -alkylen-S-aryl. For eksempel kan arylthio(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-S-aryl. 35

[0083] Som brukt her kan arylsufinylalkyl betegnes som -alkylen-S(O)-aryl. For eksempel kan arylsufinyl(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-S(O)-aryl.

- 5 **[0084]** Som brukt her kan arylsulfonfylalkyl betegnes som -alkylen-S(O)₂-aryl. For eksempel kan arylsulfonfyl(C₁-C₄)alkyl betegnes som -(C₁-C₄)alkylen-S(O)₂-aryl.

[0085] En annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er en farmasøytisk blanding som omfatter en eller flere farmasøytisk akseptable bærere og/eller fortynningsmidler og en
10 forbindelse representert ved strukturformelen (A) eller et farmasøytisk salt av samme.

[0086] "Farmasøytisk akseptabel bærer" og "farmasøytisk akseptabel fortynningsmiddel" betegner ikke-terapeutiske bestanddeler som er tilstrekkelig rene og har tilstrekkelig kvalitet for bruk i formuleringen av en blanding ifølge oppfinnelsen, som når administrert på høvelig vis til et dyr
15 eller menneske typisk ikke produserer noen negativ reaksjon, og som brukes som en bærer for en medikamentsubstans (det vil si en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen).

[0087] Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er også inkludert. For eksempel kan et syresalt av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen
20 som inneholder et amin eller en annen basisk gruppe framskaffes ved å reagere forbindelsen med en egnet organisk eller uorganisk syre, som resulterer i farmasøytisk akseptable anioniske saltformer. Eksempler på anioniske salter inkluderer acetat, benzenesulfonat, benzoat, bikarbonat, bitartrat, bromid, kalsiumedetat, camsylat, karbonat, klorid, sitrat, dihydroklorid, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, glyceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, heksylresorcinat, hydrobromid, hydroklorid, hydroksynaftoat, iodid, isethionat, laktat, lactobionat, malat, maleat,
25 mandelat, mesylat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat, pantothenat, fosfat/difosfat, polygalakturonat, salicylat, stearat, subacetat, succinat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, og triethiodidsalter.

30 **[0088]** Salter av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som inneholder en karboksylsyre eller en annen sur funksjonell gruppe kan framstilles ved reaksjon med en egnet base. Et slikt farmasøytisk akseptabelt salt kan framstilles med en base som tilbyr et farmasøytisk akseptabelt kation, som inkluderer alkalimetallsalter (særlig natrium og kalium), jordalkalimetallsalter (særlig kalsium og magnesium), aluminumsalter og ammoniumsalter, såvel
35 som salter laget av fysiologisk akseptable organiske baser slik som trimetylamin, trietylamin,

morfolin, pyridin, piperidin, picolin, disykloheksylamin, N,N'-dibenzyletylenediamin, 2-hydroksyetylamin, bis-(2-hydroksyetyl)amin, tri-(2-hydroksyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, N,N'-bisdehydroabietylamin, glucamin, N-metylglucamin, collidin, quinin, quinolin og basiske aminosyrer slik som lysin og arginin.

5

[0089] Oppfinnelsen inkluderer også ulike isomerer og blandinger av samme. Enkelte av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan foreligge i ulike stereoisomere former. Stereoisomerer er forbindelser som bare skiller seg ut i sine romlige arrangement. Enantiomerer er par med stereoisomerer hvis speilbilder ikke kan legges over hverandre, vanligvis fordi de inneholder et asymmetrisk substituert karbonatom som tjener som et kiralt senter. "Enantiomer" viser til et par molekyler som er speilbilder av hverandre og ikke kan legges over hverandre. Diastereomerer er stereoisomerer som ikke er relatert til som speilbilder, vanligvis fordi de inneholder to eller flere asymmetrisk substituerte karbonatomer. "R" og "S" representer konfigurasjonen medsubstituenter rundt ett eller flere kirale karbonatomer. Når et kiralt senter ikke er definert som R eller S enten en ren enantiomer eller en blanding av begge konfigurasjoner til stede.

[0090] "Racemat" eller "rasemisk blanding" betegner en forbindelse av ekvimolare mengder av to enantiomerer, hvorved slike blandinger ikke oppviser noen optisk aktivitet; det vil si at de ikke roterer i planet for polarisert lys.

[0091] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan framstilles som individuelle isomerer enten ved isomer-spesifikk syntese eller gjenoppløst fra en isomerisk blanding. Konvensjonelle oppløsningsteknikker inkluderer danning av saltet av en fri base av hver isomer av et isomerisk par ved bruk av en optisk aktiv syre (etterfulgt av fraksjons-krystallisasjon og regenerering av den frie basen), og danning av saltet av syreformen av hver isomer av et isomerisk par ved bruk av et optisk aktivt amin (etter fraksjonskrystallisasjon og regenerering av den frie syren), og danning av en ester eller et amid av hver isomer av et isomerisk par ved bruk av en optisk ren syre, amin eller alkohol (etter kromatografisk separasjon og fjerning av den kirale hjelper), eller gjenoppløsning av en isomerisk blanding av enten et utgangsmateriale eller et ferdig produkt ved bruk av ulike såvel som kjente kromatiske metoder.

[0092] Når stereokjemien for en beskrevet forbindelse er navngitt eller skissert ved struktur, er den navngitte eller skisserte stereoisomer ved i det minste 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % eller 99,9 vekt % ren relativt til de andre stereoisomerene. Når en enkelt enantiomer er navngitt eller skissert

ved struktur, er den skisserte eller navngitte enantiomer ved i det minste 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % eller 99,9 vekt % optisk ren. Prosent optisk renhet ved vekt er forholdet mellom vekten av enantiomeren som er til stede dividert på den kombinerte vekten av enantiomer som er til stede og vekten av dens optiske isomer.

5

[0093] Det er også her beskrevet en forbindelse for bruk i en framgangsmåte for behandling av eller forebygging hos et subjekt med en tetrasyklin-responsiv sykdom eller forstyrrelse som omfatter administrering til subjektet av en effektiv mengde av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme.

10

[0094] "Tetrasyklin-responsiv sykdom eller forstyrrelse" viser til en sykdom eller forstyrrelse som kan behandles, forebygges eller på annet vis lindres ved administreringen av en tetrasyklinforbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen. Tetrasyklin-responsiv sykdom eller forstyrrelse inkluderer infeksjoner, kreft, inflammatoriske lidelser, autoimmunsykdom, arteriosklerose, horhinnesvulst, emfysem, artritt, osteoporose, osteoartritt, multippel sklerose, osteosarcoma, osteomyelitt, bronchiectase, kronisk obstruktiv lungesykdom, hud- og øyesykdommer, periodontitt, osteoporose, rheumatoid artritt, ulcerativ kolitt, prostata, tumorvekst og invasjon, metastase, diabetes, diabetisk proteinuria, panbronchiolitt; aortisk eller vasculær aneurysme, skade på hudvev, tørre øyne, ben, bruksdegradering, malaria, senescens, diabetes, vaskulært slag, neurodegenerative lidelser, hjertesykdommer, diabetes hos unge, akutt og kronisk bronkitt, sinusitt og respiratoriske infeksjoner, inkludert vanlig forkjølelse; Wegeners granulomatose; neutrofil dermatose og andre inflammatoriske sykdommer slik som dermatitt herpetiformis, leukocytoclastisk vasculitt, bullous lupus erythematosus, pustular psoriasis, erythema elevatum diutimum; vitiligo; discoid lupus erythematosus; pyoderma gangrenosum; pustular psoriasis; blepharitt, eller meibomianitis; Alzheimers sykdom; degenerativ makulopati; akutt og kronisk gastroenteritt og kolitt; akutt og kronisk cystitt og uretritt; akutt og kronisk dermatitt; akutt og kronisk konjunktivitt; akutt og kronisk serositt; uremisk pericarditt; akutt og kronisk cholecystese; cystisk fibrose, akutt og kronisk vaginitt; akutt og kronisk uveitt; reaksjoner på medikamenter; insektsbitt; bakdel og solbrenthet, benmasseforstyrrelse, akutt lungeskade, kroniske lunge lidelser, iskemi, slag eller iskemisk slag, hudskader, aortisk eller vasculær aneurysme, diabetisk retinopati, slag fra blodstyrning, angiogenese og andre tilstander som tetrasyklinforbindelser har vist seg å være aktive mot (se for eksempel US patentskrift 5,789,395; 5,834,450; 6,277,061 og 5,532,227)

35 **[0095]** I tillegg, en forbindelse for bruk i en framgangsmåte for behandling av enhver sykdom eller

sykdomstilstand som kan dra fordel av modulering av uttrykkingen og/eller effekten av nitrogenoksid, metalloproteaser, proinflammatoriske mediatorer og cytokiner, reaktive oksygenforbindelser, komponenter for immunrespons, inkludert kjemotaksis, lymfocyttransformasjon, forsinket hypersensitivitet, produksjon av antistoffer, fagocytose og

5 oksidativ metabolisme av fagocytter. En forbindelse for bruk i en framgangsmåte for behandling av enhver sykdom eller sykdomstilstand som kan dra fordel fra modulering av ekspresjonen og/eller effekten av C-reaktivt protein, signaleringsveier (for eksempel FAK.signaleringsvei) og/eller forsterke ekspresjonen av COX-2 og PGE₂ produksjon er dekket. En forbindelse for bruk i en framgangsmåte for behandling av enhver sykdom eller sykdomstilstand som kan dra fordel av

10 inhibering av neovaskularisering er dekket.

[0096] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan brukes til å hindre eller behandle viktige pattedyr- og veterinær sykdommer slik som diare, urinveisinfeksjoner, infeksjoner i hud og hudstruktur, øre-, nese- og halsinfeksjoner, sårinfeksjoner, mastitt og liknende. I tillegg er også en forbindelse for

15 bruk i framgangsmåter for behandling av neoplasma også inkludert (van der Bozert et al., Cancer Res., 48; 6686-6690 (1988)).

[0097] Infeksjoner som kan behandles ved bruk av forbindelser ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer, men er ikke begrenset til, hudinfeksjoner, GI-infeksjoner,

20 urinveisinfeksjoner, genito-urinære infeksjoner, luftveisinfeksjoner, sinusinfeksjoner, mellomøreinfeksjoner, systemiske infeksjoner, kolera, influensa, bronkitt, akne, malaria, seksuelt overført sykdom inkludert syfilis og gonorre, Legionærsyken, Lymes sykdom, Rocky Mountain flekktfus, Q-feber, tyfus, byllepest, gassgangren, infeksjoner dannet på sykehus, leptospirose, kikhoste, anthrax og infeksjoner forårsaket av midlene som er ansvarlige for lymfogranuloma

25 venereum, bindehinnekattarr eller psittakose. Infeksjoner kan være bakterielle, fungale, parasittiske og virale infeksjoner (inkludert de som er resistente mot andre tetrasyklinforbindelser).

[0098] I en utførelsesform kan infeksjonen være forårsaket av bakterier. I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av Gram-positive bakterier. I et spesifikt aspekt ved denne utførelsesformen er infeksjonen forårsaket av Gram-positive bakterier valgt fra *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium* spp., *Actinobakteries* spp. og *Listeria* spp.

35 **[0099]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en Gram-negativ bakterie. I ett

- aspekt ved denne utførelsesformen er infeksjonen forårsaket av proteobakterier (for eksempel Betaproteobakterier og Gammaproteobakterier), inkludert *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, andre *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, etansyrebakterier, *Legionella* eller alfa-proteobakterier slik som *Wolbachia*. I et annet
- 5 aspekt er infeksjonen forårsaket av Gram-negative bakterier valgt fra cyanobakterier, spirochaetes, grønne svovel- eller grønne ikke-svovelbakterier. I et spesifikt aspekt ved denne utførelsesformen er infeksjonen forårsaket av Gram-negative bakterier valgt fra *Enterobacteriaceae* (for eksempel *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* including de som inneholder utvidet-spektrum β -lactamases og/eller carbapenemase), *Bacteroidaceae* (for eksempel *Bacteroides*
- 10 *fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellae* (for eksempel *Haemophilus influenza*), *Pseudomonadaceae* (for eksempel *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (for eksempel *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (for eksempel *Moraxella catarrhalis*), enhver art av *Proteaeae*, *Acinetobacter spp.*, *Helicobacter spp.*, og *Campylobacter spp.*
- 15 **[0100]** I en spesifikk utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en Gram-negativ bakterie valgt fra gruppen bestående av *Enterobacteriaceae* (for eksempel *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* og *Acinetobacter spp.*
- [0101]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme valgt fra gruppen
- 20 bestående av *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, og *E. faecalis*.
- [0102]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme valgt fra gruppen bestående av rickettsia, chlamydia, *Legionella*spp. og *Mycoplasma* spp. I en annen utførelsesform
- 25 er infeksjonen forårsaket av en organisme resistent mot tetrasyklin eller ethvert medlem av første og andre generasjon av tetrasyklinantibiotika (for eksempel doksosyklin eller minosyklin).
- [0103]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme resistent mot methicillin.
- 30 **[0104]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme resistent mot vancomycin.
- [0105]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme resistent mot en
- 35 quinolon eller fluorquinolon.

[0106] I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av en organisme resistent mot tigesyklin.

- 5 **[0107]** I en annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av et multimedikament-resistent patogen (med mild eller full resistens mot to eller flere antibiotika). I en annen utførelsesform er infeksjonen en *Bacillus anthracis*-infeksjon. "*Bacillus anthracis*-infeksjon" inkluderer enhver tilstand, sykdom eller lidelse forårsaket av eller som resulterer fra eksponering eller påstått eksponering for *Bacillus anthracis* eller et annet medlem av gruppen *Bacillus cereus* -bakterier. I en
- 10 annen utførelsesform er infeksjonen forårsaket av *Bacillus anthracis* (anthrax), *Yersinia pestis* (pest) eller *Francisella tularensis* (tularemie).

- [0108]** I nok en alternativ utførelsesform kan infeksjonen være forårsaket av mer enn en organisme beskrevet foran. Eksempler på slike infeksjoner inkluderer, men er ikke begrenset til,
- 15 intra-abdominale infeksjoner (ofte en blanding av en Gram-negativ art slik som *E. coli* og en anaerob slik som *B. fragilis*), diabetisk fot (ulike kombinasjoner av *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* og *Enterococcus* spp.), anaerobe (S.E. Dowd, et al., PLoS en 2008;3:e3326) og respiratorisk sykdom (særlig hos pasienter som har kroniske infeksjoner slik som cystisk fibrose - for eksempel *S. aureus* pluss *P. aeruginosa* eller *H. influenza*, atypiske patogener), sår og byller
- 20 (ulike Gram-negativ og gram-positive bakterier, særlig MSSA/MRSA, coagulase-negativ staphylococci, enterococci, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*), og blodstrøminfeksjoner (13 % var polymikrobale (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004; 39:311-317)).

- 25 **[0109]** I et alternativ som også er beskrevet her, er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse er ikke en bakterieinfeksjon. I en annen utførelsesform er tetrasyklinforbindelsene ifølge oppfinnelsen hovedsakelig ikke-antibakterielle. For eksempel kan ikke-antibakterielle forbindelser ifølge oppfinnelsen ha MIC-verdier større enn omlag 4 µg/ml (målt ved analyser kjent i faget og/eller analysen gitt i eksempel 14). I en annen utførelsesform har tetrasyklinforbindelsene
- 30 ifølge oppfinnelsen både antibakterielle og ikke-antibakterielle effekter.

- [0110]** Tetrasyklin-responsiv sykdom eller forstyrrelse inkluderer også sykdommer eller lidelser forbundet med inflammatorisk prosessrelaterte tilstander (IPAS). Betegnelsen "inflammatorisk prosessrelatert tilstand" inkluderer tilstander der inflammasjon eller inflammatoriske faktorer (for
- 35 eksempel matrise-metallproteinaser (MMPs), nitrogenoksid (NO), TNF, interleukiner,

plasmaproteiner, celleforsvarssystemer, cytokineer, lipid-metabolitter, proteaser, toksiske radikaler, adhesjonsmolekyler etc.) er involvert eller er til stede i et område i avvikende mengder, for eksempel i mengder som kan være fordelaktig å endre, for eksempel for å tildele subjektet en fordel. Den inflammatoriske prosess er responsen fra levende vev mot skade. Årsaken til

5 inflammasjon kan være fysisk skade, kjemiske substanser, mikroorganismer, vevsnekrose, kreft eller andre midler. Akutt inflammasjon er kortvarig og varer bare noen få dager. Dersom den varer lengre, kan den imidlertid betegnes som kronisk inflammasjon.

[0111] IPASs inkluderer inflammatoriske lidelser. Inflammatoriske lidelser er generelt kjennetegnet ved varme, rødhet, hevelse, smerte og funksjonstap. Eksempler på årsaker til inflammatoriske lidelser inkluderer, men er ikke begrenset til, mikrobiske infeksjoner (for eksempel bakterielle og fungale infeksjoner), fysiske midler (for eksempel forbrenninger, stråling og trauma), kjemiske midler (for eksempel toksiner og etsende substanser), vevsnekrose og ulike typer immunologiske reaksjoner.

15 **[0112]** Eksempler på inflammatoriske lidelser som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer, men er ikke begrenset til, osteoartritt, reumatoid artritt, akutte og kroniske infeksjoner (bakterielle og fungale, inkludert difteri og pertussis); akutt og kronisk bronkitt, sinusitt og infeksjoner i øvre luftveier, inkludert vanlig forkjølelse; akutt og kronisk gastroenteritt og kolitt; inflammatorisk tarmforstyrrelse; akutt og kronisk cystitt og uretritt; vaskulitt; sepsis; nefritt; pankreatitt; hepatitt; lupus; inflammatoriske hudlidelser inkludert for eksempel eksem, dermatitt, psoriasis, pyodenna gangrenosum, akne rosacea og akutt og kronisk dermatitt; akutt og kronisk konjunktivitet; akutt og kronisk serositt (pericarditt, peritonitt, synovitt, pleuritt og tendinitt); uremisk perikarditt; akutt og kronisk

20 cholecystitt; akutt og kronisk vaginitt; akutt og kronisk uveitt; medikamentreaksjoner; insektsbitt; støt (termisk, kjemisk og elektrisk); og solbrannskade.

[0113] IPASs inkluderer også matrise-metalloproteinase-relaterte tilstander (MMPAS). MMPAS inkluderer tilstander kjennetegnet ved avvikende mengder av MMPs eller MMP-aktivitet.

30 Eksempler på matrisemetalloproteinase-relaterte tilstander ("MMPAS's") kan behandles ved bruk av forbindelser ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme, inkluderer, men er ikke begrenset til, arteriosklerose, hornhinnesvulst, emfysem, osteoartritt, multipel sklerose (Liedtke et al., Ann. Neurol 1998, 44: 35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), osteosarcom, osteomyelitt, bronkiektase, kronisk pulmonar obstruktiv sykdom,

35 hud- og øyesykdommer, periodontitt, osteoporose, reumatoid artritt, ulcerativ kolitt,

inflammatoriske lidelser, tumorvekst og invasjon (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217; Li et al., Mol. Carcinol. 1998, 22: 84-89)), metastase, akutt lungeskade, slag, iskemi, diabetes, aortisk eller vasculær aneurysme, hudvevsskader, tørre yøyne, degradering av ben og bone og brusk
 5 (Greenwald et al., Bone 1998, 22 : 33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238- 247). Andre MMPAS inkluderer de som er beskrevet i US patentpublikasjoner 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383, 4,666,897 og RE 34,656.

[0114] I en annen utførelsesform inkluderer IPAS lidelser beskrevet i US patentpublikasjon
 10 5,929,055 og 5,532,227.

[0115] Tetrasyklinresponsiv sykdom eller forstyrrelse inkluderer også sykdommer eller lidelser forbundet med NO-relaterte tilstander. Betegnelsen "NO-relaterte tilstander" inkluderer tilstander som involverer eller er forbundet med nitrogenoksid (NO) eller som er induserbar av
 15 nitrogenoksid syntese (iNOS). NO-relatert tilstand inkluderer tilstander som er kjennetegnet ved avvikende mengder av NO og/eller iNOS. Fortrinnsvis kan den NO- relaterte tilstand behandles ved administrering av tetrasyklinforbindelser ifølge oppfinnelsen. Lidelser, sykdommer og tilstander beskrevet i US patentpublikasjon 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; og 5,789,395 er også inkludert som NO- relaterte tilstander.

20

[0116] Eksempler på sykdommer eller lidelser forbundet med NO-relaterte tilstander som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer, men er ikke begrenset til, malaria, senescens, diabetes, vaskulært slag, neurodegenerative lidelser (Alzheimers sykdom og Huntingtons sykdom), karsyky sykdom
 25 (reperfusjon-assosiert skade etter infarkt), diabetes hos unge, inflammatoriske lidelser, osteoartritt, reumatoid artritt, akutte, tilbakevendende og kroniske infeksjoner (bakterielle, virale og fungale); akutt og kronisk bronkitt, sinusitt og respiratoriske infeksjoner, inkludert vanlig forkjølelse; akutt og kronisk gastroenteritt og kolitt; akutt og kronisk cystitt og uretritt; akutt og kronisk dermatitt; akutt og kronisk konjunktivitt; akutt og kronisk serositt (pericarditt, peritonitt, synovitt, pleuritt og tendonitt); uremisk pericarditt; akutt og kronisk cholecyste; cystisk fibrose,
 30 akutt og kronisk vaginitt; akutt og kronisk uveitt; medikamentreaksjoner; insektsbitt; forbrenninger (termisk, kjemisk og elektrisk); og solbrannskader.

[0117] I et alternativ som også er beskrevet her, er den tetrasyklinresponsive sykdom eller
 35 forstyrrelse kreft. Eksempler på kreft som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge

oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme som inkluderer alle faste tumorer, det vil si karcinom for eksempel adenokarcinom, og sarkom. Adenokarcinom er karcinom avledet fra kjertelvev eller der tumorcellene danner gjenkjennbare kjertelstrukturer. Sarkom inkluderer i grove trekk tumorer hvis veller er innhyllet i fibrillære eller homogene substanser slik som embryobindevev. Eksempler på karcinom som kan behandles med framgangsmåtene ifølge oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, karcinom i prostata, bryst, eggstokk, testikkel, lunge, tarm og bryst. Framgangsmåtene der forbindelsen ifølge oppfinnelsen brukes er ikke begrenset til behandlingen av disse tumortypene, men strekker seg til enhver fast tumor avledet fra ethvert organsystem. Eksempler på kreft som kan behandles inkluderer, men er ikke begrenset til, tarmkreft, blærekreft, brystkreft, melanom, eggstokkreft, prostatakreft, lungekreft og en rekke andre krefttyper i tillegg. Framgangsmåtene der forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan brukes forårsaker dessuten inhibering av kreftutvikling i adenokarcinom, for eksempel de i prostata, bryst, nyre, eggstokk, testikkel og tarm. I et alternativ inkluderer krefttypene som behandles med framgangsmåtene ifølge oppfinnelsen de som er beskrevet i US patentpublikasjon 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696 eller 5,668,122.

[0118] Alternativt kan tetrasyklinforbindelsene være egnet til å forebygge eller redusere sannsynligheten for tilbakefall av kreft, for eksempel behandling av restkreft etter kirurgisk reseksjon eller stråleterapi. Tetrasyklinforbindelser som er nyttige i henhold til oppfinnelsen er særlig fordelaktig siden de er hovedsakelig ikke-toksiske sammenliknet med andre kreftbehandlinger.

[0119] I et alternativ som også er beskrevet her, administreres forbindelsene ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med standard kreftterapi, slik som men er ikke begrenset til kjemoterapi.

[0120] Eksempler på tetrasyklinresponsive tilstander som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer også neurologiske lidelser som inkluderer både neuropsykiatriske og neurodegenerative lidelser, men er ikke begrenset til, slik som Alzheimers sykdom, demens relatert til Alzheimers sykdom (slik som Picks sykdom), Parkinsons og andre Lewy diffuse kroppssykdommer, senil demens, Huntingtons sykdom, Gilles de la Tourettes syndrome, multipel sklerose, amyotrofisk lateral sklerose (ALS), progressiv supranukleær palsi, epilepsi og Creutzfeldt-Jakobs sykdom; autonome funksjonslidelser slik som hypertensjon og søvnlidelser, og neuropsykiatriske lidelser, slik som depresjon, schizofreni, schizoaffektiv forstyrrelse, Korsakoffs psykose, mani, angstlidelser eller fobilidelser; lærings- eller hukommelseslidelser, slik som amnesi eller alders-relatert hukommelsestap, svekket

oppmerksomhets-forstyrrelse, dysthymisk forstyrrelse, vesentlig depressiv forstyrrelse, mani, tvangsforstyrrelser, psykoaktive lidelser relatert til substansbruk, angst, fobi, panisk forstyrrelse, samt bipolare forstyrrelser, sliks om alvorlig bipolar følelses (humør) forstyrrelse (BP-1), bipolar følelsesrelaterte neurologiske lidelser, for eksempel migrene og fedme.

5

[0121] Andre neurologiske lidelser inkluderer for eksempel de som er opplistet i American SPsychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM).

[0122] I et annet alternativ som også er beskrevet her, inkluderer den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse diabetes som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme, men er ikke begrenset til, diabetes hos unge, diabetes mellitus, diabetes type I eller diabetes type II. I en annen utførelsesform påvirkes ikke proteinglykosylering ved administreringen av tetrasyklinforbindelsene ifølge oppfinnelsen. I en annen utførelsesform administreres tetrasyklinforbindelsen ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med standard diabetesterapi, slik som, men ikke begrenset til insulinterapi.

[0123] I et annet alternativ er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse en benmasseforstyrrelse. Benmasselidelser som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer lidelser der benet hos et subjekt er lidelser og tilstander der dannelse, reparasjon eller gjendanning av ben er fordelaktig. For eksempel inkluderer benmasselidelser osteoporose (for eksempel en reduksjon i benstyrke og densitet), benbrudd, bendannelse forbundet med kirurgiske prosedyrer (for eksempel rekonstruksjon av ansikt), osteogenese imperfecta (benskjørhet), hypofosfatasi, Pagets sykdom, fibrøs dysplasi, osteopetrose, myeloma ben sykdom og tap av kalsium i ben, slik som det som er relatert til primær hyperparathyroidisme. Benmasselidelser inkluderer alle tilstander der dannelse, reparasjon eller gjendanning av ben er fordelaktig for subjektet såvel som alle andre lidelser forbundet med benet eller skjellettsystemet hos et subjekt som kan behandles med tetrasyklinforbindelsene ifølge oppfinnelsen. I nok et alternativ, inkluderer benmasselidelser de som er beskrevet i US patentpublikasjon 5,459,735; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227 og 4,666,897.

[0124] I et annet alternativ som også er beskrevet her, er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse akutt lungeskade. Akutte lungeskader som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer respiratorisk forstyrrelsessyndrom hos voksne (ARDS), post-pumpesyndrom (PPS) og trauma. Trauma inkluderer

35

enhver skade på levende vev forårsaket av et utvortes middel eller hendelse. Eksempler på trauma inkluderer, men er ikke begrenset til, knuseskader, kontakt med en hard overflate, eller kutting eller annen skade på lungene.

- 5 **[0125]** Den tetrasyklinresponsive sykdom eller lidelse ifølge oppfinnelsen inkluderer også kroniske lungelidelser. Eksempler på kroniske lungelidelser som kan behandles ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme inkluderer, men er ikke begrenset til, astma, cystisk fibrose, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD) og emfysem. I et annet alternativ inkluderer de akutte og/eller kroniske lungelidelser som kan behandles ved bruk av forbindelsene
- 10 ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme de beskrevet i US patentpublikasjon 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297 og 5,773,430.

[0126] I nok et annet alternativ er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse iskemi, slag, eller iskemisk slag.

15

[0127] I nok et alternativ kan tetrasyklinforbindelser ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme brukes til å behandle slike lidelser som beskrevet foran og i US patentpublikasjon 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 og 5,789,395.

- 20 **[0128]** I et annet alternativ er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse en hudskade. Oppfinnelsen framskaffer også en forbindelse for bruk i en framgangsmåte for å forbedre den helende respons fra det epitelialiserte vev (for eksempel hud, slimhinne) mot akutt traumatisk skade (for eksempel kutt, slag, skrapet etc.). Framgangsmåten inkluderer bruk av en tetrasyklinforbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme for å forbedre
- 25 kapasiteten til det epitelialiserte vev for å hele akutte skader. Framgangsmåten kan øke raten for kollagenakkumulering i det helende vev. Framgangsmåten kan også redusere den proteolytiske aktivitet i det epithelialserte vev ved å redusere den kollagenolytiske og/eller gelatinolytiske aktivitet av MMPs. I et annet alternativ administreres tetrasyklinforbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme til overflata av huden (for eksempel lokalt). I nok et alternativ
- 30 brukes tetrasyklinforbindelsen ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme til å behandle en hudskade og andre slike lidelser som beskrevet i for eksempel US patentpublikasjoner 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,839, 5,459,135; 5,532,227 og 6,015,804.

- [0129]** I nok et annet alternativ er den tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse en aortisk
- 35 eller vaskulær aneurysme i vaskulært vev hos et subjekt (for eksempel et subjekt som har eller har

risiko for en aortisk eller vaskulær aneurysme etc.). Tetrasyklinforbindelsen eller et farmasøytisk salt av samme kan være effektivt til å redusere størrelsen av den vaskulære aneurysme eller den kan administreres til subjektet før igangsetting av den vaskulære aneurysme slik at aneurysmen blir forhindret. I et alternativ er det vaskulære vev en arterie, for eksempel aorta, for eksempel den abdominale aorta. I en annen utførelsesform brukes tetrasyklinforbindelser ifølge oppfinnelsen til å behandle lidelser beskrevet i US patentpublikasjoner 6,043,225 og 5,834,449.

[0130] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk salt av samme kan brukes alene eller i kombinasjon med ett eller flere terapeutiske midler i framgangsmåtene ifølge oppfinnelsen beskrevet her.

[0131] Språkbruken "i kombinasjon med" et annet terapeutisk middel eller behandling inkluderer sam-administrering av tetrasyklinforbindelsen og med det andre terapeutiske middel eller behandling som en enkelt kombinert doseringsform eller som multiple, separate doseringsformer, administrering av tetrasyklinforbindelsen først etterfulgt av det andre terapeutiske middel eller behandling og administrering av det andre terapeutiske middel eller behandling først, etterfulgt av tetrasyklinforbindelsen.

[0132] Det andre terapeutiske midlet kan være ethvert middel som er kjent i faget til behandling, forebygging eller symptomlindring av en tetrasyklinresponsiv sykdom eller forstyrrelse. Valget av ekstra terapeutiske midler er basert på den spesifikke tetrasyklinresponsive sykdom eller forstyrrelse som behandles. Slike valg ligger innenfor rekkevidden for en øvet lege. Dessuten kan det andre terapeutiske middel være ethvert middel som kan tidele en fordel til pasienten når den administreres i kombinasjon med administreringen av en tetrasyklinforbindelse.

[0133] Som brukt her kan betegnelsen «subjekt» vise til et pattedyr med behov for behandling eller forebygging, slik som kjæledyr (for eksempel hunder, katter og tilsvarende), hudsyr (for eksempel kyr, gris, hest, sau, geit og liknende) og laboratoriedyr (for eksempel rotter, mus, guineagris og tilsvarende). Typisk er subjektet et menneske med behov for den spesifiserte behandling.

[0134] Som brukt her kan betegnelsen «behandle» eller «behandling» vise til oppnåelsen av ønsket farmakologisk og/eller fysiologisk effekt. Effekten kan inkludere oppnåelse, partielt eller vesentlig, ett eller flere av følgende resultater: partiell eller fullstendig reduksjon av omfang av sykdom, forstyrrelse eller syndrom; lindring eller forbedring av et klinisk symptom eller indikator

forbundet med forstyrrelsen; forsinkning, inhibering eller reduksjon av sannsynligheten for progresjon av sykdommen, forstyrrelsen eller syndromet.

5 **[0135]** Som brukt her kan «forebygge/hindre» eller «forebygging/forhindring» vise til reduksjon av sannsynligheten for igangsetting eller utvikling av sykdom, forstyrrelse eller syndrom.

10 **[0136]** "Effektiv mengde" betyr en mengde aktiv forbindelse som framkaller den ønskede biologiske respons i et subjekt. I en utførelsesform er den effektive mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen fra omlag 0,01 mg/kg/dag til omlag 1000 mg/kg/dag, fra omlag 0,1 mg/kg/dag til omlag 100 mg/kg/dag, eller fra omlag 0,5 mg/kg/dag til omlag 50 mg/kg/dag.

15 **[0137]** Oppfinnelsen inkluderer videre framgangsmåten for framstilling av blandingen som omfatter blanding av en eller flere av den foreliggende forbindelsene og en valgfri farmasøytisk akseptabel bærer; og inkluderer de blandinger som resulterer fra en slik prosess, hvilken prosess inkluderer konvensjonelle farmasøytiske teknikker.

20 **[0138]** Blandingene ifølge oppfinnelsen inkluderer okular, oral, nasal, transdermal, lokal med eller uten okklusjon, intravenøs (både bolus og infusjon), inhalerbare og injiserbare (intraperitoneale, subkutante, intramuskulære, intratumorale eller parenterale) formuleringer. Blandingen kan være i en doseringsenhet slik som en tablett, pille, kapsel, pulver, granulat, liposom, ionebytterpolymer, steril okular løsning eller okular leveringsanordning (slik som en kontaktlinse og tilsvarende som fremmer umiddelbar frigjøring, tidsregulert frigjøring eller vedvarende frigjøring), parenteral løsning eller suspensjon, tilmålt aerosol- eller væskespray, dråpe, ampulle, auto-injektoranordning, eller stikkpille; for administrering okulært, oralt, intranasalt, sublingualt, parenteralt eller rektalt, 25 eller ved inhalering eller innblåsing.

30 **[0139]** Blandinger ifølge oppfinnelsen som er egnet til oral administrering inkluderer faste former slik som piller, tabletter, dragerte tabletter, kapsler (som hver inkluderer formuleringer for umiddelbar frigjøring, tidsregulert frigjøring og vedvarende frigjøring), granulat og pulvere; og flytende former slik som løsninger, sirup, eliksirer, emulsjoner og suspensjoner. Former som er nyttige for okular administrering inkluderer sterile løsninger eller okulære leveringsanordninger. Former som er nyttige for parenteral administrering inkluderer sterile løsninger, emulsjoner og suspensjoner.

[0140] Blandingene ifølge oppfinnelsen kan administreres i en form som er egnet for administrering uktentlig eller månedelig. For eksempel kan et uløselig salt av den aktive forbindelse være tilpasset til å gi et depotpreparat for intramuskulær injeksjon (for eksempel et decanoatsalt) eller til å gi en løsning for oftalmisk administrering.

5

[0141] Doseringsformen som inneholder blandingen ifølge oppfinnelsen inneholder en effektiv mengde av den aktive bestanddel som er påkrevet for å gi en terapeutisk effekt. Blandingene kan inneholde fra omlag 5,000 mg til omlag 0,5 mg (fortrinnsvis fra omlag 1,000 mg til omlag 0,5 mg) av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller en saltform av samme og framskaffes i enhver form egnet til den valgte administreringsmåte. Blandingene kan administreres omlag 1 til omlag 5 ganger per dag. Daglig administrering eller post-periodisk dosering kan benyttes.

[0142] For oral administrering er blandingen fortrinnsvis i form av en tablett eller kapsel som inneholder for eksempel 500 til 0,5 milligram av den aktive forbindelsen. Doser vil variere av faktorer forbundet med den spesifikke pasient som behandles (for eksempel alder, vekt, diett og administrering), alvorlighetsgrad for tilstanden som skal behandles, forbindelsen som anvendes, administreringsmåte og preparatets styrke.

[0143] Den orale blandingen er fortrinnsvis formulert som en homogen blanding, hvorved den aktive bestanddel er dispergert jevnt i blandingen, som lett kan deles inn i doseringsenheter som lett kan deles inn i doseringsenheter som inneholder like mengder av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Fortrinnsvis er blandingene framstilt ved blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme) valgfritt med en eller flere farmasøytiske bærere (slik som stivelse, sukker, fortynningsmiddel, granlatdannende middel, smøremiddel, glidemiddel, bindemiddel og desintegrerende middel), valgfritt ett eller flere inerte farmasøytiske hjelpestoffer (slik som vann, glykol, olje, kalsium, smaksstoffer, konserveringsmidler, fargestoffer og sirup), valgfritt en eller flere konvensjonelle tablettbestanddeler (slik som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talk, stearinsyre, magnesiumstearate, dikalsiumfosfat og enhver av en rekke gummiarter) og et valgfritt fortynningsmiddel (slik som vann).

[0144] Bindemidler inkluderer stivelse, gelatin, naturlige sukkere (for eksempel glukose og betalaktose), maisbaserte søtningsstoffer og naturlig og syntetisk gummi (for eksempel akasia og tragakant). Desintegrerende midler inkluderer stivelse, metylcellulose, agar og bentonitt.

[0145] Tabletter og kapsler representerer en fordelaktig oral doseringsenhetsform. Tabletter kan være sukkerbelagte eller filmbelagte ved bruk av standardteknikker. Tabletter kan også være belagt eller på annet vis sammensatt til å gi en forlenget, terapeutisk effekt med kontrollert frigjøring. Doseringsformen kan omfatte en ytre doseringskomponent, hvorved den ytre komponenten er i form av en konvolutt over den indre komponenten. De to komponentene kan være ytterligere separert med et sjikt som motstår desintegring i magen (slik som et enterisk sjikt) og tillater at den indre komponenten passerer intakt inn i duodenum eller et sjikt som forsinker eller opprettholder frigjøring. Det kan brukes en rekke enteriske og ikke-enteriske sjikt- eller belggsmaterialer (slik som polymeriserende syrer, shellacs, acetylkalsium og celluloseacetat eller kombinasjoner av samme).

[0146] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også administreres via en blanding med langsom frigjøring; hvorved blandingen inkluderer en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en biodegraderbar bærer med langsom frigjøring (for eksempel en polymerbasert bærer) eller en farmasøytisk akseptabel ikke-biodegraderbar bærer med langsom frigjøring (for eksempel en ionebytterbærer).

[0147] Biodegraderbare og ikke-biodegraderbare bærere med langsom frigjøring er kjent i faget. Biodegraderbare bærere brukes til å danne partikler eller matriser som holder på den/de aktive bestanddel(er) og som langsomt degraderer/løses opp i en egnet omgivelse (for eksempel vannbasert, sur, basisk og tilsvarende) for å frigjøre midlet. Slike partikler degraderer/oppløses i kroppsvæsker for å frigjøre nevnte aktive forbindelser i samme. Partiklene er fortrinnsvis nanopartikler eller nanoemulsjoner (for eksempel i området fra omlag 1 til 500 nm i diameter, fortrinnsvis omlag 50-200 i diameter og aller helst omlag 100 nm i diameter). I en framgangsmåte for framstilling av en blanding med langsom frigjøring, blir først en bærer med langsom frigjøring og en forbindelse ifølge oppfinnelsen oppløst eller dispergert i et organisk løsningsmiddel. Den resulterende blandingen tilsettes til en vannbasert løsning som valgfritt inneholder tensid(er) for å danne en emulsjon. Det organiske løsningsmidlet blir deretter inndampet fra emulsjonen for å gi en kolloidal suspensjon av partikler som inneholder bæreren med langsom frigjøring og forbindelsen ifølge oppfinnelsen.

[0148] Forbindelsen beskrevet her kan være inkludert for administrering oralt eller ved injeksjon i en væskeform slik som vannbaserte løsninger, passende smaksformulerte siruper, vannbaserte eller oljebaserte suspensjoner, smakstilsette emulsjoner med fordøybare oljer slik som bomullsfrøolje, sesamfrøolje, kokosnøttolje eller peanøttolje og tilsvarende, eller i eliksirer eller

liknende farmasøytiske transportmidler. Egnede disperende eller suspenderende midler for vannbaserte suspensjoner inkluderer syntetiske og naturlige gummi slik som tragakant, akasie, alginat, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinyl-pyrrolidone og gelatin. Væskeformene i passende smakstilsatte suspenderende eller dispergerende midler kan også

5 inkludere syntetiske og naturale gummi. For parenteral administrering, er det ønskelig med sterile suspensjoner og løsninger. Isotoniske preparater, som generelt inneholder egnede konserveringsmidler, anvendes når det er ønskelig med intravenøs administrering.

[0149] Forbindelsene kan administreres parenteralt via injeksjon. En parenteral formulering kan

10 bestå av den aktive bestanddel oppløst i eller blandet med en egnet inert flytende bærer. Akseptable flytende bærere omfatter vanligvis vannbaserte løsningsmidler og andre valgfrie ingredienser for å bistå løselighet eller konservering. Slike vannbaserte løsningsmidler inkluderer sterilt vann, Ringers løsning eller en isotonisk vannbasert saltløsning. Andre valgfrie ingredienser inkluderer vegetabiliske oljer (slik som jordnøttolje, bomullsfrøolje og sesamolje), og organiske

15 løsningsmidler (slik som solketal, glycerol og formyl). En steril, ikke-flyktig olje kan anvendes som et løsningsmiddel eller suspenderingsmiddel. Den parenterale formulering laget ved å løse opp eller suspendere den aktive bestanddel i den flytende bæreren hvorved den ferdige doseringsenheten inneholder fra 0,005 til 10 vekt % av den aktive bestanddel. Andre additiver inkluderer konserveringsmidler, isotonmidler, løselighetsfremmende midler, stabilisatorer og

20 smertelindrende midler. Injiserbare suspensjoner kan også framstilles, hvorved det kan anvendes passende flytende bærere, suspenderende midler og tilsvarende.

[0150] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan administreres intranasalt ved bruk av et egnet intranasalt transportmiddel.

25

[0151] I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen administreres direkte til lungene ved inhalering.

[0152] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan også administreres lokalt eller fremmes ved bruk

30 av en egnet lokal transdermisk bærer eller en transdermisk lapp.

[0153] For administrering i øyet, er blandingen fortrinnsvis i form av en oftalmisk blanding. De oftalmiske blandingene er fortrinnsvis formulert som øyedråpeformuleringer og fylt i egnede beholdere for å lette administrering til øyet, for eksempel en dråpeteller forsynt med en egnet

35 pipette. Fortrinnsvis er blandingene sterile og vannbaserte, ved bruk av rensset vann. I tillegg til

forbindelsen ifølge oppfinnelsen, kan en oftalmisk blanding inneholde en eller flere av: a) et tensid slik som en polyoksyetylen-fettsyreester; b) fortykningsmidler slik som cellulose, cellulosederivater, karboksyvinyl-polymerer, polyvinylpolymerer og polyvinylpyrrolidoner, typisk ved en konsentrasjon i området på omlag 0,05 til omlag 5,0 % (vekt/vol); c) (som et alternativ til eller i tillegg til lagring av blandingen i en beholder som inneholder nitrogen og valgfritt en fri oksygenabsorber slik som Fe), en antioksidant slik som butylert hydroksyanisol, askorbinsyre, natriumthiosulfat, eller butylert hydroksytoluen ved en konsentrasjon på omlag 0,00005 til omlag 0,1 % (vekt/vol); d) etanol ved en konsentrasjon på omlag 0,01 til 0,5 % (vekt/vol); og e) andre hjelpestoffer slik som et isotonisk middel, buffer, konserveringsmiddel og/eller pH-regulerende middel. pH i den oftalmiske blandingen er helst i området fra 4 til 8.

[0154] I visse utførelsesformer inkluderer blandingen ifølge den foreliggende oppfinnelsen ett eller flere ekstra midler. Det andre terapeutiske midlet kan være ethvert middel som er i stand til å behandle, forebygge eller redusere symptomene på en tetrasyklin-responsiv sykdom eller forstyrrelse. Alternativt kan det andre terapeutiske midlet være ethvert middel med fordel for en pasient når administrert i kombinasjon med tetrasyklinforbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

EKSEMPLIFISERING

[0155] Følgende forkortelser og betegnelser har følgende betydning:

Forkortelse/Betegnelse	Betydning
Ac	Acetyl
AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
aq	Vandig/vannbasert
Bn	Benzyl
Saltløsning	Mettet vannbasert natriumklorid
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl eller <i>t</i> -butoksykarbonyl
(Boc) ₂ O	di- <i>tert</i> -butyldikarbonat
BBr ₃	bortribromid
Bu	butyl

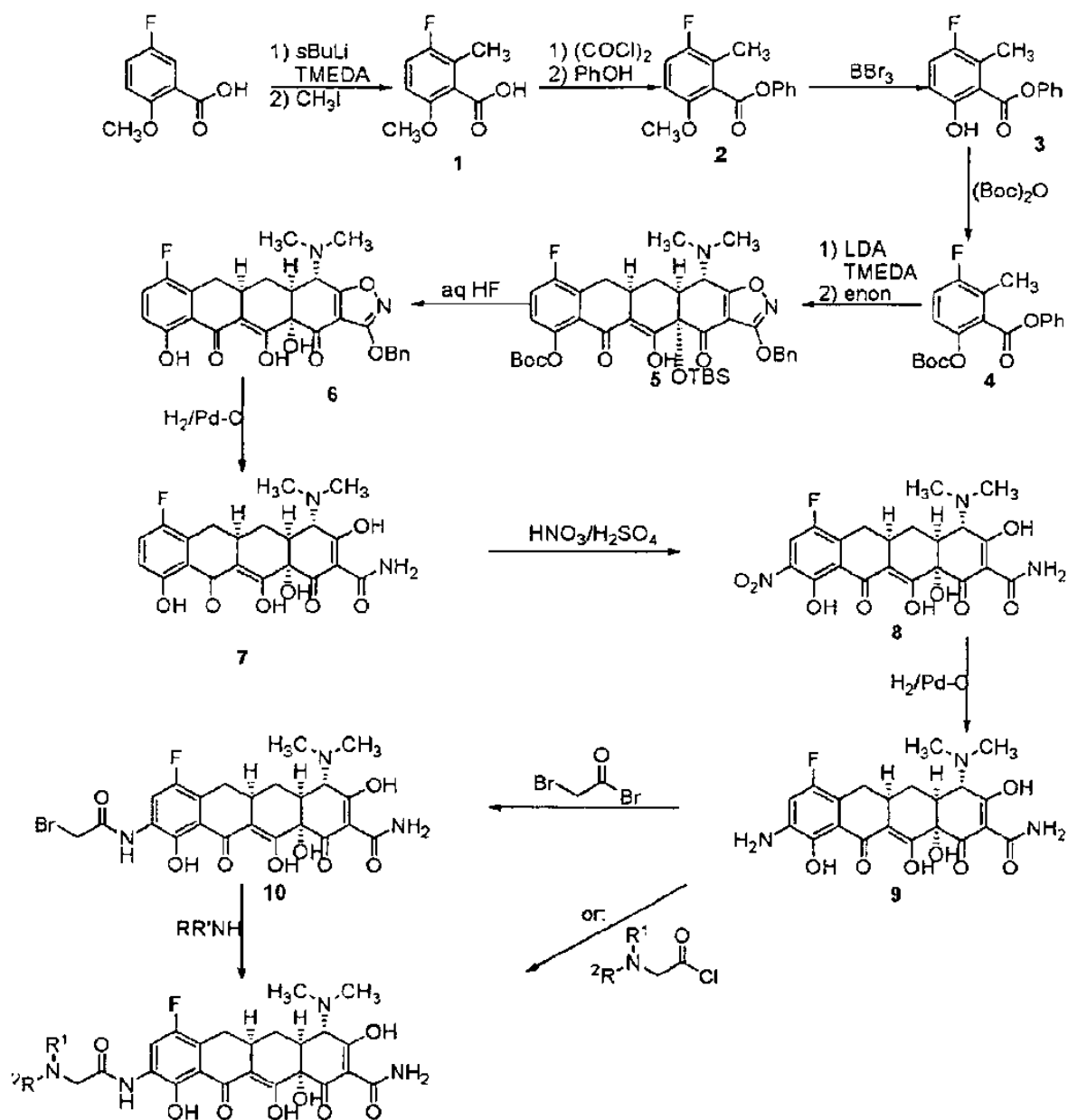
Forkortelse/Betegnelse	Betydning
Cbz	benzyloksykarbonyl
CH ₂ Cl ₂	metylenklorid
CH ₃ CN eller ReCN	Acetonitril
Cy	Trisykloheksylfosfin
dba	Dibenzylidenaceton
DIBAL-H	diisobutylaluminumhydrid
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
DMPU	1,3-dimetyl-3,4-5,6-tetrahydro-2(1 H)-pyrimidon
DMSO	dimetylsulfoksid
EDC	<i>N</i> -(3-dimetylaminopropyl)- <i>N'</i> -etylkarbodiimid
ESI	elektrosprayionisering
equiv.	ekvivalent
Et	Etyl
Et ₂ O	etyleter
EtOAc	Etylacetat
h, hr	Time
HCl	Saltsyre
KHPO ₄	kaliumhydrogenfosfat
HPLC	Høyytelses væskekromatografi
HOBt	1-hydroksybenzotriazol
<i>i</i>	Iso
IBX	2-iodoksybenzosyre

Forkortelse/Betegnelse	Betydning
LDA	Litiumdiisopropylamid
LHMDS	litiumbis(trimetylsilyl)amid
LTMP	litium 2,2,6,6-tetrametylpiperidid
Me	Metyl
MeOH	Metanol
Mel	metyliodid
min	Minutt
Ms	metansulfonyl
MS	massespektrum
MTBE	Metyl- <i>tert</i> -butyleter
MW	molvekt
NaHCO ₃	natriumbikarbonat
NaOH	natriumhydroksid
Na ₂ SO ₄	natriumsulfat
NBS	<i>N</i> -bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -klorsuccinimid
NMR	kjernemagnetisk resonansspektrometri
Ph	Fenyl
Pr	Propyl
s	Sekundær
<i>t</i>	Tertiær
RP	omvendt fase
TMEDA	tetrametyletylendiamin
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TEA	Trietylamin

Forkortelse/Betegnelse	Betydning
Tf	trifluormetansulfonyl
TFA	Trifluoretansyre
TFAA	trifluoretansyreanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjitskromatografi
Ts	<i>para</i> -toluensulfonyl
TsOH	<i>para</i> -toluensulfonsyre
Xantphos	4,5-bis(difenylfosfino)-9,9-dimetylxanten

Eksempel 1. Syntese av Forbindelser med Strukturformel (I).

[0156] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og referanseeksempler kan framstilles i henhold til synteseskjemaet vist i Skjema 1.

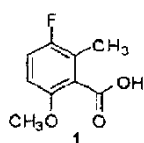


Skjema 1

- 5 [0157] Spesifikke betingelser for reaksjonene skissert i Skjema 1 er framskaffet i følgende eksempler.

Framstilling av Forbindelse 1

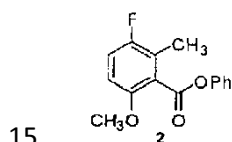
[0158]



[0159] Til en THF-løsning av 5-fluor-2-metoksybenzoylsyre (500 mg, 2,94 mmol, Aldrich 523097) avkjølt ved -78 °C ble det tilsatt en THF-løsning av *s*-BuLi (4,60 mL, 1,40 M, 6,44 mmol, 2,2 equiv) og TMEDA (0,97 mL, 6,47 mmol, 2,2 equiv). Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 2 timer. Mel (1,10 mL, 17,64 mmol, 6,0 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis. Reaksjonen fikk varmes ved 25 °C i 1 time og omrørt ved 25 °C i 1 time. NaOH (6 N, 20 mL) ble tilsatt. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med *t*-butylmetyleter (20 mL × 2). Det vannbaserte sjiktet ble surgjort med HCl (6 N) til pH 1 og ekstrahert med EtOAc (20 mL × 4). De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 510 mg råprodukt 1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (dd, *J* = 9,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 9,8, 3,7 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); MS (ESI)*m/z* 185,12 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 2

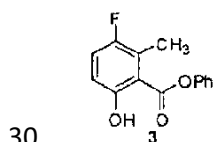
[0160]



Oksalyklorid (0,95 mL, 11,10 mmol, 5,5 equiv) ble tilsatt til en CH₂Cl₂-løsning (15 mL, vannfri) av 1 (510 mg, 2,00 mmol). DMF (0,1 mL) ble tilsatt til den resulterende blandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1 time og konsentrert. Det resulterende faststoffet ble gjenoppløst i 15 mL vannfri CH₂Cl₂. Fenol (520 mg, 5,50 mmol, 2,8 equiv), DMAP (670 mg, 5,6 mmol, 2,8 equiv), og trietylamin (1,90 mL, 13,90 mmol, 7,0 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 12 timer og konsentrert. EtOAc og H₂O ble tilsatt til residuet. Det organiske sjiktet ble vasket med NaOH (1 N), H₂O, og saltløsning, tørket (Na₂SO₄), og konsentrert. Flashkromatografi på silikagel (40:1 heksaner/EtOAc) ga 400 mg av forbindelse 2 (52 % i 2 trinn): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,08 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 262,12 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 3

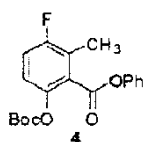
[0161]



[0162] BBr₃ (1,85 mL, 1 M, 1,85 mmol, 1,2 equiv) ble tilsatt til en CH₂Cl₂-løsning (8 mL) av **2** (400 mg, 1,54 mmol) ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt fra -78 °C til 25 °C i 1,5 timer, bråkjølt med mettet NaHCO₃ og konsentrert. EtOAc og H₂O ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Det vannbaserte sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 360 mg rå **3**. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,26-7,18 (m, 3 H), 6,86 (dd, *J*=9,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,60 (d, *J*=2,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 245,11 (M-H).

Framstilling av Forbindelse 4

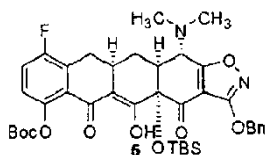
[0163]



[0164] Boc₂O (350 mg, 1,60 mmol, 1,1 equiv) og DMAP (20 mg, 0,16 mmol, 0,1 equiv) ble tilsatt til en CH₂Cl₂-løsning av rå **3** (360 mg). Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1,5 timer og konsentrert. Flashkromatografi på silikagel (35:1 heksaner/EtOAc) ga 400 mg av forbindelse **4** (94 % i 2 trinn): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,23 (m, 3 H), 7,18 (dd, *J* = 8,8, 8,7 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J*=8,8, 4,4 Hz, 1 H), 2,41 (d, *J*= 2,3 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 345,18 (M-H).

Framstilling av Forbindelse 5

[0165]

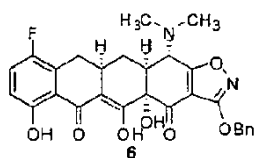


[0166] En THF-løsning (6 mL) av **4** (487 mg, 1,40 mmol, 2,0 equiv) ble tilsatt til en THF-løsning (5 mL) av LDA (6,30 mL, 10 % vekt, 4,20 mmol, 6,0 equiv) og TMEDA (1,70 mL, 11,20 mmol, 16,0 equiv) ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 5 min. En THF-løsning av enon (339 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis. Reaksjonen ble omrørt fra -78 °C til 25 °C i 1 time, bråkjølt med mettet NH₄Cl, og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C1,8 OBD kolonne [5 μm,

19 × 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 4,0 mL (CH₃CN); gradient: 80→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,3-8,0 min, ble samlet og konsentrert på en RotaVap ved romtemperatur for å fjerne det meste av acetonitril. Den resulterende for det meste vannbaserte løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 185 mg av ren **5** (35 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15,67 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 3 H), 7,21 (dd, *J* = 8,9, 8,9 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 8,9, 4,0 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,93 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,30-3,21 (m, 1 H), 3,10-3,00 (m, 1 H), 2,57-2,41 (m, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,17-2,12 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 735,45 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 6

[0167]



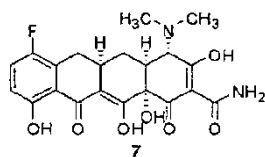
15

[0168] Vannbasert HF (3 mL, 48 %) og TFA (4 µL) ble tilsatt til en CH₃CN-løsning (7 mL) av **5** (210 mg, 0,29 mmol) i et polypropylenrør ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1,8 timer. Den resulterende blandingen ble helt over i en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (21 g, oppløst i 150 mL vann). Blandingene ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 180 mg rå **6**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14,64 (s, 1 H), 11,47 (s, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 9,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,68 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 3,09 (dd, *J* = 15,6, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 2,84-2,79 (m, 1 H), 2,49 (s, 6 H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 2,09-2,02 (m, 1 H), 1,55-1,44 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 521,30 (M+H).

25

Framstilling av Forbindelse 7

[0169]



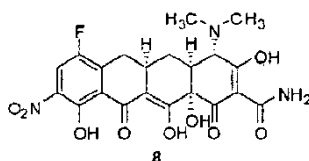
30

[0170] Palladium på karbon (35 mg, 10 vekt %) ble tilsatt til en MeOH/dioksan-løsning (4 mL/4 mL)

av rå **6** (180 mg). Reaksjonen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under H₂ (ballong) ved 25 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en liten kelittplugg. Filtratet ble konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A kolonne [10 µm, 150 × 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl/vann; løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,4-8,2 min, ble samlet og frysetørket til å gi 51 mg av forbindelse **7** (41 % i 2 trinn): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 4,09 (br s, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 15,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09-2,91 (m, 2 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 433,28 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 8

[0171]

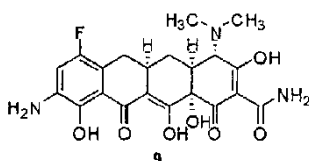


15

[0172] En blanding av HNO₃ (8,5 µL, 69 %) og H₂SO₄ (0,5 mL) ble tilsatt til en H₂SO₄-løsning (1 mL) av **7** (51 mg, 0,12 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 min. Den resulterende blandingen ble tilsatt dråpevis til voldsomt omrørt dietyleter (60 mL). Suspensjonen ble filtrert gjennom en liten kelittpute og vasket flere ganger med mer dietyleter. Kelittputa ble deretter eluert med MeOH inntil eluenten ble fargeløs. Den gule MeOH-eluenten ble samlet og konsentrert under redusert trykk til å gi rå **8**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,09 (br s, 1 H), 3,50-2,97 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,46-2,36 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 478,20 (M+H).

25 Framstilling av Forbindelse 9

[0173]



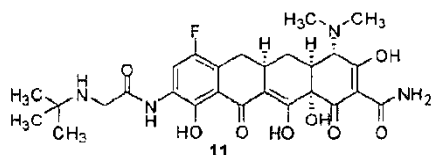
Palladium på karbon (12 mg, 10 vekt %) ble tilsatt til en MeOH-løsning (4 mL) av rå **8**. Reaksjonen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under H₂(ballong) ved 25 °C i 2 timer. Katalysatoren ble

30

filtrert fra med en liten kelittpute. Filtratet ble konsentrert til å gi rå **9**. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A kolonne [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0 $\rightarrow$ 100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 5,0-6,6 min, ble samlet og frysetørket til å gi 43 mg ren **9** (81 % i 2 trinn): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,11 (br s, 1 H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 3,06-2,95 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,40-2,31 (m, 1 H), 2,28-2,21 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 448,24 (M+H).

10 Referanseforbindelse 11

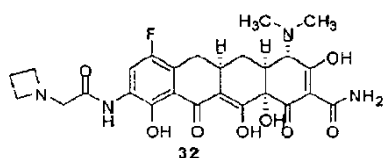
[0174]



15 [0175] 2-*t*-Butylaminoacetylchlorid hydroklorid (4,2 mg, 0,022 mmol, 2,0 equiv) ble tilsatt til en DMF-løsning (0,1 mL) av **9** (5 mg, 0,011 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 0,05 N HCl (2 mL) og injisert inn i et Waters Autopurification-system forsynt med en Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A-kolonne [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH₃CN; gradient: 0 $\rightarrow$ 100 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,4-7,0 min, ble samlet og frysetørket til å gi 3,9 mg ren **11** (62 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,11 (br s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,22-2,86 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,33-2,20 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 561,39 (M+H).

25 Referanseforbindelse 32

[0176]



[0177] Vannfri Na_2CO_3 (16 mg, 0,15 mmol, 5,5 equiv) ble tilsatt til en vannfri DMPU/acetonitril (150 μL /50 μL)-løsning av **9** (12 mg, 0,027 mmol). Bromacetyl bromid (2,8 μL , 0,032 mmol, 1,2 equiv) ble tilsatt til blandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 10 min. LC/MS analyse indikerte

5 komplett dannelselse av mellomprodukt **10**. Azetidin (36 μL , 0,54 mmol, 20 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og surgjort med HCl (0,5 N i MeOH, 0,7 mL). Den resulterende blandingen ble tilsatt dråpevis til voldsomt omrørt dietyleter (10 mL). Suspensjonen ble filtrert gjennom en liten kelittpute og vasket flere ganger med mer dietyleter. Kelittputa ble deretter eluert med MeOH

10 inntil eluenten ble fargeløs. Den gule MeOH-eluenten ble samlet og konsentrert under redusert trykk til å gi rå **32**. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymem 10 μ RP-1 100A-kolonne [10 μm , 150 $\times$ 21,20 mm, strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 2,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 20 % B i 30 min, massekontrollert

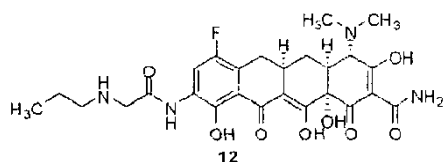
15 fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 10,8-12,5 min, ble samlet og frysetørket til å gi 2,0 mg ren **32**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 4,41 - 4,31 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,24-4,13 (m, 2), 4,08 (br s, 1 H), 3,18-2,86 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,57 (m, 1 H), 2,54-2,42 (m, 1 H), 2,33-2,16 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H), MS (ESI) m/z 545,20 ($\text{M}+\text{H}$).

20

[0178] Referanseforbindelser **12 -31, 33 og 35-46 og Forbindelse 34** er framstilt på samme måte som Referanseforbindelser **11** eller **32**, ved å substituere det aktuelle acylhalidet med 2-*t*-Butylaminoacetylklorid i syntesen av Referanseforbindelse **11** eller syklisk amin for azetidin i syntesen av Referanseforbindelse **32**.

25 Referanseforbindelse 12

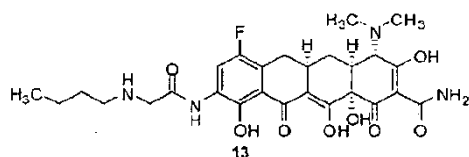
[0179]



30 [0180] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J =11,2 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 1 H), 2,31 (dd, J = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,24 (ddd, J = 14,0, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,66 (ddd, J = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 547,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Referanseforbindelse 13

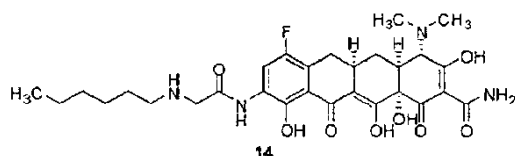
[0181]



- 5 **[0182]** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,16-2,97 (m, 11 H), 2,30 (dd, *J* = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,24 (ddd, *J* = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1 H), 1,75-1,69 (m, 2 H), 1,66 (ddd, *J* = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,49-1,41 (m, 2 H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 561,2 (M+H).

Referanseforbindelse 14

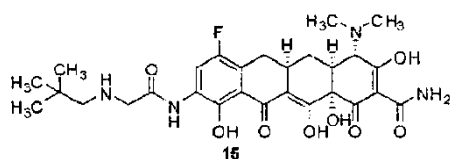
10 [0183]



- [0184]** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,28 (dd, *J* = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,22 (ddd, *J* = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,77-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, *J* = 14,0, 14,0, 14,0 Hz, 1 H), 1,43-1,35 (m, 6 H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI)*m/z* 589,2 (M+H).

Referanseforbindelse 15

[0185]

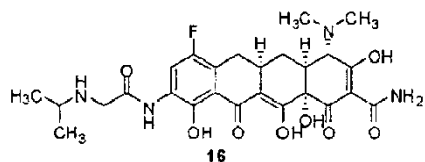


- 20

- [0186]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,15-2,95 (m, 11 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 13,2, 13,2, 13,2$ Hz, 1 H), 1,10 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

Referanseforbindelse 16

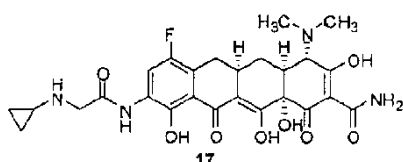
25 [0187]



[0188] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,20-2,84 (m, 9H), 2,30 (at, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 547,25 (M+H).

5 Referanseforbindelse 17

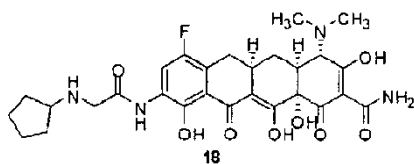
[0189]



[0190] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,09 (br s, 1 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 3,12-2,89 (m, 2 H), 2,89-2,38 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 0,95 (br s, 2), 0,94 (br s, 2); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

Referanseforbindelse 18

[0191]

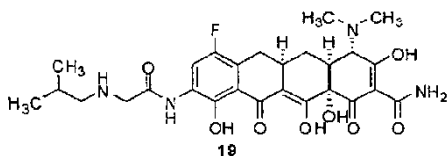


15

[0192] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 9 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 2 H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 573,1 (M+H).

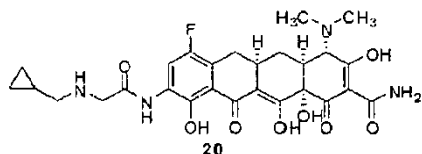
20 Referanseforbindelse 19

[0193]

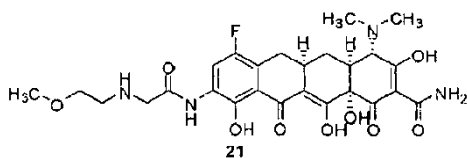


[0194] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,09 (br s, 3 H), 3,19-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,07 (d, $J = 6,7, 6$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 561,24 (M+H).

Referanseforbindelse 20

[0195]

[0196] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,08 (br s, 1 H), 3,22-2,92 (m, 5 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 1 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,17-1,07 (m, 1 H), 0,77-0,71 (m, 2 H), 0,46-0,40 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

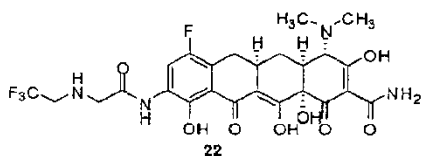
Referanseforbindelse 21**[0197]**

10

[0198] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19-2,92 (m, 11H), 2,35-2,18 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 563,23 (M+H).

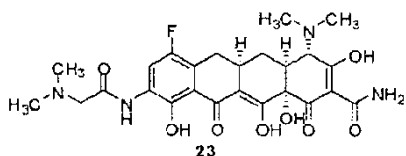
Referanseforbindelse 22

15

[0199]

[0200] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,18-2,84 (m, 9H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 587,28 (M+H).

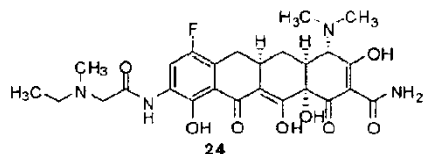
20

Referanseforbindelse 23**[0201]**

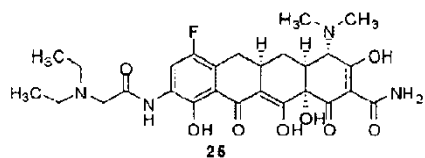
[0202] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,14-2,93 (m, 15H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,65 (dt, $J = 13,4, 11,6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 533,17 (M+H).

25

Referanseforbindelse 24

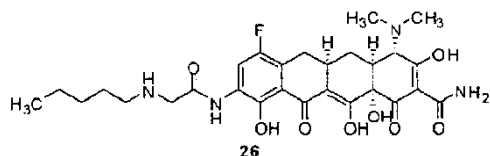
[0203]

[0204] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,89 (m, 14H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,32 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 547,25 (M+H).

Referanseforbindelse 25**[0205]**

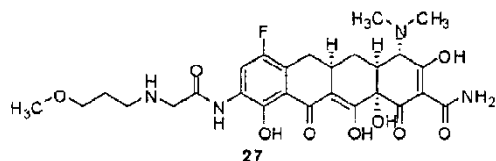
10

[0206] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,34 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,13-2,99 (m, 9 H), 2,31 (dd, J = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,27 (ddd, J = 14,8, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,68 (ddd, J = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

15 **Referanseforbindelse 26****[0207]**

[0208] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,31 (dd, J = 14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, J = 14,0, 14,0, 14,0 Hz, 1 H), 1,45-1,38 (m, 4 H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

20

Referanseforbindelse 27**[0209]**

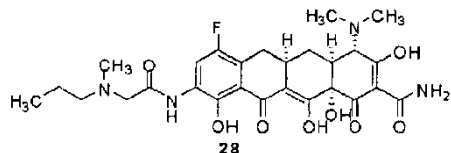
25

[0210] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2 H),

3,40 (s, 3 H), 3,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,15-2,94 (m, 9 H), 2,32 (dd, $J = 15,2, 15,2$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,0, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 15,2, 15,2, 15,2$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 577,2 (M+H).

Referanseforbindelse 28

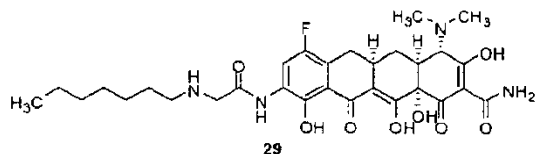
5 [0211]



[0212] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 2,33 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,29 (ddd, $J = 15,2, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,68 (ddd, $J = 15,6, 15,6, 15,6$ Hz, 1 H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

Referanseforbindelse 29

[0213]

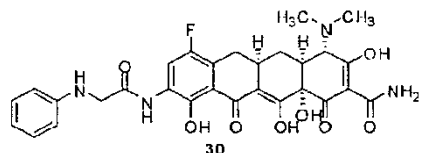


15

[0214] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,18-2,98 (m, 11 H), 2,31 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,26 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,42-1,30 (m, 8 H), 0,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 603,2 (M+H).

20 Referanseforbindelse 30

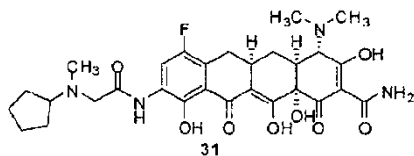
[0215]



[0216] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,10-7,06 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 11 H), 2,29 (dd, $J = 15,6, 15,6$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,8, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 14,8, 14,8, 14,8$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 581,1 (M+H)

Referanseforbindelse 31

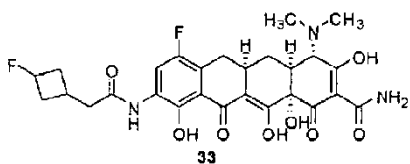
[0217]



[0218] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 4,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 3,00 (s, 3 H), 2,29 (dd, J = 14,4, 14,4 Hz, 1 H), 2,20-2,10 (m, 3 H), 1,96-1,89 (m, 2 H), 1,78-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, J = 14,4, 14,4, 14,4 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 587,2 (M+H).

Referanseforbindelse 33

[0219]

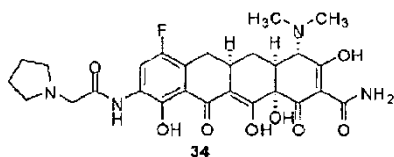


10

[0220] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,54-5,33 (m, 2 H), 4,71-4,37 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,06 (br s, 1 H), 3,17-2,92 (m, 3 H), 2,99 (s, 6 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,23-2,16 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 563,20 (M+H).

15 Forbindelse 34

[0221]

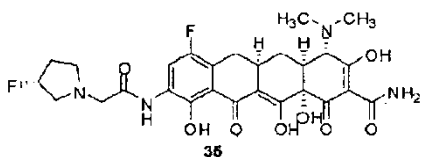


[0222] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,25-2,89 (m, 12H), 2,32-2,00 (m, 6H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,39 (M+H).

20

Referanseforbindelse 35

[0223]



[0224] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,54-5,31 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 2H),

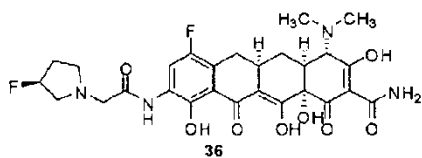
25

4,09-4,01 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 12H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,32 (M+H).

Referanseforbindelse 36

[0225]

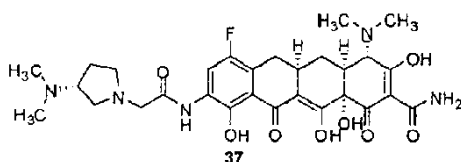
5



[0226] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,57-5,37 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 1H), 3,17-2,83 (m, 12H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,37 (M+H).

10 Referanseforbindelse 37

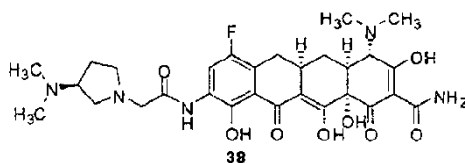
[0227]



[0228] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,09-2,57 (m, 18H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602,37 (M+H).

Referanseforbindelse 38

[0229]

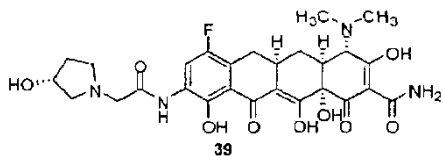


20

[0230] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,00-3,72 (m, 2H), 3,18-2,91 (m, 16H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602,37 (M+H).

Referanseforbindelse 39

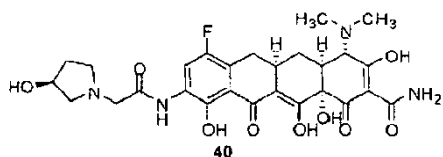
[0231]



- 5 **[0232]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,48-4,24 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,99-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 9H), 2,44-2,11 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,27 (M+H).

Referanseforbindelse 40

[0233]

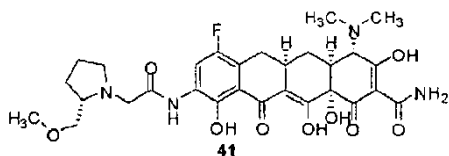


10

- [0234]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,24-2,84 (m, 9H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,33 (M+H).

- 15 **Referanseforbindelse 41**

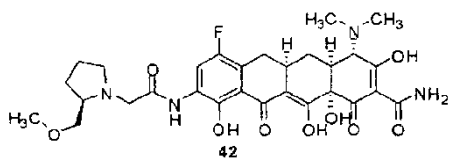
[0235]



- 20 **[0236]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-2,92 (m, 9H), 2,35-2,04 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603,35 (M+H).

Referanseforbindelse 42

[0237]

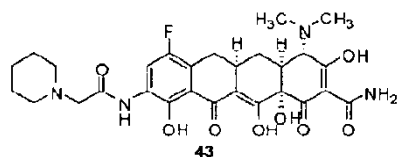


25

[0238] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20-2,92 (m, 9H), 2,35-2,02 (m, 6H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603,41 (M+H).

Referanseforbindelse 43

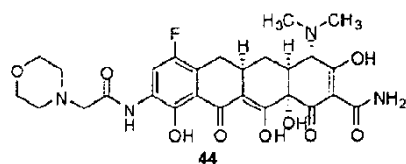
[0239]



[0240] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 10H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,02-1,79 (m, 6H), 1,69-1,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 573,35 (M+H).

Referanseforbindelse 44

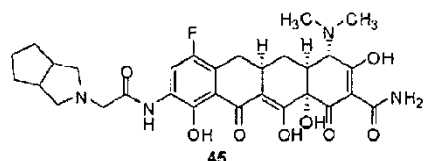
[0241]



[0242] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,20-2,88 (m, 12H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,37 (M+H).

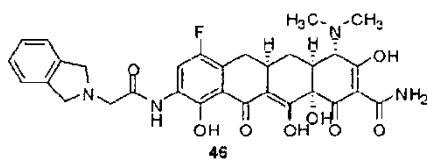
Referanseforbindelse 45

[0243]

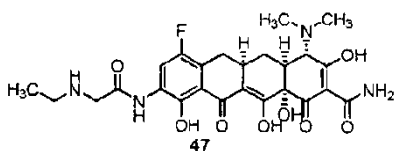


[0244] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 2:1 blanding av diastereomerer) δ 8,25 (d + d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,29, 4,24 (s + s, 2H), 4,08 (s + s, 1H), 4,01-3,92 (m + m, 3H), 3,20-2,62 (m + m, 13H), 2,35-2,16 (m + m, 3H), 1,83-1,46 (m + m, 5H); MS (ESI) m/z 599,36 (M+H).

Referanseforbindelse 46

[0245]

- 5 **[0246]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 5H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 3H), 3,10-2,70 (m, 9H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 607,34 ($\text{M}+\text{H}$).

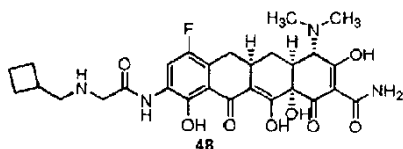
Referanseforbindelse 47**[0247]**

10

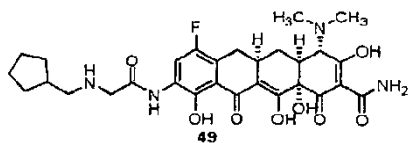
- [0248]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,10-2,87 (m, 11 H), 2,32-2,12 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 533,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Referanseforbindelse 48

- 15 **[0249]**



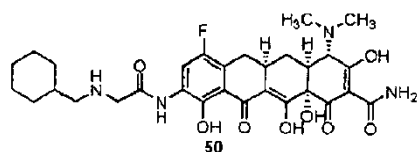
- [0250]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,08-2,87 (m, 11 H), 2,70-2,61 (m, 1 H), 2,23-2,09 (m, 4 H), 1,97-1,75 (m, 4 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,2 ($\text{M}+\text{H}$).
- 20

Referanseforbindelse 49**[0251]**

- 25 **[0252]** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,21-2,97 (m, 11 H), 2,35-2,20 (m, 2 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,98-1,82 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 5 H), 1,35-1,26 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 587,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Referanseforbindelse 50

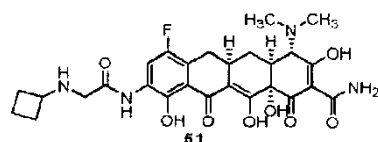
[0253]



- 5 [0254] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,20-2,95 (m, 11 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 1,88-1,59 (m, 6 H), 1,39-1,21 (m, 4 H), 1,12-1,02 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 601,1 (M+H).

Referanseforbindelse 51

[0255]

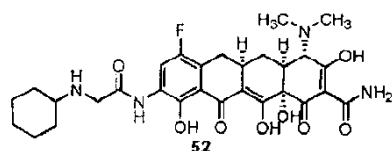


10

- [0256] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77-3,73 (m, 1 H), 3,09-2,87 (m, 9 H), 2,29-2,10 (m, 6 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,1 (M+H).

- 15 Referanseforbindelse 52

[0257]

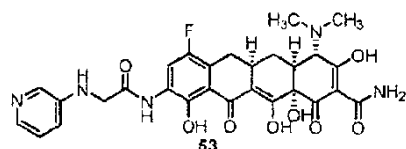


- [0258] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 9 H), 2,32-2,09 (m, 4 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,75-1,63 (m, 2 H), 1,43-1,26 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 587,2 (M+H).

20

Referanseforbindelse 53

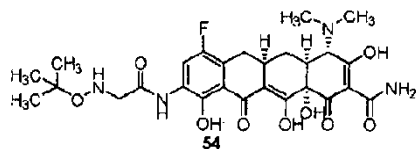
[0259]



- 25 [0260] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,85-7,78 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 582,2 (M+H)

Referanseforbindelse 54

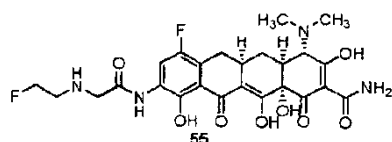
[0261]



- 5 [0262] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,22-2,88 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 577,41 (M+H).

Referanseforbindelse 55

[0263]

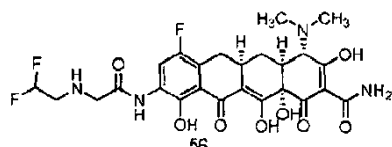


10

- [0264] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,45 (t, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 3,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,20-2,87 (m, 9 H), 2,25-2,09 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 551,0 (M+H).

Referanseforbindelse 56

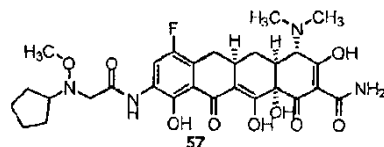
- 15 [0265]



- [0266] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 6,39 (tt, $J = 53,6, 3,2$ Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,71 (td, $J = 15,2, 2,8$ Hz, 2 H), 3,19-2,91 (m, 9 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 569,0 (M+H).
- 20

Referanseforbindelse 57

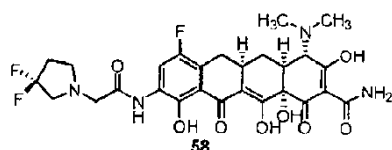
[0267]



- 25 [0268] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 3,12-2,87 (m, 9 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,88-1,50 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 559,1 (M+H).

Referanseforbindelse 58

[0269]

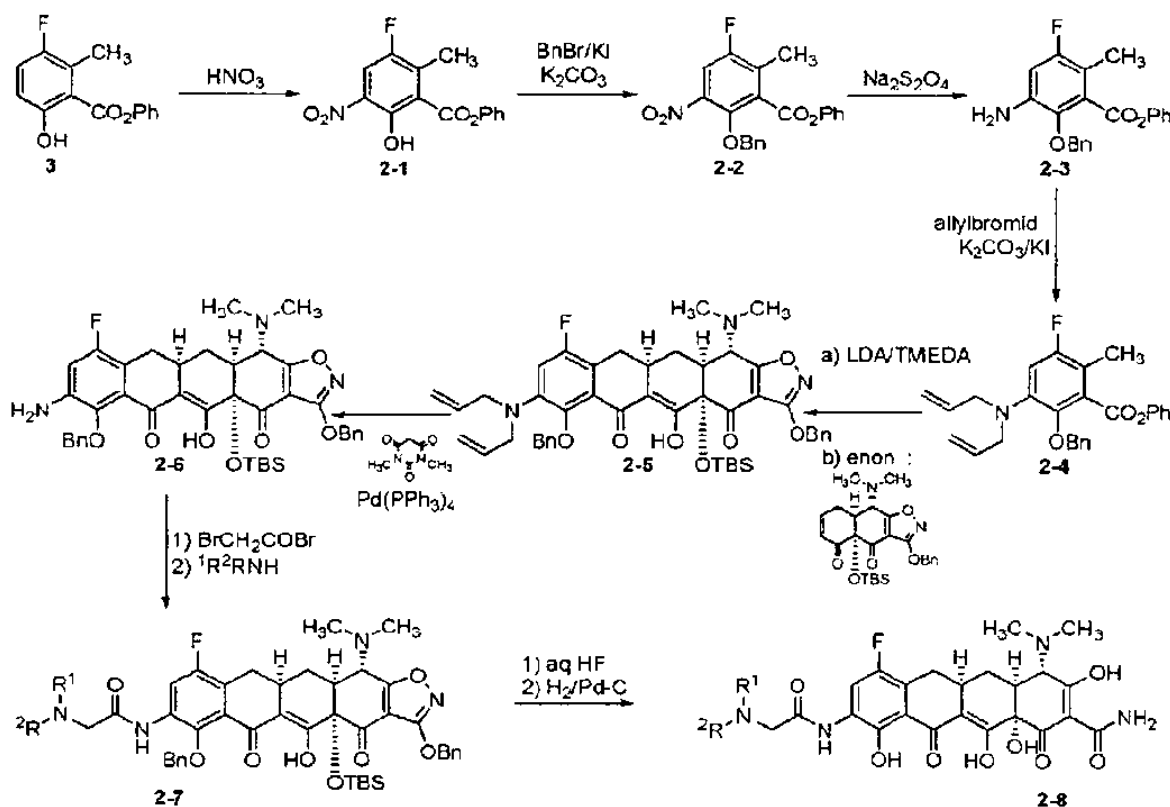


- 5 [0270] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10-4,07 (m, 2 H), 3,93-3,86 (m, 2 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,79-2,67 (m, 2 H), 2,37-2,21 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Referanseeksempel 2. Syntese av Forbindelser med Strukturformel (1), hvorved R^1 og R^2 tatt sammen med nitrogenet som de er bundet til danner et monosyklisk eller bisyklisk heteroaryl.

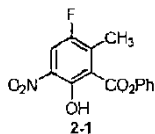
10 [0271]

Skjema 2

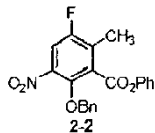


[0272] Følgende forbindelser og referanseeksempler ble framstilt i henhold til Skjema 2.

Framstilling av Forbindelse 2-1

[0273]

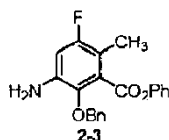
[0274] Til en 250 mL rundbunnet kolbe ble det tilsatt forbindelse 3 (14,47g, 56,30 mmol, 1,0 equiv, 5 rå), tetrabutylammoniumbromid (0,90 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv), 1,2-dikloretan (60 mL), og vann (60 mL). Det klare dobbeltsjiktet ble avkjølt i et 20 °C vannbad. Salpetersyre (7,2 mL, 70 vekt %, 112,60 mmol, 2,0 equiv) ble tilsatt. Etter tilsatsen steg reaksjonstemperaturen langsomt til 26 °C. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natta (19 timer). TALC (heptan/EtOAc = 9,5/0,5) viste at reaksjonen var fullstendig. Det organiske sjiktet ble fraseparert, vasket med vann (60mL x 10 2) og saltløsning, og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet til å gi forbindelse **2-1** i form av en brun olje, som størknet ved henstand (17,71 g, kvantitativt). Råproduktet ble brukt direkte i det neste trinnet.

Framstilling av Forbindelse 2-215 **[0275]**

[0276] Til en 250 mL rundbunnet kolbe ble det tilsatt forbindelse **2-1** (17,7 g, 56,30 mmol 1,0 equiv), aceton (177 mL), vannfritt kaliumkarbonat (15,6 g, 113,00 mmol, 2,0 equiv), og kaliumiodid 20 (0,47 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv). Til den omrørte suspensjonen ved romtemperatur ble det tilsatt benzylbromid (7,03 mL, 59,10 mmol, 1,05 equiv). Suspensjonen ble deretter varmet til 56 °C i 4 timer. TLC (heptan/EtOAc = 9/1) viste at reaksjonen var komplett. Faststoffet ble fjernet ved filtrering og vasket med aceton (30 mL). Filtratet ble konsentrert til å gi en pasta. Pastaen ble inndelt mellom metyl-t-butyleter (MTBE, 120 mL) og vann (80 mL). Det organiske sjiktet ble vasket 25 med vann (80 mL) og saltløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert til å gi forbindelse **2-2** i form av en brun olje (21,09 g, 98 %). Råproduktet ble brukt direkte i det neste trinnet.

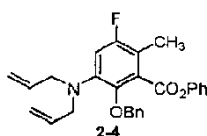
Framstilling av Forbindelse 2-3

[0277]



- 5 **[0278]** Til en 1 L rundbunnet kolbe ble det tilsatt forbindelse **2-2** (21,08 g, 55,40 mmol, 1,0 equiv) og THF (230 mL). Løsningen ble avkjølt i et kaldt vannbad til 10 °C. Til en annen 500 mL rundbunnet kolbe som inneholdt vann (230 mL), ble det tilsatt natriumhydrosulfitt ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 56,7 g, 276,80 mmol, 5,0 equiv) langsomt under omrøring. Den vannbaserte løsningen av natriumhydrosulfitt ble tilsatt til THF-løsningen av forbindelse **2-2**. Temperaturen steg raskt fra 10
- 10 °C til 20,4 °C etter tilsatsen. Den gule suspensjonen ble omrørt mens det kalde vannbadet langsomt ble varmet opp til romtemperatur over natta til å gi en oransje tåkete løsning. Reaksjonstemperaturen var i denne perioden mellom 15 °C og 19 °C. TLC (heptan/EtOAc = 9/1) viste at reaksjonen var komplett. Den oransje tåkete løsningen ble fortynnet med EtOAc (460 mL). Det organiske sjiktet ble vasket med vann (150 mL x 2) og saltløsning, tørket over vannfritt
- 15 natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk til å gi råproduktet i form av en brun olje. Råproduktet ble rensset ved flash silikagelkolonne eluert med heptan/EtOAc 9/1 til å gi det ønskede produktet **2-3** (15,83 g, 80 %, 3 trinn).

Framstilling av Forbindelse 2-4

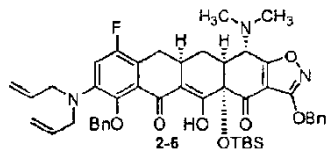
20 **[0279]**

- [0280]** Til en NMP-løsning (50 mL) anilin **2-3** (10,02 g, 28,5 mmol, 1 equiv) ble det tilsatt allylbromid (7,65 mL, 85,5 mmol, 3 equiv) og kaliumkarbonat (11,79 g, 85,5 mmol, 3 equiv).
- 25 Kaliumiodid (994,8 mg, 6 mmol, 0,2 equiv) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble plassert under nitrogen og varmet til 100 °C. Etter 16 timer ble reaksjonen avkjølt, fortynnet med vann (60 mL) og ekstrahert med EtOAc (75 mL, then 2 x 50 mL). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (2 x 35 mL), ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet. Rensing via flashkolonne-kromatografi på silikagel (RediSep, 1,25 g, gradient 1-6 % EtOAc i heksaner) ga 10,97
- 30 g ren **2-4** (89 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,30 (m, 7 H), 7,42-7,20 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 8,5

Hz, 2 H), 6,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,77-5,70 (m, 2 H), 5,20-5,12 (m, 6 H), 3,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 4 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 432,34 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 2-5

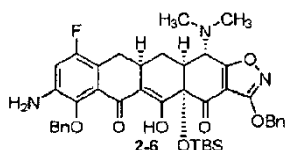
5 [0281]



[0282] En THF-løsning (6,5 mL) av **2-4** (875 mg, 2,03 mmol, 1,25 equiv) ble tilsatt til en nylig framstilt løsning av LDA i THF (0,051 M, 2,03 mmol, 40 mL, 1,25 equiv) og TMEDA (304 μ L, 2,03 mmol, 1,25 equiv) ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 15 min. En THF-løsning (6,5 mL) av enon (784 mg, 1,62 mmol, 1,0 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis, etterfulgt av tilsats av LHMDs-løsning (1,0 M i THF, 2,03 mL, 2,03 mmol, 1,25 equiv). Reaksjonen ble omrørt fra -78 °C til -10 °C i 1 time, bråkjølt med mettet NH_4Cl (6 mL), og varmet til 25 °C. Løsningen ble helt over i mettet NH_4Cl (20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 75 mL). De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 μ m, 19 x 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H_2O med 0,1 % HCO_2H ; løsningsmiddel B: CH_3CN med 0,1 % HCO_2H ; injeksjonsvolum: 4x 3,6-4,2 mL (CH_3CN); gradient: 88 $\rightarrow$ 100 % B i 12 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,6-10,6 min, ble samlet og lyofilisert til å gi 552 mg ren **2-5** (41 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16,22 (s, 1 H), 7,49-7,47 (m, 4 H), 7,37-7,31 (m, 6 H), 6,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,76-5,64 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,17-5,11 (m, 4 H), 4,98 (d, $J = 9,2$, 1 H), 4,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 3,96 (m, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,83-3,71 (m, 4 H), 3,14 (dd, $J = 14,7$, 4,3 Hz, 1 H), 3,0-2,87 (m, 1 H), 2,55-2,35 (m, 9 H), 2,11 (d, $J = 14,7$ Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 820,55 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 2-6

[0283]



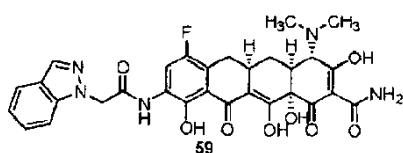
30

[0284] En løsning av **2-5** (550 mg, 0,671 mmol, 1,0 equiv) i avgasset CH_2Cl_2 (2,5 mL, med 1 og 1,5

mL spyling) ble tilsatt under nitrogen via ei sprøyte til en flammetørket kolbe som inneholdt *N,N*-dimetylbarbitursyre (324 mg, 2,07 mmol, 3,0 equiv), og Tetrakis(trifenyfosfin)palladium(0) (56,9 mg, 0,0492 mmol, 0,07 equiv). Den resulterende løsningen ble varmet til 35 °C i 4 timer, deretter konsentrert for å fjerne løsningsmidlet. Den resulterende råblandingen ble renset via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 µm, 19 × 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 3x 3,1 mL (CH₃CN); gradient: 80→100 % B i 17 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,1-10,1 min, ble samlet og frysetørket til å gi 352 mg ren **2-6** (71 %): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16,10 (s, 1 H), 7,51-7,43 (m, 4 H), 7,9-7,29 (m, 6 H), 6,61 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,87 (dd, *J* = 22,6, 10,4 Hz, 2 H), 3,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,12 (dd, *J* = 15,3, 10,1 Hz, 1 H), 3,04-2,92 (m, 1 H), 2,55-2,31 (m, 9 H), 2,11 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI)*m/z* 740,44 (M+H).

15 Referanseforbindelse 59

[0285]



[0286] Til en løsning av anilin **2-6** (30 mg, 0,041 mmol, 1 equiv) i THF (600 µL) ble det tilsatt bromacetyl bromid (3,7 µL, 0,043 mmol, 1,05 equiv). Etter 15 minutter ble det tilsatt indazol (53 mg, 0,45 mmol, 10 equiv). Etter 15 timer ble reaksjonen varmet til 80 °C. Etter ytterligere 26 timer ble ytterligere 20 mg indazol (0,17 mmol, 4 equiv) tilsatt og reaksjonen varmet ved 80 °C. Etter 20 timer, ble løsningsmidlet fjernet under vakuum og den resulterende råblandingen tørket under vakuum.

25

[0287] Det ovennevnte rå mellomproduktet ble overført til en plastampulle i dioksan (1,2 mL) og en vannbasert løsning av hydrogenfluorid (50 %, 300 µL) ble tilsatt. Etter fem timer ble reaksjonsløsningen fortynnet med en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (3,6 g i 30 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 30 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet.

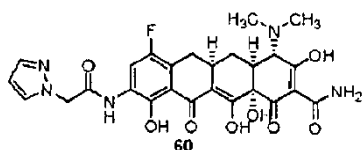
30

[0288] Palladium på karbon (10 %, 10 mg) ble tilsatt til løsning av det rå mellomproduktet foran i dioksan:metanol (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med fitted med et septum og evakuert og etterfylt

tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen i to minutter, hvorefter reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysator og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 4,8 mL (0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10→60 % B i 15 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 14-14,65 min, ble samlet og frysetørket til å gi 3,6 mg av forbindelse **59** (15 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,72-7,57 (m, 2 H), 7,35-7,29 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,67-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 606,41 (M+H).

Referanseforbindelse 60

[0289]



[0290] Til en løsning av anilin **2-6** (22 mg, 0,030 mmol, 1 equiv) i THF (500 μ L) ble det tilsatt bromacetyl bromid (2,7 μ L, 0,031 mmol, 1,05 equiv). Etter 30 minutter ble det tilsatt pyrazol (36 mg, 0,53 mmol, 18 equiv). Etter 20 min ble reaksjonen varmet til 80 °C i 1,5 timer, avkjølt til romtemperatur i 15 timer, deretter varmet ved 80 °C i 4,5 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og den resulterende råblandingen tørket under vakuum.

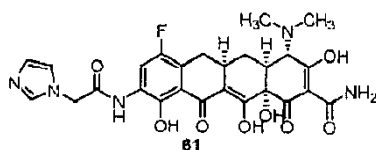
[0291] Det rå mellomproduktet foran ble overført til en plastampulle i acetonitril, (1,0 mL) og en vannbasert løsning av hydrogenfluorid (50 %, 200 μ L) ble tilsatt. Etter 20 timer ble reaksjonsløsningen fortynnet med en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (2,4 g i 20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet.

[0292] Palladium på karbon (10 %, 10 mg) ble tilsatt til en løsning av det rå mellomproduktet foran i dioksan:metanol (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen i to minutter og reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,0 mL (10 % CH₃CN i 0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10 $\rightarrow$ 60 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 8,8-10,2 min ble samlet og frysetørket. Det resulterende gule faststoffet ble rensset en andre gang via preparativ omvendt fase HPLC-rensing ved bruk av prosedyren foran med en gradient i 20 minutter, med fraksjonene med den ønskede molvekt som eluerte ved 10,7-12,4 min ble samlet og frysetørket til å gi 8,2 mg ren **60** (50 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 8,05-7,92 (m, 2 H), 6,62-6,57 (m, 1 H), 5,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,90 (m, 9 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 1,69-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 556,42 (M+H).

Referanseforbindelse 61

[0293]



[0294] Til en løsning av anilin **2-6** (23 mg, 0,032 mmol, 1 equiv) i THF (500 μ L) ble det tilsatt bromacetyl bromid (2,9 μ L, 0,034 mmol, 1,05 equiv). Etter 30 minutter, ble imidazol (32 mg, 0,47 mmol, 15 equiv) tilsatt og løsningen ble varmet til 80 °C. Etter 2 timer ble løsningen avkjølt og løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo*.

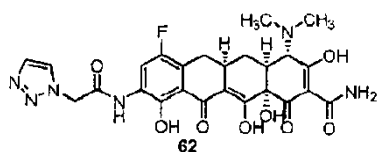
[0295] Det rå mellomproduktet foran ble overført til en plastampulle i dioksan (1,2 mL) og en vannbasert løsning av hydrogenfluorid (50 %, 200 μ L) ble tilsatt. Etter 1,5 timer, ble reaksjonsløsningen fortynnet med en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (2,4 g i 30 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 $\times$ 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet.

[0296] Palladium på karbon (10 %, 8 mg) ble tilsatt til en løsning av det rå mellomproduktet foran i dioksan:metanol (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogen gass. Hydrogen gass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen og reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogen gass i 1,5 timer. Mer palladiumkatalysator ble tilsatt og evakueringen og etterfyllingen med hydrogen ble utført to ganger til ved 1,5 timer og 5

timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,8 mL (0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10→60 % B i 15 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 7,0-7,8 min ble samlet og frysetørket til å gi 4,1 mg ren **61** (23 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,34-2,17 (m, 2 H), 1,71-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 556,45 (M+H).

Referanseforbindelse 62

[0297]



15

[0298] Til en løsning av anilin 2-6 (20,2 mg, 0,027 mmol, 1 equiv) i THF (500 μ L) ble det tilsatt bromacetyl bromid (2,5 μ L, 0,029 mmol, 1,05 equiv). Etter 30 minutter ble 1H-1,2,3-triazol (31 μ L, 0,54 mmol, 20 equiv) tilsatt og løsningen ble varmet til 80 °C. Etter 17 timer ble ytterligere 31 μ L (20 equiv) av 1H-1,2,3-triazol tilsatt og løsningen ble varmet i 22 timer. Løsningen ble avkjølt og løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo*.

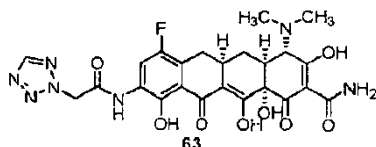
[0299] Det rå mellomproduktet foran ble overført til en plastampulle i dioksan (1,0 mL) og en vannbasert løsning av hydrogenfluorid (50 %, 200 μ L) ble tilsatt. Etter 17 timer ble reaksjonsløsningen fortynnet med en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (2,4 g i 20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet.

[0300] Palladium på karbon (10 %, 7 mg) ble tilsatt til en løsning av det rå mellomproduktet foran i dioksan:metanol (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogen gass. Hydrogen gass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen og reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogen gass i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-

system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,5 mL (0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10 $\rightarrow$ 60 % B i 15 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 9,25-1,0,5 min ble samlet og frysetørket. Rensing ble utført en andre gang som beskrevet foran og fraksjonene med den ønskede molvekt, som eluerte ved 9,75 - ,10,25 min ble samlet og frysetørket til å gi 1,5 mg ren **62** (10 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,34-2,16 (m, 2 H), 1,71-1,67 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557,44 (M+H).

Referanseforbindelse 63

[0301]



[0302] Til en løsning av anilin **2-6** (16,7 mg, 0,023 mmol, 1 equiv) i THF (500 μ L) ble det tilsatt bromacetyl bromid (2,0 μ L, 0,024 mmol, 1,05 equiv). Etter 20 minutter ble en tetrazolløsning (0,45M i CH₃CN, 500 μ L, 0,23 mmol, 10 equiv) tilsatt og løsningen ble varmet til 80 °C. Etter 4 timer ble det tilsatt kaliumkarbonat (35 mg, 0,25 mmol, 11 equiv) og reaksjonen varmet i 35 minutter. Løsningen ble avkjølt og filtrert gjennom kelitt, og løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo*.

[0303] Det rå mellomproduktet foran ble overført til en plastampulle i dioksan (1,0 mL) og en vannbasert løsning av hydrogenfluorid (50 %, 200 μ L) ble tilsatt. Etter 18 timer ble reaksjonsløsningen fortynnet med en vannbasert løsning av K₂HPO₄ (2,4 g i 20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 $\times$ 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert til å gi råproduktet.

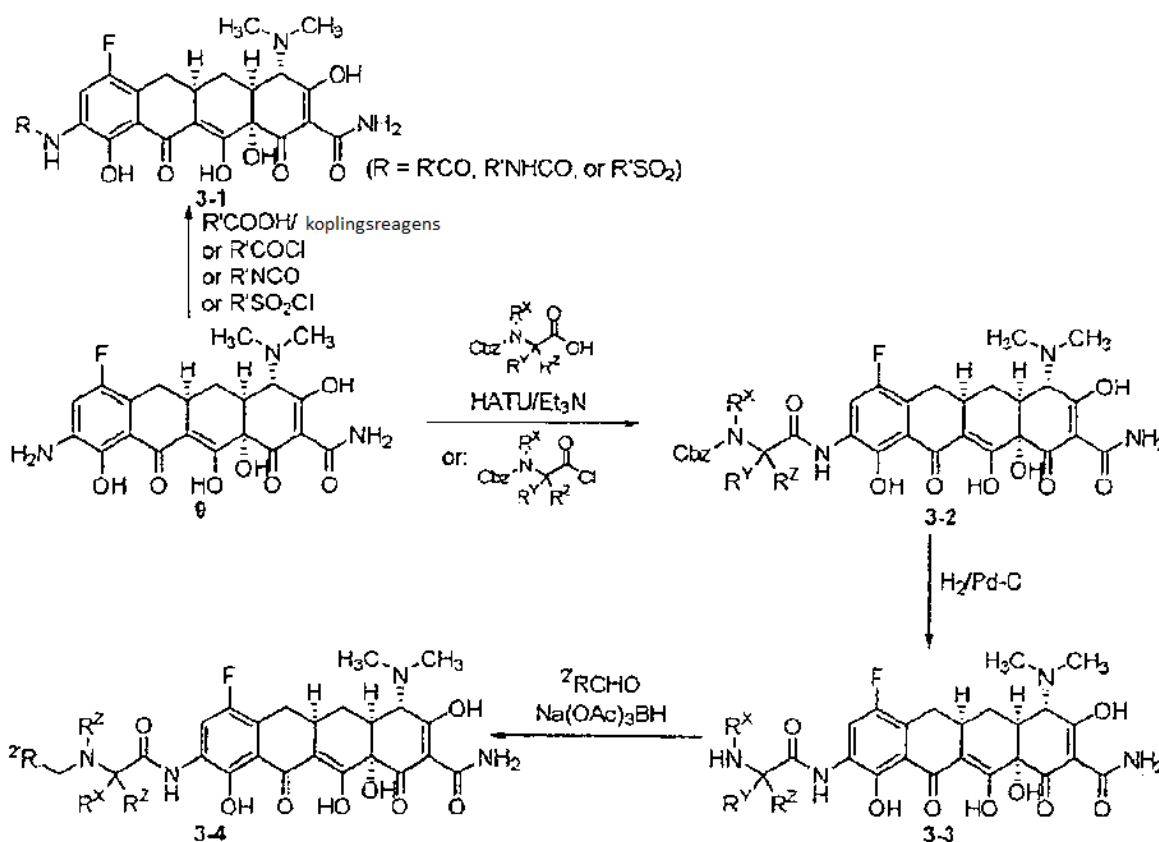
[0304] Palladium på karbon (10 %, 7 mg) ble tilsatt til en løsning av det rå mellomproduktet foran i dioksan:metanol (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen og reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20mm, 10 mikron, løsningsmiddel

A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,5 mL (10 % CH₃CN i 0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10→60 % B i 15 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 11,2-12,1 min ble samlet og frysetørket. Rensing ble utført en andre gang som beskrevet foran med gradienten forlenget i 20 min. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 13,7-14,5 min ble samlet og frysetørket til å gi 1,6 mg ren 63 (13 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1 H), 8,14 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,17-2,81 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 1 H), MS (ESI) *m/z* 558,43 (M+H).

- 10 Referanseeksempel 3. Syntese av Referanseforbindelser med Strukturformel (A'), hvorved X er hydrogen og Y er -NH-C(O)-heterocyklyl, -NH-C(O)-heteroaryl -NH-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₁N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-karbocyklyl, -NH-C(O)-aryl, 5 -NH-SO₂(C₁-C₆)alkyl, -NH-SO₂-karbocyklyl, -NH-SO₂-aryl, -NH-SO₂-heterosyklyl eller -NH-SO₂-heteroaryl.

[0305]

Skjema 3



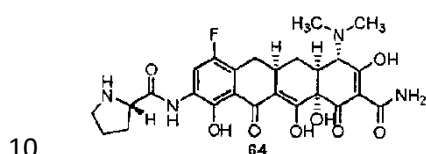
15

[0306] I Skjema 3, R' representerer heterosyklyl, heteroaryl, karbocyklyl, aryl, (C₁-C₆)alkyl, eller -[[C(R^D)(R^E)]₀₋₁-N(R^A)(R^B); og R² representerer hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, -(C₀-C₅)alkylen-karbocyklyl, -

(C₀-C₅)alkylen-aryl, -(C₀-C₅)alkylen-heteroaryl, eller -(C₀-C₅)alkylen-heterosyklyl. For visse referanseforbindelser framstilt ved Skjema 3 og beskrevet nedenfor, R^Z er hydrogen og R^X og R^Y er tatt sammen med karbonet og nitrogenatomene som de er bundet til for å danne et valgfritt substituert 4-7-leddet mettet heterosyklyl. Det vil imidlertid være innen rekkevidde for en person med fagkunnskap at Skjema 3 også vil være egnet til å syntetisere forbindelser der R^X, R^Y og R^Z er henholdsvis R^B, R^D og R^E, som definert i strukturformel (A'). Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 3.

Referanseforbindelse 64

[0307]



[0308] Til en løsning av anilin **9** (17,0 mg, 0,038 mmol, 1 equiv) i DMF (200 µL) ble det tilsatt N-Benzyloksykarbonyl-L-prolinsyreklorid (1,0 M i toluen, 57 µL, 1,5 equip). Etter 50 min ble reaksjonsblandingen fortynnet til 3 mL med 0,05 N HCl i H₂O og filtrert for å fjerne eventuelle faststoffer. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende løsningen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 µ RP-γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,5 mL (0,05N HCl i vann); gradienteluering med 10→20 % B over 25 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 27,1-28,4 min, ble samlet og frysetørket.

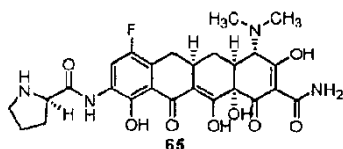
[0309] Palladium på karbon (10 %, 10 mg) ble tilsatt til en løsning av mellomproduktet foran i dioksan:MeOH (1:3, 2,3 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Reaksjonsløsningen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,7 timer, then ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Halvparten av det resulterende residuet ble rensed via preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 µ RP-γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 1,8 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 0→35 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 7,8-8,5 min, ble samlet og frysetørket til å gi 1,9 mg av forbindelse **64** (30 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H),

3,48-3,33 (m, 2 H), 3,18-2,95 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,38 (M+H).

Referanseforbindelse 65

[0310]

5

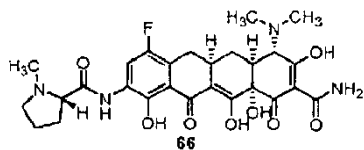


[0311] Til en løsning av anilin **9** (15,7 mg, 0,035 mmol, 1 equiv) i DMF (200 μ L) ble det tilsatt N-Benzyloksykarbonyl-D-prolinsyreklorid (1,0 M i toluen, 53 μ L, 1,5 equiv). Etter 50 min var reaksjonen ferdig. Reaksjonsblandingen ble fortynnet til 3 mL med 0,05 N HCl i H₂O og filtrert for å fjerne eventuelle faststoffer. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende løsningen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 15→80 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt som eluerte ved 6,95-8,10 min, ble samlet og frysetørket.

[0312] Palladium på karbon (10 %, 15 mg) ble tilsatt til en løsning av mellomproduktet foran i dioksan:MeOH (1:3, 2,3 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass, og reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Halvparten av det resulterende residuet ble rensert via preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 1,8 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 0→35 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 8,35-8,85 min, ble samlet og frysetørket til å gi 0,93 mg av forbindelse 65 (24 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,59-4,53 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,48-3,37 (m, 2 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

30 Referanseforbindelse 66

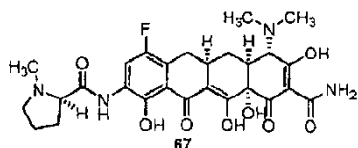
[0313]



[0314] Den andre halvparten av rå **64** (0,012 mmol, 1,0 equiv) ble oppløst i DMF (500 μ L), og
 5 formaldehyd (37 % vannbasert løsning, 5,3 μ L, 0,072 mmol, 6 equiv), trietylamin (5,0 μ L, 0,036 mmol, 3 equiv), og natrium-triacetoksyborhydrid (8,4 mg, 0,039 mmol, 3,2 equiv) ble tilsatt sekvensielt. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet til 1,8 mL med 0,05N HCl i H₂O og renses via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann,
 10 løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 1,8 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 0→30 % B i 10 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 8,6-9,35 min, ble samlet og frysetørket til å gi en blanding av den ønskede forbindelsen og et overformylert produkt. Den resulterende forbindelsesblandingen ble oppløst i 4 N vandig HCl-løsning (1,5 mL) og omrørt i 50 timer, deretter frysetørket til å gi 1,0 mg av den ønskede forbindelsen **66**
 15 (15 %) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,82-3,73 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,73-2,68 (m, 1 H), 2,35-2,10 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI)*m/z* 559,38 (M+H).

Referanseforbindelse 67

[0315]



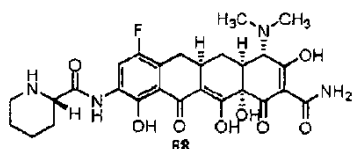
20

[0316] Den andre halvparten av rå **65** (0,007 mmol, 1,0 equiv) ble oppløst i DMF (500 μ L), og
 formaldehyd (37 % vannbasert løsning, 3,1 μ L, 0,042 mmol, 6 equiv) og TEA (3,0 μ L, 0,021 mmol, 3 equiv), og natrium-triacetoksyborohydrid (4 mg, 0,026 mmol, 2,6 equiv) ble tilsatt sekvensielt.
 25 Etter 2,2 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet til 1,8 mL med 0,05N HCl i H₂O og renses via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av en Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,0 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 0→30 % B i 10 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved
 30 8,9-9,6 min, ble samlet og frysetørket til å gi en blanding av den ønskede forbindelsen og et overformylert produkt. Den resulterende forbindelsesblandingen ble oppløst i 6 N vannbasert HCl -

løsning og omrørt i 50 timer, deretter frysetørket til å gi 1,5 mg av den ønskede forbindelse 67 (38 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,45-4,34 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,84-3,74 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,79-2,65 (m, 1 H), 2,33-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,40 (M+H).

5 Referanseforbindelse 68

[0317]

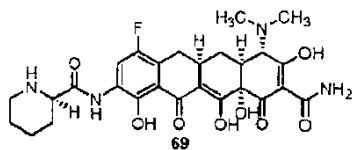


[0318] Til en løsning av (S)-(-)-1-Cbz-piperidinkarboksytsyre (34,2 mg, 0,13 mmol, 3 equiv), og (2-
 10 (7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,7,3,3-tetrametyluronium heksafluor-fosfat) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv) i DMF (200 μL) ble det tilsatt trietylamin (18 μL , 0,13 mmol, 3 equiv). Etter 30 min ble det tilsatt anilin 9 (17,5 mg, 0,039 mmol, 1 equiv). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet til 3 mL med 0,05 N HCl i H_2O og renset via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 3,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 15 $\rightarrow$ 70 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 9,07-
 15 10,0 min, ble samlet og frysetørket. Palladium på karbon (10 %, 4 mg) ble tilsatt til en løsning av dette skummet i dioksan:MeOH (1:3, 1,2 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,5 timer, deretter filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne.

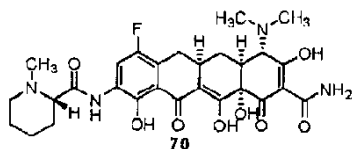
25

[0319] [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 2,0 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 35 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 8,15-8,58 min, ble samlet og frysetørket til å gi 0,75 mg av forbindelse
 30 68 (4 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,12-4,06 (m, 2 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,36-2,18 (m, 3 H), 2,02-1,90 (m, 2 H), 1,82-1,60 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 559,37 (M+H).

Referanseforbindelse 69

[0320]

[0321] Til en løsning av (*R*)-(+)-1-Cbz-piperidinkarboksytsyre (35,0 mg, 0,13 mmol, 3 equiv), og (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluor-fosfat) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv) i DMF (200 μ L) ble det tilsatt TEA (18 μ L, 0,13 mmol, 3 equiv). Etter 30 min ble det tilsatt anilin 9 (16,6 mg, 0,037 mmol, 1 equiv). Etter 16 timer ble reaksjonsblandingen fortynnet til 3 mL med 0,05 N HCl i H₂O og renset via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 10 $\rightarrow$ 50 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 12,1-12,9 min, ble samlet og frysetørket. Palladium på karbon (10 %, 5 mg) ble tilsatt til en løsning av dette skummet i dioksan:MeOH (1:3, 800 μ L). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogen-gass. Reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogen-gass i 1,75 timer, deretter filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,0 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 35 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 8,75-9,16 min, ble samlet og frysetørket til å gi 0,55 mg av forbindelse 69 (3 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,13-4,06 (m, 2 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 3 H), 2,04-1,88 (m, 2 H), 1,83-1,60 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 559,38 (M+H).

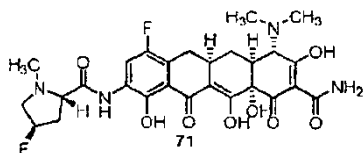
Referanseforbindelse 70**[0322]**

Til en løsning av forbindelse 68 (0,0138 mmol, 1 equiv) i DMF (750 μ L), ble det tilsatt formaldehyd (37 % vannbasert løsning, 6,2 μ L, 0,083 mmol, 6 equiv), TEA (5,8 μ L, 0,041 mmol, 3 equiv), og natrium-triacetoksyborhydrid (11 mg, 0,051 mmol, 3,7 equiv) sekvensielt. Etter 17 timer ble

reaksjonsblandingen konsentrert for å fjerne amin og 6 N vannbasert HCl (500 µL) ble tilsatt. Etter 19 dager ble reaksjonsløsningen rensed via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 µ RP-γ 100 R-kolonne [30 × 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 15→50 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 5,75-6,2 min, ble samlet og frysetørket til å gi 2,4 mg av den ønskede forbindelse **70** (31 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,59-3,53 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 5 H), 3,06-2,96 (m, 5 H), 2,90m (s, 3 H), 2,36-2,25 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 1 H), 2,02-1,94 (m, 2 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 573,33 (M+H).

Referanseforbindelse 71

[0323]

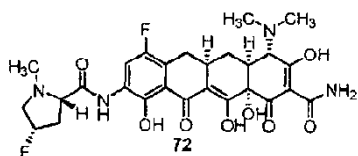


[0324] Forbindelse 9 (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv) i THF ble tilsatt Na₂CO₃ (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv), (4R)-4-fluor-1-metyl-L-prolin (9,8 mg, 0,067 mmol, 1,5 equiv) og HATU (34,6 mg, 0,047 mmol, 2,0 equiv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. LC-MS-analyse indikerte at utgangsmaterialet ble konsumert fullstendig. HCl/MeOH (1 mL, 4 N) ble tilsatt til blandingen ved 0 °C og omrørt i 2 min. Blanding ble konsentrert under vakuum, residuet ble rensed ved omvendt fase HPLC til å gi produkt 71 (6,1 mg): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 5,51 (d, *J* = 51,6 Hz, 1 H), 4,76-4,72 (m, 1 H), 4,22-4,16 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,21-2,97 (m, 14 H), 2,35-2,21 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 577,1 (M+H).

Referanseforbindelser **72** og **73** ble framstilt tilsvarende forbindelse **71** ved bruk av de korresponderende aminosyrene.

Referanseforbindelse 72

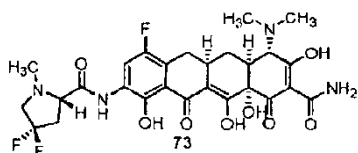
[0325]



[0326] Framstilt tilsvarende forbindelse 71: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J = 51,2$ Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 3,67-3,54 (m, 1 H), 3,24-2,96 (m, 13 H), 2,55-2,44 (m, 1 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,66 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 577,1 (M+H).

Referanseforbindelse 73

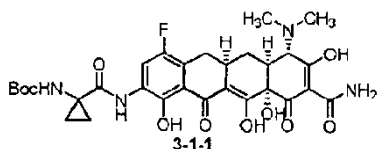
[0327]



[0328] Framstilt tilsvarende forbindelse 71: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,76-4,71 (m, 1 H), 4,17-4,12 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1 H), 3,67-3,53 (m, 1 H), 3,55-3,53 (m, 1 H), 3,25-2,73 (m, 12 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,3 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 3-1-1

[0329]

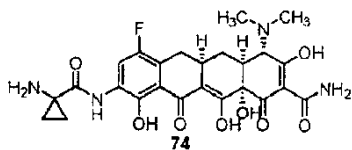


1-(Bocamino)syklopropankarboksylsyre (67,4 mg, 0,335 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N,N'*-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (127 mg, 0,335 mmol), og trietylamin (0,078 mL, 0,56 mmol) ble omrørt i DMF (1 mL) i 30 minutter. Forbindelse 9 (50 mg, 0,112 mmol) ble tilsatt.

Etter omrøring over natta, ble reaksjonsblandingen rensed direkte ved preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl, løsningsmiddel B: CH_3CN , gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 50 % B i 10 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket. Materialet ble rensed på nytt ved preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl, løsningsmiddel B: CH_3CN , gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket. Dette ga 42 mg av forbindelse 3-1-1 (59 %, $\sim$ 80 % rent) som ble brukt uten ytterligere rensing.: MS (ESI) m/z 631,41 (M+H).

Referanseforbindelse 74

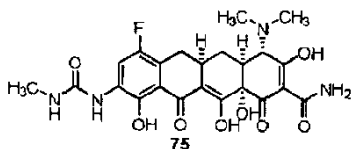
[0330]



[0331] Forbindelse **3-1-1** (42 mg, 0.067 mmol), ~80 % rent) ble omrørt i 4M HCl i 1,4-dioksan (5 mL) over natta. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og ble rensed ved preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ L RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl, løsningsmiddel B: CH₃CN, gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 50 % B i 10 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket. Materialet ble oppløst i MeOH (1 mL), og løsningen ble tilsatt dråpevis til voldsomt omrørt dietyleter (200 mL). Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering på en pute av kelitt. Dette ble vasket med dietyleter (3 ganger), og faststoffet ble oppløst i MeOH og konsentrert under redusert trykk. Materialet ble frysetørket, til å gi 25,8 mg av forbindelse **74**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD med 1 drop DCI) δ 8,00 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 9 H), 2,36-2,06 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 3 H), 1,35-1,22 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 531,33 (M+H).

Referanseforbindelse 75

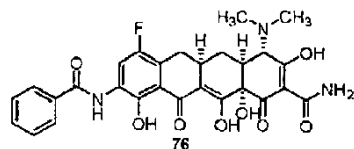
[0332]



[0333] Til en diklormetan (5 mL)-suspensjon av forbindelse **9** (0,260 g, 0,50 mmol, 1,0 equiv) ved romtemperatur ble det tilsatt trietylamin (0,139 mL, 1,00 mmol, 2,0 equiv). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur inntil det ble dannet en klar løsning. Metylisocyanat (89,4 μ L, 1,50 mmol, 3,0 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1 time. Ytterligere metyilisocyanat (45 μ L, 0,75 mmol, 1,5 equiv) ble tilsatt og omrørt over natta. LCMS indikerer at det fremdeles er utgangsmateriale til stede. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum til å gi det rå **75**. Råproduktet ble rensed ved HPLC på en Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl, løsningsmiddel B: CH₃CN, prøve i 2,0 mL (0,05 N HCl), gradienteluering med 15 $\rightarrow$ 65 % B i 15 min, massekontrollert fraksjonssamling] til å gi det ønskede produktet **75** i form av et gult faststoff (80 mg, 31,7 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,13 -2,93 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,27-2,15 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 505,41 (M+H).

Referanseforbindelse 76

[0334]



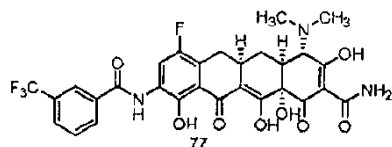
- 5 [0335] Forbindelse 9 (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv) i THF ble tilsatt Na_2CO_3 (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv) og 0,1 mL benzoylkloridløsning (54 μL i 1 mL THF, 0,047 mmol, 1,05 equiv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. LC-NLS-analyse indikerte at utgangsmaterialet var forbrukt fullstendig. HCl/MeOH (1 mL, 4 N) ble tilsatt til blandingen ved 0 °C og omrørt i 2 min. Blandingen ble konsentrert under vakuum, residuet ble renset ved omvendt
- 10 fase HPLC til å gi produkt **76** (5,5 mg): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,66-7,54 (m, 3 H), 4,11 (s, 1H), 3,21-2,90 (m, 9 H), 2,37-2,24 (m, 2 H), 1,72-1,66 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

Referanseforbindelser **77** - **83** ble framstilt tilsvarende forbindelse **76** ved bruk av de korresponderende syrekloridene.

15

Referanseforbindelse 77

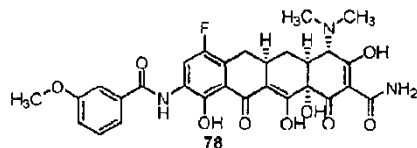
[0336]



- 20 [0337] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,21-2,89 (m, 9 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,71-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 620,1 (M+H).

Referanseforbindelse 78

[0338]

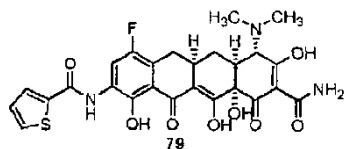


25

- [0339] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41-7,33 (m, 3 H), 7,09-7,07 (m, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,12-2,86 (m, 9 H), 2,23-2,13 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 582,1 (M+H).

Referanseforbindelse 79

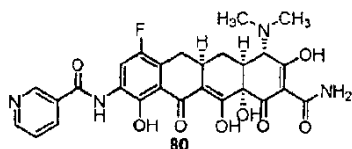
[0340]



- 5 [0341] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,98 (m, 9 H), 2,36-2,20 (m, 2 H), 1,68-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 558,1 (M+H).

Referanseforbindelse 80

[0342]

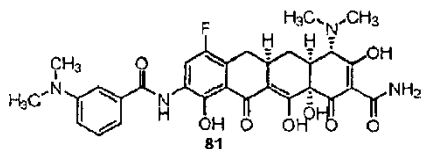


10

- [0343] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1 H), 9,04-9,00 (m, 2 H), 8,20-8,15 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,27-2,94 (m, 9 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 553,1 (M+H).

Referanseforbindelse 81

[0344]



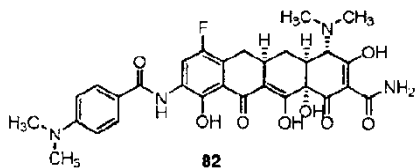
15

- [0345] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13-8,06 (m, 2 H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 3,14-2,83 (m, 9 H), 2,27-2,13 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,1 (M+H).

20

Referanseforbindelse 82

[0346]



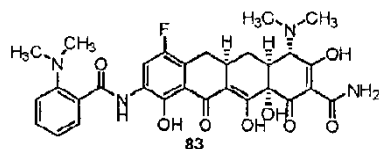
- 25 [0347] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J =$

8,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,19 (s, 6 H), 3,12-2,88 (m, 9 H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,1 (M+H).

Referanseforbindelse 83

[0348]

5

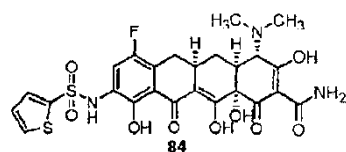


[0349] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,14 (m, 2 H), 8,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,91-7,89 (m, 1 H), 7,76-7,74 (m, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,32 (s, 6H), 3,21-2,96 (m, 9 H), 2,41-1,98 (m, 2 H), 1,72-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,0 (M+H).

10

Referanseforbindelse 84

[0350]



[0351] Forbindelse 9 (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv) i THF ble tilsatt DIEA (11,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv) og 2-tiofensulfonylchlorid (12,2 mg, 0,067 mmol, 1,5 equiv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. LC-MS-analyse indikerte at utgangsmaterialet var forbrukt fullstendig. HCl/MeOH (1 mL, 4 N) ble tilsatt til blandingen ved 0 °C og omrørt i 2 min. Blanding ble konsentrert under vakuum, residuet ble renset ved omvendt fase HPLC til å gi forbindelse 84 (2,0 mg): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (dd, $J=5,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7. 59 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=10,4$ Hz, 1 H), 7,09 (t, $J=4,4$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,11-2,92 (m, 9 H), 2,30-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 593,9 (M+H).

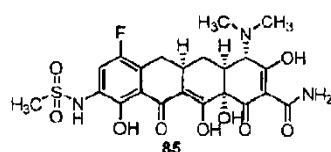
20

Forbindelser 85 - 87 ble framstilt tilsvarende forbindelse 84 ved bruk av de korresponderende sulfonylchloridene.

25

Referanseforbindelse 85

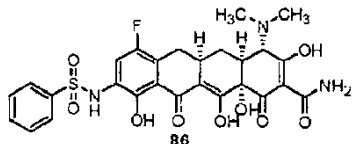
[0352]



[0353] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,21-2,90 (m, 12 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,67-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 526,1 (M+H).

Referanseforbindelse 86

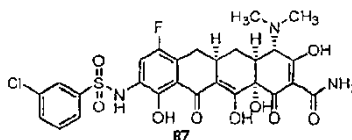
5 **[0354]**



[0355] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,58-7,46 (m, 4 H), 4,07 (s, 1 H), 3,10-2,92 (m, 9 H), 2,35-2,25 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

10 **Referanseforbindelse 87**

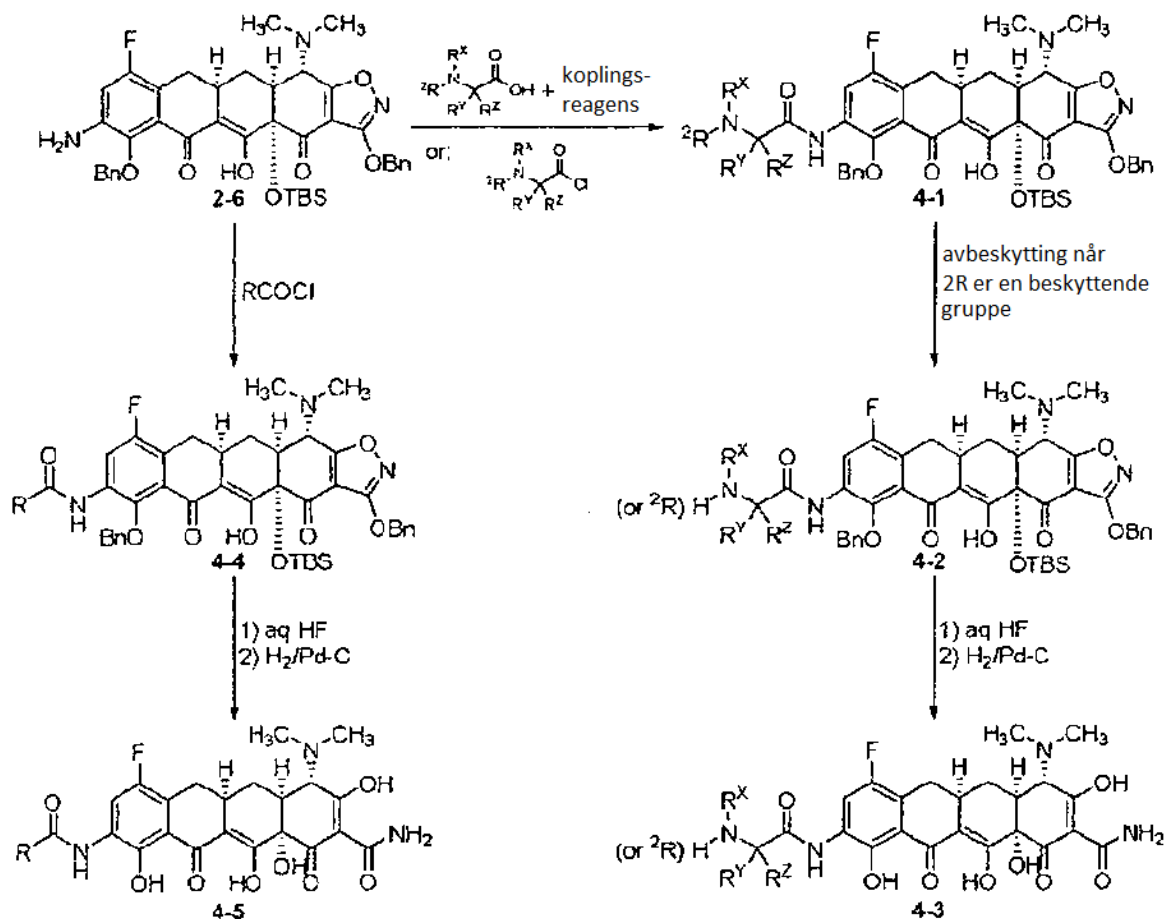
[0356]



[0357] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 3,03-2,82 (m, 9 H), 2,19-2,06 (m, 2 H), 1,53-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 622,1 (M+H).

Referanseeksempel 4. Syntese av Referanseforbindelser med Strukturformel (I), hvorved X er hydrogen og Y er -NH-C(O)-heterosyklisk eller -NH-C(O)-heteroaryl

[0358]

Skjema 4

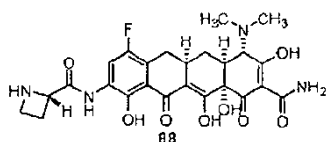
[0359] I Skjema 4 representerer R heteroaryl og R² er R^A som definert i Strukturformel (A'). For visse forbindelser laget etter Skjema 4 og beskrevet nedenfor, R² er hydrogen og R^x og R^y er tatt sammen med karbonet og nitrogenatomene som de henholdsvis er bundet til for å danne et valgfritt substituert 4-7-leddet mettet heterosyklyl. Det vil imidlertid være innen rekkevidde for en fagperson at dette Skjema 4 også vil være egnet til å syntetisere forbindelser der R^x, R^y og R^z er henholdsvis R^B, R^D og R^E, som definert i strukturformel (A').

10

[0360] Følgende referanseforbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 4.

Referanseforbindelse 88

[0361]



[0362] Til en suspensjon av 1-Fmoc-L-azetidin-2-karboksytsyre (135 mg, 0,42 mmol, 2,9 equiv), og (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluor-fosfat) (164 mg, 0,43 mol, 3 equiv) i THF (1,5 mL) ble det tilsatt trietylamin (60 µL, 0,43 mmol, 3 equiv). Etter 30 min ble det
 5 tilsatt anilin 2-6 (106 mg, 0,14 mmol, 1 equiv). Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 µm, 19 × 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 3 × 2,0 mL (CH₂CN), gradient: 80→100 % B i 15 min;
 10 massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 10,35-12,0 min, ble samlet og frysetørket til å gi 131 mg av et gult pulver.

[0363] Til en løsning av mellomproduktet foran i CH₂Cl₂ (2 mL) ble det tilsatt piperidin (500 µL). Etter 30 min ble reaksjonsløsningen helt over i vannbasert pH 7 fosfatbuffer og ekstrahert med
 15 EtOAc (3 x 20 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Rensing av den resulterende rå oljen via flashkolonne-kromatografi på silikagel (Silicycle, 5 g, 0 til 5 til 10 til 50 % EtOAc i heksangradient) ga 47,6 mg av mellomproduktet.

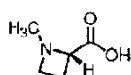
[0364] Halvparten av mellomproduktet foran (24 mg) ble oppløst i acetonitril (1 mL), og en vannbasert løsning av HF (50 %, 200 µL) ble tilsatt. Etter 18,5 timer ble reaksjonsløsningen helt over i en vannbasert K₂HPO₄-løsning (2,5 g i 20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk.

[0365] Palladium på karbon (10 %, 12,5 mg) ble tilsatt til en løsning av mellomproduktet foran i dioksan:MeOH (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen i tre minutter og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert
 30 under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 µ RP-γ 100 R-kolonne [30 × 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN, injeksjonsvolum: 3,0 mL (0,05N HCl i vann); gradienteluering med 0→30 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 9,8-
 35 11,25 min, ble samlet og frysetørket. Det resulterende urene pulveret ble rensset via preparativ

omvendt fase HPLC som foran med gradienteluering med 15→50 % B i 12 min, deretter holdt ved 100 % i 3 min; massekontrollert fraksjonssamling. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,5-8,0 min, ble samlet og frysetørket til å gi 2,0 mg av forbindelse **88**(5 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,29-5,24 (m, 1 H), 4,20-4,11 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,89 (m, 10 H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 531,30 (M+H).

***N*-metyl-L-azetidin-2-karboksylysyre**

[0366]

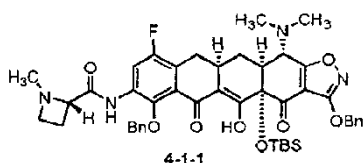


10

[0367] Til en suspensjon av L-azetidin-2-karboksylysyre (290 mg, 2,87 mmol, 1 equiv) i MeOH (3,6 mL), ble det tilsatt vannbasert formaldehydløsning (37 %, 235 μL , 3,15 mmol, 1,1 equiv) og palladium på karbon (10 %, 76 mg). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 19 timer og ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren. Den resulterende løsningen ble konsentrert under redusert trykk, konsentrert fra toluen tre ganger og tørket under vakuum til å gi *N*-metyl-L-azetidin-2-karboksylysyre: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,50 (t, J = 9,5 Hz, 1 H), 3,96 (dt, J = 4,3, 9,8 Hz, 1 H), 3,81 (q, J = 9,8 Hz, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H).

Framstilling av Forbindelse 4-1-1

[0368]

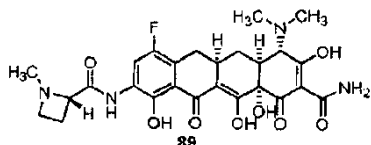


[0369] Til en suspensjon av anilin 2-6 (302 mg, 0,408 mmol, 1 equiv) og *N*-metyl-L-azetidin-2-karboksylysyre (148 mg, 1,28 mmol, 3,1. equiv) i CH_2Cl_2 (6 mL) ble det tilsatt O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronilumtetrafluorborat (395 mg, 1,23 mmol, 3 equiv) og DIEA (285 μL , 1,64 mmol, 4 equiv). Etter 16,5 timer ble den resulterende oransje løsningen konsentrert under redusert trykk og renses via preparativ omvendt fase HPLC på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 μm , 19 $\times$ 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H_2O med 0,1 % HCO_2H ; løsningsmiddel B: CH_3CN med 0,1 % HCO_2H ; injeksjonsvolum: 4 $\times$ 2,5-3,0 mL (CH_3CN); gradient: 50→90 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. To sett fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 4,6-6,5 min og

6,5-9,4 min, ble samlet separat og frysetørket til å gi 147 mg av **4-1-1** (43 %): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16,04 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,54-7,48 (m, 4 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 5,36 (s, 2 H), 4,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 3,39-3,34 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 3,05-2,92 (m, 2 H), 2,58-2,36 (m, 10 H), 2,23-2,06 (m, 4 H), 0,81 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,11 (s, 3 H); MS (ES1) m/z 837,37 (M+H).

Referanseforbindelse 89

[0370]



[0371] Til en løsning av **4-1-1** (147 mg, 0,175 mmol, 1 equiv) i dioksan (3,5 mL) ble det tilsatt en vannbasert løsning av HF (50 %, 750 μL). Etter 4 timer ble reaksjonsløsningen helt over i en vannbasert K_2HPO_4 -løsning (9 g i 90 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 50 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk til å gi 128,4 mg av et gult skum i råform.

15

[0372] HF-avbeskyttelsesproduktet (144 mg, 0,199 mmol, 1 equiv) ble oppløst i dioksan:MeOH (1:1, 4 mL), og palladium på karbon (10 %, 43,5 mg) ble tilsatt. Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen i tre minutter og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 3,25 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC av denne oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 2 x 3,2 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 35 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved henholdsvis 6,10-8,40 min og 6,9-9,4 min for hvert sett, ble kombinert. Løsningens pH ved 0 °C ble justert (pH 1,8 til pH 7,4) via dråpevis tilsats av 0,5 M vannbasert NaOH-løsning (omlag 7,8 mL) og nøye overvåking med et elektronisk pH-meter. Den vannbaserte løsningen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 60 mL) og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk til å gi 79,7 mg av forbindelse 89 som den frie basen (0,146 mmol, 73 %). Dette gule faststoffet ble oppløst i MeOH (3 mL) og MeSO_3H (19 μL , 0,292 mmol, 2 equiv) ble tilsatt. Løsningen ble konsentrert under redusert trykk, tørket under vakuum, og frysetørket fra vann til å gi 105 mg av 89 som dimesylatsaltet, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 1

H), 5,16 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 4,09-4,02 (m, 2 H), 3,17-2,85 (m, 10 H), 2,68 (s, 6 H, mesylate H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,34-2,15 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,18 (M+H).

Generelle prosedyrer for framstilling av Referanseforbindelser 90 - 94

5

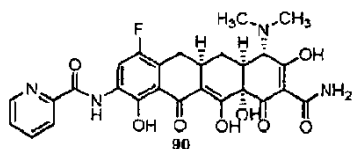
[0373] Til en løsning av anilin **2-6** (1 equiv) i THF (0,05-0,09M) ble det tilsatt et syreklorid (3 equiv). Reaksjonsløsningen ble filtrert gjennom kelitt og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende oljen ble oppløst i dioksan (1 mL) og en vannbasert løsning av HF (50 %, 200 μ L) ble tilsatt. Ved komplettering ble reaksjonen helt over i en vannbasert K_2HPO_4 -løsning (2,6 g i 30 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Palladium på karbon (10 %) ble tilsatt til en løsning av denne rå oljen i dioksan:MeOH (1:1, 1 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass hvoretter løsningen ble avgasset med boblende hydrogen i 2 minutter. Reaksjonen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Råproduktetene ble rensed ved preparativ omvendt fase HPLC.

10

15

Referanseforbindelse 90

[0374]



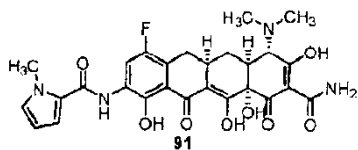
20

[0375] Framstilt med den generelle prosedyre angitt foran med følgende reagenser: anilin **2-6** (21,1 mg, 0,028 mmol, 1 equiv), pikolinoylchlorid hydroklorid (15,8 mg, 0,088, 3 equiv), med trietylamin (11,7 μ L, 0,084 mmol, 3 equiv), og 10 % Pd-C (10 mg) ga en rå olje. Preparativ omvendt fase HPLC av råproduktet ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 2,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 60 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 14,8-16,4 min, ble samlet og frysetørket til å gi 5,8 mg av den ønskede forbindelse 90 (37 %): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73-8,69 (m, 1 H), 8,58-8,52 (m, 1 H), 8,27-8,21 (m, 1 H), 8,08-8,00 (m, 1 H), 7,66-7,60 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,29-2,92 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 553,27 (M+H).

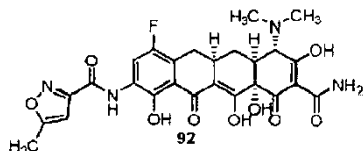
25

30

Referanseforbindelse 91

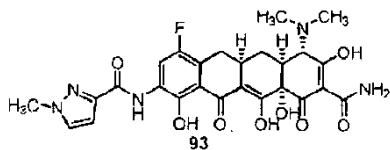
[0376]

[0377] Framstilt med den generelle prosedyren foran med følgende reagenser: anilin 2-6 (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 equiv), 1-metylpymol-2-karbonylchlorid (22 mg, 0,15 mmol, 3 equiv), og 10 % Pd-C (10 mg). Preparativ omvendt fase HPLC av råproduktet ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,0 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 20 $\rightarrow$ 70 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket og rensset på nytt via samme system med gradienten: 10 $\rightarrow$ 60 % B i 20 min. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 1,5,5-1,6,5 min, ble samlet og frysetørket til å gi 2,5 mg av den ønskede forbindelsen **91** (11 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,98-6,86 (m, 2 H), 6,17-6,10 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,33-2,18 (m, 2 H), 1,80-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 555,32 (M+H).

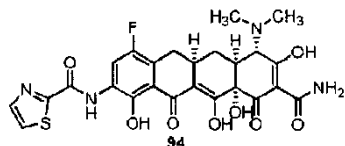
Referanseforbindelse 9215 **[0378]**

[0379] Framstilt med den generelle prosedyren foran med følgende reagenser: anilin **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 equiv), 5-metylisoksazol-3-karbonylchlorid (19,0 mg, 0,13 mmol, 3 equiv), og 10 % Pd-C (10 mg). Preparativ omvendt fase HPLC av råproduktet ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 2,8 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 60 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 14,5-15,5 min, ble samlet og frysetørket til å gi 4,0 mg av den ønskede forbindelsen **92** (17 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,52 (s, 3 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557,26 (M+H).

Referanseforbindelse 93

[0380]

[0381] Framstilt med den generelle prosedyren foran med følgende reagenser: anilin **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv), 1-metyl-1H-pyrazol-3-karbonylchlorid (16,8 mg, 0,12 mmol, 3 equiv), og 10 % Pd-C (20 mg). Preparativ omvendt fase HPLC av råproduktet ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,2 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 60 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 12,5-14,5 min, ble samlet og frysetørket til å gi 11,2 mg av den ønskede forbindelsen **93** (49 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,82-6,76 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,16-2,90 (m, 9 H), 2,31-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 556,31 (M+H).

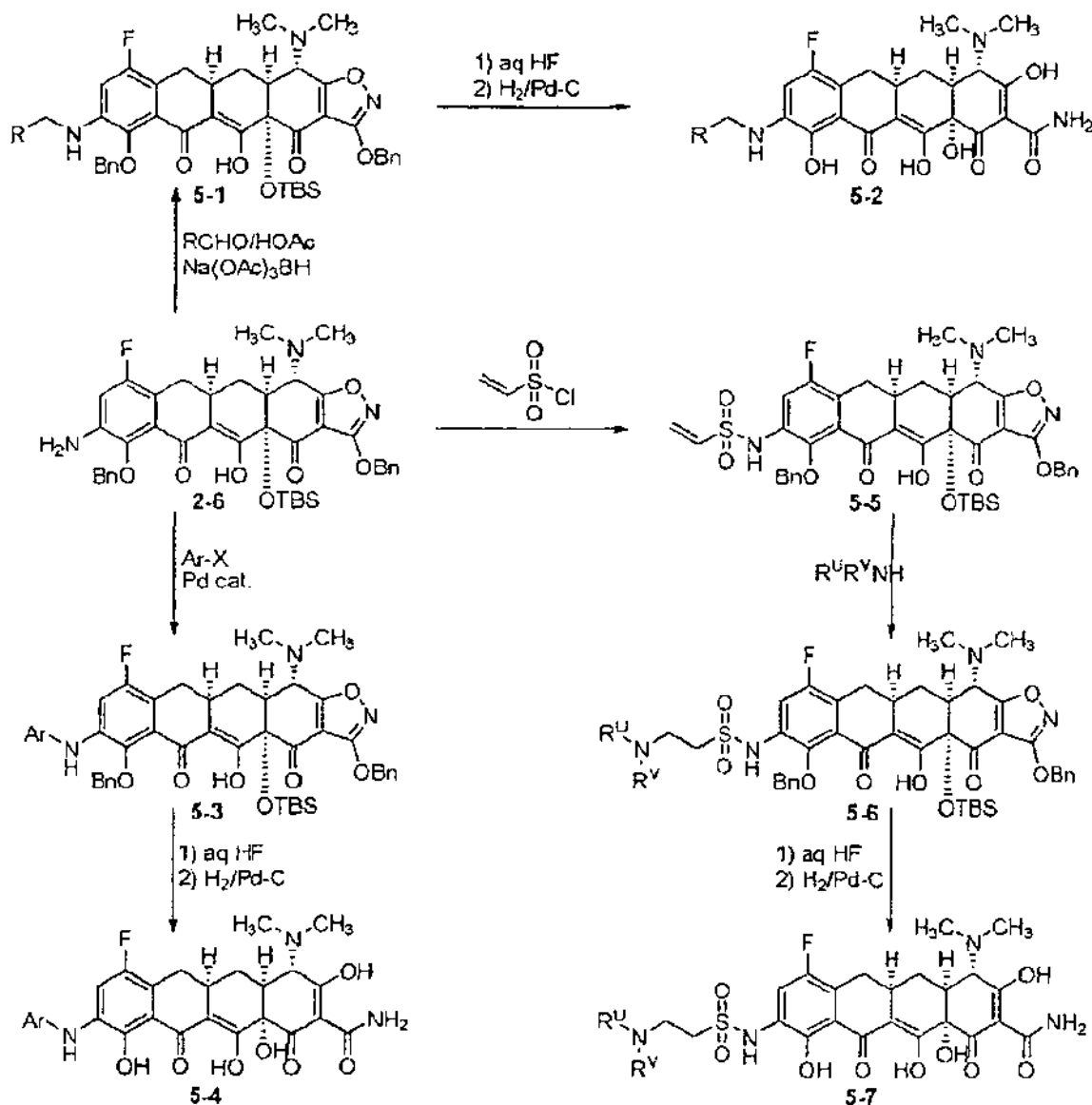
Referanseforbindelse 94**[0382]**

[0383] Framstilt med den generelle prosedyren foran med følgende reagenser: anilin **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv), 1,3-thiazol-2-karbonylchlorid (17,8 mg, 0,12 mmol, 3 equiv), og 10 % Pd-C (15 mg). Preparativ omvendt fase HPLC av råproduktet ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,2 mL (0,05 N HCl i vann); gradient: 10 $\rightarrow$ 60 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 14,6-17,0 min, ble samlet og frysetørket til å gi 5,4 mg av den ønskede forbindelsen **94** (23 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,34-2,17 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

Referanseeksempel 5. Syntese av Referanseforbindelser med Strukturformel (A'), hvorved Y er -N(R^A)(R^B), eller -NH-SO₂-(CH₂)₂-N(R^A)(R^B).

[0384]

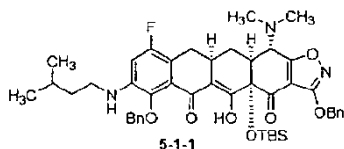
Skjema 5



- 5 [0385] I Skjema 5 representerer R -(C₁-C₆)alkyl, -(C₀-C₅)alkylen-karbosyklyl, -(C₀-C₅)alkylen-aryl, -(C₀-C₅)alkylen-heterosyklyl, -(C₀-C₅)alkylen-heteroaryl, -(C₁-C₃)alkylen-N(R^A)(R^B); Ar representerer en aryl- eller en heteroarylgruppe; og R^U og R^V er R^A og R^B, henholdsvis som definert i Strukturformel (A').

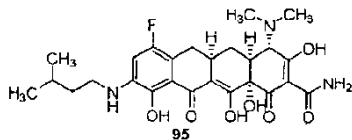
- 10 [0386] Følgende referanseforbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 5.

Referanseforbindelse 5-1-1

[0387]

- 5 **[0388]** Forbindelse 2-6 (150 mg, 0,203 mmol, 1,0 equiv) ble oppløst i 1,2-dikloretan (3 mL). HOAc (58,1 μ L, 1,01 mmol, 5 equiv.) og isovaleraldehyd (32,9 μ L, 0,304 mmol, 1,5 equiv) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time. Na(OAc)₃BH (129 mg, 0,609 mmol, 3,0 equiv) ble tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i ytterligere en time. Blandingen ble vasket med H₂O (10 mL) og konsentrert til å gi rå 5-1-1 (250 mg), som ble brukt i det neste trinnet uten ytterligere rensing:

10 MS (ESI) m/z 810,59 (M+H).

Referanseforbindelse 95**[0389]**

- 15 **[0390]** Vannbasert HF (0,3 mL, 48-50 %) ble tilsatt til en CH₃CN-løsning (1,5 mL) av 5-1-1 (250 mg rå) i en plastampulle ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 18 timer. Den resulterende blandingen ble helt over i en vannbasert løsning (10 mL) av K₂HPO₄ (2 g). Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 15 mL). De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert til å gi urensset mellomprodukt (155 mg).

20

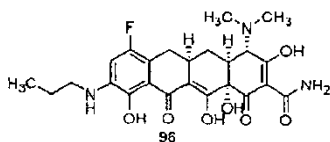
- [0391]** 10 % Pd-C (20 mg) ble tilsatt til en dioksan/MeOH-løsning (4 mL, 1:1) av det rå mellomproduktet foran. HCl/MeOH (0,5 mL, 0,5 N) ble også tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt under H₂ (ballong) ved 25 °C i 2 timer og filtrert gjennom en pute med kelitt. Filtratet ble konsentrert til å gi 144 mg av råproduktet. Råproduktet ble rensert ved HPLC på en Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 x 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl, løsningsmiddel B: CH₃CN, prøve i 2,0 mL (0,05 N HCl), gradient som eluerte med 10 $\rightarrow$ 100 % B i 15 min, massekontrollert fraksjonssamling] til å gi det ønskede produktet 95 i form av et gult faststoff (82 mg, 78 %, 2 trinn): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,42-3,37 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,21 -2,97 (m, 3 H), 2,39-2,30 (m, 1 H), 2,29-2,22 (nm, 1 H), 1,79-1,59 (m, 4 H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 518,43 (M+H).
- 25
- 30

[0392] Referanseforbindelser 96 - 101 ble framstilt på tilsvarende måte som Referanseforbindelse 95 ved bruk av de tilsvarende aldehydene i det reduserende alkyleringstrinnet.

Referanseforbindelse 96

[0393]

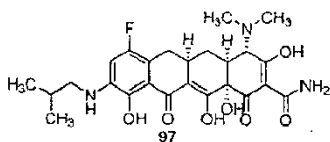
5



[0394] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,21 -2,95 (m, 3 H), 2,35 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 490,32 (M+H).

10 Referanseforbindelse 97

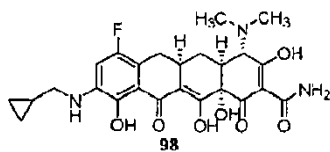
[0395]



[0396] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,24 -2,95 (m, 11 H), 2,33 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 504,46 (M+H).

Referanseforbindelse 98

[0397]

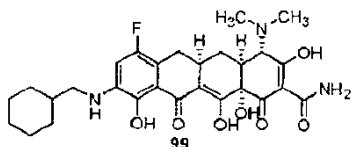


20

[0398] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,28 -2,95 (m, 11 H), 2,41-2,31 (m, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,20-1,11 (m, 1 H), 0,74-0,68 (m, 2 H), 0,43-0,38 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 502,40 (M+H).

25 Referanseforbindelse 99

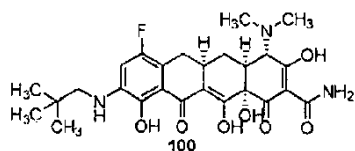
[0399]



[0400] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97-6,89 (m, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 11 H), 2,30-2,15 (m, 2 H), 1,89-1,59 (m, 7 H), 1,38-1,20 (m, 3 H), 1,11-1,00 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 544,50 (M+H).

5 Referanseforbindelse 100

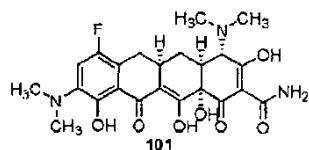
[0401]



[0402] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,11 -2,93 (m, 5 H), 2,27-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 518,48 (M+H).

Referanseforbindelse 101

[0403]

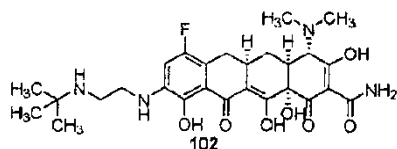


15

[0404] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,42 (m, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,33 (s, 6 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,17 -2,95 (m, 3 H), 2,44-2,34 (m, 1 H), 2,29-2,22 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 476,29 (M+H).

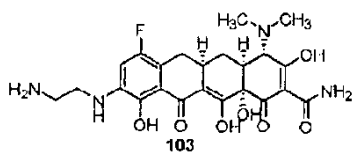
Referanseforbindelse 102

20 **[0405]**

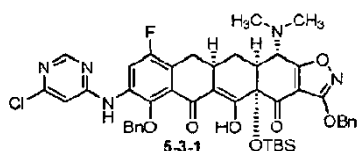


[0406] Framstilt tilsvarende som **95** ved bruk av $\text{tBuN}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CHO}$: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,55 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), MS (ESI) m/z 547,51 (M+H).

Referanseforbindelse 103

[0407]

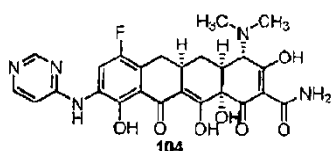
[0408] Forbindelse 103 ble også isolert fra framstillingen av 102: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,13-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 491,42 (M+H).

Referanseforbindelse 5-3-1**[0409]**

10

[0410] En beholder som inneholdt anilin 2-6 (18,2 mg, 0,024 mmol, 1 equiv), Pd_2dba_3 (3,0 mg, 0,0033 mmol, 0,13 equiv), Xantphos (3,4 mg, 0,0059 mmol, 0,25 equiv), K_3PO_4 (40 mg, 0,188 mmol, 7,8 equiv) og 4,6-diklorpyrimidin (6,5 mg, 0,044 mmol, 1,8 equiv) ble evakuert og etterfylt med nitrogengass tre ganger. Dioksan (500 μL) ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt voldsomt og varmet ved 80 $^\circ\text{C}$ i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC av den resulterende gule oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 μm , 19 $\times$ 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H_2O med 0,1 % HCO_2H ; løsningsmiddel B: CH_3CN med 0,1 % HCO_2H ; injeksjonsvolum: 1,8 mL (CH_3CN); gradient: 80 $\rightarrow$ 100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 9,2-9,8 min, ble samlet og frysetørket til å gi 7,5 mg av forbindelse **5-3-1** (37 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,97 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 8 H), 7,07 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,97 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 4,88 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,61-2,54 (m, 1 H), 2,54-2,39 (m, 8 H), 2,16 (d, $J = 14,6$ Hz, 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 852,57 (M+H).

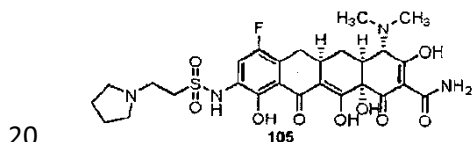
25

Referanseforbindelse 104**[0411]**

[0412] Til en løsning av **5-3-1** (7,5 mg, 0,0088 mmol, 1 equiv) i dioksan (1,4 mL) ble det tilsatt en vannbasert løsning av HF (50 %, 200 µL). Etter 15,5 timer ble reaksjonsløsningen helt over i en vannbasert K₂HPO₄-løsning (2,4 g i 20 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 20 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄) filtrert og konsentrert under redusert trykk. Palladium på karbon (10 %, 10 mg) ble tilsatt til en løsning av denne oljen i dioksan:MeOH (1:1, mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass. Hydrogengass ble boblet gjennom reaksjonsløsningen i tre minutter og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 µ RP-γ 100 R-kolonne [30 × 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum 2,0 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 10→50 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede M, som eluerte ved 6,90-7,80 min, ble samlet og frysetørket til å gi 2,2 mg av **104** (48 %). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,83 (s, 1 H), 8,37-8,25 (m, 1 H), 8,18-8,05 (m, 1 H), 7,30-7,20 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,40-2,29 (m, 1 H), 2,27-2,19 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 526,31 (M+H).

Referanseforbindelse 105

[0413]

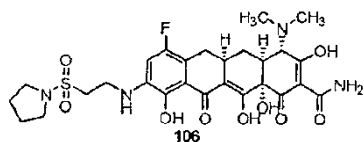


[0414] Til en løsning av anilin **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv) i 1,2-dikloretan (500 µL) ble det tilsatt pyridin (16,3 µL, 0,20 mmol, 5 equiv) og 2-kloretansulfonylchlorid (21 µL, 0,20 mmol, 5 equiv). Reaksjonsbeholderen ble forseglet og varmet til 45 °C. Etter en time var reaksjonen en fast gul gel og ytterligere 500 µL 1,2-dikloretan ble tilsatt for å danne en suspensjon og reaksjonen ble forseglet og varmet til 45 °C. Etter 18,5 timer ble det tilsatt pyrrolidin (68 µL, 0,82 mmol, 20 equiv) og reaksjonen varmet til 45 °C i 2,5 timer. Løsningen ble helt over i vannbasert pH 7 fosfatbuffer (8 mL) og ekstrahert med EtOAc (2 x 25 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Til en løsning av denne rå oljen i CH₃CN (1,8 mL) ble det tilsatt en vannbasert løsning av HF (50 %, 300 µL). Etter 15 timer ble reaksjonsløsningen helt over i en vannbasert K₂HPO₄-løsning (3,6 g i 30 mL) og ekstrahert med EtOAc (3 x 15 mL). De kombinerte organiske sjiktene ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under redusert trykk. Palladium på karbon (10 %, 8,4 mg) ble tilsatt til en løsning av denne oljen i dioksan:MeOH (1:1,

1,2 mL). Kolben ble forsynt med et septum og evakuert og etterfylt tre ganger med hydrogengass, og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære (ballong) av hydrogengass i 1,5 timer. Ytterligere 10 mg palladiumkatalysator ble tilsatt og reaksjonen ble evakuert og etterfylt med hydrogengass som tidligere. Etter 6 timer ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom kelitt for å fjerne palladiumkatalysatoren og konsentrert under redusert trykk. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing av den resulterende oljen ble utført på et Waters Autopurification-system ved bruk av Polymerx 10 μ RP- γ 100 R-kolonne [30 $\times$ 21,20 mm, 10 mikron, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl i vann, løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 3,5 mL (0,05 N HCl i vann); gradienteluering med 0 $\rightarrow$ 100 % B i 10 min, deretter holdt ved 100 % i 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. To sett med fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,3-7,1 min og 8,7-9,3 min, ble samlet separat og frysetørket til å gi 9,7 mg urensede Forbindelser **105**. Rensing via preparativ omvendt fase HPLC med gradienteluering med 20 $\rightarrow$ 70 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling] ga 3,3 mg ren 105 (13 %): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,79-3,65 (m, 4 H), 3,63-3,56 (m, 2 H), 3,18-2,90 (m, 11 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,26-2,10 (m, 3 H), 2,10-1,96 (m, 2 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 609,36 (M+H).

Referanseforbindelse 106

[0415]



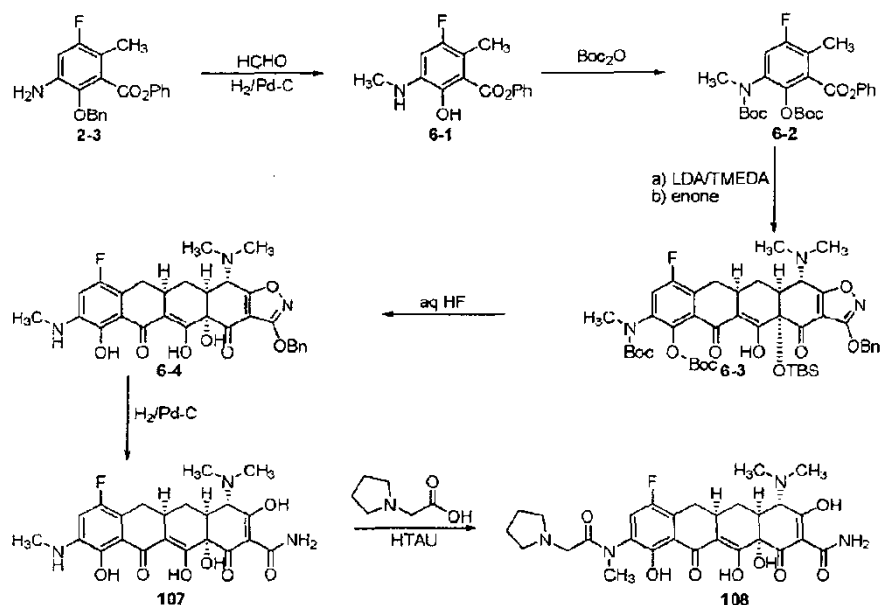
20

[0416] Forbindelse 106 (1,7 mg, 7 %) ble også isolert fra framstillingen av forbindelse 105: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6,71 (d, J =11,0 Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,09-2,90 (m, 9H), 2,24-2,13 (m, 2 H), 1,95-1,91 (m, 5 H), 1,90-1,85 (m, 1 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 609,36 (M+H).

25 **Referanseeksempel 6. Syntese av Referanseforbindelser 107 og 108**

[0417]

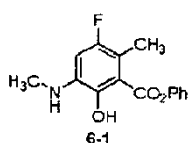
Skjema 6



[0418] Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 6.

5 Referanseforbindelse 6-1

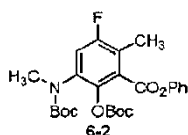
[0419]



[0420] Forbindelser 2-3 (5,0 g, 14,25 mmol, 1,0 equiv) i MeOH (20 mL) ble tilsatt til en vannbasert
 10 løsning av HCHO (2,3 g, 37 %, 28,50 mmol, 2,0 equiv) og palladium på karbon (0,5 g, 10 vekt %). Reaksjonen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under H₂ (ballong) ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt og konsentrert til å gi 1,3 g rå forbindelse 6-1 i form av et gult faststoff.

Referanseforbindelse 6-2

15 [0421]

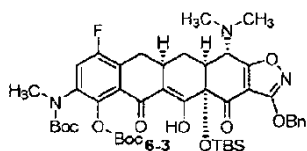


[0422] Til forbindelse 6-1 (0,9 g, 3,27 mmol, 1,0 equiv) i DCM ble det tilsatt Boc₂O (2,14 g, 9,81 mmol, 3,0 equiv) dråpevis. DMAP (135 mg, 15 vekt %) ble tilsatt til blandingen og reaksjonen ble
 20 omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet til reflux i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert. Den rå forbindelsen ble rensed ved kolonnekromatografi på

silikagel eluert med (PE:EA= 200: → 100: 1) til å gi forbindelse **6-2** (1,16 g, 73,4 %) i form av et lysegult faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,53-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,28-7,22 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,33 (d, J = 2,0 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,34 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 476,2 (M+H).

5 Referanseforbindelse 6-3

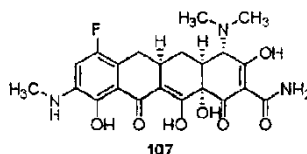
[0423]



Til diisopropylamin (0,28 mL, 3,2 mmol, 10,0 equiv) i THF ved -78 °C ble det dråpevis tilsatt nBuLi (0,8 mL, 2,50 M/heksan, 3,2 mmol, 10,0 equiv) og TMEDA (0,40 mL, 5,0 mmol, 10,0 equiv) ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 40 min. Forbindelse 6-2 (480 mg, 1,0 mmol, 3,0 equiv) i THF ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis ved -78 °C. Den resulterende dyp-røde løsningen ble omrørt ved -78 °C 60 min, enonet (160 mg 0,33 mmol, 1,0 equiv) i THF ble tilsatt til blandingen dråpevis ved -78 °C. Den dyprøde løsningen ble gradvis varmet opp ved omrøring fra -78 °C til -20 °C i en periode på 1 time. Den resulterende oransje løsningen ble brakt til 0 °C og bråkjølt med vannbasert mettet ammoniumklorid (100 mL). Den lysegrønne blandingen ble ekstrahert med EtOAc to ganger. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi råproduktet. Flash-kolonnekromatografi på silikagel med 0 %, 5 %, 10 %, EtOAc/heksan sekvensielt ga det ønskede produktet **6-3** som et lysegult faststoff (42 mg, 14,8 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 15,70 (s, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,42-7,33 (m, 3 H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,95 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,58-2,47 (m, 9 H), 2,16 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 0,29 (s, 3 H), 0,15 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 864,43 (M+H).

Referanseforbindelse 107

[0424]



25

[0425] Forbindelse 6-3 (120 mg, 0,14 mmol) ble oppløst i THF (5 mL) og vannbasert HF (40 %, 2 mL) ble tilsatt dråpevis. Den gule løsningen ble omrørt ved romtemperatur over natta. Den resulterende dyprøde løsningen ble langsomt tilsatt inn i en vannbasert K_2HPO_4 -løsning med omrøring. Blandingens pH ble justert med vannbasert K_2HPO_4 -løsning til omlag 8. Den gule

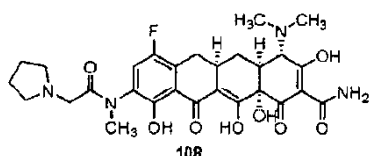
30

blandingen ble ekstrahert med EtOAc to ganger. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi råproduktet.

[0426] Den urensede forbindelsen foran (120 mg, rå, ~0,14 mmol, 1,0 equiv) ble oppløst i HPLC kvalitet MeOH(10 mL) og 10 % Pd-C (25 mg, 0,03 mmol, 0,2 equiv) ble tilastt. Blandingen ble gjennomblåst med hydrogen med boblende hydrogen med forsiktig omrøring i 5 min. Reaksjonen ble deretter voldsomt omrørt under hydrogenballong ved romtemperatur i 2 timer. LC-MS-analyse indkerte at reaksjonen var ferdig. Katalysatoren ble filtrert fra og blandingen ble konsentrert, residuet ble renset ved omvendt fase HPLC til å gi den ønskede forbindelsen **107** (50 mg, 78 %) i form av et gult faststoff. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,462 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,21-2,93 (m, 9 H), 3,10 (s, 3 H), 2,38-2,25 (m, 2 H), 1,68-1,62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 462,2 (M+H).

Referanseforbindelse 108

[0427]



15

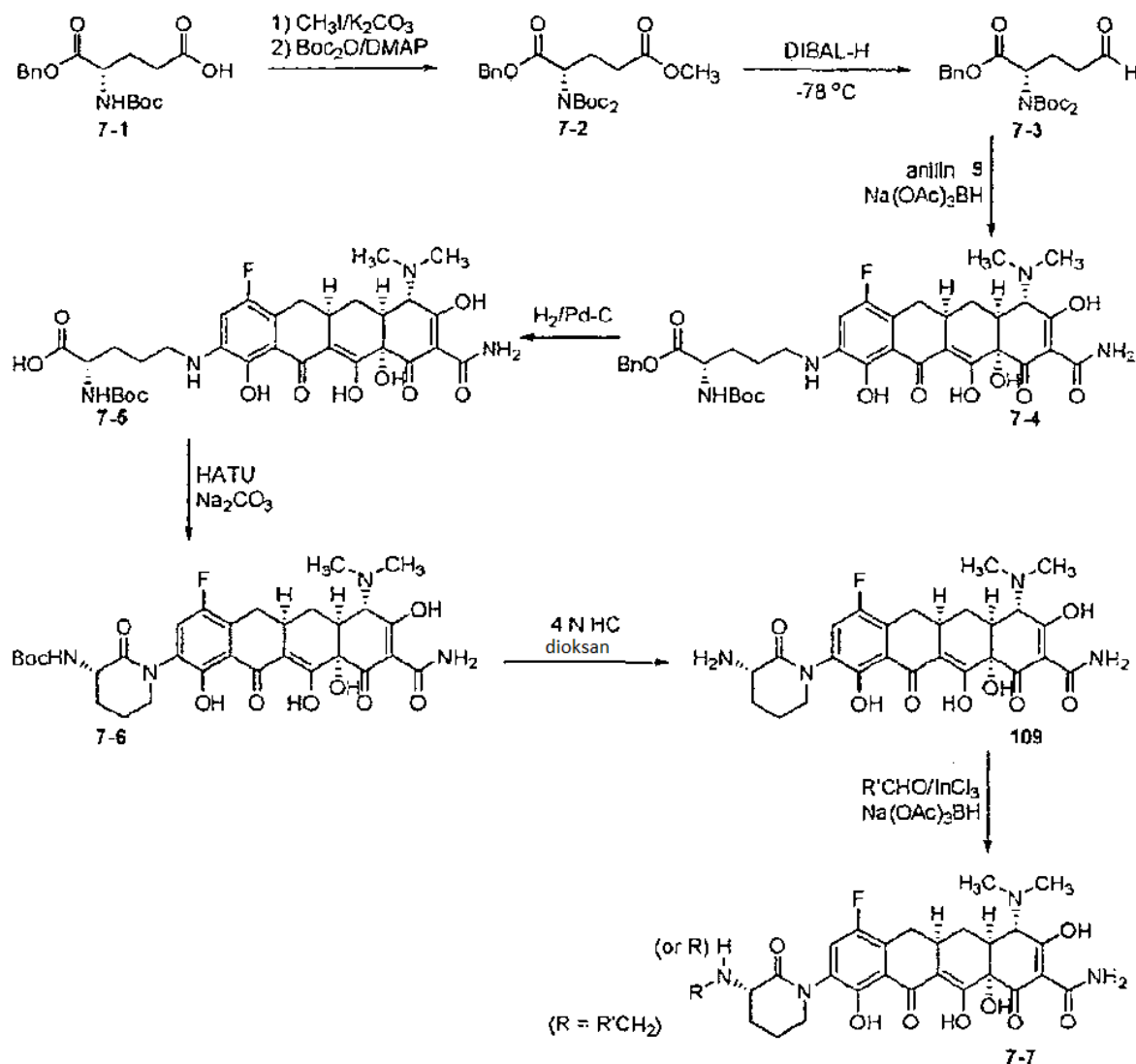
[0428] Forbindelse **107** (15 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv) i THF (2 mL) ble tilsatt med pyrrolidin-1-yl-etansyre (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 equiv), Na_2CO_3 (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 equiv) og HATU (25,5 mg, 0,066 mmol), 2,0 equiv). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. LC-MS-analyse indikerte at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, råproduktet ble renset ved omvendt fase HPLC til å gi den ønskede forbindelsen **108** (2,1 mg) i form av et gult faststoff. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44-7,40 (m, 1 H), 4,02-3,97 (m, 2 H), 3,83-3,76 (m, 1 H), 3,60-3,58 (m, 2 H), 3,15 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,03-2,83 (m, 11 H), 2,31-2,13 (m, 2 H), 2,03-1,85 (m, 4 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,9 (M+H).

20

Referanseeksempel 7. Syntese av Referanseforbindelser109-112

[0429]

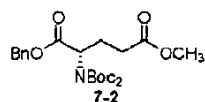
Skjema 7



[0430] Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 7.

5 Framstilling av Forbindelse 7-2

[0431]



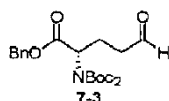
- 10 [0432] Til Boc-L-glutaminsyre-1-benzylester (7-1) (3,00 g, 8,89 mmol, 1,0 eq) i DMF (20 mL) ved romtemperatur ble det tilsatt kaliumkarbonat (1,84 g, 13,33 mmol, 1,5 eq) og metyliodid (0,67 mL, 10,74 mmol, 1,2 eq). Blandingen ble fortynnet med EtOAc (200 mL), vasket med vann (200 mL),

mettet vannbasert natriumbikarbonat (100 mL x 2), og saltløsning (100 mL x 1). EtOAc-løsningen ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under vakuum: R_f 0,33 (20 % EtOAc/heksan).

[0433] Boc₂O (2,91 g, 13,33 mmol, 1,5 eq), DMAP (54 mg, 0,44 mmol, 0,05 eq) og DIEA (3,10 mL, 17,80 mmol, 2 eq) ble tilsatt til mellomproduktet foran i acetonitril (20 mL). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 60 timer, tilsatt mettet vannbasert natriumbikarbonat (100 mL) og ekstrahert med EtOAc (100 mL x 1, 50 mL x 2). EtOAc-ekstraktene ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert under vakuum til å gi det ønskede produktet **7-2** som en blek væske (kvantitativt): R_f 0,45 (20 % EtOAc/heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,95 (dd, J = 4,9, 9,8 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,37-2,42 (m, 2 H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 452,3 (M+H).

Framstilling av Forbindelse 7-3

[0434]



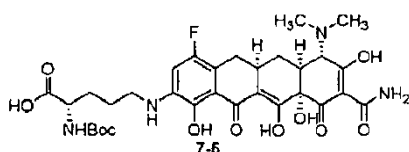
15

[0435] Til forbindelse **7-2** (8,89 mmol, 1 eq) i vannfri dietyleter (40 mL) ved -78 °C ble det tilsatt DIBAL-H (12,33 mL, 1 M/heksan, 12,33 mmol, 1,25 eq) dråpevis. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 2 timer. Ytterligere DIBAL-H (1,20 mL, 1 M/heksan, 1,20 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i ytterligere 1 time og bråkjølt med HOAc (2,80 mL) ved -78 °C. Reaksjonen ble varmet til romtemperatur og tilsatt 10 % vannbasert natriumkarbonat (75 mL). Blandingen ble omrørt i 15 min og ekstrahert med metylenklorid (200 mL x 1, 50 mL x 2). Metylenkloridekstraktene ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert under vakuum til å gi det ønskede produktet **7-3** (kvantitativt): R_f 0,40 (20 % EtOAc/heksan); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1 H), 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,87-4,92 (m, 1 H), 2,45-2,65 (m, 3 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 422,3 (M+H).

25

Framstilling av Forbindelse 7-5

[0436]



[0437] Til anilin **9** (90 mg, 0,20 mmol, bis-HCl salt, 1 eq) i vannfri DMF (2 mL) ble det tilsatt aldehyd **7-3** (101 mg, 0,24 mmol, 1,2 eq), trietylamin (0,028 mL, 0,20 mmol, 1 eq), og Na(OAc)₃BH (64 mg,

30

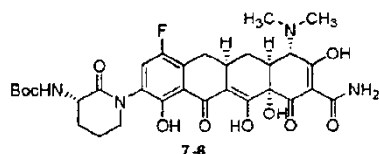
0,30 mmol, 1,5 eq). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og langsomt tilsatt inn i dietyleter (50 mL) med rask omrøring. Det gule faststoffet ble samlet, vasket med mer dietyleter (5 mL x 3), og tørket under vakuum til å gi mellomprodukt **7-4**.

- 5 **[0438]** Mellomprodukt **7-4** ble oppløst i dioksan/metanol (5 mL, 1:4 v/v, som inneholdt 0,1 N HCl), og tilsatt 10 % Pd-C (85 mg, 0,04 mmol, 0,2 eq). Blandingen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under 1 atm hydrogen ved romtemperatur i 1 time. Katalysatoren ble filtrert med en liten kelittpute og vasket med metanol (2 mL x 3). Filtratet ble konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensert ved omvendt fase preparativ HPLC ved bruk av metanol og 0,05 N HCl/vann som mobile
- 10 faser. Frysetørking ga for det meste det Boc-avbeskyttede produktet som et brunt faststoff (25 mg, 22 %, 2 trinn), som ble beskyttet på nytt ved behandling med Boc_2O (11 mg, 0,050 mmol, 1,1 eq) og DIEA (0,039 mL, 0,22 mmol, 5 eq) i THF/vann (5 mL, 1:1 v/v) ved romtemperatur i 1 time. Konsentrering ga det ønskede produktet **7-5** i form av et gult faststoff: MS (ESI) m/z 663,2 (M+H), som ble brukt direkte i de påfølgende trinnene uten ytterligere rensing.

15

Framstilling av Forbindelse 7-6

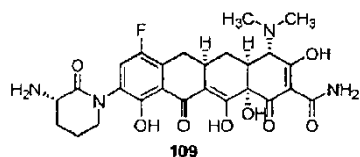
[0439]



- 20 **[0440]** Til en suspensjon av forbindelse **7-5** (0,044 mmol, 1 eq) og natriumkarbonat (7 mg, 0,066 mmol, 1,5 eq) i THF ved romtemperatur ble det tilsatt HATU (20 mg, 0,053 mmol, 1,2 eq). Blandingen ble raskt omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Metanol (5 mL) ble tilsatt. Faststoffet ble filtrert fra. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk til å gi rå **7-6** i form av et gult faststoff: MS (ESI) m/z 645,1 (M+H).

- 25 **Referanseforbindelse 109**

[0441]



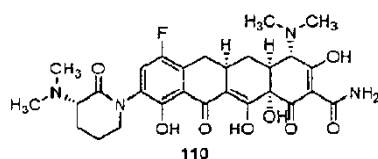
- [0442]** Forbindelse **7-6** (0,044 mmol) ble behandlet med 4 N HCl/dioksan (5 mL) ved
- 30 romtemperatur over natta og konsentrert under vakuum. Residuet ble gjenoppløst i metanol (1

mL) og tilsatt dråpevis til dietyleter (50 mL) med rask omrøring. De gule bunnfallene ble samlet, vasket med mer dietyleter (5 mL x 3) og tørket under vakuun til å gi rå **109** som et brunt faststoff.

[0443] En femtedel av råprodukt foran ble renset ved omvendt fase HPLC til å gi ren **109** i form av et gult faststoff (1,5 mg, 31 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, 9,2 Hz, 1 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 2,90-3,50 (m, 12 H), 2,30-2,45 (m, 2 H), 2,70-2,25 (m, 3 H), 1,95-2,10 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,1 (M+H).

Referanseforbindelse 110

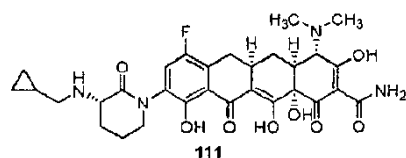
[0444]



[0445] Til 2/5 rå **109** (0,018 mmol, 1 eq) i DMF (1 mL) ble det tilsatt vannbasert formaldehyd (0,007 mL, 36,5 %/vann, 0,094 mmol, 5 eq), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 eq), og $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (15 mg, 0,071 mmol, 4 eq). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og bråkjølt med 0,5 N HCl/metanol (1 mL). Løsningen ble tilsatt dråpevis til dietyleter (100 mL) med rask omrøring. Bunnfallene ble samlet, vasket med mer dietyleter (2 mL x 4) og renset ved omvendt fase HPLC til å gi den ønskede forbindelsen **110** i form av et gult faststoff (1,8 mg, 18 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,7,44 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 4,37 (dd, J = 6,1, 11,6 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 2,92-3,50 (m, 15 H), 2,86 (s, 3 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 573,3 (M+H).

Referanseforbindelse 111

[0446]



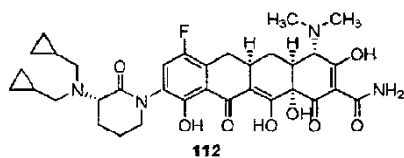
[0447] Til 2/5 rå **109** (0,018 mmol, 1 eq) i DMF (1 mL) ble det tilsatt syklopropankarboksaldehyd (1,4 μL , 0,018 mmol, 1 eq), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 eq), og $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (6 mg, 0,028 mmol, 1,5 eq). Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natta og bråkjølt med 0,5 N HCl/metanol (1 mL). Løsningen ble tilsatt dråpevis til dietyleter (100 mL) med rask omrøring. Bunnfallene ble samlet, vasket med mer dietyleter (2 mL x 4), og renset ved omvendt fase HPLC til å gi den ønskede forbindelsen **111** i form av et gult faststoff (1,3 mg, 12 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J = 6,1, 11,6 Hz, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 3,60-3,78 (m, 2 H), 2,85-3,50

(m, 12 H), 2,00-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H), 1,10-1,20 (m, 1 H), 0,70-0,75 (m, 2 H), 0,40-0,50 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 599,4 (M+H).

Referanseforbindelse 112

[0448]

5



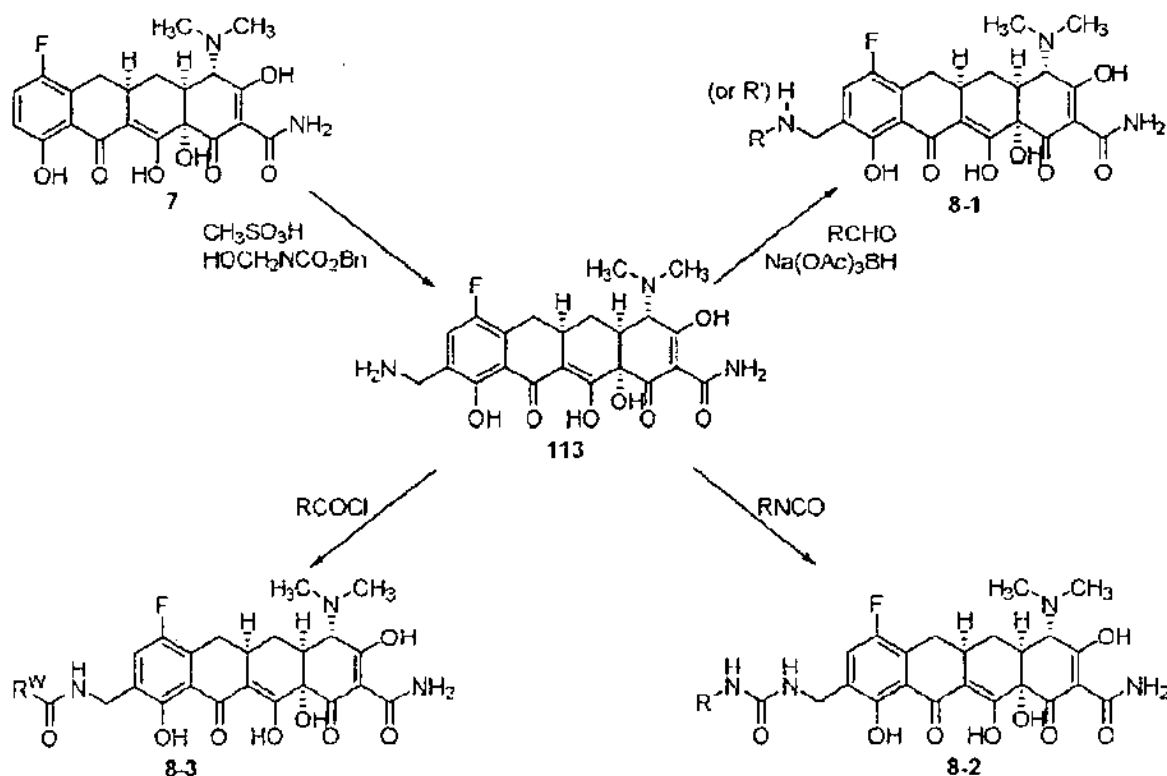
[0449] Dialkylert produkt **112** ble også isolert fra framstillingen av forbindelse **111** (1,0 mg, gult faststoff, 9 %): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,55-3,80 (m, 3 H), 2,95-3,50 (m, 13 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,55-1,75 (m, 1 H), 1,20-1,30 (m, 2 H), 0,68-0,90 (m, 4 H), 0,38-0,58 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 653,3 (M+H).

10

Referanseeksempel 8. Syntese av Referanseforbindelser med strukturformel (A'), hvorved Y er -
($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkylen- $\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$, eller -($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkylen- $\text{N}(\text{R}^F)\text{-C(O)-[C(R}^D)(\text{R}^E)]_{0-4}\text{-N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$,

15 [0450]

Skjema 8

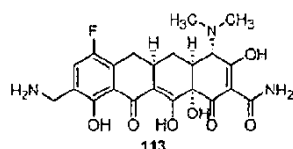


[0451] I Skjema 8, R og R' er henholdsvis R^B og R^A som definert i Strukturformel (A') og R^w representerer $-\text{C}(\text{R}^D)(\text{R}^E)]_{1-4}-\text{N}(\text{R}^A)(\text{R}^B)$.

5 [0452] Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 8.

Referanseforbindelse 113

[0453]

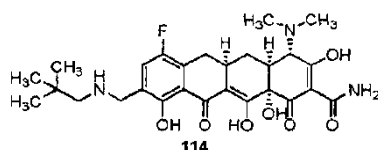


10

[0454] Benzyl-N-(hydroksymetyl)karbamat (92 mg, 0,51 mmol, 2,0 equiv) ble tilsatt til en TFA/CH₃SO₃H (1 mL/1 mL)-løsning av forbindelse 7 (110 mg, 0,25 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 30 min. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A kolonne [10 μm, 150 × 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0→30 % B i 20 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket til å gi 23 mg ren **113**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,21-2,94 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,97 (s, 3), 2,37-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462,26 (M+H).

20 Referanseforbindelse 114

[0455]



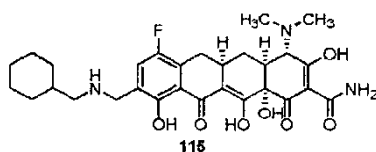
[0456] Et₃N (2 μL, 0,0136 mmol, 2,0 equiv) ble tilsatt til en blanding av **113** (3 mg, 0,0065 mmol) og pivaldehyd (0,8 μL, 0,00715 mmol, 1,1 equiv) i DMF (0,1 mL) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 15 min. NaBH(OAc)₃ (3 mg, 0,013 mmol) og HOAc (2 μL) ble tilsatt til den resulterende blandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1 time. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A-kolonne [10 μm, 150 × 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH₃CN; injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og

frysetørket til å gi 1 mg av **114**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,23-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 532,27 (M+H).

- 5 **[0457]** Referanseforbindelser **115 - 118** ble framstilt tilsvarende forbindelse **114** ved bruk av de korresponderende aldehyder.

Referanseforbindelse 115

[0458]

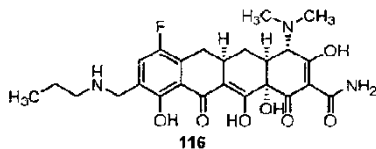


- 10

[0459] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,90-1,60 (m, 7 H), 1,42-0,95 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 558,31 (M+H).

Referanseforbindelse 116

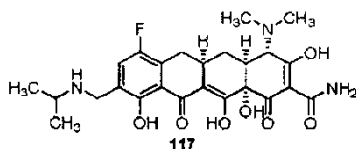
- 15 [0460]



[0461] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,07 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,82-1,58 (m, 3 H), 1,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* 504,22 (M+H).

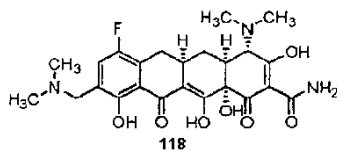
Referanseforbindelse 117

[0462]

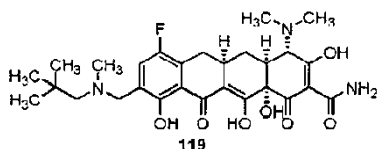


- 25 **[0463]** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, *J*= 8,9 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,92 (m, 4), 3,02 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,40 (d, *J*= 7,0 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 504,23 (M+H).

Referanseforbindelse 118

[0464]

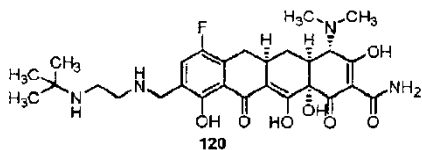
[0465] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,42-2,20 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 490,19 (M+H).

Referanseforbindelse 119**[0466]**

10

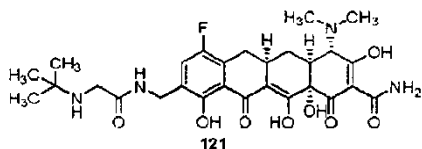
[0467] Framstilt fra forbindelse **1,14** ved reduserende alkylering ved bruk av formaldehyd under tilsvarende betingelser: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,61 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 4,27 (dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,10 (d, $J = 6$ Hz, 9 H); MS (ESI) m/z 546,30 (M+H).

15

Referanseforbindelse 120**[0468]**

[0469] Framstilt tilsvarende som **114** ved reduserende alkylering av **113** med $t\text{-Bu-N}(\text{Cbz})\text{-CH}_2\text{CHO}$ etterfulgt av hydrogenering: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-2,95 (m, 7 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,41-2,30 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 561,31 (M+H).

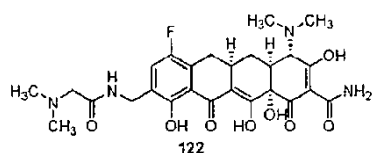
20

Referanseforbindelse 12125 **[0470]**

[0471] 2-*t*-Butylaminoacetylchlorid hydroklorid (5,8 mg, 0,031 mmol, 1,2 equiv) ble tilsatt til en DMF-løsning (0,2 mL) av **113** (12 mg, 0,026 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 0,05 N HCl (2 mL) og injisert inn i et Waters Autopurification-system forsynt med en Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A-kolonne [10 µm, 150 × 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl; løsningsmiddel B: CH₃CN; gradient: 0→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket til å gi 3,0 mg ren **121**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,18-2,92 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 575,30 (M+H).

10 Referanseforbindelse 122

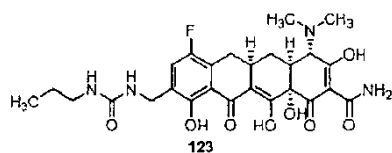
[0472]



[0473] Framstilt tilsvarende forbindelse **121**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,23-2,91 (m, 3), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,95 (s, 6 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 547,23 (M+H).

Referanseforbindelse 123

[0474]

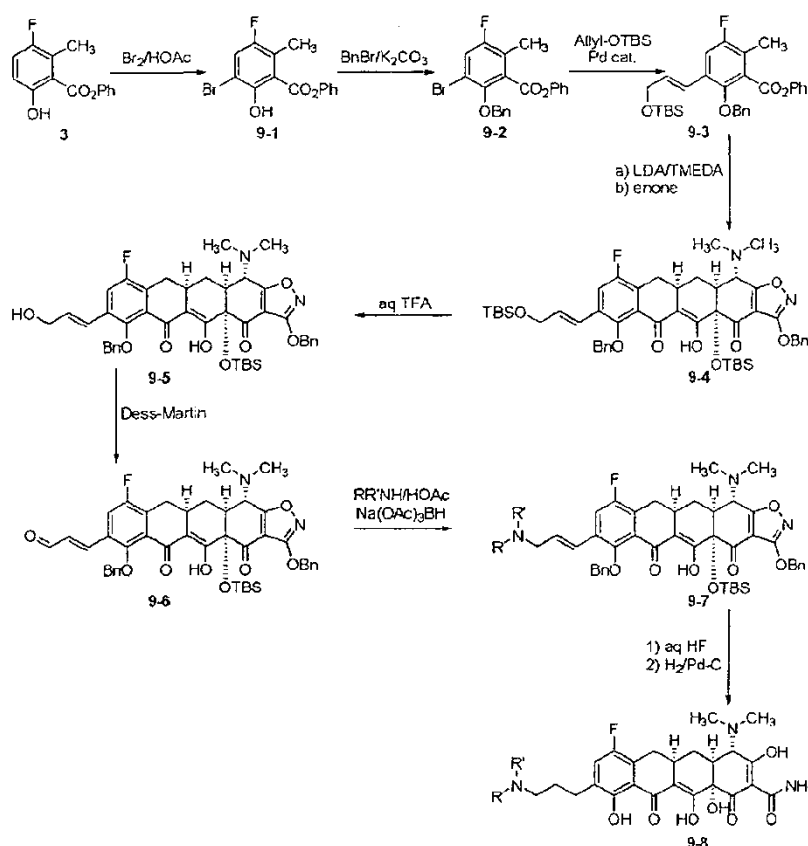


[0475] Framstilt tilsvarende som **121** ved bruk av *n*-propyl isocyanat: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,18-2,93 (m, 3 H), 3,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 584,01 (M+H).

25 Referanseeksempel 9. Syntese av Referanseforbindelser med Strukturformel (A'), hvorved Y er - (CH₂)₃-N(R^A)(R^B).

[0476]

Skjema 9



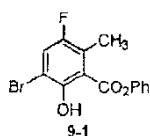
[0477] I Skjema 9, er R og R' henholdsvis R^A og R^B, som definert i Strukturformel (A').

5

[0478] Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 9.

Framstilling av Forbindelse 9-1

[0479]

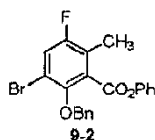


10

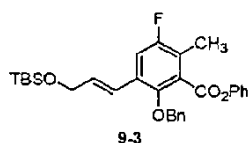
[0480] Br₂ (2,7 mL, 52,0 mmol, 1,2 equiv) ble tilsatt til en løsning av 3 (10,6 g, 43,3 mmol) i etansyre (100 mL) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 12 timer. Den resulterende blandingen ble tilsatt dråpevis til isvann (400 mL). Blandingen ble varmet til 25 °C i løpet av 1 time.

15 Den resulterende suspensjonen ble filtrert gjennom en kelittpute. Faststoffet ble vasket fra med EtOAc. Det kombinerte organiske sjiktet ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 14 g urensset 9-1.

Framstilling av Forbindelse 9-2

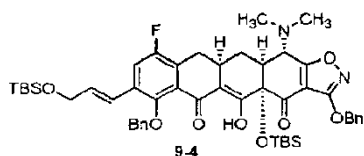
[0481]

- 5 **[0482]** Kaliumkarbonat (8,9 g, 64,5 mmol, 1,5 equiv) og benzylbromid (11,5 mL, 96,8 mmol, 2,25 equiv) ble tilsatt til en acetonløsning (100 mL) av rå **9-1** (14 g, 43 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 12 timer og konsentrert. Den resulterende blandingen ble inndelt mellom H₂O og EtOAc. Det vannbaserte sjiktet ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi rå **9-2**. Flashkromatografi på silikagel (100:1 til 30:1
- 10 heksaner/EtOAc) ga 15,4 g av forbindelse **9-2** (87 % i 2 trinn).

Framstilling av Forbindelse 9-3**[0483]**

15

- [0484]** Pd(OAc)₂ (227 mg, 1,0 mmol, 0,2 equiv) og P(O-Tol)₃ (462 mg, 1,5 mmol, 0,3 equiv) ble tilsatt til en DMF-løsning (10 mL) av **9-2** (2,1 g, 5,06 mmol). Reaksjonen ble gjennomblåst med N₂ i 5 min. Et₃N (3,5 mL, 25,3 mmol, 5 equiv) og allyloksy-t-butyldimetylsilan (2,2 mL, 10,1 mmol, 2 equiv) ble tilsatt til reaksjonen. Reaksjonen ble varmet til 88 °C og omrørt ved 88 °C i 5 timer.
- 20 Reaksjonen fikk kjøles ned til 25 °C og bråkjølt med H₂O. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi rå **9-3**. Flashkromatografi på silikagel (100:0 til 100:1 heksaner/EtOAc) ga 1,2 g av forbindelse **9-3** (47 %).

Framstilling av Forbindelse 9-425 **[0485]**

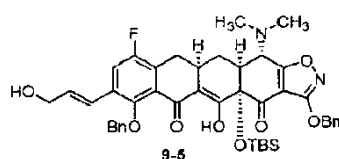
- [0486]** n-BuLi (1,3 mL, 2,07 mmol, 5,5 equiv) ble tilsatt til en THF-løsning (5 mL) av diisopropylamin (0,3 mL, 2,07 mmol, 5,5 equiv) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 min og avkjølt til -78

°C. TMEDA (0,8 mL, 5,64 mmol, 15 equiv) ble tilsatt til blandingen. Til den resulterende løsningen ble det tilsatt en THF-løsning (5 mL) av **9-3** (475 mg, 0,94 mmol, 2,5 equiv). Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 10 min. En THF-løsning (5 mL) av enon (181 mg, 0,376 mmol) ble tilsatt til reaksjonen ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C for 30 min og tillatt å varmes til 25 °C i løpet av 1 time, bråkjølt med mettet NH₄Cl og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 µm, 19 x 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 4,0 mL (CH₃CN); gradient: 100→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og konsentrert på en RotaVap ved 25 °C for å fjerne det meste av acetonitrilet. Den resulterende for det meste vannbaserte løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 200 mg av **9-4** (59 %).

Framstilling av Forbindelse 9-5

15

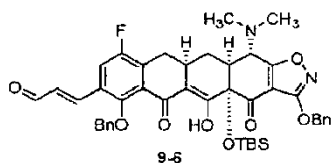
[0487]



[0488] TFA (0,5 mL) ble tilsatt til en THF/H₂O (2 mL/0,5 mL)-løsning av **9-4** ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 1 time. Reaksjonen ble bråkjølt med mettet NaHCO₃-løsning. Reaksjonen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi rå **9-5**. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 µm, 19 x 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 4,0 mL (CH₃CN); gradient: 80→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og konsentrert på en RotaVap ved 25 °C for å fjerne det meste av acetonitrilet. Den resulterende for det meste vannbaserte løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 80 mg **9-5** (46 %).

Framstilling av Forbindelse 9-6

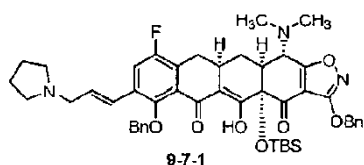
[0489]



[0490] Dess-Martin periodinan (18 mg, 0,043 mmol, 1,2 equiv) ble tilsatt til en CH₂Cl₂-løsning (1 mL) av **9-5** (28 mg, 0,036 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 30 min og fortynnet med H₂O. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte CH₂Cl₂-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi rå **9-6**.

Framstilling av Forbindelse 9-7-1

[0491]

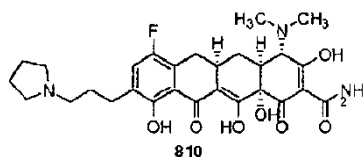


10

[0492] Pyrrolidin (15μL, 0,18 mmol, 5 equiv) ble tilsatt til en dikloretanoløsning (1 mL) av rå **9-6** (0,036 mmol) ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 10 min. HOAc (15 μL) og NaBH(OAc)₃ (15 mg, 0,072 mmol, 2 equiv) ble tilsatt til reaksjonen. Reaksjonsblanding ble omrørt ved 25 °C i 1 time og bråkjølt med H₂O. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂. De kombinerte CH₂Cl₂-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi rå **9-7-1**. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 μm, 19 x 50 mm, strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H₂O med 0,1 % HCO₂H; løsningsmiddel B: CH₃CN med 0,1 % HCO₂H; injeksjonsvolum: 4,0 mL (CH₃CN); gradient: 0→100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og konsentrert på en RotaVap ved 25 °C for å fjerne det meste av acetonitrilet. Den resulterende for det meste vannbaserte løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og konsentrert til å gi 6 mg av **9-7-1** (20 % i 2 trinn).

Referanseforbindelse 124

[0493]



25

[0494] Vannbasert HF (0,3 mL, 48 %) ble tilsatt til en CH₃CN-løsning (2 mL) av **9-7-1**. (6 mg, 0,007

mmol) i et polypropylenrør ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 18 timer. Den resulterende blandingen ble helt over i en vannbasert løsning av K_2HPO_4 (2 g, oppløst i 15 mL vann). Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi urensset desilylprodukt.

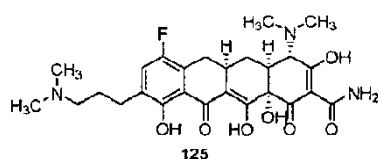
5

[0495] Palladium på karbon (2 mg, 10 vekt %) ble tilsatt til en HCl/MeOH-løsning (0,5N, 2 mL) av det urensede desilylproduktet. Reaksjonen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under H_2 (ballong) ved 25 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingens ble filtrert gjennom en liten kelittplugg. Filtratet ble konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A-kolonne [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: 0,05 N HCl/vann; løsningsmiddel B: CH_3CN ; injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0 $\rightarrow$ 50 % B over 7 min, 50 $\rightarrow$ 100 % i løpet av 3 min, og 100 % i løpet av 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt, som eluerte ved 6,4-8,2 min, ble samlet og frysetørket til å gi 1,5 mg av forbindelse **124**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,71-3,63 (m, 2 H), 3,32-2,95 (m, 7 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,81-2,73 (m, 2 H), 2,32-1,98 (m, 8 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 544,18 (M+H).

[0496] Referanseforbindelser **125** - **127** ble framstilt tilsvarende forbindelse **124** ved bruk av de korresponderende aminer i det reduserende amineringstrinnet.

Referanseforbindelse 125

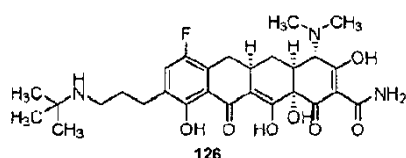
[0497]



[0498] 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,25-2,94 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H), 2,80-2,70 (m, 2 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 518,26 (M+H).

Referanseforbindelse 126

[0499]

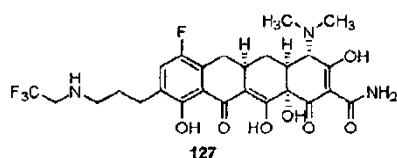


30

[0500] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 546,20 ($\text{M}+\text{H}$).

5 Referanseforbindelse 127

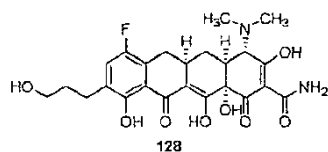
[0501]



[0502] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,04 (q, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 3,25-2,95 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,84-2,75 (m, 2 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,03 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,22 ($\text{M}+\text{H}$).

Referanseforbindelse 128

[0503]



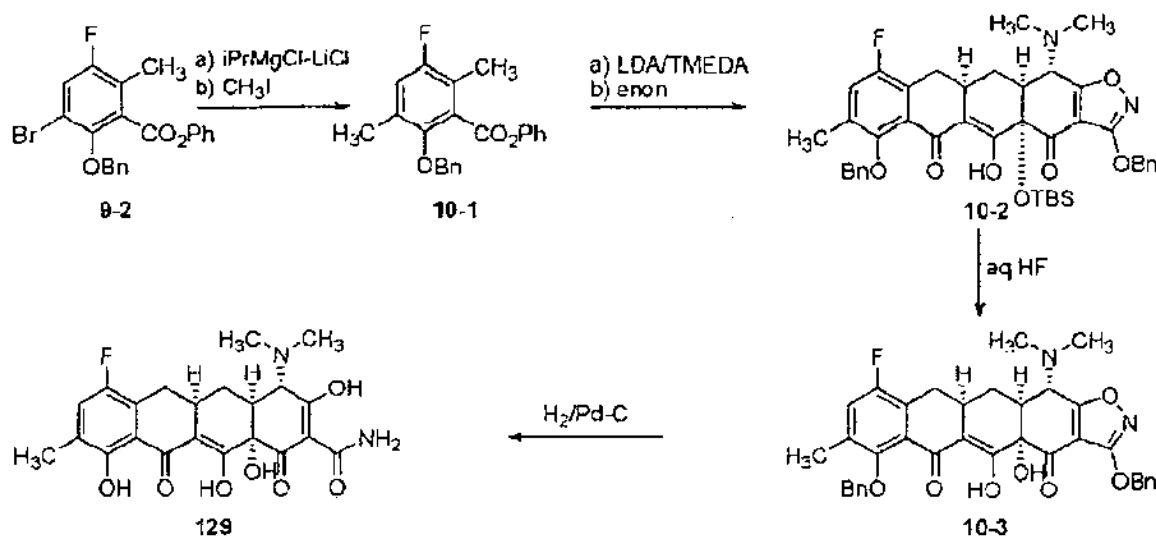
15

[0504] Referanseforbindelse **128** ble framstilt fra forbindelse **9-5** ved HF-behandling etterfulgt av hydrogenering under tilsvarende betingelser: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, $J = 9,87$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,32-2,17 (m, 2 H), 1,89-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,57 (m, 1 H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 491,18 ($\text{M}+\text{H}$).

20

Referanseeksempel 10. Syntese av Referanseforbindelse 129

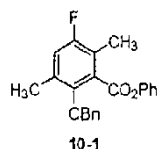
[0505]

Skjema 10

- 5 [0506] Følgende forbindelser ble framstilt i henhold til Skjema 10.

Framstilling av Forbindelse 10-1

[0507]

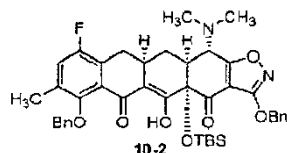


10

[0508] $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0,68 mL, 1,2 M, 0,82 mmol, 2 equiv) ble tilsatt til en THF-løsning (5 mL) av **9-2** (170 mg, 0,41 mmol) ved 0 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 30 min. Mel (0,2 mL, 1,64 mmol, 4 equiv) ble tilsatt til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C for 30 min og tillatt å varmes til 25 °C i løpet av 1 time. Reaksjonen ble bråkjølt med NH_4Cl -løsning og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi rå **10-1**. Flashkromatografi på silikagel (30:1 heksaner/EtOAc) ga 31 mg av forbindelse **10-1** (22 %).

Framstilling av Forbindelse 10-2

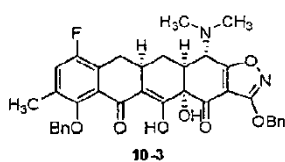
[0509]



[0510] En THF-løsning (1 mL) av **10-1**. (31 mg, 0,088 mmol, 1,7 equiv) ble tilsatt til en THF-løsning (1 mL) av LDA (0,1,3 mL, 1,3 M, 0,176 mmol, 3,3 equiv) og TMEDA (39) μ L, 0,26 mmol, 4,9 equiv). Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 10 min. En THF-løsning (1 mL) av enon (26 mg, 0,053 mmol) ble tilsatt til reaksjonen ved -78 °C. Reaksjonen ble omrørt ved -78 °C i 30 min og tillatt å varmes til 25 °C i løpet av 1 time, bråkjølt med mettet NH_4Cl -løsning og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi det urensede **10-2**. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Sunfire Prep C18 OBD-kolonne [5 μ m, 19 x 50 mm; strømningsrate, 20 mL/min; løsningsmiddel A: H_2O med 0,1 % HCO_2H ; løsningsmiddel B: CH_3CN med 0,1 % HCO_2H ; injeksjonsvolum: 4,0 mL (CH_3CN); gradient: 80 $\rightarrow$ 100 % B i 15 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og konsentrert på en RotaVap ved 25 °C for å fjerne det meste av acetonitrilet. Den resulterende for det meste vannbaserte løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi 10 mg av **10-2** (26 %).

15 Framstilling av Forbindelse 10-3

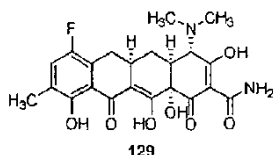
[0511]



[0512] Vannbasert HF (0,3 mL, 48 %) ble tilsatt til en CH_3CN -løsning (2 mL) av **10-2** (6 mg, 0,008 mmol) i et polypropylenrør ved 25 °C. Reaksjonen ble omrørt ved 25 °C i 18 timer. Den resulterende blandingen ble helt over i en vannbasert løsning av K_2HPO_4 (2 g, oppløst i 15 mL vann). Blandingen ble ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert til å gi rå **10-3**.

Referanseforbindelse 129

25 [0513]



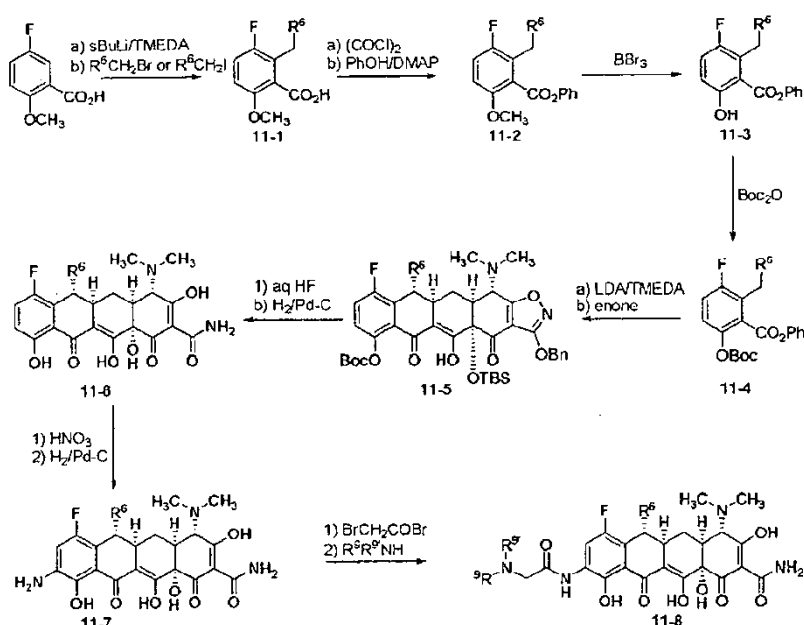
[0514] Palladium på karbon (2 mg, 10 vekt %) ble tilsatt til en HCl/MeOH -løsning (0,5N, 2 mL) av den urensede **10-3**. Reaksjonen ble gjennomblåst med hydrogen og omrørt under H_2 (ballong) ved 25 °C i 4 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom en liten kelittplugg. Filtratet ble

- konsentrert til å gi råproduktet. Preparativ omvendt fase HPLC-rensing på et Waters Autopurification-system ved bruk av Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A-kolonne [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; strømningsrate, 20 mL/min, løsningsmiddel A: 0,05 N HCl/vann; løsningsmiddel B: CH₃CN, injeksjonsvolum: 4,0 mL (0,05 N HCl/vann); gradient: 0 $\rightarrow$ 70 % B i løpet av 7 min, 70 $\rightarrow$ 100 % i løpet av 3 min, og 100 % i løpet av 5 min; massekontrollert fraksjonssamling]. Fraksjoner med den ønskede molvekt ble samlet og frysetørket til å gi 1,5 mg av forbindelse **129**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,19 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,69-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 447,23 (M+H).

10 Referanseeksempel 11. Syntese av Referanseforbindelser 130-132

[0515]

Skjema 11

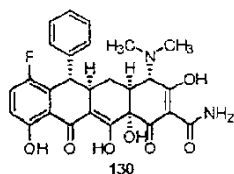


- 15 [0516] I Skjema 11, er R⁶, R⁹, og R^{9'} henholdsvis X, R^B, og R^A som definert i Strukturformel (A').

[0517] Referanseforbindelser 130 - 132 ble framstilt i henhold til Skjema 11.

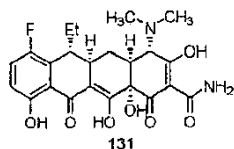
Referanseforbindelse 130

- 20 [0518]



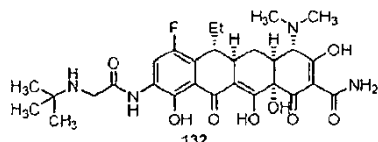
Referanseforbindelse 131

[0519]



Referanseforbindelse 132

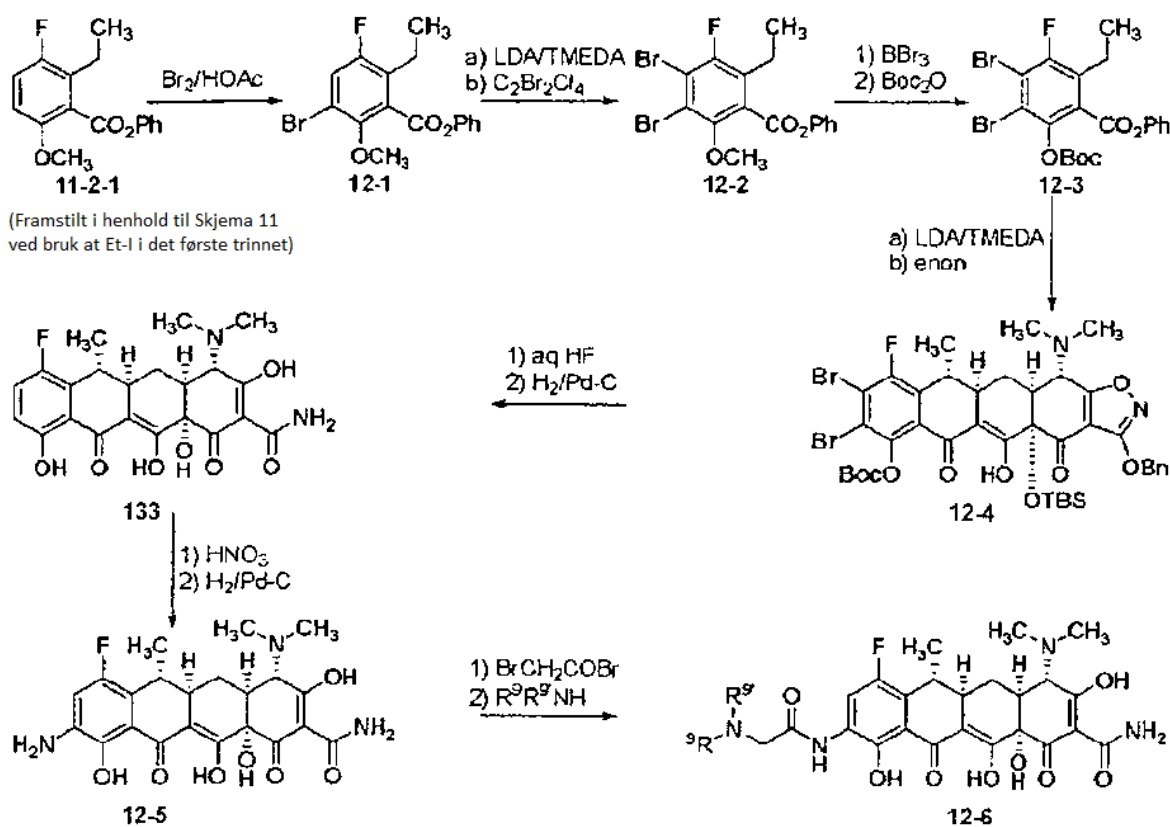
5 [0520]



Eksempel 12. Syntese av forbindelser og referanseforbindelser 133-135

[0521]

Skjema 12



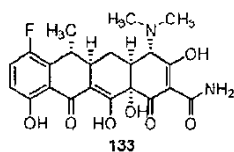
10

[0522] I Skjema 12 er R⁹ og R⁹ henholdsvis R^B, og R^A, som definert i Strukturformel (A').

[0523] Referanseforbindelser 133 - 135 ble framstilt i henhold til Skjema 12.

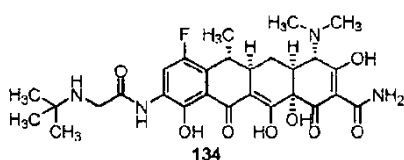
Referanseforbindelse 133

[0524]



Referanseforbindelse 134

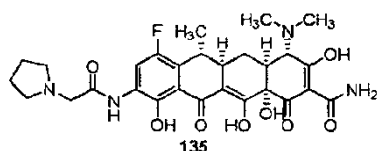
[0525]



5

Referanseforbindelse 135

[0526]



Eksempel 13

- 10 [0527] Den antibakterielle aktivitet for forbindelsene ifølge oppfinnelsen ble studert i henhold til følgende protokoller.

Analyse for minimum inhiberende konsentrasjon

- 15 [0528] Frosne bakteriestammer ble opptint og subkultivert på Mueller Hinton Broth (MHB) eller et annet egnet medium (*Streptococcus* krever blod og *Haemophilus* krever hemin og NAD). Etter inkubering over natta, ble stammene subkultivert på Mueller Hinton Agar og inkubert på nytt over natta. Kolonier ble observert for egnet kolonimorfologi og mangel på forurensning. Isolerte kolonier ble valgt for å framstille en utgangspodeløsning ekvivalent med en 0,5 McFarland standard. Utgangsløsningen ble fortynnet 1:125 ved bruk av MHB for fremtidig bruk. Testforbindelser ble
- 20 framstilt ved fortynning i sterilt vann til en sluttkonsentrasjon på 5,128mg/mL. Antibiotika (lagret frosset, tint og brukt innen 3 timer etter tining) og forbindelser ble fortynnet ytterligere til de ønskede arbeidskonsentrasjonene.

- [0529] Analysene ble kjørt som følger. Femti µL MHB ble tilsatt til brønn 2-12 i en 96-brønnet
- 25 plate. Ett hundre µL av passende fortynnet antibiotika ble tilsatt til brønn 1. Femti µL antibiotika ble fjernet fra brønn 1 og tilsatt til brønn 2 og innholdet i brønn 2 blandet ved pipettering opp og ned fem ganger. Femti µL av blandingen i brønn 2 ble fjernet og tilsatt til brønn 3 og blandet som foran. Serielle fortynninger ble fortsatt på samme måte gjennom brønn 12. Femti µL ble fjernet fra

- brønn 12 slik at alle inneholdt 50 µL. Femti µL av av det virkende inokulum ble deretter tilsatt til alle testbrønnene. En vekstkontrollbrønn ble framstilt ved tilsats av 50 µL virkende inokulum og 50 µL av MHB til en tom brønn. Platene ble deretter inkubert ved 37 °C over natta, fjernet fra inkubatoren og hver brønn ble lest på et plateleserspeil. Den laveste konsentrasjonen (MIC) av
- 5 testforbindelse som inhiberte veksten av bakterier ble registrert.

Eksempel:**[0530]**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
Vekst	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
[abt] = antibiotisk konsentrasjon i brønnen Vekst = bakteriell vekst (tåket)												

Tolkning: MIC = 2 µg/mL

Protokoll for bestemmelse av Inokulumkonsentrasjon (Telling av levedyktighet)

10

[0531] Nitti µL steril 0,9 % NaCl ble pipettert inn i brønner 2-6 av en 96-brønnet mikrotiterplate. Femti 50µl av inokulum ble pipettert inn i brønn 1. Ti µL ble fjernet fra brønn 1 og tilsatt til brønn 2 etterfulgt av blanding. Ti µL ble fjernet fra brønn to og blandet med innholdet fra brønn 3 og så videre for produksjon av en rekke fortynninger gjennom brønn 6. Ti µL ble fjernet fra hver brønn

15 og flekket på en egnet agarplate. Platen ble plassert inn i en CO₂-inkubator over natta. Koloniene i flekker som inneholdt distinkte kolonier ble telt. Antall levedyktige ble beregnet ved å multiplisere antall kolonier med fortynningsfaktoren.

Flekk fra brønn	1	2	3	4	5	6
Fortynningsfaktor	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Bakteriestammer

- 20 **[0532]** Femten bakteriestammer opplistet nedenfor, ble undersøkt i analyse for minimum inhiberende konsentrasjon (MIC).

ID	Organisme	Kilde	Resistens	Kommentar	Gram Rx
SA100	<i>S. aureus</i>	ATCC 13709	MSSA	Smith-stamme (dyremodell)	Positiv

ID	Organisme	Kilde	Resistens	Kommentar	Gram Rx
SA101	<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	MSSA	kontroll	Positiv
SA158	<i>S. aureus</i>	MR, SK75	tet resistant: tetK (efflux)		Positiv
SA161	<i>S. aureus</i>	Micromyx, LLC	tet resistant: tet(M) ribosomal beskyttelse		Positiv
EF103	<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	tet mellomprodukt/resistent - mekanisme ikke spesifisert	Kontroll	Positiv
EF159	<i>E. faecalis</i>	MR, DS160	tet resistant:tetM (rib beskyttelse)	cip-R, ery-1	Positiv
SP106	<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	Vekt	Kontroll	Positiv
SP160	<i>S. pneumoniae</i>	MR, 54	tet resistant:tet M (rib beskyttelse)	pen-R, ery-R	Positiv
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	Vekt	Kontroll	Negativ
EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	tet resistant:tetA (effluks)		Negativ
KP109	<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883	Vekt		Negativ
KP153	<i>K. pneumoniae</i>	MR, 1	tet resistant: tetA (effluks)	cip-R, gen-R	Negativ
EC108	<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	Vekt		Negativ
AB110	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	Vekt		Negativ
PA111	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	Vekt	Kontroll	Negativ

ID	Organisme	Kilde	Resistens	Kommentar	Gram Rx
MSSA = methicillinfølsom S. aureus wt = vill type ATCC = American Type Culture Collection MR = Marilyn Roberts, University of Washington tet = tetrasyklin cip = ciprofloksacin R = resistant gen = gentamicin cry = erythromycin pen = penicillin					

Resultater

- 5 [0533] Verdier for minimum inhiberende konsentrasjon (MIC) for forbindelsene ifølge oppfinnelsen er vist i tabellene 1a, 1b, 2a, 2b og 3.

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	S0160
11	0,125	0,25	0,25	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
12	≤0,0156	≤0,0156	0,125	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
13	≤0,0156	≤0,0156	0,0625	0,25	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
14	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	0,03	0,125
15	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016	0,016
16	0,125	0,25	0,25	0,5	0,0625	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
17	0,25	0,5	1	2	0,25	1	0,0625	0,0625
18	0,0625	≤0,0156	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
19	0,125	0,25	0,25	0,25	≤0,0156	0,125	≤0,0158	≤0,0156
20	≤0,0156	0,25	0,25	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
21	0,25	0,25	0,5	4	0,125	1	≤0,0156	0,0625

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	S0160
22	1	1	2	4	2	4	0,5	1
23	≤0,0156	0,5	0,125	0,25	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
24	0,25	0,25	0,125	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
25	0,125	0,125	0,125	0,0313	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
26	1	1	1	1	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
27	2	2	4	16	2	4	0,125	0,5
28	1	2	2	1	1	1	0,125	0,0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0,5	1	0,25	0,25

Tabell 1a

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0,25	2	0,5	16	1	1	2
12	0,25	8	1	16	1	1	4
13	0,125	4	0,25	16	1	0,5	2
14	0,5	4	0,25	16	2	1	2
15	1	4	0,125	16	4	2	4
16	0,5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0,5	32	8	4	32
18	0,125	4	0,25	16	0,5	0,5	4
19	0,25	4	0,25	16	2	1	4
20	0,25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	8

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0,125	8	0,125	8	1	0,5	8
24	0,5	8	0,0313	16	2	1	8
25	0,5	8	0,125	32	2	2	8
26	0,5	4	0,25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0,5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8
30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0,5	>32	8	4	8

Tabell 1b

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
32	0,125	0,5	0,25	0,5	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
33	0,25	0,5	1	2	0,25	1	≤0,0156	0,125
34	≤0,0156	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
35	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	0,016	0,016
36	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25	≤0,0156	≤0,0156
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4
38	8	8	16	32	8	16	2	8
39	2	2	2	16	2	2	0,25	0,5
40	1	1	1	16	1	1	0,0625	0,5
41	1	1	2	1	1	2	0,125	0,125
42	0,5	1	2	1	0,5	1	0,125	0,0625

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
43	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
44	4	4	8	8	8	8	0,5	1
45	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,125	0,06
46	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,5	0,125	0,125

Tabell 2a

Forbindelse ID	MICs (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0,25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0,25	2	0,125	16	1	0,5	2
35	1	16	0,25	>32	8	4	8
36	2	32	0,125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32
41	4	16	0,5	>32	16	8	16
42	4	16	0,5	>32	16	8	16
43	1	4	0,125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0,06	>32	4	2	4
46	2	4	0,125	>32	32	4	32

Tabell 2b og Tabell 3. MIC-verdier for forbindelser ifølge oppfinnelsen sammenliknet med Sancyclin, Minosyklin og Tigesyklin. A = mindre eller lik den laveste MIC blant tre kontrollforbindelser; B = større enn laveste MIC blant tre kontrollforbindelser, men lavere enn høyeste MIC blant tre kontrollforbindelsre; C = større enn MIC for alle tre kontrollforbindelser. Den

laveste konsentrasjonsgrensen i analysen er 0,016. Følgelig representerer rapporterte verdier i analysen på 0,016 en MIC på 0,016 eller lavere.

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
11	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	C	R	B
17	B	D	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
18	B	A	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
19	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
20	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
21	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	B	B
22	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
23	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
24	R	B	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B
25	B	D	A	B	A	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
26	C	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
27	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
28	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
29	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	B	B
30	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
31	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
32	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
33	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	B	C
34	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
35	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
36	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
37	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
38	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
39	C	C	B	C	B	B	B	B	D	C	C	C	C	C	C
40	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
41	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
42	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
43	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
44	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
45	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	B	B
46	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B
47	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
48	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A
49	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	C	B	B	A
50	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
51	A	A	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
52	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	A
53	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
54	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
55	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
56	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
57	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
58	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
59	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
60	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
61	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
62	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
63	B	B	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
64	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
65	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
80	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
81	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
82	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
83	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
84	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
85	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	B	C	C
86	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
87	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
88	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B	C	A	B	B	B
89	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A
90	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
91	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
92	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
93	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C

[illegible]

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
108	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
109	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
110	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
111	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
112	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
113	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	C	C	B	B	C
114	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
115	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	C	B	B
116	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
117	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
118	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
119	C	C	B	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	B
120	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
121	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
122	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
123	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
124	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
125	C	C	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
126	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
127	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
128	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
129	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B
131	C	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C	C	B
132	C	C	C	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	B
133	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	R	R
130	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
134	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
135	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B

Forb	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
Minosyklin	0,06	0,06	8	0,03	1	16	0,016	2	0,5	8	0,06	16	2	1	8
Sansyklin	0,5	1		4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	>32	8	8	32
Tigesyklin	0,06	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,016	0,016	0,03	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1

ED₅₀ IV-studie

[0534] Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen ble evaluert for effektivitet i en systemisk
5 infeksjonsmodell i mus mot et mottakelig *S. aureus* isolat, ATCC 13709. Mus ble infisert via
intraperitoneal injeksjon med en bakterielast som ville ført til 0 % overlevelse innen 48 timer etter
injeksjon. Mus mottok testforbindelsene 60 minutter etter infisering via intravenøs injeksjon.
Injekskonskontrollgrupper mottok ingen behandling. Overlevelse ble evaluert i løpet av en 48
timers periode. Prosent overlevelse ble beregnet og PD₅₀-verdier bestemt ved bruk av Probit-
10 analyse.

Tet-R sepsisstudie

[0535] Protokollen for tetrasyklin-resistens sepsisstudie var tilsvarende som protkollen for EV₅₀ IV
studien beskrevet foran bortsett fra infeksjonsmodellen som ble brukt *S. aureus* SA161, en
15 tetrasyklin-resistent stamme.

GN sepsis

[0536] Protokollen for GN sepsisstudie var tilsvarende prokollen for EV₅₀ IV-studien beskrevet
foran bortsett fra infeksjonsmodellen som ble brukt *E. coli* ATCC 25922.

Metabolisk stabilitet

[0537] En lagret løsning av testforbindelsene ble framstilt ved oppløsning av forbindelsen i DMSO til
en sluttkonsentrasjon på 1,0 mg/mL.

25 [0538] Analysebestanddelene og inter standard ble fortynnet og infusert inn i LC/MS-systemet for
å bestemme optimal ionisering, polaritet og MS/MS-fragmentering for valg av spesifikke MRM
(multippel reaksjonsovervåking - «multiple reaction monitoring»)-overganger. Generiske
kromatigrafiske betingelser ble utviklet med en syklus på under 5 minutter.

30 [0539] Samlede humane mikrosomanalyser ble utført ved 0,2 mg/mL protein med et NADPH
genererende kofaktorsystem (1,3mM NADP⁺, 3,3mM glukose-6-fosfat, 0,4U/mL glukose-6-fosfat
dehydrogenase og 3,3mM magnesiumklorid).

[0540] Testforbindelser ble fortynnet fra DMSO-lagerløsninger til 1 µM reaksjonskonsentrasjoner.
35 Tidspunkt ble fjernet ved 0 og 60 minutter. Etter en proteinkollisjon «protein crash» med

acetonitril, ble prøver analysert med LC/MS/MS. Toppområder er sammenliknet med prøver fra tidspunkt 0, og prosent analytt som var tilbake ble beregnet. En reaksjon som ikke inneholdt noen kofaktor ble brukt som kontroll for analyttap grunnet ikke-spesifikk binding, termisk degradering og løselighet.

5

SA M1C90

[0541] Tjue tilfeldig valgte kliniske isolat av *S. aureus* ble brukt til å bestemme den minimale inhiberende konsentrasjon (MIC) for testforbindelser for 90 % av isolatene (MIC₉₀). MICs ble utført ved mikrotitersuppefortynning i et 96-brønnet format i henhold til retningslinjene fra Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), som beskrevet foran.

[0542] Telling av levedyktighet ble bestemt ved 10 gangers seriell fortynning. Fortynninger ble framstilt i steril 0,9 % NaCl. Ti mikroliter av inoculum og av hver 5 fortynning ble plattert på blod eller Mueller Hinton agarplater, inkubert over natta ved 37 °C med 5 % CO₂, og telt.

15

TetR MIC90

[0543] Ti isolater valgt på grunnlag av resistens mot tetrasyklin ble brukt til å bestemme MIC₉₀ som beskrevet foran.

20

EC MIC90

[0544] Tjue tilfeldig valgte kliniske isolat av *E. coli* ble brukt til å bestemme MIC₉₀ som beskrevet foran.

Proteinbinding

25

[0545] Testforbindelser ble framstilt som 1,0 mg/mL lagerløsninger i DMSO. Analyttene og intern standard ble fortynnet og infusert inn i LC/MS-systemet for å bestemme optimal ionisering, polaritet og MS/MS-fragmentering for valg av spesifikke MRM (multippel reaksjonsovervåking) - overganger. Generetiske kromatografiske betingelser ble utviklet med en syklus på mindre enn 5 minutter.

30

[0546] DMSO-løsningene ble fortynnet til 1 og 10 µg/mL i humant plasma og inkubert i RED - anordninger i 4 timer ved 37 °C. Tidspunktet ble fjernet ved slutten av inkuberingsperioden. Etter en proteinkollisjon "protein crash" med acetonitril, ble prøvene analysert med LC/MS/MS.

Toppområder for bufferen (mottaker) og prøve(donor)-kamre ble sammenliknet og proteinbindingsfraksjonen beregnet. Analyse ble utført i duplikat.

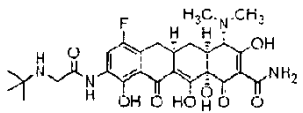
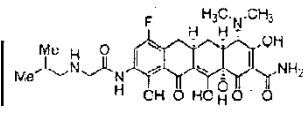
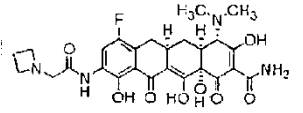
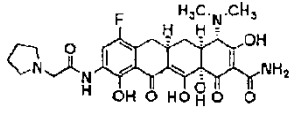
Lårbelastning

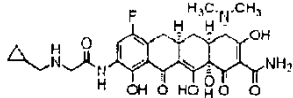
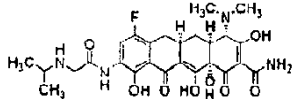
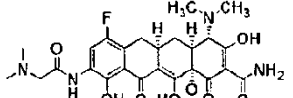
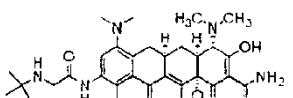
- 5
- [0547] CD-1-mus (hunn) ble forbehandlet med syklofosamid for å gjøre musene neutropen. Musble infisert med *S. aureus* ATCC 13709 via injeksjon inn i den høyre lårmuskel med 0,1 ml per mus. En og en halv time etter infisering ble mus behandlet IV med testforbindelser i doser fra 0,3 til 30 mg/kg eller 0,3 til 20 mg/kg. Fire mus ble behandlet med hver medikamentkonsentrasjon.

10 Tjuefire timer etter behandling, ble mus kutanisert med CO₂-inhalering. Det høyre låret hos musen ble fjernet aseptisk, veid, homogenisert, fortynnet serielt og plettet på et TSA-medium. Platene ble inkubert over natta ved 37 °C i 5 % CO₂. Kolonidannende enheter per gram lår ble beregnet ved telling av de plettede koloniene etterfulgt av justering for serielle fortynninger og vekten av låret.

15 [0548] Resultatene for de biologiske aktivitetsstudiene beskrevet foran er opplistet i Tabell 4.

Tabell 4. Referanse

	ED50 IV	Meta Stab %	SA MIC 90	TetR MIC90	EC MIC90	Prot Bind %	TetR sepsis	GN seps is	Lår Belastn
(referanse) 	0,3	104 %	0,03	2	0,5	90	0,4	6,2	4,41 log10 reduksjon
(referanse) 	0,55	72 %	0,03	4	1	95,6	3,5	14,3	5,01 log10 reduksjon
(referanse) 	0,07	85 %	0,03	4	0,5	87,1			
	0,3	86 %	0,03	2	0,5	79,4	1	4,36	5,24 log10 reduksjon

	ED50 IV	Meta Stab %	SA MIC 90	TetR MIC90	EC MIC90	Prot Bind %	TetR sepsis	GN seps is	Lår Belastn
(referanse) 	0,55	65 %	0,03	8	2	87,9			
(referanse) 	0,3	96 %	0,06	2	1	96,9			
(referanse) 	0,073	109 %	0,06	4	4	93,6	0,62	4,3	4,12 log10 reduksjon
(referanse) 	0,97	55 %	0,06	1	0,5	69,1	0,55	2,1	4,89 log10 reduksjon

ED₅₀: mg/kg krevet for å beskytte 50 % av mus i septicemiamodell med *S. aureus* Smith.

Meta Stab %: % forbindelse som var igjen etter 60 min, 37 °C inkubering med humane levermikrosomer.

SA MIC90: konsentrasjon (ug/mL) påkrevet for å inhibere 90 % av *S. aureus* kliniske isolat (n=20).

TetR MIC90: konsentrasjon (ug/mL) påkrevet for å inhibere 90 % av tetrasyklin-resistent *S. aureus* (n=10).

EC MIC90: konsentrasjon (ug/mL) påkrevet for å inhibere 90 % av *E. coli* kliniske isolat (n=20).

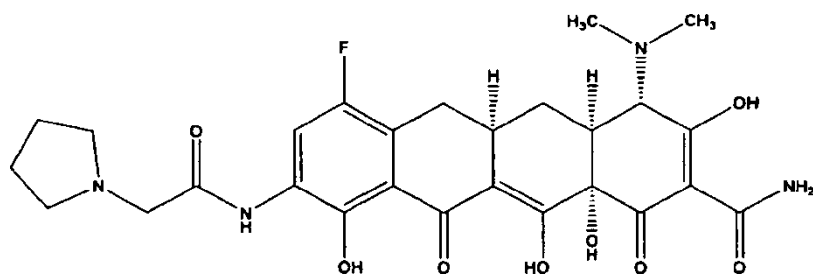
Prot Bind: % Proteinbinding i humant plasma med forbindelse ved 10uM.

TetR sepsis: mg/kg påkrevet for å beskytte 50 % av mus i septicemimodell med tetrasyklin-resistent *S. aureus*-stamme. GN sepsis: mg/kg påkrevet for å beskytte 50 % av mus i septicemimodell med *E. coli*-stamme.

Lårbelastning: maksimum log10 reduksjon av bakterier sammenliknet med ubehandlet kontrol.

Patentkrav

1. Forbindelse representert ved følgende strukturformel:



5 eller et farmasøytisk salt av samme.

2. Farmasøytisk blanding som omfatter en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel og valgfritt ett eller flere ekstra terapeutiske midler.

10

3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, for bruk i behandling eller forebygging av infeksjoner forårsaket av bakterier.

4. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, i framstilling av et medikament for behandling eller forebygging av infeksjoner forårsaket av bakterier.

15

5. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller bruk ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er forårsaket av en Gram-positiv bakterie valgt fra *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinobakterier spp.*, og *Listeria spp.*

20

6. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller anvendelse ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er forårsaket av en Gram-negativ bakterie valgt fra *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellae*, *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae*, *Rickettsiae*, *Moraxellaceae*, any species of *Proteaeae*, *Acinetobacter spp.*, *Helicobacter spp.*, og *Campylobacter spp.*

25

7. Anvendelse eller forbindelse for bruk ifølge krav 6, hvorved *Enterobacteriaceae* bakterier er *E. coli* eller *Klebsiella pneumoniae*.

8. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller anvendelse ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er forårsaket av *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A.baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* eller *E. faecalis*.

5 **9.** Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller anvendelse ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er forårsaket av rickettsia, chlamydia, *Legionella spp.* eller *Mycoplasma spp.*

10. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller bruk ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er en hudinfeksjon, en infeksjon i luftveiene eller en infeksjon fra et sykehus.

10

11. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller bruk ifølge krav 4, hvorved infeksjonen er en intraabdominal infeksjon.

15 **12.** Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller bruk ifølge krav 4, hvorved forbindelsen som definert i krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, administreres alene.

13. Forbindelse for bruk ifølge krav 3, eller bruk ifølge krav 4, hvorved forbindelsen som definert i krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, administreres i kombinasjon med ett eller flere ekstra terapeutiske midler.

20

14. Framgangsmåte for framstilling av en blanding ifølge krav 2, hvorved framgangsmåten omfatter blanding av forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk salt av samme, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

25