



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2361251 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.30
(86)	Europeisk søknadsnr	09781072.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.24
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.31
(30)	Prioritet	2008.07.25, US, 135920 P 2009.06.26, US, 220685 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	Galapagos N.V., Industriepark Mechelen Noord Generaal De Wittelaan L11 A 3, 2800 Mechelen, BE-Belgia
(72)	Oppfinner	MENET, Christel Jeanne Marie, Galapagos NVGeneraal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BE-Belgia VAN ROMPAEY, Luc Juliaan Corina, Galapagos NVGeneraal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BE-Belgia FLETCHER, Stephen Robert, Galapagos SASU102 Avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville, FR-Frankrike BLANC, Javier, Galapagos NVGeneraal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BE-Belgia JOUANNIGOT, Nolwenn, 7, Avenue de la Mavéria, F-74000 Annecy, FR-Frankrike HODGES, Alastair James, BioFocus DPIChesterford Research Park, Saffron Walden Essex CB10 1XL, GB-Storbritannia SMITS, Koen Kurt, Galapagos NVGeneraal De Wittelaan L11/A3, B-2800 Mechelen, BE-Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	NYE FORBINDELSER NYTTIGE FOR BEHANDLING AV DEGENERATIVE OG INFLAMMATORISKE SYKDOMMER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-03/010167 , WO-A-2007/009773 , WO-A-2008/025821 , WO-A-2008/150015 WO-A-2009/010530 , WO-A-2009/017954 , WO-A-2009/027283 , WO-A-2009/047514 US-A1- 2005 222 171 NETTEKOVEN MATTHIAS ET AL: "Synthetic access to 2-amido-5-aryl-8-methoxy-triazolopyridine and 2-amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine derivatives as potential inhibitors of the adenosine receptor subtypes" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 11, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 1649-1652, XP002416826 ISSN: 0039-7881

Beskrivelse

OPPFINNELSENS OMRÅDE

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser som er inhibitorer av JAK, en familie av tyrosinkinaser som er involvert i moduleringen av nedbrytningen av brusk, leddegenerasjon og sykdommer som involverer en slik nedbrytning og/eller betennelse. Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse forbindelsene, fremgangsmåter for forebygging og/eller behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, tilstander som involverer inflammasjon eller immunreaksjoner, endotoksindrevne sykdomstilstander, kreft og organtransplantatavstøtning; og/eller fremgangsmåter for forebygging og/eller behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, leddnedbrytning og/eller inflammasjon ved å administrere en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

[0002] Januskinaser (JAK-er) er cytoplasmatiske tyrosinkinaser som transduserer cytokinsignaler fra membranreseptorer til STAT-transkripsjonsfaktorer. Fire JAK-familiemedlemmer er beskrevet, JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2. Ved binding av cytokinet til reseptoren sin, auto- og/eller transfosforylerer JAK-familiemedlemmer hverandre, etterfulgt av fosforylering av STAT-er som deretter emigrerer til kjernen for å modulere transkripsjon. JAK-STAT-intracellulær signaltransduksjon tjener interferonene, de fleste interleukinene, så vel som et utvalg av cytokiner og endokrine faktorer, slik som EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF, PRL Vainchenker W. *et al.* (2008).

[0003] Kombinasjonen av forskning på genetiske modeller og JAK-inhibitorer med små molekyler avdekket det terapeutiske potensialet til flere JAK-er. JAK3 valideres av mus- og humangenetikk i form av et immunundertrykkelsesmål (O'Shea J. *et al.* (2004)). JAK3-inhibitorer ble med hell tatt med inn i klinisk utvikling, først for avstøtning av transplanterte organer, men senere også i andre immuninflammatoriske indikasjoner, slik som revmatoid artritt (RA), psoriasis og Crohns sykdom (<http://clinicaltrials.gov/>).

[0004] TYK2 er et potensielt mål for immuninflammatoriske sykdommer, som valideres av human genetikk og muse-knock-out-studier (Levy D. and Loomis C. (2007)).

[0005] JAK1 er et nytt mål i det immuninflammatoriske sykdomsområdet. JAK1 heterodimerises med de andre JAK-ene for å transdusere cytokindrevet pro-inflammatorisk signalering. Derfor forventes inhibering av JAK1 og/eller andre JAK-er å være av terapeutisk fordel for en rekke inflammatoriske tilstander, så vel som andre sykdommer som drives av JAK-mediert signaltransduksjon.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

[0006] Brusk er et avaskulært vev der kondrocyttene er den viktigste cellulære komponenten. Kondrocyttene i normal leddbrusk opptar omtrent 5 % av vevsvolumet, mens den ekstra-cellulære matriksen utgjør de resterende 95 % av vevet.

5 Kondrocyttene skiller ut komponentene i matriksen, hovedsakelig proteoglykaner og kollagen, som i sin tur forsyner kondrocyttene med et miljø som er egnet for deres overlevelse under mekanisk belastning. I brusken anordnes kollagen type II, sammen med proteinkollagentypen IX, i faste fibrillignende strukturer som gir brusk med stor mekanisk styrke. Proteoglykanene kan absorbere vann, og er ansvarlig for de fjærende og støtabsorberende egenskapene til brusken.

[0007] Én av de funksjonelle rollene til brusk i leddet er å tillate bein å artikulere jevnt på hverandre. Tap av leddbrusk får derfor beinene til å gni mot hverandre, som fører til smerte og tap av mobilitet. Nedbrytningen av brusk kan ha forskjellige årsaker. I inflammatoriske artritter, f.eks. som revmatoid artritt, forårsakes brusknedbrytningen av utskillelsen av proteaser (f.eks. kollagenaser) av inflammet vev (f.eks. inflammet synovium). Brusknedbryting kan også være resultatet av en skade i brusken, som følge av en ulykke eller operasjon eller overdrevet belastning eller 'slitasje'. Bruskvevets mulighet til å regenerere etter slike hendelser er begrenset. Kondrocytter i skadet brusk viser ofte redusert brusksyntetiserende (anabolsk) aktivitet og/eller økt brusknedbrytning (katabol) aktivitet.

[0008] Degenerasjonen av brusk er kjennetegnet av ulike sykdommer, der revmatoid artritt og osteoartritt er de mest fremtredende. Revmatoid artritt (RA) er en kronisk leddegenerativ sykdom, karakterisert ved inflammasjon, og ødeleggelse av leddstrukturene. Når sykdommen er ukontrollert, fører det til betydelig funksjonshemming og smerter på grunn av tap av leddfunksjonalitet og til og med for tidlig død. Formålet med en RA-behandling er derfor ikke å sakte sykdommen, men å oppnå remisjon for å stoppe leddødeleggelsen. I tillegg til alvorlighetsgraden av sykdommen gir utfallet, den høye forekomsten av RA (~ 0,8 % av de voksne påvirkes på verdensbasis) en høy sosioøkonomisk fordel. (For gjennomgang om RA, henviser vi til Smolen and Steiner (2003); Lee and Weinblatt (2001); Choy and Panayi (2001); O'Dell (2004) and Firestein (2003)).

[0009] Artrose (også referert til som OA eller naturlig-slitasje-artritt) er den vanligste formen for artritt og er karakterisert ved tap av leddbrusk, ofte forbundet med hypertrofi av bein og smerte. Sykdommen rammer hovedsakelig hender og vektbærende ledd som knær, hofter og ryggrader (eng.: spines). Denne prosessen tynner ut brusken. Når overflateområdet er forsvunnet som følge av tynningen, er en osteoartritt av klasse I nådd; når tangentialoverflateområdet har forsvunnet, er slitasjegikt av klasse II nådd. Det finnes flere nivåer av degenerasjon og ødeleggelse, som påvirker de dype og forkalkede brusklagene som grenser med det subkondrale

beinet. For en omfattende gjennomgang av osteoartritt henviser vi til Wieland *et al.*, 2005.

[0010] De kliniske manifestasjonene av utviklingen av osteoartrittilstanden er: økt volum av leddet, smerte, krepitasjon og funksjonshemming som fører til smerter og redusert bevegelighet i leddene. Når sykdom utvikler seg videre kommer smerte ved hvile frem. Hvis tilstanden vedvarer uten korrigering og/eller behandling, ødelegges leddet som fører til uførhet. Erstatningskirurgi med totalprotese er da nødvendig.

[0011] Terapeutiske fremgangsmåter for korreksjon av leddbrusklesjonene som oppstår under osteoartrittsykdommen har blitt utviklet, men så langt har ingen av dem vært i stand til å mediere regenereringen av leddbrusk *in situ* og *in vivo*.

[0012] Osteoartritt er vanskelig å behandle. I dag er ingen kur tilgjengelig og behandlingen fokuserer på å lindre smerte og forebygge berørte ledd fra å deformeres. Vanlige behandlinger inkluderer anvendelsen av ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID-er). Selv om kosttilskudd, som kondroitin- og glukosaminsulfat har blitt argumentert som trygge og effektive alternativer for behandlingen av osteoartritt, avslørte en fersk studie at begge behandlingene ikke reduserte smerter forbundet med osteoartritt. (Clegg *et al.*, 2006). Samlet sett er ingen sykdoms-modifiserende osteoartritiske medikamenter tilgjengelig.

[0013] I alvorlige tilfeller kan ledderstatning være nødvendig. Dette gjelder særlig for hofter og knær. Hvis et ledd er svært smertefullt og ikke kan erstattes, kan det fuseses. Denne prosedyren stopper smerten, men resulterer i permanent tap av leddfunksjon, noe som gjør det vanskelig å gå og å bøye seg.

[0014] En annen mulig behandling er transplanteringen av dyrkede autologe kondrocytter. Her tas kondralt cellemateriale fra pasienten og sendes til et laboratorium der det blir ekspandert. Materialet implanteres deretter i skadet vev for å dekke defektene i vevet.

[0015] En annen behandling omfatter intraartikulær instillasjon av Hylan G-F 20 (f.eks. Synvisc®, Hyalgan®, Artz®), et stoff som midlertidig øker reologien til leddvæsken, og produserer en nesten umiddelbar følelse av fri bevegelse og en markert reduksjon av smerte.

[0016] Andre rapporterte fremgangsmåter omfatter anvendelse av sene, periosteale, fascie, muskulære eller perikondrale transplanteringer; implantering av fibrin- eller dyrkede kondrocytter; implantering av syntetiske matrikser, slik som kollagen, karbonfiber; administrering av elektromagnetiske felt. Alle disse har rapportert minimale og ufullstendige effekter, noe som resulterer i en dårlig kvalitet på vev som verken kan støtte den vektete belastningen og heller ikke tillate gjenopprettelsen av en leddfunksjon med normal bevegelighet.

[0017] Stimulering av de anabole prosessene, blokkering av katabolske prosesser eller en kombinasjon av disse to, kan føre til stabilisering av brusk, og kanskje til og med

reversering av skaden, og dermed forebygge ytterligere progresjon av sykdommen.

Ulike utlødere kan stimulere anabol stimulering av kondrocytter. Insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-I) er den dominerende anabole vekstfaktoren i leddvæsken og stimulerer syntesen av begge proteoglykanene og kollagen. Det har også blitt vist at medlemmer av den beinmorfogenetiske protein-(BMP)-familien, særlig BMP2, BMP4, BMP6, og BMP7, og medlemmer av den humane transformerende vekstfaktor- β -(TGF- β)-familien kan indusere kondrocyttanabol stimulering (Chubinskaya and Kuettner, 2003). En forbindelse er nylig blitt identifisert som induserer anabol stimulering av kondrocytter (US 6 500 854; EP 1 391 211). Imidlertid viser de fleste av disse forbindelsene alvorlige bivirkninger, og følgelig er det et sterkt behov for forbindelser som stimulerer kondrocyttendifferensiering uten disse bivirkningene.

[0018] Vandeghinste et al. (WO 2005/124342) oppdaget JAK1 som et mål hvis inhibering kan ha terapeutisk relevans for flere sykdommer, inkludert OA. JAK1 tilhører Januskinase-(JAK)-familien av cytoplasmiske tyrosinkinaser, involvert i cytokinreseptor-mediert intracellulær signaltransduksjon. JAK-familien består av 4 medlemmer: JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2. JAK-er rekrutteres til cytokinreseptorer, ved binding av cytokinet, etterfulgt av heterodimerisering av cytokinreseptoren og en felles reseptorunderenhet (vanlig gamma-c-kjede, gp130). JAK-er aktiveres deretter av auto- og/eller transfosforylering av en annen JAK, som resulterer i fosforylering av reseptorene og rekruttering og fosforylering av medlemmer av signaltransdusereren og aktivator av transkripsjon (STAT-er). Fosforylerte STAT-er dimeriserer og translokerer til kjernen der de binder til forsterkerregioner av cytokinresponsive gener. Knockout av JAK1-genet i mus viste at JAK1 spiller viktige og ikke-redundante roller under utvikling: JAK1-/-mus døde innen 24 timer etter fødselen og lymfocytutviklingen ble sterkt svekket. Videre var ikke JAK1-/-cellene reaktive eller mindre reaktive til cytokiner som bruker cytokinreseptorer av klasse II, cytokinreseptorer som bruker gamma-c-underenheten for signalering og familien av cytokinreseptorer som bruker gp130-underenheten for signalering (Rodig *et al.*, 1998).

[0019] Ulike grupper har implisert JAK-STAT-signalerings i kondrocyttbiologi. Li *et al.* (2001) viste at onkostatins M induserer MMP- og TIMP3-genuttrykking i primære kondrocytter ved aktivering av JAK/STAT og MAPK-signalreaksjonsveier. Osaki *et al.* (2003) viste at interferon-gamma-mediert inhibering av kollagen II i kondrocytter innebærer JAK-STAT-signalerings. IL1-beta induserer bruskatabolisme ved å redusere uttrykkingen av matrikskomponenter, og ved å indusere uttrykkingen av kollagenaser og induserbar nitrogenoksid syntase (NOS2), som medierer produksjonen av nitrogenoksid (NO). Otero *et al.*, (2005) viste at leptin og IL1-beta synergisk induserte NO-produksjon eller uttrykking av NOS2 mRNA i kondrocytter, og at det ble blokkert av en JAK-inhibitor. Legendre *et al.* (2003) viste at IL6/IL6-reseptor induserte nedregulering av brusk-spesifikke matriksgener kollagen II, aggregankjerne og

linkprotein i bovinartikulære kondrocytter, og at dette ble mediert ved JAK/STAT-signalerings. Derfor tyder disse observasjonene på en rolle for JAK-kinaseaktivitet i bruskhomeostase og terapeutiske muligheter for JAK-kinaseinhibitorer.

[0020] JAK-familiemedlemmer har blitt implisert i flere forhold, inkludert myeloproliferative sykdommer (O'Sullivan et al, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506), der mutasjoner i JAK2 har blitt identifisert. Dette tyder på at inhibitorer av JAK, særlig JAK2 også kan være av nytte ved behandling av myeloproliferative forstyrrelser. I tillegg har JAK-familien, særlig JAK1, JAK2 og JAK3, vært knyttet til kreftformer, særlig leukemier, f.eks. akutt myeloid leukemi (O'Sullivan et al, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506; Xiang et al., 2008, "Identification of somatic JAK1 mutations in patients with acute myeloid leukemia" Blood First Edition Paper, forhåndspublisert online 26. desember 2007; DOI 10,1182/blood-2007-05-090308) og akutt lymfoblastisk leukemi (Mullighan *et al*, 2009) eller faste tumorer, f.eks. livmorleiomyosarkom (Constantinescu et al., 2007, Trends in Biochemical Sciences 33(3): 122-131), prostatakreft (Tam et al., 2007, British Journal of Cancer, 97, 378 - 383). Disse resultatene tyder på at inhibitorer av JAK, særlig av JAK1 og/eller JAK2, også kan ha nytte ved behandling av kreft (leukemier og faste tumorer, f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft).

[0021] I tillegg er Castlemans sykdom, multippel myelom, mesangial proliferativ glomerulonefritt, psoriasis og Kaposi sarkom trolig som følge av hypersekresjon av cytokin IL-6, hvis biologiske effekter medieres av intracellulær JAK-STAT-signalerings (Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto and Tadamitsu Kishimoto, Arthritis Res 2002, 4 (suppl 3):S233-S242). Dette resultatet viser at inhibitor av JAK også kan finne nytte i behandling av de nevnte sykdommene.

[0022] En lenke med autoimmune sykdommer har blitt etablert for JAK3 og Tyk2. Mutasjoner i JAK3, men også i oppstrømssignaleringskomponentenes gamma-c-reseptorkjede og IL7-reseptor utgjør aggregat i ~ 70 % av tilfellene av human alvorlig kombinert immunsvikt (O'Shea *et al.*, 2004). Merk at JAK1 samarbeider med JAK3 i transduseringssignaler fra gamma-c-reseptorkjeden. Tyk2-polymorfismer er sett i systemisk lupus erytematose (SLE) (O'Sullivan et al, 2007, Mol Immunol. 44(10):2497-506). Derfor kan målretting av JAK-familien gi en terapeutisk mulighet i immuninflammasjonsområdet.

[0023] WO 2008/025821 offentliggjør substituerte [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner substituert i posisjon 5, som proteinkinaseinhibitorer.

[0024] WO 03/010167 offentliggjør substituerte [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner med et fenyلكarboksamid i posisjon 2.

[0025] Nettekoven et al., 2003, Synthesis, side 1649-1652, offentliggjør substituerte [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner med et morfolinyl i posisjon 5.

[0026] WO 2007/009773 offentliggjør substituerte pyrazolo[1,5-a]pyrimidiner som

proteinkinaseinhibitorer.

[0027] WO 2005/222171 offentliggjør substituerte pyrazolo[1,5-a]pyrimidiner som proteinkinaseinhibitorer.

[0028] WO 2008/025821 offentliggjør substituerte [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridiner som proteinkinaseinhibitorer for behandling av immunologiske, inflammatoriske, allergiske eller andre forstyrrelser.

[0029] De nåværende behandlingene er ikke tilfredsstillende, og derfor er det fortsatt et behov for å identifisere ytterligere forbindelser som kan være av anvendelse ved behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller

leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksin-drevne sykdomstilstander (f.eks.

komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantat-avstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også finne

anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer derfor forbindelser, fremgangsmåter for deres fremstilling og et farmasøytikum som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med en egnet farmasøytisk bærer.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelsen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et medikament for behandling av degenerative leddsykdommer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

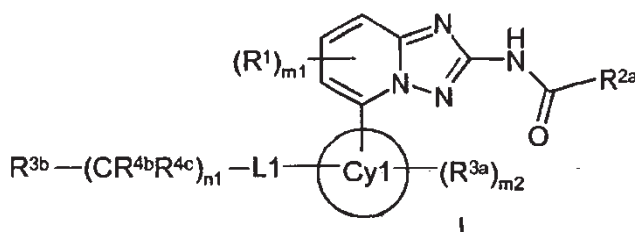
[0030] Den foreliggende oppfinnelsen er basert på oppdagelsen at inhibitorer av JAK er nyttige for behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer

inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksin-drevne sykdomstilstander (f.eks.

komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og

transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også

finne anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorerne av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelsene, 5 farmasøytiske sammensetninger som omfatter disse forbindelsene og fremgangsmåter for behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, leddnedbrytning og/eller inflammasjon ved å administrere en forbindelse ifølge oppfinnelsen. **[0031]** Følgelig, i et første aspekt, er 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser offentliggjort som har en formel (I):



der

Cy1 er valgt blant aryl og heteroaryl;

L1 er valgt blant en enkeltbinding, -O-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})-, 15 -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})CO-, -CH₂-N(R^{4a})- eller -N(R^{4a})SO₂-;

hver R¹ er uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl, acyl, substituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkoksy, substituert eller usubstituert amido, substituert eller usubstituert amino, 20 substituert sulfanyl, substituert sulfonyl, substituert eller usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, karboksy, cyano, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo og hydroksyl; hver R^{3a} er uavhengig valgt blant C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl, acyl, substituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkoksy, substituert eller usubstituert amido, alkoksykarbonyl, substituert 25 alkoksykarbonyl, arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, substituert eller usubstituert amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, substituert sulfanyl, substituert sulfmyl, substituert sulfonyl, substituert eller usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, azido, karboksy, cyano, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo, substituert eller 30 usubstituert heteroaryl, hydroksyl, nitro og tiol;

R^{2a} er valgt blant substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl og substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl;

R^{3b} er uavhengig valgt blant substituert eller usubstituert aryl, substituert eller 35 usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl; eller R^{3b} er uavhengig valgt blant

$O-R^{3c}$, $NH-R^{3c}$, $CO-R^{3c}$, og $CON(R^{4a})-R^{3c}$; og R^{3c} er uavhengig valgt blant substituert C_1 - C_6 -alkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert C_3 - C_7 -sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl;

5 hver R^{4a} , R^{4b} og R^{4c} er uavhengig valgt blant H, C_1 - C_6 alkyl, substituert C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_7 -sykloalkyl eller substituert C_3 - C_7 -sykloalkyl, substituert eller usubstituert acyl;

m_1 er 0, 1 eller 2; m_2 er 0, 1, 2 eller 3; og n_1 er 0, 1, 2, 3 eller 4;

10 forutsatt at

i) når L_1 er $-O-$, $-N(R^{4a})-$, $-CH_2-N(R^{4a})-$, $-CON(R^{4a})-$ eller $-SO_2N(R^{4a})-$, og R^{3b} er annet enn sykloalkyl, aryl eller 5-10-leddet heteroaryl, er n_1 1, 2, 3 eller 4;

ii) når Cy_1 er Ph, er L_1 en binding, n_1 er 0, og R^{3b} er $-OR^{3c}$, så er R^{3c} noe annet
15 enn Me eller CF_3 ;

eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav eller solvater av de farmasøytisk akseptable saltene.

20 **[0032]** I et ytterligere aspekt offentliggjøres 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser med formel I som er i stand til å modulere JAK-aktiviteten *in vivo*.

[0033] I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og en farmasøytisk bærer, eksipient eller et fortynningsmiddel. I dette aspektet av oppfinnelsen kan den farmasøytiske sammensetningen omfatte én eller flere av
25 forbindelsene beskrevet i dette dokumentet. Videre er forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen som er nyttige i farmasøytiske sammensetninger og behandlingsfremgangsmåter offentliggjort i dette dokumentet, alle farmasøytisk akseptable som fremstilt og anvendt.

[0034] I et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen tilveiebringer oppfinnelsen en
30 fremgangsmåte for behandling av et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av en tilstand blant de som er oppført i dette dokumentet, og særlig, en slik tilstand som kan være forbundet med avvikende JAK-aktivitet, f.eks. sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom,
35 revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol

stimulering av kondrocytter), medfødte bruskmisdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning), der fremgangsmåten omfatter administrering av en effektiv mengde av én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller forbindelsene beskrevet i dette dokumentet.

5 Inhibitorer av JAK kan også finne anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). I en spesiell utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av tilstander valgt blant inflammasjon, slik som revmatoid artritt, juvenil
10 idiopatisk artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), inflammatoriske tarmsykdommer (f.eks. Crohns sykdom, kolitt), endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og organtransplantatavstøtning; og brusk-, bein- og/eller leddnedbrytning eller degenerasjon, slik som
15 osteoartritt, der fremgangsmåten omfatter administrering av en effektiv mengde av én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller forbindelsene beskrevet i dette dokumentet.

[0035] I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen forbindelser med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved behandling
20 og/eller forebygging av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks.
25 komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte bruskmisdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning) eller proliferative
30 sykdommer.

[0036] I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en fremgangsmåte for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av proliferative forstyrrelser, særlig kreft (f.eks. faste tumorer), leukemier, multippelt myelom eller psoriasis.

35 **[0037]** I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandling eller forebygging av en tilstand valgt blant de som er oppført i dette dokumentet, særlig de tilstandene som kan forbindes med avvikende JAK-aktivitet, slik som sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander

som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske
 5 endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også finne anvendelse ved behandling av proliferative
 10 sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). I en spesifikk utførelsesform velges tilstanden blant inflammasjon, slik som revmatoid artritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), inflammatoriske tarmsykdommer (f.eks. Crohns sykdom, kolitt), endotoksindrevne
 15 sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og organtransplantatavstøtning; og brusk-, bein- og/eller leddnedbrytning eller degenerasjon, slik som osteoartritt.

[0038] I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en
 20 forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av proliferative forstyrrelser, særlig kreft (f.eks. faste tumorer), leukemier, multippelt myelom eller psoriasis.

[0039] I nok en annen behandlingsaspektfremgangsmåte tilveiebringer denne offentliggjøringen en fremgangsmåte for behandling av et pattedyr som er mottagelig
 25 for eller rammet av en tilstand som er årsaksrelatert til unormal JAK-aktivitet, som beskrevet i dette dokumentet, og omfatter administrering av en effektiv tilstandsbehandling eller tilstandsforebyggende mengde av én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller forbindelsene som er beskrevet i dette dokumentet.

[0040] I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en
 30 forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en tilstand som er årsaksrelatert til unormal JAK-aktivitet.

[0041] I andre aspekter tilveiebringer denne oppfinnelsen fremgangsmåter for å syntetisere forbindelsene ifølge oppfinnelsen, med representative syntetiske protokoller og reaksjonsveier offentliggjort senere i dette dokumentet.

[0042] Følgelig er det et hovedformål med denne oppfinnelsen å tilveiebringe en ny
 35 serie av forbindelser som kan modifisere JAK-aktiviteten av JAK og dermed forebygge eller behandle eventuelle sykdommer som kan være årsaksrelatert til dette.

[0043] Det er videre et formål med denne oppfinnelsen å tilveiebringe en serie forbindelser som kan behandle eller lindre sykdommer eller symptomer av det samme,

slik som brusk og/eller beinnedbrytning og relaterte inflammasjons- og ledd-sykdommer, som kan være årsaksmessig relatert til JAK-aktiviteten.

[0044] Nok et ytterligere objekt av denne oppfinnelsen er å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som kan anvendes i behandling eller forebygging av flere sykdomstilstander, inkludert sykdommene forbundet med JAK-aktivitet, slik som sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også finne anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). I en spesifikk utførelsesform velges tilstanden blant inflammasjon, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og organtransplantatavstøtning; og brusk-, bein- og/eller leddnedbrytning eller degenerasjon, slik som osteoartritt eller kreft (f.eks. faste tumorer eller leukemier).

[0045] Andre formål og fordeler vil bli åpenbart for fagfolk på området fra en betraktning av den påfølgende detaljerte beskrivelsen.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Definisjoner

[0046] De følgende begrepene er ment å ha betydningene som presenteres dermed nedenfor, og er nyttige for å forstå beskrivelsen og det tiltenkte omfanget av den foreliggende oppfinnelsen.

[0047] Ved beskrivelse av oppfinnelsen, som kan omfatte forbindelser, farmasøytiske sammensetninger som inneholder slike forbindelser og fremgangsmåter for anvendelse av slike forbindelser og sammensetninger, har de følgende begrepene, hvis de er til stede, de følgende betydningene, med mindre annet er angitt. Det skal også forstås at når de beskrives i dette dokumentet kan en hvilken som helst av restene definert nedenfor substitueres med et utvalg av substituenten, og at de respektive definisjonene er ment å omfatte slike substituerte rester innenfor sitt omfang som angitt nedenfor.

Med mindre annet er angitt skal begrepet "substituert" defineres som angitt nedenfor. Det bør videre forstås at begrepene "grupper" og "radikaler" kan betraktes utskiftbare når de anvendes i dette dokumentet.

[0048] Artiklene "en" og "et" kan anvendes i dette dokumentet til å referere til én eller flere enn en (dvs. minst én) av de grammatikalske objektene av artikkelen. Som eksempel betyr "en analog" en analog eller flere enn en analog.

[0049] 'Acyl' refererer til et radikal $-C(O)R^{20}$, der R^{20} er hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkylmetyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl som definert i dette dokumentet.

Representative eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, formyl, acetyl, sykloheksylkarbonyl, sykloheksylmetylkarbonyl, benzoyl og benzyllkarbonyl. Eksempler på 'acyl'-grupper er $-C(O)H$, $-C(O)-C_1-C_8$ alkyl, $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-C(O)-(CH_2)_t(5-10\text{-leddet heteroaryl})$, $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}\text{-sykloalkyl})$ og $-C(O)-(CH_2)_t(4-10\text{-leddet heterosykloalkyl})$, der t er et heltall fra 0 til 4.

[0050] 'Substituert acyl' refererer til et radikal $-C(O)R^{21}$, der R^{21} er uavhengig

- C_1 - C_8 -alkyl, substituert med halo eller hydroksy; eller
- C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl, hver av disse er substituert med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

[0051] 'Acylamino' referer til et radikal $-NR^{22}C(O)R^{23}$, der R^{22} er hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl og R^{23} er hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl, som definert i dette dokumentet. Eksempler på 'acylamino' inkluderer, men er ikke begrenset til, formylamino, acetylamino, sykloheksylkarbonylamino, sykloheksylmetyl-karbonylamino, benzoylamino og benzyllkarbonylamino. Eksempler på 'acylamino'-grupper er $-NR^{21'}C(O)-C_1-C_8$ alkyl, $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(5-10\text{-leddet heteroaryl})$, $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}\text{-sykloalkyl})$ og $-NR^{21'}C(O)-(CH_2)_t(4-10\text{-leddet heterosykloalkyl})$, der t er et heltall fra 0 til 4, hver $R^{21'}$ representerer uavhengig H eller C_1 - C_8 -alkyl.

[0052] 'Substituert acylamino' refererer til et radikal $-NR^{24}C(O)R^{25}$, der:

R^{24} er uavhengig

- H, C₁-C₈-alkyl, substituert med halo eller hydroksy; eller
 - C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl, hver av disse er substituert med usubstituert
- 5 C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy; og

R²⁵ er uavhengig

- 10
- H, C₁-C₈-alkyl, substituert med halo eller hydroksy; eller
 - C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl, hver av disse er substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy;
- 15

forutsatt at minst én av R²⁴ og R²⁵ er noe annet enn H.

[0053] 'Alkoksy' refererer til gruppen -OR²⁶ der R²⁶ er C₁-C₈-alkyl. Særlige alkoksygrupper er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, tert-butoksy, sek-butoksy, n-pentoksy, n-heksoksy og 1,2-dimetylbutoksy. Særlige alkoksygrupper er lavere alkoksy, dvs. med mellom 1 og 6 karbonatomer. Andre bestemte alkoksygrupper har mellom 1 og 4 karbonatomer.

[0054] 'Substituert alkoksy' refererer til en alkoksygruppe substituert med én eller flere av gruppene som er angitt i definisjonen av "substituert" i dette dokumentet, og refererer spesielt til en alkoksygruppe som har 1 eller flere substituent, for eksempel fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, særlig 1 substituent, valgt fra gruppen som består av amino, substituert amino, C₆-C₁₀-aryl, -O-aryl, karboksyl, cyano, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, halogen, 5-10-leddet heteroaryl, hydroksyl, nitro, tioalkoksy, tio-O-aryl, tiol, alkyl-S(O)-, aryl-S(O)-, alkyl-S(O)2- og aryl-S(O)2-. Eksempler på 'substituerte alkoksy'-grupper er -O-(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -O-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -O-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) og -O-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4 og hvilke som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgrupper til stede, kan selv

35 substitueres av usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy. Særlige eksempler på 'substituerte alkoksy'-grupper er OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂Ph, OCH₂-syklopropyl, OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂NMe₂.

[0055] 'Alkoksykarbonyl' refererer til et radikal -C(O)-OR²⁷ der R²⁷ representer et

C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₃-C₁₀-sykloalkylalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkylalkyl, aralkyl eller 5-10-leddet heteroarylalkyl som definert i dette dokumentet.

Eksempler på "alkoksykarbonyl"-grupper er C(O)O-C₁-C₈-alkyl, -C(O)O-(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -C(O)O-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -C(O)O-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) og -C(O)O-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 1 til 4.

[0056] 'Substituert alkoksykarbonyl' refererer til et radikal -C(O)-OR₂₈ der R₂₈ representerer:

- C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, C₃-C₁₀-sykloalkylalkyl eller 4-10-leddet heterosykloalkylalkyl, hver av disse er substituert med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; eller
- C₆-C₁₀-aralkyl eller 5-10-leddet heteroarylalkyl, hver av disse er substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksyl.

[0057] 'Alkyl' betyr rett eller forgrenet alifatisk hydrokarbon som har 1 til 20 karbonatomer. Et bestemt alkyl har 1 til 12 karbonatomer. Mer spesielt er lavere alkyl som har 1 til 6 karbonatomer. En annen bestemt gruppe har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på rettkjedede grupper omfatter metyl, etyl n-propyl og n-butyl. Forgrenet betyr at én eller flere lavere alkylgrupper som metyl, etyl, propyl eller butyl er festet til en lineær alkylkjede, eksempler på forgrenede kjedegrupper omfatter isopropyl, isobutyl, t-butyl og isoamyl.

[0058] 'Substituert alkyl' refererer til en alkylgruppe som definert ovenfor substituert med én eller flere av gruppene angitt i definisjonen "substituert" i dette dokumentet, og refererer spesielt til en alkylgruppe som har 1 eller flere substituent, f.eks. fra 1 til 5 substituent, og særlig fra 1 til 3 substituent, særlig 1 substituent, valgt fra gruppen som består av acyl, acylamino, acyloksy (-O-acyl eller -OC(O)R²), alkoksy, alkoksykarbonyl, alkoksykarbonylamino (-NR"-alkoksykarbonyl eller -NH-C(O)-OR²⁷), amino, substituert amino, aminokarbonyl (karbamoyl eller amido eller -C(O)-NR²), aminokarbonylamino (-NR"-C(O)-NR²), aminokarbonyloksy (-O-C(O)-NR²), aminosulfonyl, sulfonylamino, aryl, -O-aryl, azido, karboksyl, cyano, sykloalkyl, halogen, hydroksy, heteroaryl, nitro, tiol, -S-alkyl, -S-aryl, -S(O)-alkyl, -S(O)-aryl, -S(O)₂-alkyl og -S(O)₂-aryl. I en bestemt utførelsesform refererer 'substituert alkyl' til en C₁-C₈-alkylgruppe substituert med halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, -NR³SO₂R³, -SO₂NR³R³, -C(O)R³, -C(O)OR³, -OC(O)R³, -NR³C(O)R³, -C(O)NR³R³, -NR³R³ eller -(CR³R³)mOR³; der hver R³ er uavhengig valgt blant H, C₁-C₈-alkyl, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) og -(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t

er et heltall fra 0 til 4 og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkyl-gruppe til stede, kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert

C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy. Hver R^{'''} og R^{'''} representerer uavhengig H eller C₁-C₈-alkyl.

[0059] 'Amino' refererer til radikalet -N-H₂.

[0060] 'Substituert amino' refererer til en aminogruppe substituert med én eller flere av gruppene som er angitt i definisjonen 'substituert' i dette dokumentet, og refererer spesielt til gruppen -N(R³³)₂ der hver R³³ er uavhengig valgt fra:

- hydrogen, C₁-C₈-alkyl, C₆-C₁₀-aryl, 5-10-leddet heteroaryl, 4-10-leddet heterosykloalkyl eller C₃-C₁₀-sykloalkyl; eller
- C₁-C₈-alkyl, substituert med halo eller hydroksy; eller
- -(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -O-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) eller -(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall mellom 0 og 8, der hver av disse er substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy; eller
- begge R³³-gruppene sammenføres for å danne en alkylengruppe.

Når begge R³³-gruppene er hydrogen er -N(R³³)₂ en aminogruppe. Eksempler på 'substituerte amino'-grupper er -NR³³-C₁-C₈alkyl, -NR³³-(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -NR³³-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -NR³³-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl), og -NR³³-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4, hver R³³ representerer uavhengig H eller C₁-C₈-alkyl; og enhver alkylgruppe til stede kan selv substitueres med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy. For å unngå tvil omfatter begrepet "substituert amino" gruppene alkylamino, substituert alkylamino, dialkylamino og substituert dialkylamino som definert nedenfor.

[0061] 'Alkylamino' refererer til gruppen -NHR³⁴, der R³⁴ er C₁-C₈-alkyl.

[0062] 'Substituert alkylamino' refererer til gruppen -NHR³⁵, der R³⁵ er C₁-C₈-alkyl; og alkylgruppen er substituert med halo; substituert eller usubstituert amino, hydroksy, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 5-10-leddet heteroaryl, aralkyl eller heteroaralkyl; og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl,

halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0063] 'Dialkylamino' refererer til gruppen -NR⁴²R⁴³, der hver av R⁴² og R⁴³ er uavhengig valgt blant C₁-C₈-alkyl.

[0064] 'Substituert dialkylamino' refererer til gruppen -NR⁴⁴R⁴⁵, der hver av R⁴⁴ og R⁴⁵ er uavhengig valgt blant C₁-C₈-alkyl; og alkylgruppen er uavhengig substituert med halo, hydroksy, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, 5-10-leddet heteroaryl, aralkyl eller heteroaralkyl; og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe til stede kan selv substitueres med usubstituert

C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0065] 'Aminosulfonyl' eller 'sulfonamid' refererer til radikalet -S(O₂)NH₂.

[0066] 'Substituert aminosulfonyl' eller 'substituert sulfonamid' refererer til et radikal slik som -S(O₂)N(R⁴⁸)₂ der hver R⁴⁸ er uavhengig valgt blant:

- H, C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl og heteroaralkyl; eller
- C₁-C₈-alkyl substituert med halo eller hydroksy; eller
- C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, arylalkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroarylalkyl, substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy;

forutsatt at minst én av R⁴⁸ er noe annet enn H.

[0067] Eksempler på 'substituerte aminosulfonyl'- eller 'substituerte sulfonamid'- grupper er -S(O₂)N(R^{48'})-C₁-C₈-alkyl, -S(O₂)N(R^{48'})-(CH₂)_t(C₆-C₁₀-aryl), -S(O₂)N(R^{48'})-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -S(O₂)N(R^{48'})-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) og -S(O₂)N(R^{48'})-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4; hver R^{48'} representerer uavhengig H eller C₁-C₈-alkyl; og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe til stede kan selv substitueres med C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

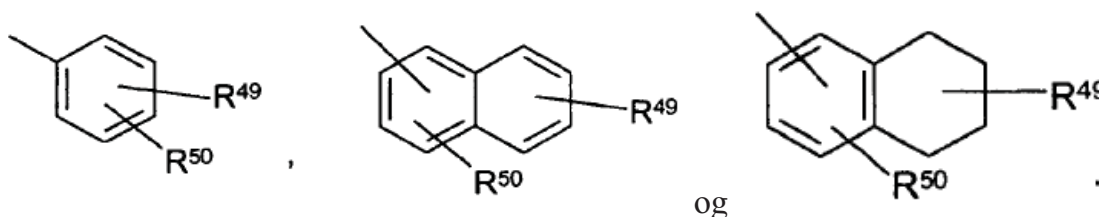
[0068] 'Aryl' refererer til en monovalent aromatisk hydrokarbongruppe avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom fra et moderaromatisk

ringsystem. Særlig refererer aryl til en aromatisk ringstruktur, monosyklisk eller polysyklisk som omfatter fra 5 til 12 ringatomer, mer vanlig 6 til 10. Der arylgruppen er et monosyklisk ringsystem inneholder det fortrinnsvis 6 karbonatomer. Typiske arylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, grupper avledet fra aceantrylen, acenaftylen, acefenantrylen, antracen, azulen, benzen, krysen, koronen, fluoranten,

fluoren, heksacen, heksafen, heksalen, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naftalen, oktacen, oktafen, oktalen, ovalen, penta-2,4-dien, pentacen, pentalen, pentafen, perylen, fenalen, fenantren, picen, pleiaden, pyren, pyrantren, rubicen, trifenylen og trinaftalen. Bestemte arylgrupper inkluderer fenyl, naftyl, indenyl og tetrahydronaftyl.

[0069] 'Substituert aryl' refererer til en arylgruppe substituert med én eller flere av gruppene som er angitt i definisjonen 'substituert' i dette dokumentet, og refererer særlig til en arylgruppe som eventuelt kan substitueres med 1 eller flere substituent, f.eks. fra 1 til 5 substituent, særlig 1 til 3 substituent, særlig 1 substituent. Særlig refererer 'substituert aryl' til en arylgruppe substituert med én eller flere grupper valgt blant halo, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-haloalkyl, C₁-C₈-haloalkoksy, cyano, hydroksy, C₁-C₈-alkoksy og amino.

[0070] Eksempler på representative substituerte aryl er inkluderer de følgende:



[0071] I disse formlene kan én av R⁴⁹ og R⁵⁰ være hydrogen og minst én av R⁴⁹ og R⁵⁰ velges hver uavhengig fra C₁-C₈-alkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₁-C₈-alkoksy, hetero-O-aryl, alkylamino, NR⁵¹COR⁵², NR⁵¹SOR⁵², NR⁵¹SO₂R⁵², COOalkyl, COOaryl, CONR⁵¹R⁵², CONR⁵¹OR⁵², NR⁵¹R⁵², SO₂NR⁵¹R⁵², S-alkyl, SOalkyl, SO₂alkyl, Saryl, SOaryl, SO₂aryl; eller R⁴⁹ og R⁵⁰ kan sammenføres til å danne en ring (mettet eller umettet) fra 5 til 8 atomer, som eventuelt inneholder ett eller flere heteroatomer valgt blant gruppen N, O eller S. R⁵¹ og R⁵² er uavhengig hydrogen, C₁-C₈-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, substituert aryl, 5-10-leddet heteroaryl.

[0072] 'Arylalkyloksy' refererer til et -O-alkylarylradikal der alkylaryl er som definert i dette dokumentet.

[0073] 'Substituert arylalkyloksy' refererer til et -O-alkylarylradikal der alkylaryl er som definert i dette dokumentet; og enhver alkylgruppe til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, cyano, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C_{1,4}-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0074] 'Azido' refererer til radikalet -N₃.

[0075] 'Amido' refererer til radikalet -C(O)NH₂.

[0076] 'Substituert amido' refererer til radikalet -C(O)N(R⁵³)₂ der hver R⁵³ er uavhengig

- H, C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl og heteroaralkyl; eller
- C₁-C₈-alkyl substituert med halo eller hydroksy; eller
- C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroaralkyl, hver av disse er substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy;

forutsatt at minst én av R⁵³ er noe annet enn H.

Eksempler på 'substituerte amido'-grupper er -C(O)NR^{53'}-C₁-C₈-alkyl, -C(O)NR^{53'}-(CH₂)_tC₆-C₁₀-aryl), -C(O)N^{53'}-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -C(O)NR^{53'}-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl), og -C(O)NR^{53'}-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4, hver R^{53'} representerer uavhengig H eller C₁-C₈-alkyl og enhver aryl-,

heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0077] 'Karboksy' refererer til radikalet -C(O)OH.

[0078] 'Sykloalkyl' refererer til sykliske ikke-aromatiske hydrokarbylgrupper som har fra 3 til 10 karbonatomer. Slike sykloalkylgrupper inkluderer, som eksempel, enkle ringstrukturer, slik som syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, og syklooktyl.

[0079] 'Substituert sykloalkyl' refererer til en sykloalkylgruppe som definert ovenfor substituert med én eller flere av gruppene som er angitt i definisjonen 'substituert' i dette dokumentet, og refererer særlig til en sykloalkylgruppe som har 1 eller flere substituent, f.eks. fra 1 til 5 substituent, og særlig 1 til 3 substituent, særlig 1 substituent.

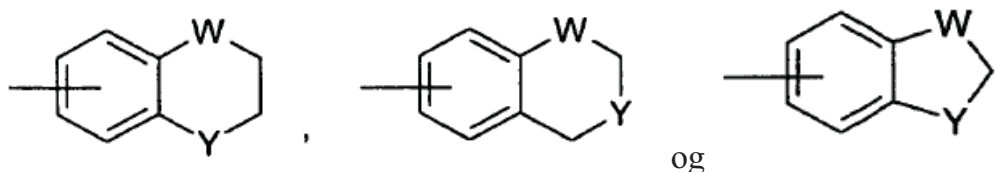
[0080] 'Cyano' refererer til radikalet -CN.

[0081] 'Halo' eller 'halogen' refererer til fluor (F), klor (Cl), brom (Br) og jod (I). Bestemte halogrunder er enten fluor eller klor.

[0082] 'Hetero', når det anvendes til å beskrive en forbindelse eller en gruppe til stede på en forbindelse betyr at ett eller flere karbonatomer i forbindelsen eller gruppen er erstattet med et nitrogen-, oksygen- eller svovelheteroatom. Hetero kan anvendes i enhver av hydrokarbylgruppene beskrevet ovenfor, slik som alkyl, f.eks. heteroalkyl, sykloalkyl, f.eks. heterosykloalkyl, aryl, f.eks. heteroaryl, sykloalkenyl, f.eks. sykloheteroalkenyl og lignende som har fra 1 til 5, og særlig fra 1 til 3 heteroatomer.

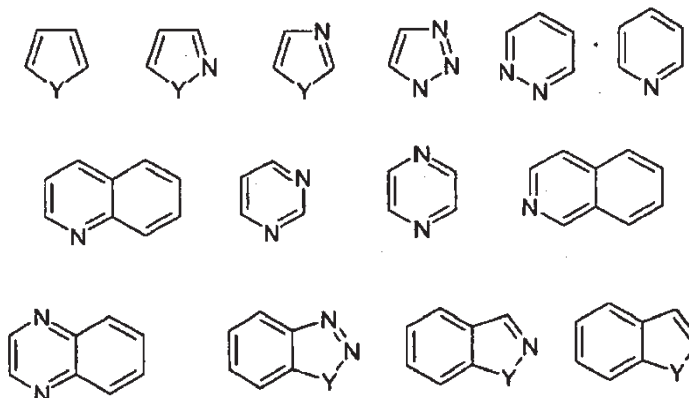
[0083] 'Heteroaryl' betyr en aromatisk ringstruktur, monosyklisk eller polysyklisk, som inkluderer ett eller flere heteroatomer og 5 til 12 ringmedlemmer, mer vanlig 5 til

10 ringmedlemmer. Heteroarylgruppen kan f.eks. være en femleddet eller seksleddet monosyklisk ring eller en bisyklisk struktur dannet fra fuserte fem- og seksleddede ringer eller to fuserte seksleddede ringer eller ved hjelp av et ytterligere eksempel, to fuserte femleddede ringer. Hver ring kan inneholde opptil fire heteroatomer vanligvis
 5 valgt blant nitrogen, svovel og oksygen. Vanligvis vil heteroarylringen inneholde opptil 4 heteroatomer, mer vanlig opptil 3 heteroatomer, mer vanlig opptil 2, f.eks. et enkelt heteroatom. I én utførelsesform inneholder heteroarylringen minst ett ringnitrogenatom. Nitrogenatomene i heteroarylringene kan være basiske, som i tilfellet med et imidazol eller pyridin eller i det vesentlige ikke-basiske, som i tilfellet med et indol- eller pyrrolnitrogen. Generelt er antallet basiske nitrogenatomer til stede i heteroaryl-
 10 gruppen, inkludert eventuelle aminogruppesubstituenten av ringen, mindre enn fem. Eksempler på femleddede monosykliske heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, pyrrol-, furan-, tiofen-, imidazol-, furazan-, oksazol-, oksadiazol-, oksatriazol-, isoksazol-, tiazol-, isotiazol-, pyrazol-, triazol- og tetrazolgrupper.
 15 Eksempler på seksleddede monosykliske heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin og triazin. Særlige eksempler på bisykliske heteroarylgrupper som inneholder en femleddet ring fusert til en annen femleddet ring inkluderer, men er ikke begrenset til, imidazotiazol og imidazoimidazol. Spesielle eksempler på bisykliske heteroarylgrupper som inneholder en seksleddet ring
 20 fusert til en femleddet ring inkluderer, men er ikke begrenset til, benzofuran-, benzotiofen-, benzimidazol-, benzoksazol-, isobenzoksazol-, benzisoksazol-, benzotiazol-, benzisotiazol-, isobenzofuran-, indol-, isoindol-, isoindolon-, indolizin-, indolin-, isoindolin-, purin- (f.eks. adenin, guanin), indazol-, pyrazolopyrimidin-, triazolo-
 25 pyrimidin-, benzodioksol- og pyrazolopyridingrunder. Spesielle eksempler på bisykliske heteroarylgrupper som inneholder to fuserte seksleddede ringer inkluderer, men er ikke begrenset til, kinolin-, isokinolin-, kroman-, tiokroman-, kromen-, isokromen-, kroman-, isokroman-, benzodioksan-, kinolizin-, benzoksazin-, benzodiazin-, pyridopyridin-, kinoksalin-, kinazolin-, cinnolin-, ftalazin-, naftyridin- og pteridingrunder. Særlige heteroarylgrupper er de som er avledet fra tiofen, pyrrol,
 30 benzotiofen, benzofuran, indol, pyridin, kinolin, imidazol, oksazol og pyrazin.
[0084] Eksempler på representative arylter som har heteroatomer som inneholder substitusjon inkluderer de følgende:



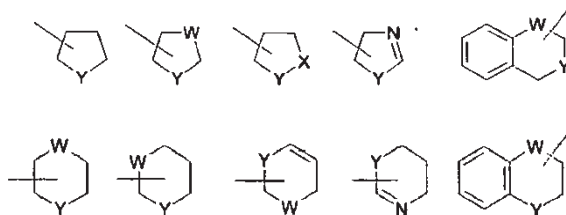
der hver W velges blant $C(R^{54})_2$, NR^{54} , O og S; og hver Y velges fra karbonyl, NR^{54} , O og S; og R^{54} er uavhengig hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, og 5-10-leddet heteroaryl.

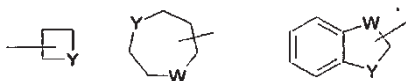
[0085] Eksempler på representative heteroaryler inkluderer de følgende:



der hver Y velges fra karbonyl, N, NR^{55} , O og S; og R^{55} er uavhengig hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl og 5-10-leddet heteroaryl.

[0086] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'heterosykloalkyl' til en 4-10-leddet, stabil heterosyklisk ikke-aromatisk ring og/eller inkluderer ringer som inneholder én eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, fusert til denne. Et fusert heterosyklisk ringsystem kan inkludere karbosykliske ringer og behøver bare å inkludere én heterosyklisk ring. Eksempler på heterosykliske ringer inkluderer, men er ikke begrenset til, morfolin, piperidin (f.eks. 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl og 4-piperidinyl), pyrrolidin (f.eks. 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl og 3-pyrrolidinyl), pyrrolidon, pyran (2H-pyran eller 4H-pyran), dihydrotiofen, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrotiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrotiofen, dioksan, tetrahydropyran (f.eks. 4-tetrahydropyranyl), imidazolin, imidazolidinon, oksazolin, tiazolin, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, og N-alkylpiperaziner, slik som N-metyl piperazin. Andre eksempler inkluderer tiomorfolin og dets S-oksidi og S,S-dioksidi (særlig tiomorfolin). Enda andre eksempler inkluderer azetidin, piperidon, piperazon og N-alkylpiperidiner, slik som N-metyl piperidin. Spesielle eksempler på heterosykloalkylgrupper er vist i de illustrative eksemplene:





der hver W velges fra CR^{56} , $\text{C(R}^{56})_2$, NR^{56} , O og S; og hver Y velges fra NR^{56} , O og S; og R^{56} er uavhengig hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet

heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, 5-10-leddet heteroaryl. Disse heterosykloalkylringene kan eventuelt substitueres med én eller flere grupper som velges fra gruppen som består av acyl, acylamino, acyloksy ($-\text{O-acyl}$ eller $-\text{OC(O)R}^{20}$), -alkoksy,

-alkoksykarbonyl, -alkoksykarbonylamino ($-\text{NR}''$ -alkoksykarbonyl eller $-\text{NH-C(O)-OR}^{27}$), amino, substituert amino, aminokarbonyl (amido eller $-\text{C(O)-NR}''_2$),

aminokarbonylamino ($-\text{NR}'$ - $\text{C(O)-NR}''_2$), aminokarbonyloksy ($-\text{O-C(O)-NR}''_2$),

aminosulfonyl, sulfonylamino, -aryl, -O-aryl, azido, karboksyl, cyano, -sykloalkyl,

halogen, hydroksy, nitro, tiol, -S-alkyl, -S-aryl, -S(O)-alkyl, -S(O)-aryl, -S(O)₂-alkyl og -S(O)₂-aryl. Substituerende grupper inkluderer karbonyl eller tiokarbonyl som

tilveiebringer f.eks. laktam- og ureaderivater.

[0087] 'Hydroksy' refererer til radikalet -OH.

[0088] 'Nitro' refererer til radikalet -NO₂.

[0089] 'Substituert' refererer til en gruppe der én eller flere hydrogenatomer hver uavhengig erstattes med de samme eller forskjellige substituent(ene). Typiske substituenten kan velges fra gruppen som består av:

halo - R^{57} , -O⁻, =O, - OR^{57} , - SR^{57} , -S⁻, =S, - $\text{NR}^{57}\text{R}^{58}$, = NR^{57} , -CCl₃, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁵⁷, -OS(O₂)O⁻, -OS(O₂)R⁵¹, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁵⁷)(O⁻), -OP(O)(OR⁵⁷)(OR⁵⁸), -C(O)R⁵⁷, -C(S)R⁵⁷, -C(O)OR⁵⁷, -C(O)NR⁵⁷R⁵⁸, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁵⁷, -NR⁵⁹C(O)NR⁵⁷R⁵⁸, -NR⁵⁹C(S)NR⁵⁷R⁵⁸, -NR⁶⁰C(NR⁵⁹)NR⁵¹R⁵⁸ og -C(NR⁵⁹)NR⁵⁷R⁵⁸;

der hver R^{57} , R^{58} , R^{59} og R^{60} er uavhengig:

- hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_6 - C_{10} -aryl, arylalkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, 5-10-leddet heteroaryl, heteroarylalkyl; eller
- C_1 - C_8 -alkyl substituert med halo eller hydroksy; eller
- C_6 - C_{10} -aryl, 5-10-leddet heteroaryl, C_6 - C_{10} -sykloalkyl eller 4-10-leddet heterosykloalkyl substituert med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

I en bestemt utførelsesform substitueres de substituerte gruppene med én eller flere substituenten, særlig med 1 til 3 substituenten, særlig med en substituentgruppe. I nok en annen utførelsesform velges substitueringsgruppen eller -gruppene fra: halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, -NR'''SO₂R'', -SO₂NR''R''', -C(O)R'',

$-C(O)OR''$, $-OC(O)R''$, $-NR'''C(O)R''$, $-C(O)NR''R'''$, $-NR''R'''$, $-(CR'''R''')_mOR''$, der hver R'' er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_8 -alkyl, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CH_2)_t(5-10$ -leddet heteroaryl), $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ -sykloalkyl) og $-(CH_2)_t(4-10$ -leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4; og

- en hvilken som helst alkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med halo eller hydroksy; og
- en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy. Hver R''' representerer uavhengig H eller C_1 - C_6 -alkyl.

[0090] 'Substituert sulfanyl' refererer til gruppen $-SR^{61}$, der R^{61} velges fra:

- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl og heteroaralkyl; eller
- C_1 - C_8 -alkyl substituert med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; eller
- C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroaralkyl, hver av disse substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

- **[0091]** Eksempler på 'substituerte sulfanyl'-grupper er $-S-(C_1-C_8\text{-alkyl})$ og $-S-(C_3-C_{10}\text{-sykloalkyl})$, $-S-(CH_2)_t(C_6-C_{10}\text{-aryl})$, $-S-(CH_2)_t(5-10\text{-leddet heteroaryl})$, $-S-(CH_2)_t(C_3-C_{10}\text{-sykloalkyl})$, og $-S-(CH_2)_t(4-10\text{-leddet heterosykloalkyl})$, der t er et heltall fra 0 til 4 og en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy. Begrepet 'substituert sulfanyl' inkluderer gruppene 'alkylsulfanyl' eller 'alkyltio', 'substituert alkyltio' eller 'substituert alkylsulfanyl', 'sykloalkylsulfanyl' eller 'sykloalkyltio', 'substituert sykloalkylsulfanyl' eller 'substituert sykloalkyltio', 'arylsulfanyl' eller 'aryltio' og 'heteroarylsulfanyl' eller 'heteroaryltio' som definert nedenfor.

[0092] Substituert sulfanyl refererer til gruppen $-S(O)R^{68}$, der R^{68} velges fra:

- C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl, og heteroaralkyl; eller
- C₁-C₈-alkyl substituert med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; eller
- C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroaralkyl, substituert med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0093] Eksempler på 'substituerte sulfinyl'-grupper er -S(O)-(C₁-C₈-alkyl) og -S(O)-(C₃-C₁₀-sykloalkyl), -S(O)-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aryl), -S(O)-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -S(O)-(CH₂)_t(C₃-C₁₀-sykloalkyl) og -S(O)-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4 og enhver aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy. Begrepet substituert sulfinyl inkluderer gruppene 'alkylsulfinyl', 'substituert alkylsulfinyl', 'sykloalkylsulfinyl', 'substituert sykloalkylsulfinyl', 'arylsulfinyl' og 'heteroarylsulfinyl' som definert i dette dokumentet.

[0094] 'Substituert sulfonyl' refererer til gruppen -S(O)₂R⁷⁵, der R⁷⁵ velges fra:

- C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl, og heteroaralkyl; eller
- C₁-C₈-alkyl substituert med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; eller
- C₃-C₁₀-sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C₆-C₁₀-aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroaralkyl, hver av disse substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy.

[0095] Eksempler på 'substituerte sulfonyl'-grupper er -S(O)₂-(C₁-C₈-alkyl) og -S(O)₂-(C₃-C₁₀-sykloalkyl), -S(O)₂-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ aryl), -S(O)₂-(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl), -S(O)₂-(CH₂)_t(C₃-C₁₀sykloalkyl) og -S(O)₂-(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4 og en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl, halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy eller hydroksy. Begrepet substituert sulfonyl inkluderer gruppene alkylsulfonyl, substituert alkylsulfonyl,

sykloalkylsulfonyl, substituert sykloalkylsulfonyl, arylsulfonyl og heteroarylsulfonyl.

[0096] 'Sulfo' eller 'sulfonsyre' refererer til et radikal, slik som $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0097] 'Substituert sulfo' eller 'sulfonsyreester' refererer til gruppen $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{82}$, der R^{82} velges fra:

- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl, og heteroaralkyl; eller
- C_1 - C_8 -alkyl substituert med halo, substituert eller usubstituert amino eller hydroksy; eller
- C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, aralkyl, 5-10-leddet heteroaryl eller heteroaralkyl, hver av disse substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

[0098] Eksempler på 'substituerte sulfo'- eller 'sulfonsyreester'-grupper er

$-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ og $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-sykloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_t\text{C}_6-\text{C}_{10}$ aryl), $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(5\text{-}10\text{-leddet heteroaryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-sykloalkyl})$, og $-\text{S}(\text{O})_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_t(4\text{-}10\text{-leddet heterosykloalkyl})$, der t er et heltall fra 0 til 4 og en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -hydroksyalkyl eller usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy eller hydroksy.

[0099] 'Tiol' refererer til gruppen $-\text{SH}$.

[0100] En med vanlig kunnskap innen teknikken organisk syntese vil forstå at det maksimale antallet heteroatomer i en stabil, kjemisk gjennomfør heterosyklisk ring, enten aromatisk eller ikke-aromatisk, bestemmes av størrelsen på ringen, graden av umettethet og valensen til heteroatomene. Generelt kan en heterosyklisk ring ha 1-4 heteroatomer, så lenge den heteroaromatiske ringen er kjemisk gjennomførbar og stabil.

[0101] 'Farmasøytisk akseptabel' betyr godkjent eller som kan godkjennes av et tilsynsorgan av den føderale eller statlige myndigheten eller det tilsvarende organet i andre land enn USA eller som er oppført i U.S. farmakopé eller annet generelt anerkjent farmakopé for anvendelse i dyr, og mer særlig hos mennesker.

[0102] 'Farmasøytisk akseptabelt salt' refererer til et salt av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som er farmasøytisk akseptabelt og som besitter den ønskede farmakologiske aktiviteten til moderforbindelsen. Særlig er slike salter ikke-giftige, kan være uorganiske eller organiske syreaddisjonssalter og baseaddisjonssalter. Nærmere bestemt inkluderer slike salter: (1) syreaddisjonssalter, dannet med

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

[0103] 'Farmasøytisk akseptabel bærer' refererer til et fortynningsmiddel, adjuvant, eksipient eller bærer med hvilken en forbindelse ifølge oppfinnelsen er administrert.

[0104] 'Promedikamenter' refererer til forbindelser, inkludert derivater av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, som har spaltbare grupper og blir til ved solvolyse eller under fysiologiske forhold forbindelsene ifølge oppfinnelsen som er farmasøytisk aktive *in vivo*. Slike eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kolinesterderivater og lignende, N-alkylmorfolinestere og lignende.

[0105] 'Solvat' refererer til former av forbindelsen som er forbundet med et løsningsmiddel, vanligvis av en solvolysereaksjon. Denne fysiske forbindelsen inkluderer hydrogenbinding. Vanlige løsningsmidler inkluderer vann, etanol, eddiksyre og lignende. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles f.eks. i krystallinsk form og kan solvatiseres eller hydreres. Egnede solvater inkluderer farmasøytisk akseptable solvater, slik som hydrater, og inkluderer videre både støkiometriske solvater og ikke-støkiometriske solvater. I visse tilfeller vil solvatet være i stand til isolering, f.eks. når ett eller flere løsningsmiddel molekyler innføres i krystallgitteret til det krystallinske faststoffet. 'Solvat' omfatter både løsningsfase- og isolerbare solvater. Representative solvater inkluderer hydrater, etanolater og metanolater.

[0106] 'Individ' inkluderer mennesker. Begrepene 'menneske', 'pasient' og 'individ'

anvendes om hverandre i dette dokumentet.

[0107] 'Terapeutisk effektiv mengde' betyr den mengden av en forbindelse som, når den administreres til et individ for behandling av en sykdom, er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling for sykdommen. Den "terapeutisk effektive mengden" vil
5 variere avhengig av forbindelsen, sykdommen og dens alvorlighet, og alderen, vekten, osv. av pasienten som skal behandles.

[0108] 'Forebygging' eller 'forebygge' refererer til en reduksjon i risiko for å få eller å utvikle en sykdom eller forstyrrelse (dvs. som forårsaker at minst ett av de kliniske symptomene på sykdommen ikke utvikler seg hos et individ som kan eksponeres for et
10 sykdomsforårsakende middel eller disponeres for sykdommen i forkant av sykdoms-utbruddet.

[0109] Begrepet 'profylakse' relateres til 'forebygging', og refererer til en måling eller fremgangsmåte der hensikten er å forebygge, i stedet for å behandle eller helbrede en sykdom. Ikke-begrensede eksempler på profylaktiske tiltak kan omfatte
15 administrering av vaksiner; administrering av lavmolekylærvekts heparin til sykehuspasienter med risiko for trombose som følge av f.eks. immobilisering; og administrering av et anti-malariamiddel, slik som klorkin, i forkant av et besøk i et geografisk område der malaria er endemisk eller der risikoen for å pådra seg malaria er høy.

[0110] 'Behandling' eller 'behandle' av en hvilken som helst sykdom eller forstyrrelse refererer, i en utførelsesform, til å lindre sykdommen eller forstyrrelsen (dvs. arrestere sykdommen eller redusere manifestasjonen, utstrekningen eller alvorlighetsgraden av minst ett av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform refererer
20 'behandle' eller 'behandling' til lindring av minst én fysisk parameter, som kanskje ikke er merkbar av individet. I enda en annen utførelsesform refererer 'behandle eller
25 'behandling' til modulering av sykdommen eller forstyrrelsen, enten fysisk (f.eks. stabilisering av et merkbart symptom), fysiologisk (f.eks. stabilisering av en fysisk parameter) eller begge deler. I en ytterligere utførelsesform relateres "behandle" eller "behandling" til å bremse utviklingen av sykdommen.

[0111] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'tilstand(er)' som involverer inflammasjon' til gruppen av tilstander som inkluderer revmatoid artritt, osteoartritt, juvenil idiopatisk artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), inflammatoriske tarmsykdommer (f.eks. Crohns sykdom, kolitt), endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksin-
35 tilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og beslektede sykdommer som involverer brusk, slik som de for leddene. Begrepet refererer særlig til revmatoid artritt, osteoartritt, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma) og inflammatoriske tarm-sykdommer.

[0112] Som anvendt i dette dokumentet anvendes begrepene 'tilstand(er)' som

involverer en immunrespons' eller autoimmune sykdommer' om hverandre og refererer til gruppen av sykdommer som inkluderer obstruktiv luftveissykdom, inkludert forhold som KOLS, astma (f.eks. iboende astma, ekstrinsisk astma, støvastma, infantil astma), særlig kronisk eller inveterert astma (f.eks. sen astma og luftveishyperresponsivhet),
 5 bronkitt, inkludert bronkial astma, systemisk lupus erytematose (SLE), multippel sklerose, type I diabetes mellitus, og komplikasjoner forbundet med det, atopisk eksem (atopisk dermatitt), kontaktdermatitt og ytterligere eksematøse dermatitter, inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom og ulcerativ kolitt), aterosklerose og amyotrofisk lateral sklerose. Særlig refererer begrepet til KOLS, astma, systemisk
 10 lupus erytematose, type I diabetes mellitus og inflammatorisk tarmsykdom.

[0113] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'transplantatavstøtning' til akutt eller kronisk avstøtning av celler, vev eller fast organ allo- eller xenografter av f.eks. pankreatiske celleøyer, stamceller, beinmarg, hud, muskel, kornealt vev, nevronalt vev, hjerte, lunge, kombinert hjerte-lunge, nyre, lever, tarm, bukspyttkjertel,
 15 lufrør eller spiserør eller transplantat-mot-vert-sykdommer.

[0114] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'proliferativ sykdom(er)' til tilstander som kreft (f.eks. livmorleiomyosarkom- eller prostatakraft), myeloproliferative forstyrrelser, særlig kalt Re JAK2-aktiverende mutasjoner (polycytemi vera, essensiell trombocytomi og myeloid metaplasia med myelofibrose), leukemi (f.eks. akutt
 20 myeloid leukemi og akutt lymfoblastisk leukemi), multippel myelom, psoriasis, restenose, sklerodermitt eller fibrose. Begrepet refererer særlig til kreft, leukemi, multippelt myelom og psoriasis.

[0115] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'kreft' til en ondartet eller godartet vekst av celler i huden eller i kroppsorganer, f.eks., men ikke begrenset til,
 25 bryst, prostata, lunge, nyre, bukspyttkjertel, mage eller tarm. En kreft har en tendens til å infiltrere inn i omkringliggende vev og spre seg (metastasere) til fjerntliggende organer, f.eks. til bein, lever, lunge eller hjerne. Som anvendt i dette dokumentet inkluderer begrepet kreft både metastatiske tumorcelletyper, slik som, men ikke begrenset til, melanom, lymfom, leukemi, fibrosarkom, rhabdomyosarkom, og
 30 mastocytom og vevkarsinomtyper, slik som, men ikke begrenset til, kolorektal kreft, prostatakraft, småcellet lungekreft og ikke-småcellet lungekreft, brystkreft, kreft i bukspyttkjertelen, blærekreft, nyrekraft, magekreft, glioblastom, primær leverkreft, eggstokkreft, prostatakraft og livmorleiomyosarkom.

[0116] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'leukemi' til neoplastiske
 35 sykdommer i blodet og bloddannende organer. Slike sykdommer kan føre til beinmarg- og immunsystemdysfunksjon, som gjør verten svært utsatt for infeksjon og blødning. Begrepet leukemi refererer særlig til akutt myelogen leukemi (AML) og akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

[0117] Som anvendt i dette dokumentet inkluderer begrepet "sykdommer som

involverer svekkelse av bruskomsetning" eller "sykdommer som involverer den anabole stimuleringen av kondrocytter" tilstander, slik som osteoartritt, psoriasisartritt, juvenil revmatoid artritt, urinsyregikt, septisk eller infeksøs artritt, reaktiv artritt, reflekssympatisk dystrofi, algodystrofi, Tietze-syndrom eller costal chondritis, fibromyalgi, osteokondritt, nevrogen eller nevropatisk artritt, artropati, endemiske former for artritt, som osteoarthritis deformans endemica, Mseleni-sykdom og Handigodu-sykdom; degenerasjon som følge av fibromyalgi, systemisk lupus erytematose, sklerodermi og ankyloserende spondylitt.

[0118] Som anvendt i dette dokumentet inkluderer begrepet 'medfødt(e)

bruskmisdannelse(r)' forhold, slik som arvelig kondrolyse, kondrodysplasier og pseudokondrodysplasier, særlig, men uten begrensning, mikrotia, anotia, metafyseale kondrodysplasier og relaterte forstyrrelser.

[0119] Som anvendt i dette dokumentet inkluderer begrepet 'sykdom/sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6' tilstander som Castlemans sykdom, multippel myelom, psoriasis, Kaposi sarkom og/eller mesangial proliferativ glomerulonefritt.

[0120] 'Forbindelse(r) ifølge oppfinnelsen' og ekvivalente begrep er ment å omfatte forbindelser med formelen(e) som beskrevet ovenfor i dette dokumentet, der begrepet inkluderer promedikamentene, de farmasøytisk akseptable saltene og solvatene, f.eks., hydrater, og solvatene av de farmasøytisk akseptable saltene når sammenhengen tillater dette. Tilsvarende er referanser til mellomprodukter, uansett om de selv er eller ikke er krevet, ment å omfatte saltene og solvatene deres, der sammenhengen tillater det.

[0121] Når områder er referert til i dette dokumentet, f.eks., men ikke begrenset til, C₁-C₈-alkyl, bør henvisningen til et område anses som en representasjon av hvert medlem i hvert område.

[0122] Andre derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen har aktivitet i både deres syre og syreavledede former, men i den syrefølsomme formen har de ofte fordeler når det gjelder løselighet, vevskompatibilitet eller forsinket frigjøring i pattedyrorganismen (se Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

Promedikamenter inkluderer syrederivater som er godt kjent for utøvere innen teknikken, slik som f.eks. estere fremstilt ved omsetning av modersyren med en egnet alkohol eller amider fremstilt ved omsetning av modersyreforbindelsen med et substituert eller usubstituert amin eller syreanhydrid eller blandede anhydrid. Enkle alifatiske eller aromatiske estere, amider og anhydrid avledet fra syregrupper påhengende på forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er særlig nyttige promedikamenter. I noen tilfeller er det ønskelig å fremstille dobbeltestertypepromedikamenter, slik som (acyloksy)alkylestere eller ((alkoksykarbonyl)oksy)alkylestere. Nærmere bestemt er slike promedikamenter

C₁-C₈-alkyl-, C₂-C₈-alkenyl-, aryl-, C₇-C₁₂-substituerte aryl- og C₇-C₁₂-arylalkylestere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

[0123] Som anvendt i dette dokumentet refererer begrepet 'isotopisk variant' til en forbindelse som inneholder umettede deler av isotoper ved én eller flere av atomene som utgjør en slik forbindelse. F.eks. kan en 'isotopisk variant' av en forbindelse inneholde én eller flere ikke-radioaktive isotoper, slik som f.eks. deuterium (^2H eller D), karbon-13 (^{13}C), nitrogen-15 (^{15}N) eller lignende. Det vil forstås at i en forbindelse der slik isotopisk substitusjon er gjort, kan de følgende atomene, når de er til stede, variere, slik at f.eks. et hvilket som helst hydrogen kan være $^2\text{H}/\text{D}$, et hvilket som helst karbon kan være ^{13}C eller et hvilket som helst nitrogen kan være ^{15}N , og at nærværet og plasseringen av slike atomer kan bestemmes innen ferdighetene innen teknikken.

Likeledes kan oppfinnelsen inkludere fremstillingen av isotopiske varianter med radioisotoper, i tilfellet f.eks. der de resulterende forbindelsene kan anvendes for medikament- og/eller substratvevsfordelingsstudier. De radioaktive isotopene tritium, dvs. ^3H , og karbon-14, dvs. ^{14}C , er særlig nyttige for dette formålet i lys av deres enkle inkorporering og klare fremgangsmåte for gjenkjenning. Videre kan det fremstilles forbindelser som substitueres med positronemitterende isotoper, slik som ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O og ^{13}N , og vil være nyttige i positronemisjonstopografi -(PET)-studier for å undersøke substratreseptorokkupansen.

[0124] Alle isotopiske varianter av forbindelsene tilveiebrakt i dette dokumentet, radioaktive eller ikke, er ment å være omfattet innenfor omfanget av oppfinnelsen.

[0125] Det skal også forstås at forbindelser som har den samme molekylformelen, men avviker i naturen eller sekvensen av binding av deres atomer eller arrangementet av deres atomer i rommet, er kalt 'isomerer'. Isomerer som varierer i arrangementet av atomene deres i rommet kalles 'stereoisomerer'.

[0126] Stereoisomerer som ikke er speilbilder av hverandre betegnes 'diastereomerer' og de som ikke er overlagrede speilbilder på hverandre kalles 'enantiomerer'. Når en forbindelse har et asymmetrisk senter, bindes det f.eks. til fire forskjellige grupper, der et par enantiomerer er mulig. En enantiomer kan karakteriseres av den absolutte konfigurasjonen av sitt asymmetriske senter og beskrives av R- og S-sekvenseringsreglene til Cahn og Prelog eller av måten der molekylet dreier planet av polarisert lys og betegnes som høyredreieende eller venstredreieende (dvs. henholdsvis som (+)- eller (-)-isomerer). En kiral forbindelse kan eksistere som enten individuell enantiomer eller en blanding av denne. En blanding som inneholder like andeler av enantiomerene kalles en 'rasemisk blanding'.

[0127] 'Tautomerer' refererer til forbindelser som er utskiftbare former av en spesiell forbindelsesstruktur, og som varierer i forskyvningen av hydrogenatomer og elektroner. Således kan to strukturer være i likevekt gjennom bevegelsen av μ -elektroner og et atom (som regel H). F.eks. er fenoler og ketoner tautomerer ettersom de omdannes raskt til hverandre ved behandling med enten syre eller base. Et annet

eksempel på tautomerisme er syre- og nitroformene av fenylnitrometan, som likeledes dannes ved behandling med syre eller base.

[0128] Tautomere former kan være relevante for å oppnå optimal kjemisk reaktivitet og biologisk aktivitet av en forbindelse av interesse.

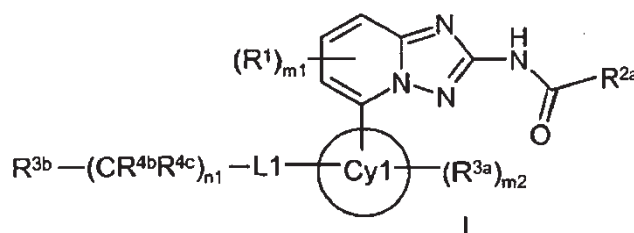
5 **[0129]** Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan inneha én eller flere asymmetriske sentre; slike forbindelser kan derfor fremstilles som individuelle (R)- eller (S)-stereoisomerer eller som blandinger av disse.

[0130] Dersom ikke annet er angitt, er beskrivelsen eller benevnelsen av en spesiell forbindelse i beskrivelsen og kravene ment å inkludere både individuelle enantiomerer og blandinger, racemiske eller på annen måte derav. Fremgangsmåtene for
10 bestemmelsen av stereokjemi og separering av stereoisomerer er godt kjent innen teknikken.

FORBINDELSENE

15 **[0131]** Den foreliggende oppfinnelsen er basert på oppdagelsen at inhibitorer av JAK er nyttige for behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergiske luftveissykdommer (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte
20 brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantat-avstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også finne anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). Særlig involverer sykdommer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning og/eller inflammasjon ved å administrere en forbindelse
30 ifølge oppfinnelsen. De foreliggende forbindelsene kan være inhiberer av én eller flere medlemmer av JAK-familien; særlig kan de inhibere aktiviteten av én eller flere av JAK1, JAK2, JAK3 og/eller TYK2.

[0132] Følgelig, i et første aspekt er 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridinforbindelser offentliggjort som har en formel (I):



Der

5

Cy1 velges fra aryl og heteroaryl;

L1 velges fra en enkeltbinding, -O-, -C(O)-, -C(=N(R^{4a}))-, -N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})CO-, -CH₂-N(R^{4a})- eller -N(R^{4a})SO₂-;

hver R¹ er uavhengig valgt fra C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl, acyl, substituert

10 acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert

C₁-C₆-alkoksy, substituert eller usubstituert amido, substituert eller usubstituert amino, substituert sulfinyl, substituert sulfonyl, substituert eller usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, karboksy, cyano, substituert eller usubstituert

C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo og

15 hydroksyl; hver R^{3a} er uavhengig valgt fra C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl, acyl, substituert acyl, substituert eller usubstituert acylamino, substituert eller usubstituert

C₁-C₆-alkoksy, substituert eller usubstituert amido, alkoksykarbonyl, substituert alkoksykarbonyl, arylalkyloksy, substituert arylalkyloksy, substituert eller usubstituert amino, aryl, substituert aryl, arylalkyl, substituert sulfanyl, substituert sulfinyl,

20 substituert sulfonyl, substituert eller usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, azido, karboksy, cyano, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo, substituert eller usubstituert heteroaryl, hydroksyl, nitro og tiol;

R^{2a} velges fra substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl og substituert eller usubstituert

25 C₃-C₇-sykloalkyl; R^{3b} velges uavhengig fra substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl; eller R^{3b} velges uavhengig fra O-R^{3c}, NH-R^{3c}, CO-R^{3c} og CON(R^{4a})-R^{3c}; og R^{3c} velges uavhengig fra substituert C₁-C₆-alkyl,

30 substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl;

hver R^{4a}, R^{4b} og R^{4c} velges uavhengig fra H, C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl,

C₃-C₇-sykloalkyl eller substituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert acyl;

35 m1 er 0, 1 eller 2; m2 er 0, 1, 2 eller 3; og n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4;

forutsatt at

- i) når L1 er -O-, -N(R^{4a})-, -CH₂-N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})- eller -SO₂N(R^{4a})- og R^{3b} er forskjellig fra sykloalkyl, aryl eller 5-10-leddet heteroaryl, da er n1 1, 2, 3 eller 4;
 5 ii) når Cy1 er Ph, L1 er en binding, n1 er 0 og R^{3b} er -OR^{3c}, da er R^{3c} forskjellig fra Me eller CF₃;

eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav eller solvater av de farmasøytisk akseptable saltene.

10

- [0133]** I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen forbindelser med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved behandling og/eller forebygging av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon
 15 eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer nedskrivning av bruskomsetning (f.eks.
 20 sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte bruskmisdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning) eller proliferative sykdommer.
[0134] I en annen offentliggjøring er forbindelsen ifølge formel (I) ovenfor der:

25 Cy1 velges fra aryl og heteroaryl;

L1 velges fra en enkeltbinding, -O-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})CO-, -CH₂-N(R^{4a})- eller -N(R^{4a})SO₂-;

hver R¹ er uavhengig valgt fra usubstituert C₁-C₆-alkyl, usubstituert acyl, usubstituert acylamino, usubstituert C₁-C₆-alkoksy, usubstituert amido, usubstituert amino,
 30 usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, karboksy, cyano, usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo og hydroksyl;

hver R^{3a} er uavhengig valgt fra usubstituert C₁-C₆-alkyl, usubstituert acyl, usubstituert acylamino, usubstituert C₁-C₆-alkoksy, usubstituert amido, usubstituert
 35 alkoksykarbonyl, usubstituert arylalkyloksy, usubstituert amino, usubstituert aryl, usubstituert arylalkyl, aminosulfonyl (der aminosulfonyl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl), sulfonsyre, sulfonsyreester, azido, karboksy, cyano, usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo, usubstituert heteroaryl, hydroksyl, nitro og tiol;

R^{2a} velges fra usubstituert C_1 - C_6 -alkyl og usubstituert C_3 - C_7 -sykloalkyl;

R^{3b} er uavhengig valgt fra aryl (der aryl kan substitueres med halo, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy,

usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -haloalkoksy, usubstituert 5-7-leddet

5 heteroaryl, usubstituert acylamino, usubstituert amino, cyano, $-(CH_2)_{1-4}-CN$), C_3 - C_7 -sykloalkyl (der C_3 - C_7 -sykloalkyl kan substitueres med cyano), 4-7-leddet

heterosykloalkyl (der 4-7-leddet heterosykloalkyl kan substitueres med C_1 - C_4 -alkyl

(der C_1 - C_4 -alkyl kan substitueres med aryl, heteroaryl, heterosykloalkyl, C_1 - C_4 -alkoksy, -O-aryl, -O-heteroaryl, OH), usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, aryl (der aryl kan

10 substitueres med halo, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy), OH, halo, cyano, acyl (der acyl kan substitueres med usubstituert aryl, usubstituert heterosykloalkyl, usubstituert C_1 - C_4 -alkyl), heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med halo), C_1 - C_4 -dialkylamino,

usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, usubstituert -O-heteroaryl, amido (der amido kan substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl), usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy), 5-10-

15 leddet heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med C_1 - C_4 -alkyl (der C_1 - C_4 -alkyl kan substitueres med usubstituert aryl), usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl, usubstituert amido,

halo, 4-7-leddet heterosykloalkyl (der heterosykloalkyl kan substitueres med

usubstituert C_1 - C_4 -alkyl), usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, CN, usubstituert C_3 - C_7 -

sykloalkyl, OH, aryl (der aryl kan substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -haloalkyl)

20 usubstituert 5-7-leddet heteroaryl, karboksy (der karboksy kan substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl)),

eller R^{3b} er uavhengig valgt fra $O-R^{3c}$, $NH-R^{3c}$, $CO-R^{3c}$ og $CON(R^{4a})-R^{3c}$; og R^{3c} er

uavhengig valgt fra C_1 - C_6 -alkyl (der C_1 - C_4 -alkyl substitueres med aryl (der aryl kan substitueres med halo, CN, usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, usubstituert 5-7-leddet

25 heterosykloalkyl, usubstituert 5-10-leddet heteroaryl), 5-10-leddet heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkyl)), aryl (der aryl kan substitueres med halo, CN, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert amido, usubstituert

C_1 - C_4 -alkyl, usubstituert C_1 - C_4 , haloalkyl, $-(CH_2)_{1-4}-CN$), C_3 - C_7 -sykloalkyl (der C_3 - C_7 -sykloalkyl kan substitueres med), usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, 5-10-leddet

30 heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med halo, cyano, usubstituert C_1 - C_4 -alkyl, usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl);

hver R^{4a} , R^{4b} og R^{4c} er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_6 -alkyl (der C_1 - C_4 -alkyl kan

substitueres med usubstituert C_1 - C_4 -alkoksy, usubstituert dialkylamino, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl), usubstituert C_3 - C_7 -sykloalkyl, acyl (der acyl kan

35 substitueres med usubstituert C_1 - C_6 -alkyl);

m1 er 0, 1 eller 2; m2 er 0, 1, 2 eller 3; og n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4;

forutsatt at

når L1 er -O-, -N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})- eller -SO₂N(R^{4a})-, og R^{3b} er noe annet enn sykloalkyl, aryl eller 5-10-leddet-heteroaryl, da er n1 1, 2, 3 eller 4; eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater av disse eller solvater av de farmasøytisk akseptable saltene.

5 **[0135]** I en annen offentliggjøring er forbindelsen ifølge formel (I) ovenfor der: Cyl velges fra aryl og heteroaryl;

L1 velges fra en enkeltbinding, -O-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})CO-, -CH₂-N(R^{4a})- eller -N(R^{4a})SO₂-;

10 hver R¹ er uavhengig valgt fra usubstituert C₁-C₆-alkyl, usubstituert acyl, usubstituert acylamino, usubstituert C₁-C₆-alkoksy, usubstituert amido, usubstituert amino, usubstituert aminosulfonyl, sulfonsyre, sulfonsyreester, karboksy, cyano, usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo og hydroksyl; hver R^{3a} er uavhengig valgt fra usubstituert C₁-C₆-alkyl, usubstituert acyl, usubstituert
15 acylamino, usubstituert C₁-C₆-alkoksy, usubstituert amido, usubstituert alkoksykarbonyl, usubstituert arylalkyloksy, usubstituert amino, usubstituert aryl, usubstituert arylalkyl, aminosulfonyl (der aminosulfonyl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl), sulfonsyre, sulfonsyreester, azido, karboksy, cyano, usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, halo,
20 usubstituert heteroaryl, hydroksyl, nitro og tiol;

R^{2a} velges fra usubstituert C₁-C₆-alkyl og usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl;

R^{3b} er uavhengig valgt fra aryl (der aryl kan substitueres med halo, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, usubstituert C₁-C₄-alkyl, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert C₁-C₄-haloalkoksy, usubstituert 5-7-leddet
25 heteroaryl, usubstituert acylamino, usubstituert amino, cyano, -(CH₂)_{t-4}-CN), C₃-C₇-sykloalkyl (der C₃-C₇-sykloalkyl kan substitueres med cyano), 4-7-leddet heterosykloalkyl (der 4-7-leddet heterosykloalkyl kan substitueres med C₁-C₄-alkyl (der C₁-C₄-alkyl kan substitueres med aryl, heteroaryl, heterosykloalkyl, C₁-C₄-alkoksy, -O-aryl, -O-heteroaryl, OH), usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, aryl (der aryl kan
30 substitueres med halo, usubstituert C₁-C₄-alkoksy), OH, halo, cyano, acyl (der acyl kan substitueres med usubstituert aryl, usubstituert heterosykloalkyl, usubstituert C₁-C₄-alkyl), heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med halo), C₁-C₄-dialkylamino, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, usubstituert -O-heteroaryl, amido (der amido kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl), usubstituert C₁-C₄-alkoksy), 5-10-leddet heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med C₁-C₄-alkyl (der C₁-C₄-alkyl kan
35 substitueres med usubstituert aryl), usubstituert C₁-C₄-haloalkyl, usubstituert amido, halo, 4-7-leddet heterosykloalkyl (der heterosykloalkyl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl), usubstituert C₁-C₄-alkoksy, CN, usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, OH, aryl (der aryl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-haloalkyl)

usubstituert 5-7-leddet heteroaryl, karboksy (der karboksy kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl)),
 eller R^{3b} er uavhengig valgt fra O-R^{3c}, NH-R^{3c}, CO-R^{3c} og CON(R^{4a})-R^{3c}; og R^{3c} er uavhengig valgt fra C₁-C₆-alkyl (der C₁-C₄-alkyl kan substitueres med aryl (der aryl
 5 kan substitueres med halo, CN, usubstituert C₁-C₄-alkyl, usubstituert 5-7-leddet heterosykloalkyl, usubstituert 5-10-leddet heteroaryl), 5-10-leddet heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkyl)), aryl (der aryl kan substitueres med halo, CN, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert amido, usubstituert C₁-C₄-alkyl, usubstituert C₁-C₄, haloalkyl, -(CH₂)₁₋₄-CN), C₃-C₇-sykloalkyl,
 10 usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, 5-10-leddet heteroaryl (der heteroaryl kan substitueres med halo, cyano, usubstituert C₁-C₄-alkyl, usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl);
 hver R^{4a}, R^{4b} og R^{4c} er uavhengig valgt fra H, C₁-C₆-alkyl (der C₁-C₆-alkyl kan substitueres med usubstituert C₁-C₄-alkoksy, usubstituert dialkylamino, usubstituert
 15 4-7-leddet heterosykloalkyl), usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, acyl (der acyl kan substitueres med usubstituert C₁-C₆-alkyl);
 m1 er 0, 1 eller 2; m2 er 0, 1, 2 eller 3; og n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4;

forutsatt at

20 når L1 er -O-, -N(R^{4a})-, -CH₂-N(R^{4a})-, -CON(R^{4a})- eller -SO₂N(R^{4a})- og R^{3b} er forskjellig fra sykloalkyl, aryl eller 5-10-leddet heteroaryl, da er n1 1, 2, 3 eller 4; eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater av disse eller solvater av de farmasøytisk akseptable saltene.

[0136] I en offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er m1 0.

25 **[0137]** I en offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er m1 1 eller 2; hver R¹ er uavhengig valgt fra C₁-C₆-alkyl, substituert C₁-C₆-alkyl og halo.

[0138] I en bestemt offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I er m1 1 eller 2 og hver R' er uavhengig valgt fra Me, CF₃, Cl og F.

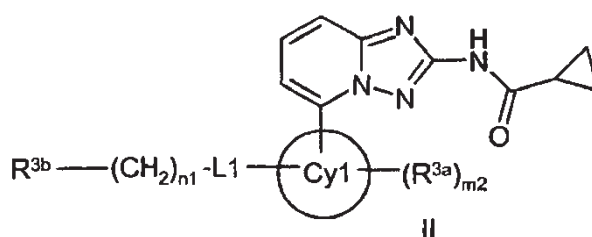
[0139] I en offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{2a} substituert eller usubstituert C₁-C₆-alkyl.

[0140] I en annen offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{2a} substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl.

[0141] I en bestemt offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{2a} syklopropyl, syklobutyl eller syklopentyl.

35 **[0142]** I en annen offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{4b} og R^{4c} uavhengig valgt fra H og Me.

[0143] I en nærmere bestemt offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er forbindelsen ifølge formel II:



der Cy1, L1, R^{3a}, R^{3b}, m2 og n1 er som beskrevet for formel I.

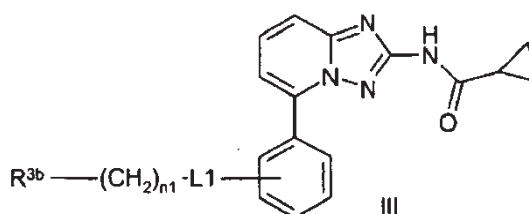
[0144] I en offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel II, er Cy1 Ph; og m2 er 0.

[0145] I en offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel II, er Cy1 Ph; m2 er 1, 2 eller 3; og hver R^{3a} er uavhengig C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-haloalkyl, C₁-C₆-alkoksy eller halo.

[0146] I en bestemt offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel II, er Cy1 Ph; m2 er 1, 2 eller 3; og hver R^{3a} er uavhengig Cl, F, Me, Et, OMe, CF₃, CONH₂, CONMe₂, CONHMe, CN, NHCOMe, COOH, OH eller COOEt.

[0147] I en annen offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel II, er Cy1 substituert eller usubstituert pyridyl, substituert eller usubstituert pyrrolyl, substituert eller usubstituert pyrazolyl, substituert eller usubstituert imidazolyl, substituert eller usubstituert triazolyl, substituert eller usubstituert oksazolyl, substituert eller usubstituert tiazolyl, substituert eller usubstituert indolyl, substituert eller usubstituert indazolyl, substituert eller usubstituert benzimidazolyl, substituert eller usubstituert benzofuranyl, substituert eller usubstituert benzodioksanyl, substituert eller usubstituert benzoksazolyl, substituert eller usubstituert kinolinyl eller substituert eller usubstituert isokinolinyl; og m2 er 0.

[0148] I en nærmere bestemt utførelsesform relateres oppfinnelsen til forbindelsen ifølge formel III:



der L1, R^{3b} og n1 er som beskrevet for formel I.

[0149] I en utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er R^{3b} substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl eller substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl.

[0150] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, velges L1 fra en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl, substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl.

[0151] I en annen bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, velges L1 fra en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert C₃-C₇-sykloalkyl.

[0152] I en nærmere bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -SO₂N(R^{4a})-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert syklopropyl, substituert eller usubstituert syklobutyl, substituert eller usubstituert sykloheksyl eller substituert eller usubstituert syklopentyl.

[0153] I en utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra: en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert aryl eller substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl.

[0154] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert fenyl, substituert eller usubstituert pyridyl, substituert eller usubstituert pyrrolyl, substituert eller usubstituert pyrazolyl, substituert eller usubstituert imidazolyl, substituert eller usubstituert triazolyl, substituert eller usubstituert tetrazolyl, substituert eller usubstituert oksazolyl, substituert eller usubstituert oksadiazolyl, substituert eller usubstituert tiazolyl, substituert eller usubstituert tiofenyl, substituert eller usubstituert indolyl, substituert eller usubstituert indazolyl, substituert eller usubstituert benzimidazolyl, substituert eller usubstituert benzofuranyl, substituert eller usubstituert benzodioksanyl, substituert eller usubstituert benzoksazolyl, substituert eller usubstituert kinolinyl eller substituert eller usubstituert isokinolinyl.

[0155] I en utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra: en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n1 er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl, forutsatt at når heterosykluset festes via et heteroatom, og L1 er -O-, -N(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})- og -CON(R^{4a})-, er n1 ikke 0 eller 1.

[0156] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra: en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, -C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-,

-SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n₁ er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er piperidiny, morfoliny, piperaziny, homopiperaziny eller pyrrolidiny, hver av disse kan være usubstituert eller substituert med C₁-C₆-alkyl, acyl, fenyl eller OH, forutsatt at når heterosykluset festes via et heteroatom, og L1 er -O-, -N(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})- og -CON(R^{4a})-, er ikke n₁ 0 eller 1.

[0157] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 en enkeltbinding.

[0158] I en annen bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra -O- og -N(R^{4a})-.

[0159] I en annen bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra -C(O)- og -S(O)₂-.

[0160] I en annen bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra -CON(R^{4a})- og -SO₂N(R^{4a})-.

[0161] I en annen bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 valgt fra -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-.

[0162] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel III, er L1 - C[=N(R^{4a})]-,

[0163] I et annet aspekt av oppfinnelsen er R^{4a} H, substituert eller usubstituert C₁-C₄-alkyl, substituert eller usubstituert C₁-C₄-alkoksy.

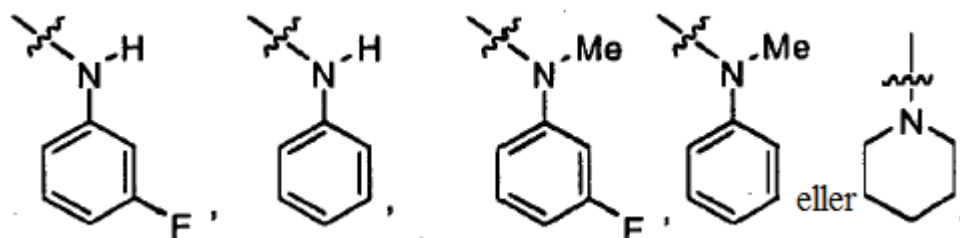
[0164] I en utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{4a} H.

[0165] I en utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{4a} -(CH₂)_{n2}-R^{6a}; der n₂ er 0, 1, 2 og R^{6a} er H, CN, NMe₂ eller tetrahydrofuranyl.

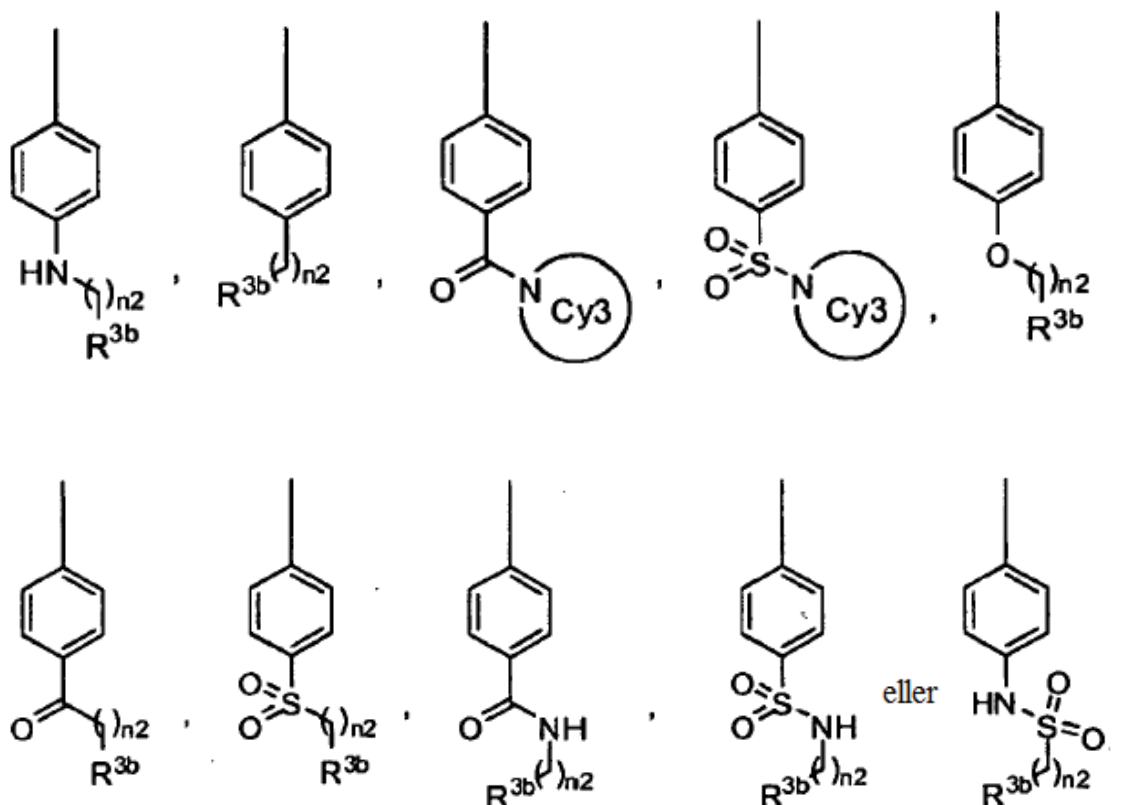
[0166] I en annen utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{4a} -CH(CH₃)-(CH₂)_{n2}-R^{6a}; der n₂ er 0 eller 1 og R^{6a} er H eller OMe.

[0167] I en annen utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{3b} OPh og O-(4-F-Ph).

[0168] I en annen offentliggjøring, med hensyn til forbindelser med formel I, er R^{3b} CO-R^{3c}; og R^{3c} er:

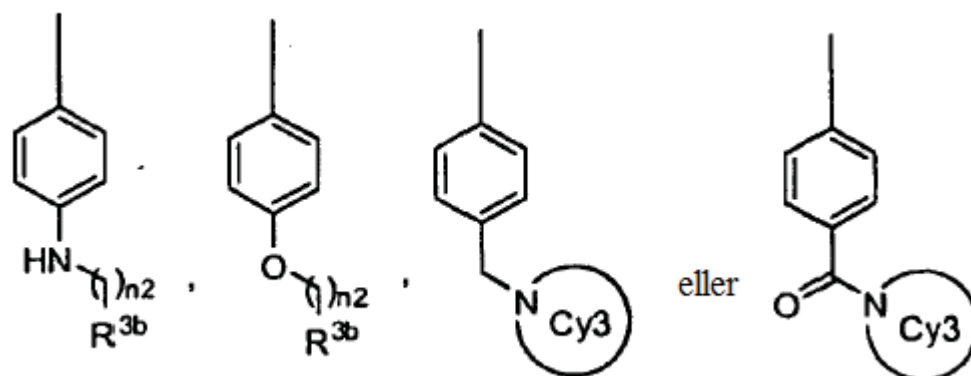


[0169] I en utførelsesform er forbindelsen ifølge formel III, og -Ph-L1-(CH₂)_{n1}-R^{3b} er:



5 der n_2 er n_1 ; og R^{3b} , og n_1 er som beskrevet for formel 1; og Cy3 er et substituert eller usubstituert nitrogen som inneholder en 4-7-leddet heterosykloalkylgruppe.

[0170] I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge formel III, og -Ph-L1-(CH₂) _{n_1} - R^{3b} er:

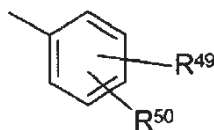


10 der n_2 er n_1 ; og R^{3b} , og n_1 er som beskrevet for formel 1; og Cy3 er et substituert eller usubstituert nitrogen som inneholder en 4-7-leddet heterosykloalkylgruppe.

[0171] I en utførelsesform er -Ph-L1-(CH₂) _{n_1} - R^{3b} som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er usubstituert aryl.

15 **[0172]** I en annen utførelsesform er -Ph-L1-(CH₂) _{n_1} - R^{3b} som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er substituert aryl.

[0173] I en annen utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er



og én av R^{49} og R^{50} kan være hydrogen og minst én av R^{49} og R^{50} er hver uavhengig valgt fra C_1 - C_8 -alkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_1 - C_8 -alkoksy, hetero-O-aryl, alkylamino, $\text{NR}^{51}\text{COR}^{52}$, $\text{NR}^{51}\text{SOR}^{52}$, $\text{NR}^{51}\text{SO}_2\text{R}^{52}$, COOalkyl , COOaryl , $\text{CONR}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{CONR}^{51}\text{OR}^{52}$, $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$, S-alkyl, SOalkyl, SO_2alkyl , Saryl, SOaryl, SO_2aryl ; eller R^{49} og R^{50} kan sammenføres for å danne en syklisk ring (mettet eller umettet) fra 5 til 8 atomer, som eventuelt inneholder ett eller flere heteroatomer valgt fra gruppen N, O eller S. R^{51} og R^{52} er uavhengig hydrogen, C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, C_3 - C_{10} -sykloalkyl, 4-10-leddet heterosykloalkyl, C_6 - C_{10} -aryl, substituert aryl, 5-10-leddet heteroaryl.

[0174] I en annen utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er aryl, substituert med én eller flere av gruppene valgt fra halo, C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -haloalkyl, C_1 - C_8 -haloalkoksy, cyano, hydroksy, C_1 - C_8 -alkoksy og amino.

[0175] I en annen utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er fenyl, substituert med én eller flere av gruppene valgt fra halo, C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -haloalkyl, C_1 - C_8 haloalkoksy, cyano, hydroksy, C_1 - C_8 -alkoksy og amino.

[0176] I en utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ og $-\text{R}^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og substitusjonen er forskjellig fra 3-OMe.

[0177] I en annen utførelsesform er forbindelsen forskjellig fra N-[5-[4-[(3-metoksyfenyl)-metoksy]fenyl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-syklopropankarboksamid.

[0178] I en bestemt utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ -gruppen som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} substituert eller usubstituert heteroaryl.

[0179] I en annen utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er usubstituert tiofenyl, pyrrolyl, benzotiofenyl, benzofuranyl, indolyl, pyridyl, kinolinyl, imidazolyl, oksazolyl og pyrazinyl.

[0180] I en annen utførelsesform er $-\text{Ph-L1}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{R}^{3b}$ -gruppen som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er tiofenyl, pyrrolyl, benzotiofenyl, benzofuranyl, indolyl, pyridyl, kinolinyl, imidazolyl, oksazolyl og pyrazinyl, substituert med én eller flere grupper valgt fra halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, $-\text{NR}'''\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'''\text{C}(\text{O})\text{R}''$,

$-C(O)NR''R'''$, $-NR''R'''$, $-(CR''R''')_mOR'''$, der hver R'' er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_8 -alkyl, $-(CH_2)_t(C_6$ - C_{10} aryl), $-(CH_2)_t(5$ - 10 -leddet heteroaryl), $-(CH_2)_t(C_3$ - C_{10} -sykloalkyl), og $-(CH_2)_t(4$ - 10 -leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4.

[0181] I en annen utførelsesform er $-Ph-L1-(CH_2)_{n1}-R^{3b}$ -gruppen som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er usubstituert pyridyl.

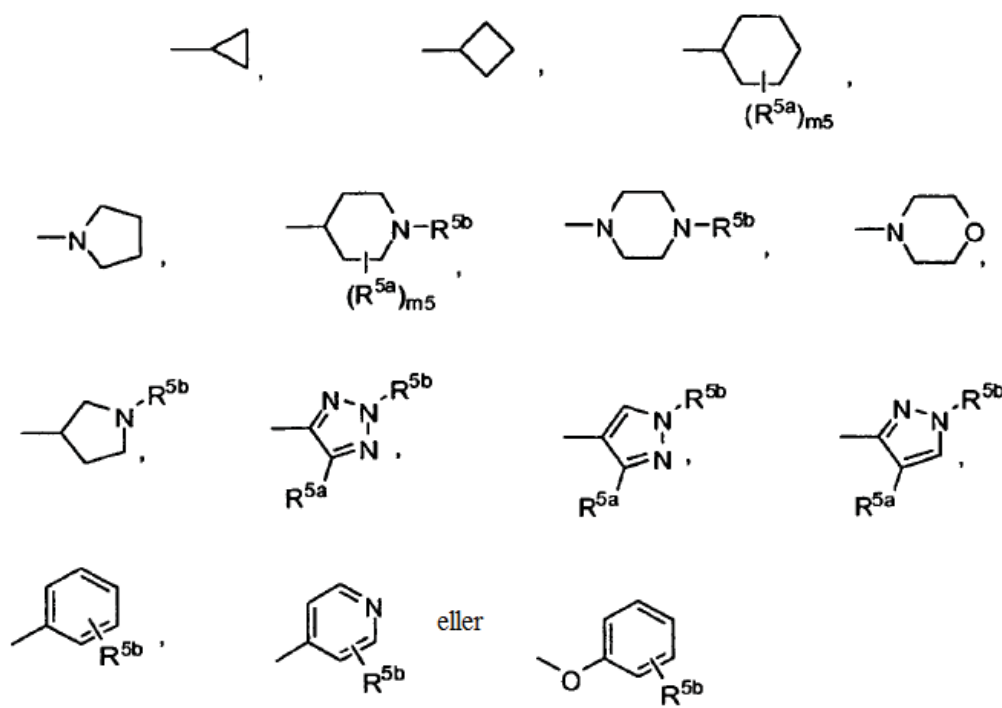
[0182] I en annen utførelsesform er $-Ph-L1-(CH_2)_{n1}-R^{3b}$ -gruppen som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er pyridyl, substituert med én eller flere grupper valgt fra halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, $-NR''SO_2R''$, $-SO_2NR''R'''$, $-C(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-OC(O)R''$, $-NR''C(O)R''$, $-C(O)NR''R'''$, $-NR''R'''$, $-(CR''R''')_mOR'''$, der hver R'' er uavhengig valgt fra H, C_1 - C_8 -alkyl, $-(CH_2)_t(C_6$ - C_{10} -aryl), $-(CH_2)_t(5$ - 10 -leddet heteroaryl), $-(CH_2)_t(C_3$ - C_{10} -sykloalkyl) og $-(CH_2)_t(4$ - 10 -leddet heterosykloalkyl), der t er et heltall fra 0 til 4.

[0183] I en annen utførelsesform er $-Ph-L1-(CH_2)_{n1}-R^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og R^{3b} er pyridyl, substituert med halo, cyano, metyl eller trifluormetyl.

[0184] I en annen utførelsesform er $-Ph-L1-(CH_2)_{n1}-R^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og $n1$ eller $n2$ er 1.

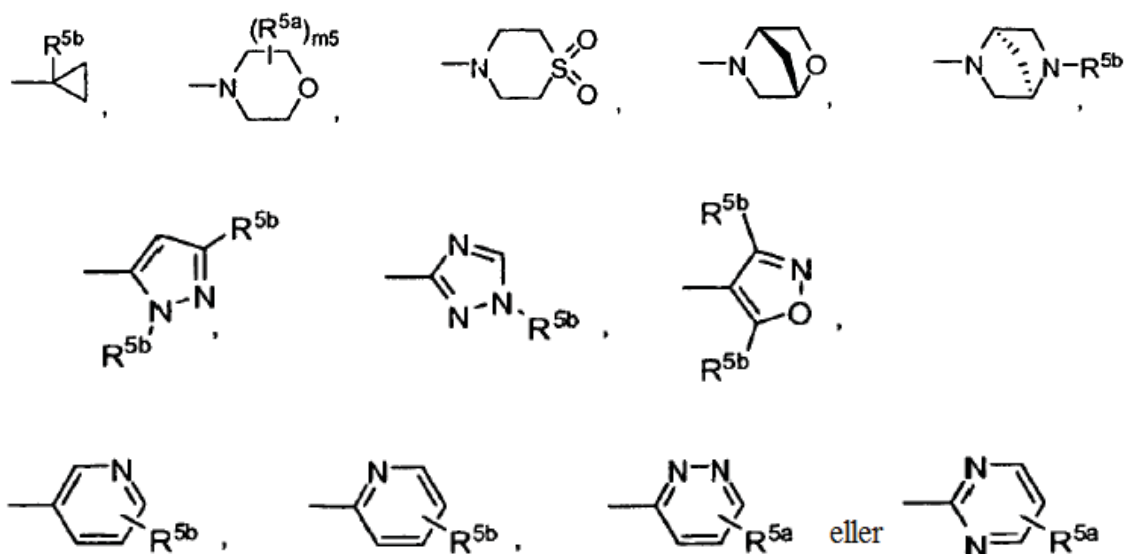
[0185] I en annen utførelsesform er $-Ph-L1-(CH_2)_{n1}-R^{3b}$ som beskrevet i de foregående avsnittene, og $n1$ eller $n2$ er 2.

[0186] I en bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge formel III og R^{3b} valgt fra:



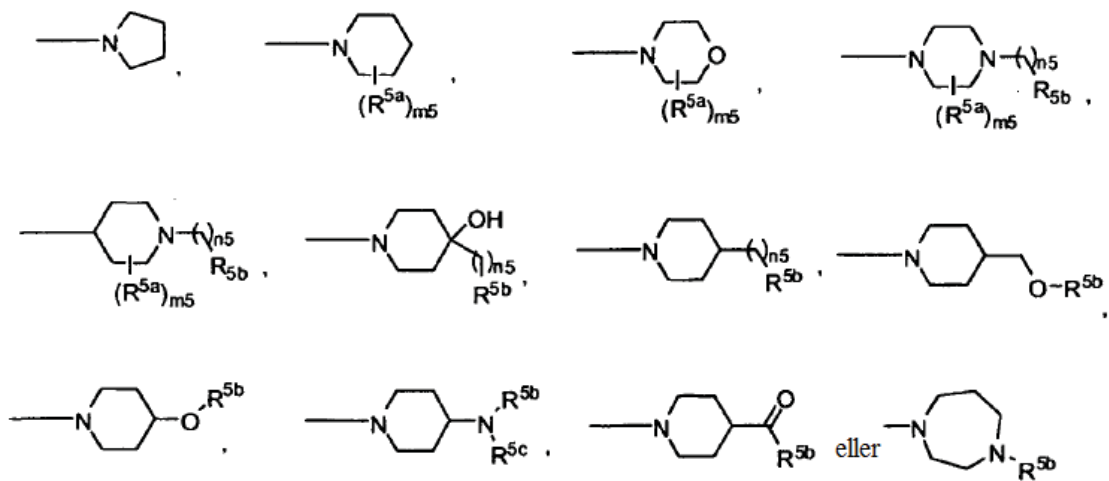
der hver R^{5a} er uavhengig C_1 - C_4 -alkyl, halo, CF_3 eller fenyl; R^{5b} er H, aryl, 5- 10 -leddet heteroaryl, heteroaryl, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller 4- 7 -leddet heterosykloalkyl; og m5 er 0, 1 eller 2.

[0187] I en annen bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge formel III og R^{3b} valgt fra:



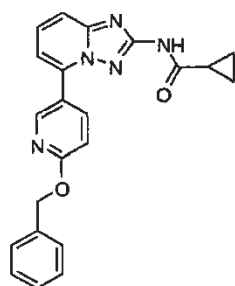
der hver R^{5a} er uavhengig C₁-C₄-alkyl, halo, okso, CF₃ eller fenyl; R^{5b} er H, C₁-C₄-alkyl, -aryl, 5-10-leddet heteroaryl, heteroaryl, C₃-C₆-sykloalkyl eller 4-7-leddet heterosykloalkyl; og m5 er 0, 1 eller 2.

[0188] I en annen bestemt utførelsesform, er forbindelsen ifølge formel III og Cy3 valgt fra:

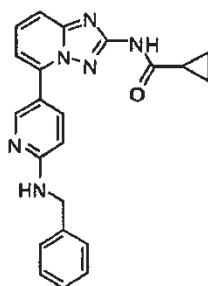


der hver R^{5a} er uavhengig C₁-C₄-alkyl, halo, CF₃ eller fenyl; R^{5b} er H, aryl, 5-10-leddet heteroaryl heteroaryl, C₃-C₆-sykloalkyl eller 4-7-leddet heterosykloalkyl; R^{5c} er H eller C₁-C₄-alkyl; m₅ er 0, 1 eller 2; n₅ er 0, 1 eller 2.

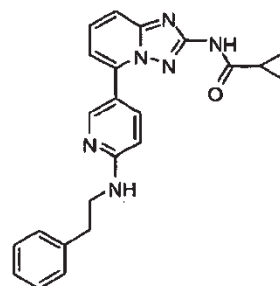
[0189] I en nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene IVa, IVb, IVc, IVd, IVe eller IVf:



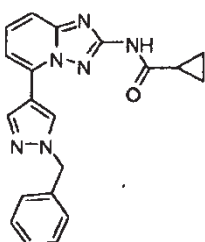
IVa



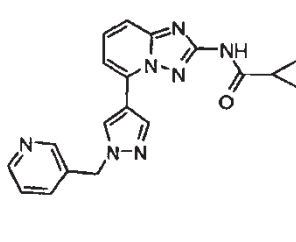
IVb



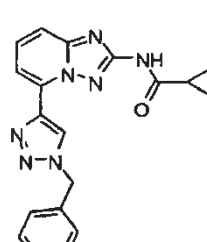
IVc



IVd

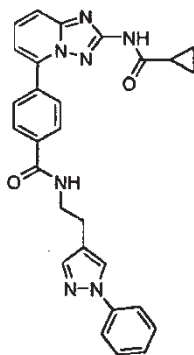


IVe

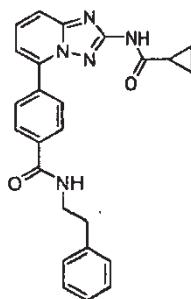


IVf

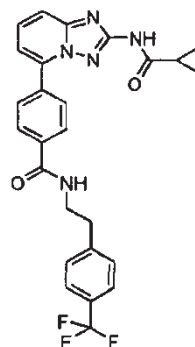
[0190] I en nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene Va, Vb, Vc eller Vd:



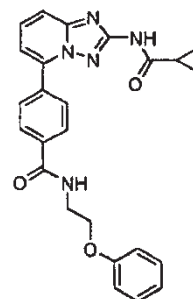
Va



Vb

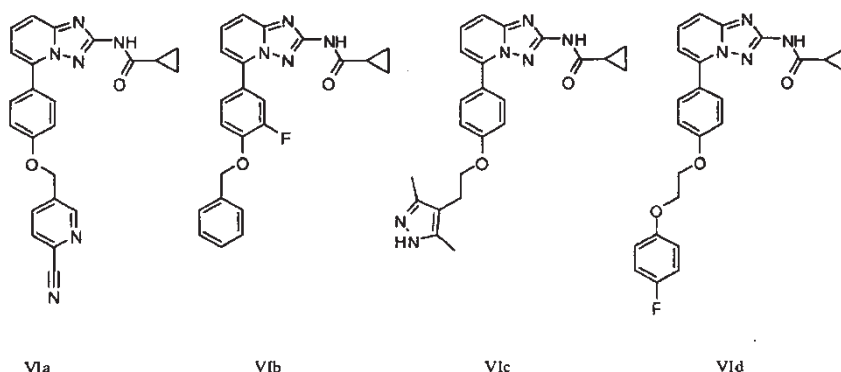


Vc



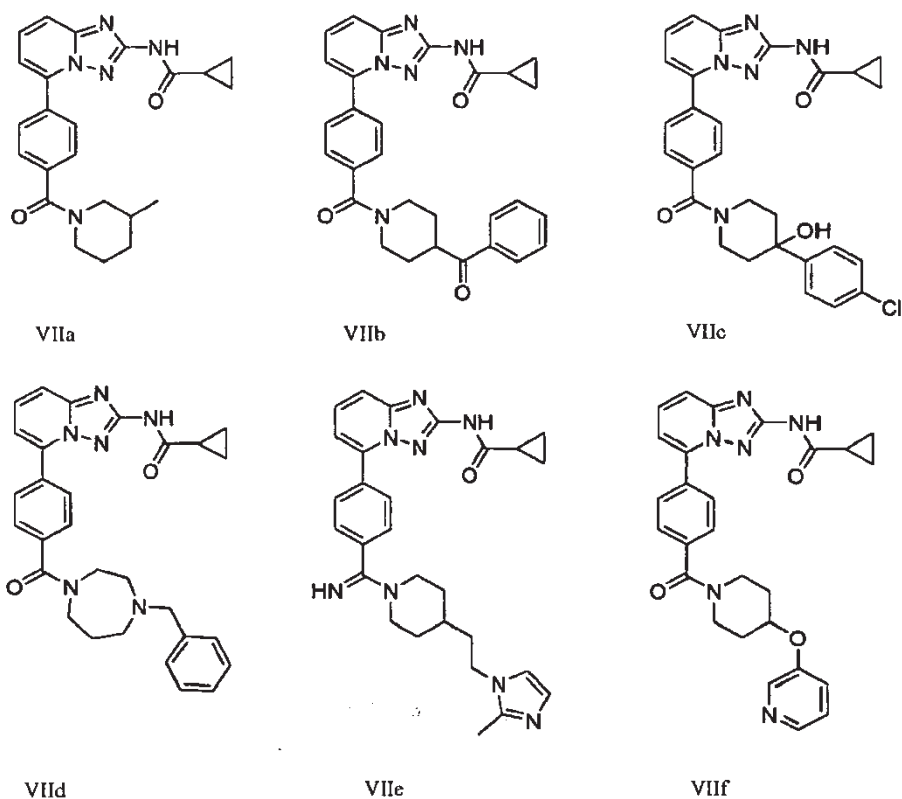
Vd

[0191] I en nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene VIa, VIb, VIc eller VIId:

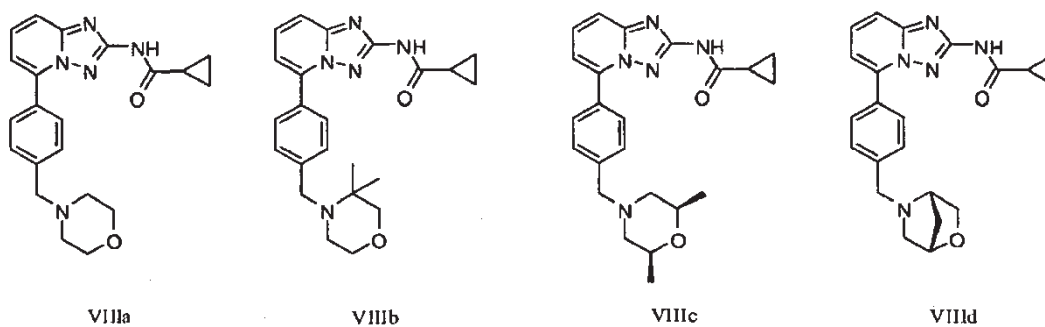


[0192] I en nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe eller VIIf:

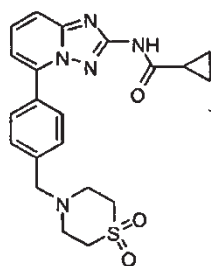
5



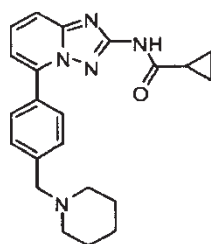
10 **[0193]** I en annen nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene VIIla, VIIlb, VIIlc, VIIld, VIIle, VIIlf, VIIlg, VIIlh, VIIli, VIIlj, VIIlk eller VIIll:



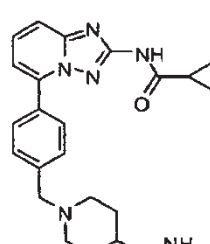
15



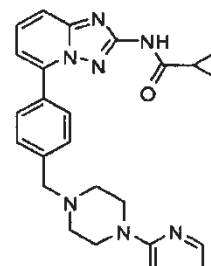
VIIe



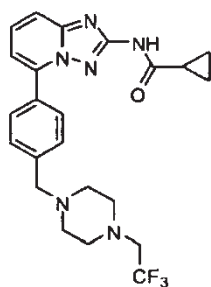
VIIf



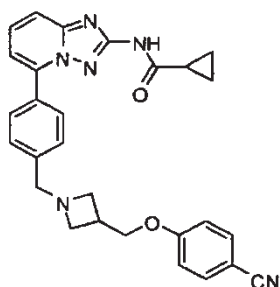
VIIg



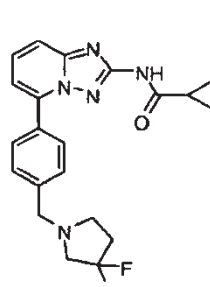
VIIh



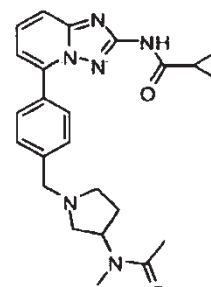
VIIi



VIIj

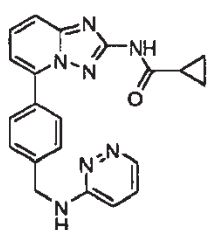


VIIk

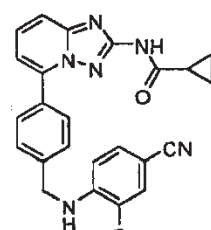


VIIl

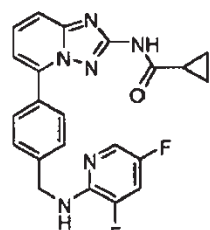
- 5 **[0194]** I en annen nærmere bestemt utførelsesform er forbindelsen ifølge en hvilket som helst av formlene IXa, IXb, IXc, IXd, IXe, IXf, IXg, IXh, IXi, IXj, IXk eller IXl:



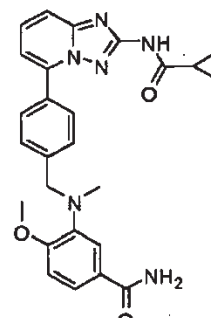
IXa



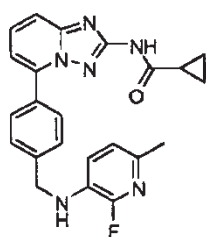
IXb



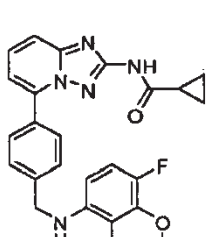
IXc



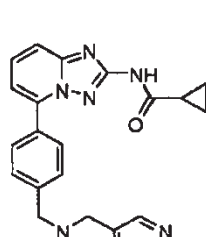
IXd



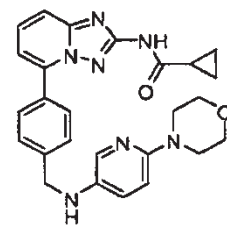
IXe



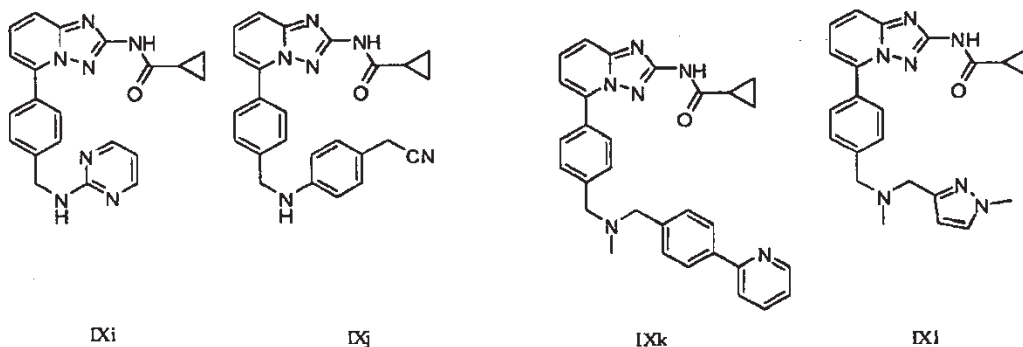
IXf



IXg



IXh



der R^{3b} er substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl; forutsatt at når forbindelsen er ifølge formel X, er heterosykloalkylringen forskjellig fra usubstituert morfolin-1-yl.

[0195] I en utførelsesform er forbindelsen ifølge formel X. I en annen utførelsesform er forbindelsen ifølge formel XI.

[0196] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelsene ifølge formel X, er R^{3b} usubstituert azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepinyl, pyrrolidonyl, pyranyl, dihydrotiofenyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrotiazolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofenyl, dioksanyl, tetrahydropyranyl, imidazolinyll, imidazolidinonyll, oksazolinyll, tiazolinyll, 2-pyrazolinyll, pyrazolidinyll, tiomorfolinyll-S-oksidd og tiomorfolinyll-S,S-dioksidpiperidonyll eller piperazonyl.

[0197] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, tiomorfolin-1-yl-S,S-dioksid, piperazin-1-yl eller azepin-1-yl.

[0198] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert azetidin-1-yl.

[0199] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert pyrrolidin-1-yl.

[0200] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert piperidin-1-yl eller piperazin-1-yl.

[0201] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert tiomorfolin-1-yl-S,S-dioksid.

[0202] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} usubstituert azepin-1-yl.

[0203] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morfolin-1-yl, piperazin-1-yl eller azepin-1-yl; substituert med én eller flere grupper valgt fra C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -haloalkyl, cyano, amino, dialkylamino, dialkylaminometyl, hydroksy, halo, acyl, acylamino, C_1 - C_4 -hydroksyalkyl, C_1 - C_4 -alkoksy, karboksamido og C_1 - C_4 -dialkylkarboksamido.

[0204] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel X, er R^{3b} azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morfolin-1-yl, piperazin-1-yl eller azepin-1-yl; substituert med Me, CF_3 , F, Cl, difluor, dimetyl, hydroksy, cyano, dimetylamino,

dimetylaminometyl, hydroksymetyl, karboksamido, N,N-dimetylkarboksamido, metoksy, etoksy eller 2,2,2,-trifluoretyl.

[0205] I en bestemt utførelsesform, med hensyn til forbindelser med formel XI, er R^{3b} usubstituert azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, azepiny, pyrrolidony, pyranyl, dihydrotiofenyl, dihydropyranyl, dihydrofuranyl, dihydrotiazolyl, tetrahydrofuranyl.

[0206] I en utførelsesform, med hensyn til formel III, er forbindelsen valgt fra forbindelsene som er eksemplifisert i tabell 1.

[0207] I en utførelsesform er forbindelsen ifølge oppfinnelsen ikke en isotopisk variant.

[0208] I et aspekt er en forbindelse i oppfinnelsen ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet i dette dokumentet, til stede som den frie basen.

[0209] I et aspekt er en forbindelse i oppfinnelsen ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet i dette dokumentet, et farmasøytisk akseptabelt salt.

[0210] I et aspekt er en forbindelse i oppfinnelsen ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet i dette dokumentet, et solvat av forbindelsen.

[0211] I et aspekt er en forbindelse i oppfinnelsen ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet i dette dokumentet, et solvat av et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen.

[0212] Selv om angitte grupper for hver utførelsesform generelt er blitt oppført ovenfor hver for seg, inkluderer en forbindelse ifølge oppfinnelsen en der flere eller hver utførelsesform i den ovennevnte formelen, så vel som andre formler som er til stede i dette dokumentet, velges fra én eller flere bestemte medlemmer eller grupper betegnet for henholdsvis hver variabel. Derfor er denne oppfinnelsen ment å inkludere alle kombinasjoner av slike utførelsesformer innenfor sitt omfang.

[0213] I visse aspekter tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen i tillegg promedikamenter og derivater av forbindelsene ifølge formlene ovenfor.

Promedikamenter er derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som har metabolsk spaltbare grupper og blir ved solvolyse eller under fysiologiske forhold forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som er farmasøytisk aktive *in vivo*. Slike eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, kolinesterderivater og lignende, N-alkylmorfolinestere og lignende.

[0214] Andre derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen har aktivitet i både deres syre- og syreavlede former, men i den syrefølsomme formen har de ofte fordeler når det gjelder løselighet, vevskompatibilitet eller forsinket frigjøring i pattedyrorganismen (se, Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

Promedikamenter inkluderer syrederivater som er godt kjent for utøvere innen teknikken, slik som f.eks. estere fremstilt ved omsetning av modersyren med en egnet alkohol eller amider fremstilt ved omsetning av modersyreforbindelsen med et

substituert eller usubstituert amin eller syreanhydrider eller blandede anhydrider. Enkle alifatiske eller aromatiske estere, amider og anhydrider avledet fra syregrupper hengende på forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen er foretrukne promedikamenter. I noen tilfeller er det ønskelig å fremstille dobbelttestertypepromedikamenter, slik som (acyloksy)alkylestere eller ((alkoksykarbonyl)oksy)alkylestere. Særlig nyttig er C₁-C₈-alkyl-, C₂-C₈-alkenyl-, aryl-, C₇-C₁₂-substituerte aryl- og C₇-C₁₂-arylalkylestere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER

[0215] Når benyttet som farmasøytiske midler, administreres forbindelsene ifølge oppfinnelsen vanligvis i form av en farmasøytisk sammensetning. Slike sammensetninger kan fremstilles på en måte som er godt kjent innen den farmasøytiske teknikken og omfatter minst én aktiv forbindelse. Generelt administreres forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen i en farmasøytisk effektiv mengde. Mengden av forbindelsen som faktisk administreres bestemmes vanligvis av en lege, i lys av relevante omstendigheter, inkludert tilstanden som skal behandles, den valgte administreringsveien, den faktiske forbindelsen som skal administreres, alderen, vekten og responsen hos den individuelle pasienten, alvorligheten av pasientens symptomer og lignende.

[0216] De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan administreres ved forskjellige veier, inkludert oralt, rektalt, transdermalt, subkutant, intra-artikulært, intravenøst, intramuskulært og intranasalt. Avhengig av den tiltenkte leveringsveien, formuleres forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen fortrinnsvis enten som injiserbare eller orale sammensetninger eller som salver, som lotioner eller som patchpipetter (eng.: patches), alle for transdermal administrering.

[0217] Sammensetningene for oral administrering kan ta form av bulkflytende løsninger eller suspensjoner eller bulkpulvere. Mer vanlig er imidlertid sammensetningene til stede i enhetsdoseringsformer for å lette nøyaktig dosering. Begrepet "enhetsdoseringsformer" refererer til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoseringer for humane individer og andre pattedyr, der hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av det aktive materialet beregnet på å fremstille den ønskede terapeutiske effekten, i forbindelse med en egnet farmasøytisk eksipient, vehikkel eller bærer. Vanlige enhetsdoseformer inkluderer ferdig utfylte, ferdigoppmålte ampuller eller sprøyter med flytende sammensetninger eller piller, tabletter, kapsler eller lignende i tilfellet med faste sammensetninger. I slike sammensetninger er furansulfunsyreforbindelsen vanligvis en mindre komponent (fra omtrent 0,1 til omtrent 50 vekt-% eller fortrinnsvis fra omtrent 1 til omtrent 40 vekt-%) der resten er forskjellige vehikler eller bærere og behandlingshjelpemidler nyttige for å danne den

ønskede doseringsformen.

[0218] Flytende former egnet for oral administrering kan inkludere en egnet vandig eller ikke-vandig vehikkel med buffere, suspenderings- og dispenseringsmidler, fargestoffer, smaksstoffer og lignende. Faste former kan inkludere f.eks. en hvilken
 5 som helst av de følgende bestanddelene eller forbindelsene av tilsvarende natur: et bindemiddel, slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitragant eller gelatin; en eksipient, slik som stivelse eller laktose, et desintegreringsmiddel, slik som alginsyre, Primogel eller maisstivelse; et smøremiddel, slik som magnesiumstearat; et glide-
 10 middel, slik som kolloidalt silisiumdioksid; et søtningsmiddel, slik som sukrose eller sakkarin; eller et smaksmiddel, slik som peppermynte, metylsalisylat eller appelsin-smak.

[0219] Injiserbare sammensetninger baseres vanligvis på injiserbar steril saltløsning eller fosfatbufret saltløsning eller andre injiserbare bærere kjent innen teknikken. Som
 15 før, er den aktive forbindelsen i slike sammensetninger vanligvis en mindre komponent, ofte fra omtrent 0,05 til 10 vekt-% og resten er den injiserbare bæreren og lignende.

[0220] Transdermale sammensetninger formuleres vanligvis i form av en topisk salve eller krem som inneholder de(n) aktive bestanddelen(e), vanligvis i en mengde fra omtrent 0,01 til omtrent 20 vekt-%, fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 20 vekt-%,
 20 fortrinnsvis fra omtrent 0,1 til omtrent 10 vekt-%, og mer foretrukket fra omtrent 0,5 til omtrent 15 vekt-%. Når formulert i form av en salve, vil de aktive bestanddelene vanligvis kombineres med enten en parafinisk eller en vannblandbar salvebase. Alternativt kan de aktive bestanddelene formuleres i en krem med f.eks. en olje-i-vann-krembase. Slike transdermale formuleringer er godt kjente i teknikken og inkluderer
 25 generelt andre bestanddeler for å forbedre den dermale gjennomtrengningen av stabiliteten av de aktive bestanddelene eller formuleringen. Alle slike kjente transdermale formuleringer og bestanddeler er inkludert innenfor omfanget av denne oppfinnelsen.

[0221] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres ved en
 30 transdermal anordning. Følgelig kan transdermal administrering utføres under anvendelse av en patchpipette (eng.: patch), enten av reservoar- eller den porøse membrantypen eller av en fast matriksvariant.

[0222] De ovenfor beskrevne komponentene for oralt administrerbare, injiserbare eller topisk administrerbare sammensetninger er kun representative. Andre materialer, så vel
 35 som behandlingsfremgangsmåter og lignende er angitt i del 8 i Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. utgave, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, som er innført i dette dokumentet som referanse.

[0223] Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan også administreres i vedvarende frigjøringsformer eller fra vedvarende frigjøringsmedikamentavleveringssystemer. En

beskrivelse av representative vedvarende frigjøringsmaterialer kan finnes i
Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0224] De følgende formuleringseksemlene illustrerer representative farmasøytiske sammensetninger som kan fremstilles i samsvar med denne oppfinnelsen. Den
5 foreliggende oppfinnelsen er imidlertid ikke begrenset til de følgende farmasøytiske sammensetningene.

Formulering 1 - Tabletter

[0225] En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan blandes som et tørt pulver med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig 1:2 vektforhold. En mindre mengde magnesiumstearat tilsettes som et smøremiddel. Blandingen formes til tabletter på 240-270 mg (80-90 mg av den aktive amidforbindelsen pr tablett) i en tablettpresse.

Formulering 2 - Kapsler

[0226] En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan blandes som et tørt pulver med et stivelsesfortynningsmiddel i et omtrentlig 1:1 vektforhold. Blandingen fylles i kapsler på 250 mg (125 mg aktiv amidforbindelse pr kapsel).

Formulering 3 - Væske

[0227] En forbindelse ifølge oppfinnelsen (125 mg), kan blandes med sukrose (1,75 g) og xantangummi (4 mg) og den resulterende blandingen kan blandes og sendes gjennom en nr. 10 mesh U.S.-sikt og deretter blandes med tidligere laget løsning av mikrokrySTALLinsk cellulose og natriumkarboksymetylcellulose (11:89, 50 mg) i vann. Natriumbenzoat (10 mg), aroma og farge fortynnes med vann og tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann kan deretter tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for å gi et totalvolum på 5 ml.

Formulering 4 - Tabletter

[0228] En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan blandes som et tørt pulver med et tørt gelatinbindemiddel i et omtrentlig 1:2 vektforhold. En mindre mengde magnesiumstearat tilsettes som et smøremiddel. Blandingen formes til 450-900 mg tabletter (150-300 mg av den aktive amidforbindelsen) i en tablettpresse.

Formulering 5 - Injeksjon

[0229] En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan løses opp eller suspenderes i et bufret sterilt saltløsningsinjiserbart vandig medium til en konsentrasjon på omtrent 5 mg/ml.

Formulering 6 - Topisk

[0230] Stearylalkohol (250 g) og et hvitt petrolatum (250 g) kan smeltes ved omtrent 75 °C, og deretter kan det tilsettes en blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (50 g), metylparaben (0,25 g), propylparaben (0,15 g), natriumlaurylsulfat (10 g) og propylenglykol (120 g) løst i vann (omtrent 370 g) og den resulterende blandingen omrøres til den blir stiv.

BEHANDLINGSFREMANGSMÅTER

[0231] De foreliggende forbindelsene anvendes som terapeutiske midler for behandling av tilstander hos pattedyr som er årsaksmessig relatert eller som skyldes unormal JAK-aktivitet, særlig tilstander relatert til avvikende aktivitet hos én eller flere av JAK1, JAK2, JAK3 og/eller TYK2. Følgelig finner forbindelsene og de farmasøytiske sammensetningene offentliggjort i dette dokumentet anvendelse som terapeutiske midler for forebygging og/eller behandling av sykdommer som involverer brusknedbrytning, bein- og/eller leddnedbrytning, f.eks. osteoartritt; og/eller tilstander som involverer inflammasjon eller immunresponser, slik som Crohns sykdom, revmatoid artritt, psoriasis, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. sykdommer som involverer anabol stimulering av kondrocytter), medfødte brusk misdannelser, sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6 og transplantatavstøtning (f.eks. organtransplantatavstøtning). Inhibitorer av JAK kan også finne anvendelse ved behandling av proliferative sykdommer. Særlig finner inhibitorene av JAK anvendelse i behandling av kreft, særlig leukemier og faste tumorer (f.eks. livmorleiomyosarkom, prostatakreft). Nærmere bestemt velges tilstandene fra inflammatoriske tilstander, tilstander relatert til brusk- og/eller leddnedbrytning i pattedyr, inkludert mennesker. I en annen utførelsesform finner forbindelsene og de farmasøytiske sammensetningene ifølge denne oppfinnelsen anvendelse som terapeutiske midler for å forebygge og/eller behandle proliferative forstyrrelser hos pattedyr, inkludert mennesker. I en spesifikk utførelsesform finner forbindelsen ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske sammensetninger derav anvendelse som terapeutiske midler for forebygging og/eller behandling av kreft hos pattedyr, inkludert mennesker.

[0232] I en annen fremgangsmåte for behandlingsaspekter, gir denne offentliggjøringen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av en tilstand som involverer en immunrespons eller en autoimmun sykdom. Fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv tilstandsbehandling eller tilstandsforebyggende mengde av én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller en forbindelse ifølge oppfinnelsen beskrevet i dette dokumentet. I en spesifikk utførelsesform velges den autoimmune sykdommen fra KOLS, astma, systemisk lupus erytematose, type I diabetes mellitus og inflammatorisk tarmsykdom.

[0233] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen, forebyggingen eller profylaksen av en tilstand som involverer en autoimmun respons eller en autoimmun

sykdom. I en spesifikk utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av autoimmun sykdom valgt fra KOLS, astma, systemisk lupus erytematose, type I diabetes mellitus og inflammatorisk tarmsykdom.

5 **[0234]** I en fremgangsmåte for behandlingsaspekt tilveiebringer denne offentliggjøringen en fremgangsmåte for behandling, forebygging eller profylakse i et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning (f.eks. en tilstand som er forbundet med eller sykdommer som involverer den anabole stimuleringen av kondrocytter), f.eks. osteoartritt, psoriasisartritt, 10 juvenil revmatoid artritt, urinsyregikt, septisk eller infeksiøs artritt, reaktiv artritt, reflekssympatisk dystrofi, algodystrofi, Tietze-syndrom eller costal chondritis, fibromyalgi, osteokondritt, nevrogen eller nevropatisk artritt, artropati, endemiske former for artritt, som osteoarthritis deformans endemica, Mseleni-sykdom og Handigodu-sykdom; degenerasjon som skyldes fibromyalgi, systemisk lupus 15 erytematose, skleroderma og ankyloserende spondylitt, der fremgangsmåten omfatter å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller forbindelsene beskrevet i dette dokumentet.

[0235] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse 20 ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen, forebyggingen eller profylaksen av sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetningen (f.eks. en tilstand som er forbundet med eller sykdommer som involverer den anabole stimuleringen av kondrocytter), f.eks. osteoartritt, psoriasisartritt, juvenil revmatoid artritt, urinsyregikt, septisk eller infeksiøs artritt, reaktiv artritt, reflekssympatisk dystrofi, algodystrofi, 25 Tietze-syndrom eller costal chondritis, fibromyalgi, osteokondritt, nevrogen eller nevropatisk artritt, artropati, endemiske former for artritt som osteoarthritis deformans endemica, Mseleni-sykdom og Handigodu-sykdom; degenerasjon som følge av fibromyalgi, systemisk lupus erytematose, sklerodermi og ankyloserende spondylitt.

[0236] Den foreliggende offentliggjøringen tilveiebringer også en fremgangsmåte for 30 å behandle medfødte brusk misdannelser, inkludert arvelig kondrolyse, kondrodysplasier og pseudokondrodysplasier, særlig, men ikke begrenset til, mikroti, anoti, metafyseal kondrodysplasi og relaterte forstyrrelser, der fremgangsmåten omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet.

35 **[0237]** I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av medfødte brusk misdannelser, inkludert arvelig kondrolyse, kondrodysplasier og pseudokondrodysplasier, særlig, men ikke begrenset til, mikroti, anoti, metafyseal kondrodysplasi og relaterte forstyrrelser.

[0238] I et annet aspekt tilveiebringer denne offentliggjøringen en fremgangsmåte for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av en tilstand som involverer inflammasjon, der fremgangsmåten omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammen-

5 setningene beskrevet i dette dokumentet. I en annen fremgangsmåte av behandlingsaspekter, tilveiebringer denne oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av sykdommer og forstyrrelser som medieres av eller resulterer i inflammasjon, slik som f.eks. revmatoid artritt og osteoartritt, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske
10 tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og relaterte sykdommer som involverer brusk, som f.eks. de i leddene, der fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i
15 dette dokumentet. I en spesifikk utførelsesform velges tilstanden som involverer inflammasjon fra revmatoid artritt, osteoartritt, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma) og inflammatoriske tarmsykdommer. Fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv tilstandsbehandlende eller tilstandsforebyggende mengde av én eller flere av de farmasøytiske sammensetningene eller forbindelsene beskrevet i dette dokumentet.

20 **[0239]** I et annet aspekt tilveiebringer denne oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen, forebyggingen eller profylaksen av en tilstand som involverer inflammasjon. I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse i behandlingen, forebyggingen eller profylaksen av sykdommer og forstyrrelser som medieres av eller
25 resulterer i inflammasjon slik som revmatoid artritt og osteoartritt, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma, rhinitt), juvenil idiopatisk artritt, kolitt, inflammatoriske tarmsykdommer, endotoksindrevne sykdomstilstander (f.eks. komplikasjoner etter bypasskirurgi eller kroniske endotoksintilstander som bidrar til f.eks. kronisk hjertesvikt), og relaterte sykdommer som involverer brusk, som f.eks. de i leddene. I en
30 spesifikk utførelsesform velges tilstanden som involverer inflammasjon fra revmatoid artritt, osteoartritt, allergisk luftveissykdom (f.eks. astma) og inflammatoriske tarmsykdommer.

[0240] I en annen fremgangsmåte for behandlingsaspekter, tilveiebringer denne offentliggjøringen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for
35 eller rammet av en proliferativ sykdom, særlig kreft (f.eks. faste tumorer, slik som livmorleiomyosarkom eller prostatakreft), leukemi (f.eks. AML eller ALL), multipelt myelom og/eller psoriasis, der fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet. I en annen fremgangsmåte for

behandlingsaspekter tilveiebringer denne oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av kreft (f.eks. faste tumorer, slik som livmorleiomyosarkom eller prostatakreft) og/eller leukemier, der fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet.

[0241] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende offentliggjøringen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av en proliferativ sykdom, særlig kreft (f.eks. faste tumorer, slik som livmorleiomyosarkom eller prostatakreft), leukemi (f.eks. AML eller ALL), multipelt myelom og/eller psoriasis. I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av kreft (f.eks. faste tumorer, slik som livmorleiomyosarkom eller prostatakreft) og/eller leukemier.

[0242] I en annen fremgangsmåte av behandlingsaspekter, tilveiebringer denne offentliggjøringen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6, særlig Castlemans sykdom eller mesangial proliferativ glomerulonefritt, der fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet.

[0243] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av sykdommer forbundet med hypersekresjon av IL6, særlig Castlemans sykdom eller mesangial proliferativ glomerulonefritt.

[0244] I en annen fremgangsmåte av behandlingsaspekter, tilveiebringer denne offentliggjøringen fremgangsmåter for å behandle et pattedyr som er mottagelig for eller rammet av transplantatavstøtning, der fremgangsmåtene omfatter å administrere en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytiske sammensetningene beskrevet i dette dokumentet. I en spesifikk utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle organtransplantatavstøtning.

[0245] I et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved behandling, forebygging eller profylakse av transplantatavstøtning. I en spesifikk utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle organtransplantatavstøtning.

[0246] Som et annet aspekt av oppfinnelsen er det tilveiebrakt de foreliggende forbindelsene for anvendelse som et farmasøytisk middel, særlig ved behandling eller forebygging av de ovennevnte tilstandene og sykdommene. Også tilveiebrakt i dette dokumentet er anvendelsen av de foreliggende forbindelsene ved fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av én av de ovennevnte tilstandene og

sykdommene.

[0247] Et spesielt regime av den foreliggende fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ som lider av en sykdom som involverer inflammasjon, en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en tidsperiode som er tilstrekkelig til å redusere nivået av inflammasjon hos pasienten, og fortrinnsvis avslutte prosessene som er ansvarlige for inflammasjonen. En bestemt utførelsesform av fremgangsmåten omfatter å administrere en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til en pasient som lider av eller er mottagelig for å utvikle revmatoid artritt, i en tidsperiode som er tilstrekkelig til å redusere eller forebygge, henholdsvis, inflammasjon i leddene til pasienten, og fortrinnsvis å avslutte prosessene som er ansvarlige for inflammasjonen.

[0248] Et annet bestemt regime av den foreliggende fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ som lider av en sykdomstilstand karakterisert ved brusk- eller leddnedbrytning (f.eks. osteoartritt) en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i en tidsperiode som er tilstrekkelig til å redusere, og fortrinnsvis avslutte, de selvforsterkende prosessene som er ansvarlige for nedbrytingen. En bestemt utførelsesform av fremgangsmåten omfatter å administrere en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen til en pasient som lider av eller er mottagelig for å utvikle osteoartritt, for en tidsperiode som er tilstrekkelig til å redusere eller forebygge henholdsvis brusknedbryting i leddene til pasienten, og fortrinnsvis avslutte de selvforsterkende prosessene som er ansvarlige for nedbrytingen. I en bestemt utførelsesform utviser forbindelsene bruskanabole og/eller anti-katabolske egenskaper.

[0249] Injiserbare dosenivåer varierer fra omtrent 0,1 mg/kg/time til minst 10 mg/kg/time, alt etter fra omtrent 1 til omtrent 120 timer og særlig 24 til 96 timer. En forbelastningsbolus på fra omtrent 0,1 mg/kg til omtrent 10 mg/kg eller mer kan også administreres for å oppnå tilstrekkelig stabile tilstandsnivåer. Den maksimale totale dosen forventes ikke å overstige omtrent 2 g/dag for et menneske på 40 til 80 kg.

[0250] For forebygging og/eller behandling av langvarige forhold, f.eks. degenerative forhold, strekker regimet for behandling seg vanligvis over mange måneder eller år så oral dosering er foretrukket for pasientens komfort og toleranse. Med oral dosering er en til fem og særlig to til fire og vanligvis tre orale doser per dag representative regimer. Ved hjelp av disse doseringsmønstrene gir hver dose fra omtrent 0,01 til omtrent 20 mg/kg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, med bestemte doser som hver gir fra omtrent 0,1 til omtrent 10 mg/kg og særlig omtrent 1 til omtrent 5 mg/kg.

[0251] Transdermale doser velges generelt for å gi tilsvarende eller lavere blodnivåer enn det som oppnås ved hjelp av injeksjonsdoser.

[0252] Når de anvendes til å forebygge utbruddet av en inflammatorisk tilstand, vil forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen administreres til en pasient med risiko for å utvikle tilstanden, vanligvis om råd og under oppsyn av en lege, i doseringsnivåene

som er beskrevet ovenfor. Pasienter med risiko for å utvikle en bestemt tilstand inkluderer generelt de som har en familiehistorie av tilstanden eller de som har blitt identifisert av genetisk testing eller screening å være særlig mottakelig for å utvikle tilstanden.

5 **[0253]** Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres som det eneste aktive midlet eller de kan administreres i kombinasjon med andre midler, inkludert andre forbindelser som utviser den samme eller en lignende terapeutisk aktivitet, og som er bestemt til å være sikker og effektiv for slik kombinert administrering. I en spesifikk utførelsesform tillater ko-administrering av to (eller flere) midler vesentlig lavere doser
10 av hver som skal anvendes og reduserer dermed bivirkningene som ses.

[0254] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av en sykdom som involverer inflammasjon; særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til, immunregulatoriske midler, f.eks. azatioprin, kortikosteroider (f.eks. prednisolon eller
15 deksametason), syklofosfamid, syklosporin A, takrolimus, mykofenolatmofetil, muromonab-CD3 (OKT3, f.eks. Orthocolone®), ATG, aspirin, acetaminofen, ibuprofen, naproksen og piroksikam.

[0255] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av artritt (f.eks. revmatoid
20 artritt); spesielle midler inkluderer, men er ikke begrenset til, smertestillende, ikke-steroid antiinflammatoriske medikamenter (NSAID-er), steroider, syntetiske DMARDS (f.eks., men uten begrensning, metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, auranofin, natriumaurotiomalat, penicillamin, klorkin, hydroksyklorkin, azatioprin og syklosporin), og biologiske DMARDS (f.eks., men uten begrensning, Infliximab,
25 Etanercept, Adalimumab, Rituximab og Abatacept).

[0256] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av proliferative forstyrrelser; særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til: metotreksat, leukovorin, adriamycin, prenison, bleomycin, syklofosfamid, 5-fluoruracil, paklitaksel,
30 docetaksel, vinkristin, vinblastin, vinorelbin, doksorubicin, tamoksifen, toremifen, megestrolacetat, anastrozol, goserelin, anti-HER2-monoklonalt antistoff (f.eks. Herceptin™), capecitabin, raloksifenhydroklorid, EGFR-inhibitorer (f.eks. Iressa®, Tarceva™, Erbitux™), VEGF-inhibitorer (f.eks. Avastin™), proteasom-inhibitorer (f.eks. Velcade™), Glivec® eller hsp90-inhibitorer (f.eks. 17-AAG). I tillegg kan en
35 forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres i kombinasjon med andre behandlinger, inkludert, men ikke begrenset til, radioterapi eller kirurgi. I en spesifikk utførelsesform velges den proliferative forstyrrelsen fra kreft, myeloproliferativ sykdom eller leukemier.

[0257] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for å behandle og/eller forebygge autoimmune sykdommer, særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til: glukokortikoider, cytostatiske midler (f.eks. purinanaloger), alkyliserende midler, (f.eks. nitrogensenneper (syklofosfamid), nitrosourinstoffer, platinaforbindelser og andre), antimetabolitter (f.eks. metotreksat, azatioprin og merkaptopurin), cytotoksisk antibiotika (f.eks. daktinomycinantrasykliner, mitomycin C, bleomycin og mitramycin), antistoffer (f.eks. anti-CD20-, anti-CD25- eller anti-CD3 (OTK3) -monoklonale antistoffer, Atgam[®] og Thymoglobuline[®]), syklosporin, takrolimus, rapamycin (sirolimus), interferoner (f.eks. IFN- β), TNF-bindingsproteiner (f.eks. infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) eller adalimumab (Humira)), mykofenolat, Fingolimod, Myriocin.

[0258] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for å behandle og/eller forebygge transplantatavstøtning, særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til: kalsinurininhibitorer (f.eks. syklosporin eller takrolimus (FK506)), mTOR-inhibitorer (f.eks. sirolimus, everolimus), anti-proliferative midler (f.eks. azatioprin, mykofenolsyre), kortikosteroider (f.eks. prednisolon, hydrokortison), antistoffer (f.eks. monoklonale anti-IL-2R α -reseptorantistoffer, basiliksimab, daklizumab), polyklonale anti-T-celleantistoffer (f.eks. anti-tymocytglobulin (ATG), anti-lymfocytglobulin (ALG)).

[0259] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for å behandle og/eller forebygge astma og/eller rhinitt og/eller KOLS, spesielle midler inkluderer, men er ikke begrenset til: beta₂-adrenoseptoragonister (f.eks. salbutamol, levalbuterol, terbutalin og bitolterol.), epinefrin (inhalerte eller tabletter), antikolinerge midler (f.eks. ipratropiumbromid), glukokortikoider (orale eller inhalerte), langtidsvirkende β_2 -agonister (f.eks. salmeterol, formoterol, bambuterol og vedvarende frigjørende oral albuterol), kombinasjoner av inhalerte steroider og langtidsvirkende bronkodilatorer (f.eks. flutikason/salmeterol, budesonid/formoterol), leukotrienantagonister og synteseinhibitorer (f.eks. montelukast, zafirlukast og zileuton), inhibitorer av mediatorfrigjøring (f.eks. kromoglykat og ketotifen), biologiske regulatorer av IgE-respons (f.eks. omalizumab), antihistaminer (f.eks. ceterizin, cinnarizin, feksofenadin), vasokonstriktorer (f.eks. oksymetazolin, xylometazolin, nafazolin og tramazolin).

[0260] I tillegg kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres i kombinasjon med nødbehandlinger for astma og/eller KOLS, slike behandlinger inkluderer oksygen eller helioksaladministrering, forstøvet salbutamol eller terbutalin (eventuelt kombinert med et antikolinergikum (f.eks. ipratropium), systemiske steroider (orale eller intravenøse, f.eks. prednison, prednisolon, metylprednisolon, deksametason eller hydrokortison), intravenøs salbutamol, ikke-spesifikke beta-agonister, injiserte eller inhalerte (f.eks. epinefrin, isoetarin, isoproterenol, metaproterenol), antikolinergika (IV

eller forstøvet, f.eks. glykopyrrolat, atropin, ipratropium), metylxantiner (teofyllin, aminofyllin, bamifyllin), inhalasjonsanestetika som har en bronkodilaterende effekt (f.eks. isofluran, halotan, enfluran), ketamin, intravenøs magnesiumsulfat.

[0261] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av IBD, spesielle midler inkluderer, men er ikke begrenset til: glukokortikoider (f.eks. prednison, budesonid) syntetiske sykdomsmodifiserende, immunmodulerende midler (f.eks. metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, mesalazin, azatioprin, 6-merkaptopurin og syklosporin) og biologiske sykdomsmodifiserende, immunmodulatoriske midler (infliximab, adalimumab, rituximab, og abatacept).

[0262] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av SLE, særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til: Sykdomsmodifiserende antirevmatiske medikamenter (DMARD-er), som antimalariamidler (f.eks. Plaquenil, hydroksyklorkin), immunundertrykkende midler (f.eks. metotreksat og azatioprin), syklofosfamid og mykofenolsyre; immunundertrykkende medikamenter og smertestillende, som f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske medikamenter, opiater (f.eks. dekstropoksyfen og co-codamol), opioider (f.eks. hydrokodon, oksykodon, MS Contin eller metadon) og den fentanylduragesiske transdermale patchpipetten.

[0263] I en utførelsesform ko-administreres en forbindelse ifølge oppfinnelsen sammen med et annet terapeutisk middel for behandling og/eller forebygging av psoriasis, særlige midler inkluderer, men er ikke begrenset til: topiske behandlinger, slik som badeløsninger, kremer, medisinkremer og salver som inneholder steinkulltjære, ditranol (antralin), kortikosteroider som desoksimeson (Topicort), fluocinonid, vitamin D₃-analoger (f.eks. kalcipotriol), arganolje og retinoider (etretinat, acitretin, tazaroten), systemiske behandlinger, slik som metotreksat, syklosporin, retinoider, tioguanin, hydroksyurea, sulfasalazin, mykofenolatmofetil, azatioprin, takrolimus, fumarsyreestere eller biologiske medisiner, slik som Amevive, Enbrel, Humira, Remicade, Raptiva og ustekinumab (en IL-12- og IL-23-blokker). I tillegg kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres i kombinasjon med andre behandlinger, inkludert, men ikke begrenset til, fototerapi eller fotokjemoterapi (f.eks. psoralen og ultrafiolett A-fototerapi (PUVA)).

[0264] Med ko-administrering er det inkludert ethvert middel for å levere to eller flere terapeutiske midler til pasienten som del av det samme behandlingsregimet som vil være åpenbart for fagpersonen. Selv om de to eller flere midlene kan administreres samtidig, i en enkelt formulering, er ikke dette avgjørende. Midlene kan administreres i forskjellige formuleringer, og til forskjellige tidspunkter.

GENERELLE SYNTESPROSEDYRER

Generelt

[0265] Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer ved å anvende de følgende generelle fremgangsmåtene og prosedyrene. Det vil bli forstått at når typiske eller foretrukne prosessforhold (dvs. reaksjonstemperaturer, tider, molforhold av reaktanter, løsningsmidler, trykk osv.) er angitt, kan det også anvendes andre prosessforhold med mindre annet er angitt.

Optimale reaksjonsforhold kan variere med de spesielle reaktantene eller løsningsmidlene som anvendes, men slike forhold kan bestemmes av en med ferdigheter innen teknikken ved rutinemessige optimaliseringsprosedyrer.

[0266] I tillegg, som det vil være åpenbart for de med ferdigheter innen teknikken, kan konvensjonelle beskyttelsesgrupper være nødvendige for å forebygge visse funksjonelle grupper fra å gjennomgå uønskede reaksjoner. Valget av en egnet beskyttende gruppe for en spesiell funksjonell gruppe, så vel som egnede forhold for beskyttelse og avbeskyttelse, er godt kjent innen teknikken. F.eks. er tallrike beskyttende grupper og deres innføring og fjerning beskrevet i T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, andre utgave, Wiley, New York, 1991, og referanser angitt deri.

[0267] De følgende fremgangsmåtene presenteres med opplysninger om fremstillingen av representative bisyklheteroaryler som er oppført ovenfor i dette dokumentet. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles fra kjente eller kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer og reagenser av en med ferdigheter innen området organisk syntese.

[0268] Alle reagensene var av kommersiell kvalitet og ble anvendt som mottatt, uten annen rensing, med mindre annet er angitt. Kommersielt tilgjengelige vannfrie løsningsmidler ble anvendt for reaksjoner utført under inert atmosfære. Reagenskvalitetsløsningsmidler ble anvendt i alle andre tilfeller, med mindre annet er angitt. Kolonnekromatografi ble utført på silikagel 60 (35-70 μm). Tynnsjikt-kromatografi ble utført ved anvendelse av forhåndsbelagte silikagel-F-254-plater (tykkelse 0,25 mm). ^1H NMR-spektra ble tatt opp på et Bruker DPX 400 NMR-spektrometer (400 MHz). Kjemiske skift (δ) for ^1H NMR-spektra er rapportert i deler per million (ppm) i forhold til tetrametylsilan (δ 0,00) eller den aktuelle restløsningsmiddeltoppen, dvs. CHCl_3 (δ 7,27), som intern referanse. Multiplisiteter er angitt som singlett (s), dublett (d), triplett (t), kvartett (q), multiplett (m) og bred (br). Koblingskonstanter (J) er gitt i Hz. Elektrospray-MS-spektra ble oppnådd på et Micromass plattform-LC/MS-spektrometer. Kolonne anvendt for all LCMS-analyse: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)). Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm ID x 100 mm L

[0269] (Del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN:H₂O-gradienter. H₂O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH₃.

[0270] Liste over forkortelser anvendt i forsøksdelen:

DCM	Diklormetan
DiPEA	N,N-diisopropyletylamin
MeCN	Acetonitril
BOC	tert-butyloksy-karbonyl
MF	N,N-dimetylformamid
Kat.	Katalytisk mengde
TFA	Trifluoreddiksyre
TF	Tetrahydrofuran
NMR	Kjernemagnetisk resonans
DMSO	Dimetylsulfoksid
LC-MS	Væskeskromatografimassespektrometri
Ppm	deler per million
Pd/C	Palladium på trekull, 10 %
PMB	para-metoksy-benzyl
PYBOP	benzotriazol-1-yl-oksy-tris-pyrrolidinofosfoniumheksafluorborat
EtOAc	etylacetat
APCI	atmosfærisk trykk kjemisk ionisering
Rt	retensjonstid
s	singlet
br s	bred singlet
m	multipllett
min	minutt
ml	milliliter
μl	mikroliter
g	gram
mg	milligram
PdCl ₂ dppf	[1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II)
TEA	Trietylamin
MMP	Matriksmetalloproteinase
NHAC	Normale humane artikulære kondrocytter
shRNA	kort hårnål RNA
RNA	Ribonukleinsyre
Ad-Si RNA	Adenoviruskodet siRNA

PBST	Fosfatbufret saltløsning med Tween 3,2 mM Na ₂ HPO ₄ , 0,5 mM KH ₂ PO ₄ , 1,3 mM KCl, 135 mM NaCl, 0,05 % Tween 20, pH 7,4
APMA	4-aminofenylkvikksølv-(II)-acetat
DMEM	Dulbeccos modifiserte Eagles medium
FBS	Kalvefosterserum
hCAR	human cellulær adenovirusreseptor
3- MOI	multiplisitet av infeksjon av 3
dNTP	deoksyribonukleosidtrifosfat
QPCR	kvantitativ polymerasekjedereaksjon
cDNA	kopideoksyribonukleinsyre
GAPDH	Glyceraldehydfosfatdehydrogenase

Syntesefremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen

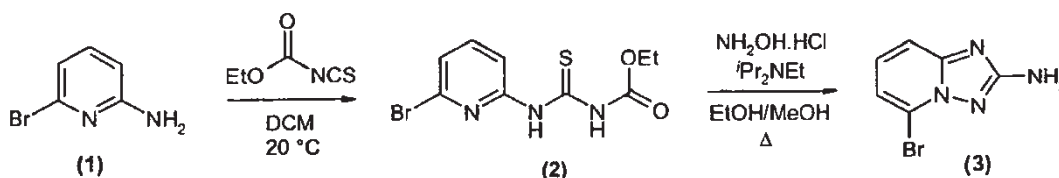
[0271] En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ifølge det følgende skjemaet.

5

Fremstilling av kjernemellomproduktet

[0272]

Skjema 1



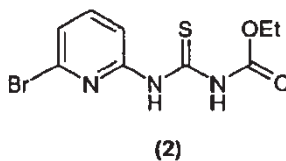
10

der Ar er Cyl-L1-(CR^{4b}R^{4c})_{n1}-R^{3b}; og Cyl, L1, nl, R^{2a}, R^{3b}, R^{4b} og R^{4c} er som beskrevet i dette dokumentet.

1.1.1 1-(6-brom-pyridin-2-yl)-3-karboetoksy-tiourea (2)

[0273]

15



[0274] Til en løsning av 2-amino-6-brompyridin (1) (253,8 g, 1,467 mol) i DCM

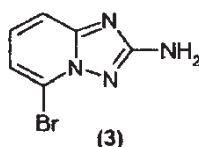
20

(2,5 l) avkjølt til 5 °C ble det tilsatt etoksykarbonylisotiocyanat (173,0 ml, 1,467 mol) dråpevis i løpet av 15 min. Reaksjonsblandingen ble så tillatt oppvarming til romtemp.

(20 °C) og omrørt i 16 t. Fordamping under vakuum ga et faststoff som ble samlet ved filtrering, fullstendig vasket med petrol (3 × 600 ml) og lufttørket for å gi **(2)**. Tioureaet ble anvendt som sådan i det neste trinnet uten annen rensing.

¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,03 (1H, br s, NH), 8,81 (1H, d, *J* 7,8 Hz, H-3), 8,15 (1H, br s, NH), 7,60 (1H, t, *J* 8,0 Hz, H-4), 7,32 (1H, dd, *J* 7,7 og 0,6 Hz, H-5), 4,31 (2H, q, *J* 7,1 Hz, CH₂), 1,35 (3H, t, *J* 7,1 Hz, CH₃).

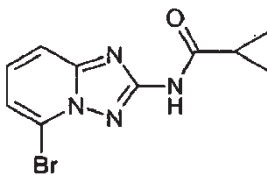
1.1.2 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-1-ylamin (**3**) [0275]



[0276] Til en suspensjon av hydroksylaminhydroklorid (101,8 g, 1,465 mol) i EtOH:MeOH (1:1, 900 ml) ble det tilsatt *N,N*-diisopropyletylamin (145,3 ml, 0,879 mol) og blandingen ble omrørt ved romtemp. (20 °C) i 1 t. 1-(6-brom-pyridin-2-yl)-3-karboetoksy-tiourea (**2**) (89,0 g, 0,293 mol) ble så tilsatt og blandingen sakte oppvarmet til reflux (merk: hver skrubber (eng.: scrubber) er nødvendig for å quenche utviklet H₂S). Etter 3 t ved reflux ble blandingen tillatt å avkjøle seg og filtrert for å samle det utfelte faststoffet. Annet produkt ble samlet ved fordamping under vakuum av filtratet, tilsetning av H₂O (250 ml) og filtrert. De kombinerte faststoffene ble vasket suksessivt med H₂O (250 ml), EtOH:MeOH (1:1, 250 ml) og Et₂O (250 ml), deretter tørket under vakuum for å gi triazolopyridinderivatet (**3**) som et faststoff. Forbindelsen ble anvendt som sådan i det neste trinnet uten annen rensing.

¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43-7,34 (2H, m, 2 x aromatisk-H), 7,24 (1H, dd, *J* 6,8 og 1,8 Hz, aromatisk-H), 6,30 (2H, br, NH₂); *m/z* 213/215 (1:1, M+H⁺, 100 %).

1.1.3 Prosedyre for monoacylering for å gi mellomprodukt syklopropankarboksylsyre (5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid [0277]

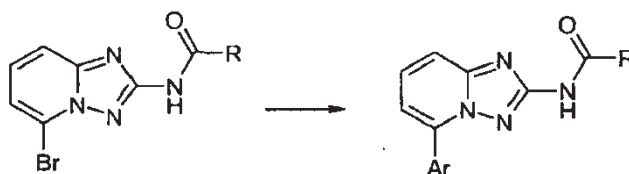


[0278] Til en løsning av 2-amino-triazolopyridinet (**3**) (7,10 g, 33,3 mmol) i tørr CH₃CN (150 ml) ved 5 °C ble det tilsatt Et₃N (11,6 ml, 83,3 mmol) etterfulgt av syklopropankarbonylchlorid (83,3 mmol). Reaksjonsblandingen ble så tillatt å varme

seg til omgivelsestemperatur og omrørt inntil alt utgangsmaterialet (**3**) var forbrukt. Om nødvendig ble ytterligere Et₃N (4,64 ml, 33,3 mmol) og syrekloridet (33,3 mmol) tilsatt for å sikre fullstendig reaksjon. Etter løsningsmiddelfordamping under vakuum ble den resulterende resten behandlet med 7 N metanolsk ammoniakkløsning (50 ml) og omrørt ved omgivelsestemp. i 1 t for å hydrolysere ethvert bis-acylert produkt. Produktisolering ble foretatt ved å fjerne flyktige stoffer under vakuum etterfulgt av triturering med Et₂O (50 ml). Faststoffene ble samlet ved filtrering, vasket med H₂O (2 × 50 ml), aceton (50 ml) og Et₂O (50 ml), deretter tørket under vakuum for å gi det krevde acylmellomproduktet (**4**).

Fremgangsmåte A

1.1.4 Fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen via Suzukikobling (5): [0279]



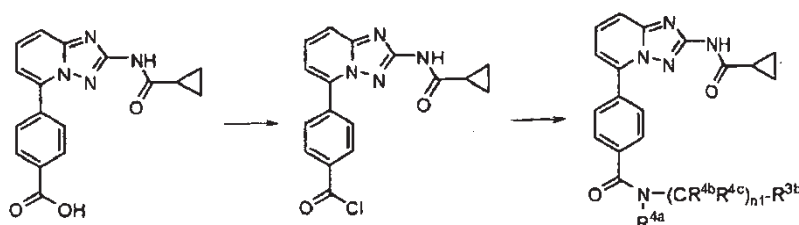
1.1.5

[0280] En egnet borholdig syre (2 ekv.) tilsettes til en løsning av brommellomprodukt i 1,4-dioksan/vann (5:1). K₂CO₃ (2 ekv.) og PdCl₂dppf (5 %) tilsettes til løsningen.

Den resulterende blandingen oppvarmes deretter i en mikrobølge ved 140 °C i 30 min (denne reaksjonen kan også utføres ved tradisjonell oppvarming i et oljebad ved 90 °C i 16 t under N₂). Vann tilsettes og løsningen ekstraheres med etylacetat. De organiske lagene tørkes over MgSO₄ og fordampes under vakuum. Sluttforbindelsen oppnås etter rensing ved flashkromatografi.

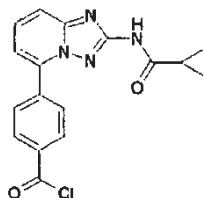
Fremgangsmåte B

[0281]



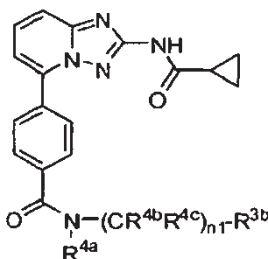
der R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{3b} og n1 er som beskrevet i dette dokumentet.

B1.4 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoylchlorid
[0282]



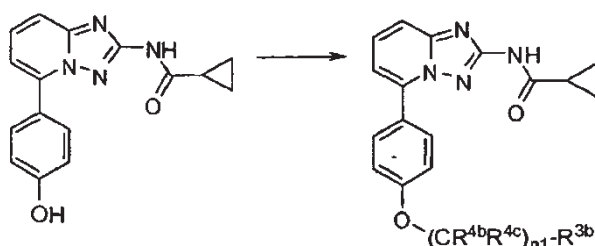
[0283] 2 dråper DMF ble tilsatt til en løsning av 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoesyre (1 ekv.) oppnådd av fremgangsmåte A i DCM under N₂-atmosfære. Deretter ble oksalyklorid (2 ekv.) tilsatt dråpevis til denne resulterende løsningen (gassfrigjøring). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter fullføringen av reaksjonen ved LCMS ble løsningsmidlet fjernet. Det urene syrekloridet ble anvendt uten annen rensing i neste trinn.

B2. Amiddannelse (generell fremgangsmåte)
[0284]



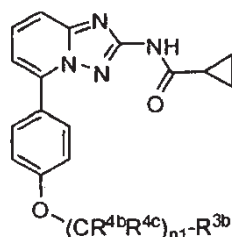
[0285] Et egnet amin (1,1 ekv.; R^{2b}, R^{2c} og m1 er som beskrevet i dette dokumentet) og Et₃N (5 ekv.) løses opp i DCM under N₂-atmosfære og avkjøles ved 0 °C. Syrekloridet (B1, 1 ekv.) oppløst i DCM tilsettes dråpevis til denne løsningen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Forbindelsen ekstraheres med EtOAc og vann, ble vasket med saltløsning og tørket over MgSO₄. De organiske lagene filtreres og fordampes. Sluttforbindelsen isoleres ved preparativ HPLC. Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 µm ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN/H₂O-gradienten. H₂O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH₃.

Fremgangsmåte C [0286]



der R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{3b} og $n1$ er som beskrevet i dette dokumentet.

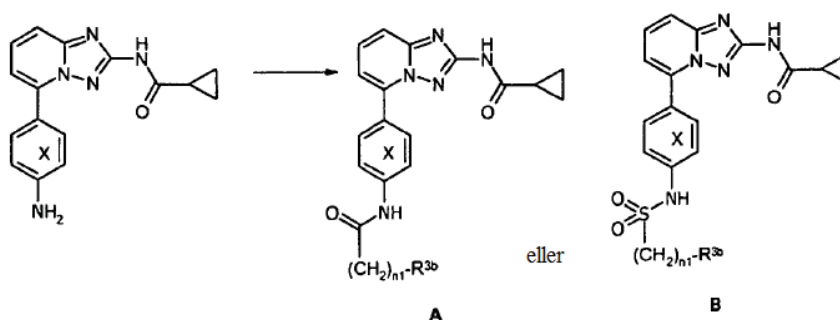
Alkyleringsreaksjon (generell fremgangsmåte) [0287]



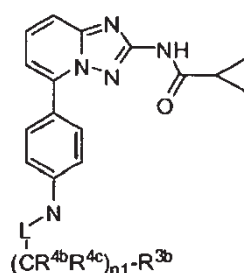
[0288] Syklopropankarboksylsyre [5-(4-hydroksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1, 1*ekv.) oppnådd ved fremgangsmåte A og K_2CO_3 (5 ekv.) (eller $AgCO_3$) løses opp i DMF under N_2 og det egnede alkyleringsmidlet (1,1 ekv.) tilsettes dråpevis. Den resulterende suspensjonen oppvarmes ved $50\text{ }^\circ\text{C}$ i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Forbindelsen ekstraheres med EtOAc og vann, ble vasket med saltløsning og tørket over $MgSO_4$. De organiske lagene filtreres og fordampes. Sluttforbindelsen isoleres ved preparativ HPLC. Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 $5\text{ }\mu\text{m}$ ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN/ H_2O -gradienter. H_2O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH_3 .

Fremgangsmåte D

[0289]

**Koblingsreaksjon (generell fremgangsmåte)**

[0290]

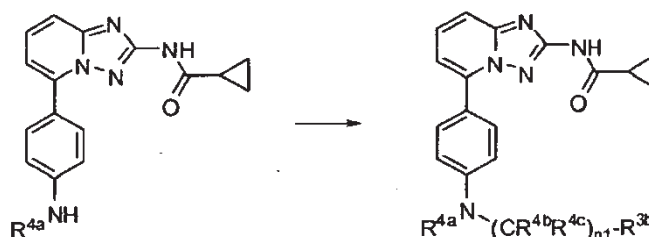


der R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{3b} og $n1$ er som beskrevet i dette dokumentet og L er $-C(=O)-$ eller $-SO_2-$.

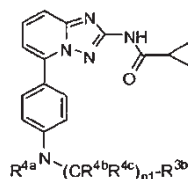
[0291] Anilinderivatet (1 ekv.) oppnådd ved fremgangsmåte A og Et_3N (5 ekv.) løses opp i DCM under N_2 og avkjøles ved $0^\circ C$. Det egnede syrekloridet (for A) eller sulfonylklorid (for B) (1,5 ekv.) løses opp i DCM tilsettes dråpevis til denne løsningen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Forbindelsen ekstraheres med $EtOAc$ og vann, vasket med saltløsning og tørket over $MgSO_4$. De organiske lagene filtreres og fordampes. Sluttforbindelsen isoleres ved preparativ HPLC. Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep G18 $5\ \mu m$ ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender $MeCN/H_2O$ -gradienter. H_2O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH_3 .

Fremgangsmåte E

[0292]

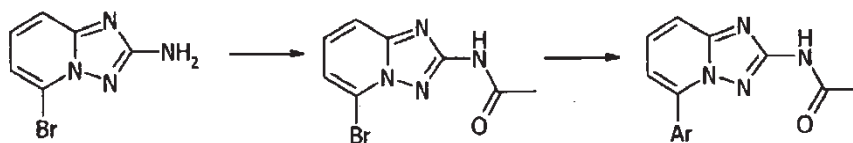


der R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{3b} og $n1$ er som beskrevet i dette dokumentet.

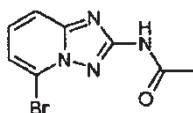
Reduktiv aminering (generell fremgangsmåte)**[0293]**

[0294] Det egnede aldehydet (2 ekv.), anilinderivatet (1 ekv.) oppnådd ved fremgangsmåte A og $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ ble blandet og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble fortynnet i etanol og $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (1 ekv.) ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble fortynnet i vann og filtrert. Filtratet ble vasket med etanol. De kombinerte løsningsmiddelfasene ble fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC.

[0295] Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -gradienter. H_2O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH_3 .

Fremgangsmåte F**[0296]**

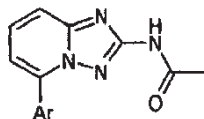
der Ar er $\text{Cyl-L1}-(\text{CR}^{4b}\text{R}^{4c})_{n1}-\text{R}^{3b}$; og Cyl, L1, $n1$, R^{3b} , R^{4b} og R^{4c} er som beskrevet i dette dokumentet.

N*-(5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetamid*[0297]**

[0298] Til en løsning av 5-brom-2-amino-triazolopyridinet (1 ekv.) i tørr CH_3CN ved 5 °C ble Et_3N (2,5 ekv.) tilsatt etterfulgt av acetylchlorid (2,5 ekv.).

Reaksjonsblandingen ble deretter tillatt å oppvarmes til omgivelsestemperatur og ble omrørt inntil alt utgangsmaterialet var forbrukt. Om nødvendig ble ytterligere Et_3N (1 ekv.) og syreklorid tilsatt for å sikre fullstendig reaksjon. Etter løsningsmiddelfordamping under vakuum ble den resulterende resten behandlet med 7 N metanolsk ammoniakkløsning (50 ml) og omrørt ved omgivelsestemp. (i 16 t) for å hydrolysere ethvert bis-acylert produkt. Produktisolering ble foretatt ved å fjerne

flyktige stoffer under vakuum etterfulgt av tilsetning av vann og ekstrahering med etylacetat. Den organiske fasen ble deretter tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum.

Suzukireaksjon (generell fremgangsmåte)**[0299]**

5

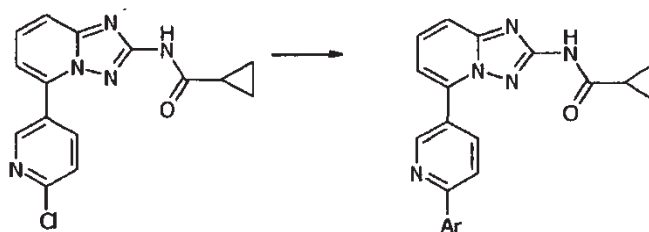
[0300] Den borholdige syren (2 ekv.) ble tilsatt til en løsning av N-(5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-acetamid i 1,4-dioksan:vann (5:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og $Pd(dppf)Cl_2$ (5 %) (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til løsningen.

10 Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i en mikrobølgeovn (CEM discover) i et forseglet rør ved 140 °C i 30 min. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over $MgSO_4$ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)).

15

[0301] Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN/ H_2O -gradienter. H_2O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH_3 .

20

Fremgangsmåte G**[0302]****Suzuki-reaksjon (generell fremgangsmåte)**

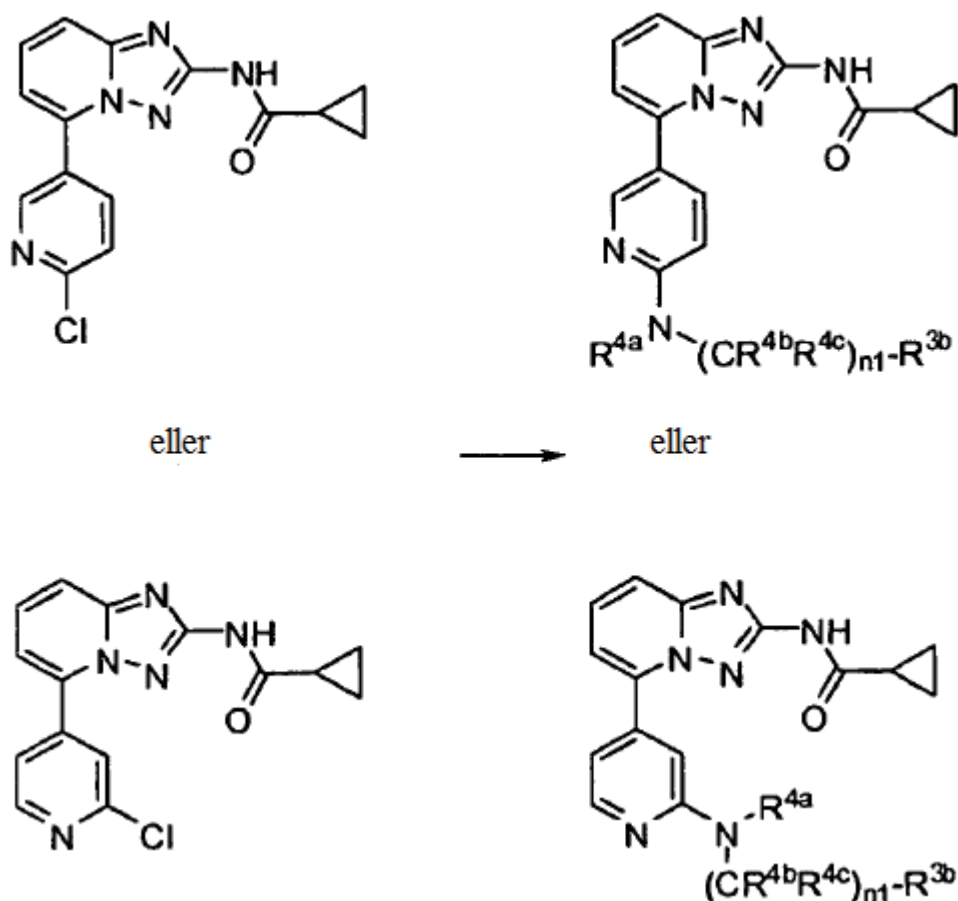
25

[0303] Den egnede borholdige syren (2 ekv.) tilsettes til en løsning av syklopropankarboksylsyre [5-(6-klor-pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid oppnådd ved fremgangsmåte A (1 ekv.) i 1,4-dioksan:vann (5:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og $Pd(dppf)Cl_2$ (5 %) (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i en mikrobølgeovn (CEM discover) i et forseglet rør ved 140 °C i 30 min. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over $MgSO_4$ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)).

30

[0304] Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μ m ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN/H₂O-gradienter. H₂O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH₃.

5 **Fremgangsmåte H**
[0305]



der R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{3b} og n1 er som beskrevet i dette dokumentet.

10

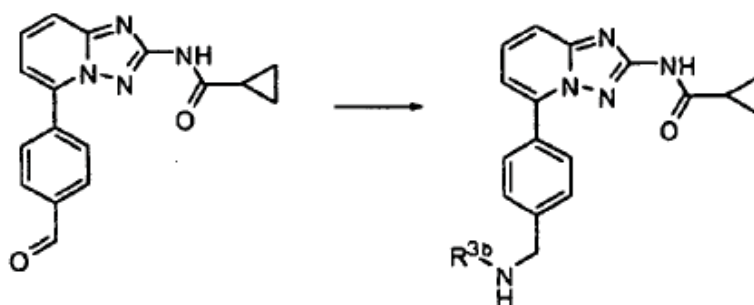
Aromatisk nukleofil substitusjon (generell fremgangsmåte)

[0306] Klorpyridinderivatet oppnådd ved fremgangsmåte A (1 ekv.), et egnet amin (1,5 ekv.) ble blandet i *tert*-butanol i et forseglet rør. Reaksjonen ble oppvarmet ved 90 °C i 24 timer. Når alt SM forsvant ved LCMS ble vann tilsatt til reaksjonsblanding, og de organiske stoffene ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)

[0307] Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μ m ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender MeCN/H₂O-gradienter. H₂O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH₃.

20

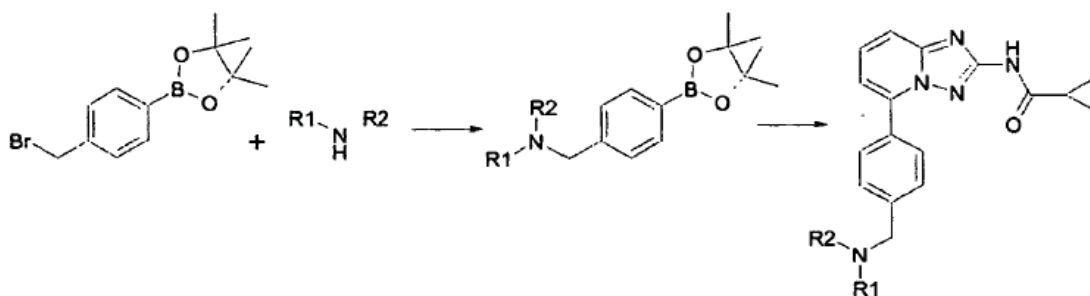
Fremgangsmåte I [0308]



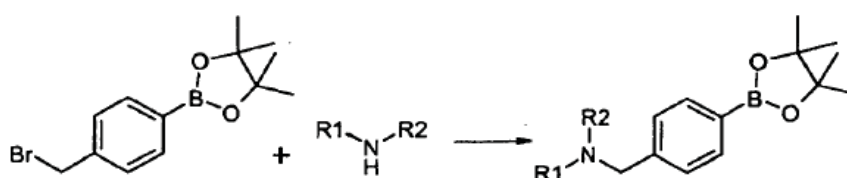
Reduktiv alkylering (generell fremgangsmåte)

[0309] Et egnet amin (2 ekv.) og aldehyd (f.eks. syklopropankarboksylsyre [5-(4-formyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid) fremstilt ved fremgangsmåte A (1 ekv.) og $\text{Ti}(\text{OPr})_4$ ble blandet og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble fortynnet i etanol og $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (1 ekv.) ble tilsatt. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble fortynnet i vann og filtrert. Faststoffet ble vasket med etanol. De kombinerte løsningsmiddelfasene ble fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC.

Fremgangsmåte J [0310]



Alkyleringsreaksjon

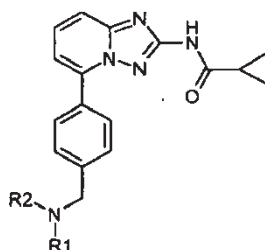


[0311] 2-(4-brommetyl-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan (1 ekv.) og Et_3N (2 ekv.) (eller AgCO_3) ble løst opp i $\text{DCM}:\text{MeOH}$ (4:1 v:v) under N_2 og et amin (2 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Løsningsmidlet ble fordampet.

Forbindelsen ble ekstrahert med EtOAc og vann, vasket med saltløsning og tørket over MgSO_4 . De organiske lagene ble filtrert og fordampet. Sluttforbindelsen ble isolert ved flashkromatografi.

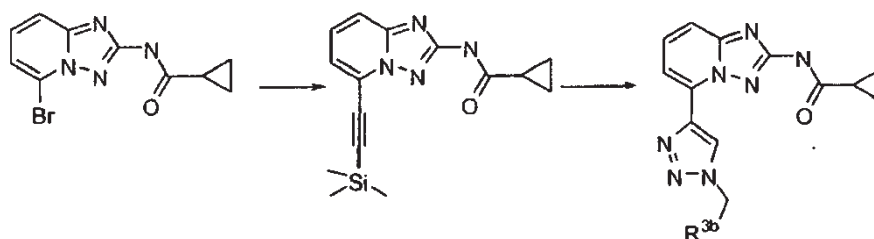
5

Suzukikobling



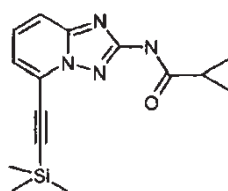
Tittelforbindelsen ble deretter syntetisert ved anvendelse av fremgangsmåte A.

10 Fremgangsmåte K [0312]



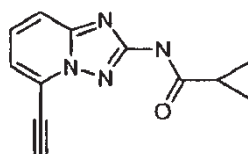
15 *K.1 Syklopropankarboksylsyre (5-trimetylsilanyletynyl-[1,2,4]triazolo[1,2,4]pyridin-2-yl)-amid*

[0313]



20 **[0314]** Til en avgasset løsning av syklopropankarboksylsyre (5-brom-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (0,36 mmol) i THF (3,5 ml) ble CuI
(0,036 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,036 mmol), $(i\text{Pr})_2\text{NH}$ (0,137 ml) og
trimetylsilylacetylen (0,43 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble varmet opp ved reflux over
natten (70 °C), og deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Det urene stoffet
25 ble løst opp med etylacetat og vasket med vann. Det organiske laget ble tørket over
 MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen
(95 mg, 89 % utbytte). Det ble ikke utført noen annen rensing.

K.2 Syklopropankarboksylsyre (5-etynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid [0315]

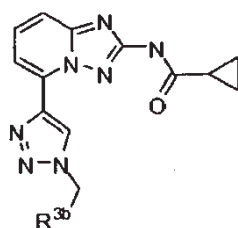


5

[0316] TBAF (0,4 mmol) 1M løsning i THF ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre (5-trimetylsilanyletynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (0,32 mmol) i acetonitril (4 ml) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur inntil alt utgangsmaterialet forsvant ved LCMS. Løsningsmidlet til reaksjonen ble fjernet under vakuum, og blandingen ble på ny løst opp i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann. Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum for å gi det rene produktet (70 mg, 97 % utbytte). Det ble ikke utført noen annen rensing på produktet.

10

15 K.3 Syklotilsetning (generell fremgangsmåte) [0317]

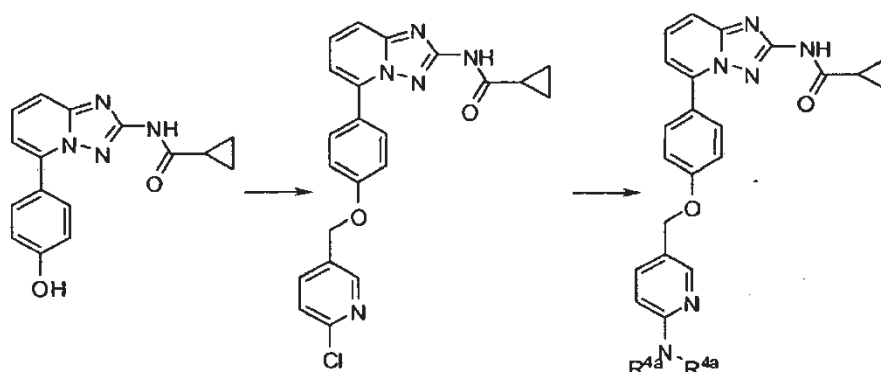


20

[0318] Det tilsvarende azidderivatet (0,44 mmol) ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre (5-etynyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (0,44 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,022 mmol) og natriumaskorbat (0,044 mmol) i $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1:1) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50 °C inntil fullføring av reaksjonen (overvåket ved LCMS). Den urene blandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over MgSO_4 , filtrert og løsningsmidlet fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble rensset ved preparativ HPLC for å gi den forventede forbindelsen.

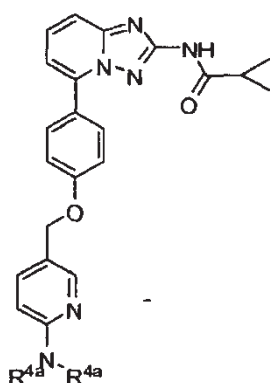
25

Fremgangsmåte L [0319]



5

L-nukleofil aromatisk substitusjon (generelle fremgangsmåter) [0320]



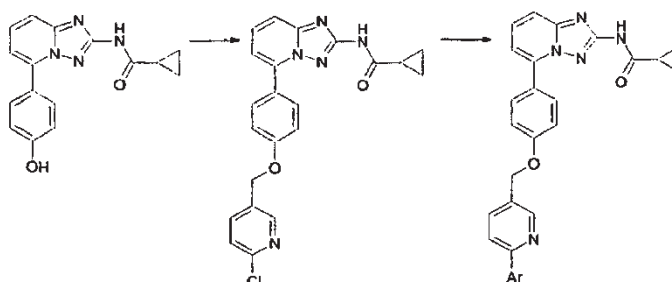
10

[0321] Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-klor-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid fremstilt ved fremgangsmåte C (1 ekv.), et egnet amin, (1,5 ekv.) ble blandet i *DMSO* i et forseglet rør. Reaksjonen ble oppvarmet ved 100 °C i 24 timer. Når alt SM forsvant ved LCMS ble vann tilsatt til reaksjonsblanding, og de organiske stoffene ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)

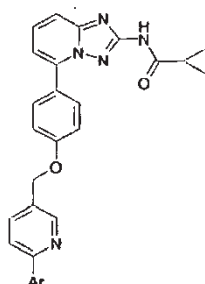
[0322] Preparativ HPLC: Waters XBridge Prep C18 5 μm ODB 19 mm ID x 100 mm L (del nr. 186002978). Alle fremgangsmåtene anvender $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ -gradienter. H_2O inneholder enten 0,1 % TFA eller 0,1 % NH_3 .

20

Fremgangsmåte M [0323]



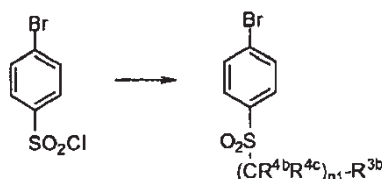
M.1 Suzukireaksjon (generell fremgangsmåte) [0324]



[0325] Den borholdige syren (2 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropan-karboksytsyre {5-[4-(6-klor-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid (fremstilt ved fremgangsmåte B) i 1,4-dioksan:vann (5:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og $PdCl_2dppf$ (5 %) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i en mikrobølge ved 140 °C i 30 min (denne reaksjonen kan også utføres ved tradisjonell oppvarming i et oljebad ved 90 °C i 16 t under N_2). Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over $MgSO_4$ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC.

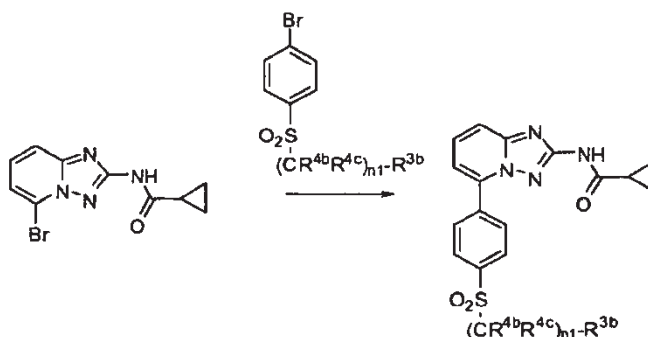
Fremgangsmåte O

Generell prosedyre for fremstillingen av sulfoner [0326]



der R^{4b} , R^{4c} og R^{3b} er som beskrevet i dette dokumentet.

[0327] En løsning av 4-brombenzensulfonylchlorid 1 (1,0 g, 3,96 mmol, 1,0 ekv.), natriumsulfitt (0,6 g, 4,35 mmol, 1,1 ekv.) og natriumhydrogenkarbonat (1,7 g, 79,8 mmol, 5,0 ekv.) i vann (10 ml) ble oppvarmet til 100 °C i 4 timer. Reaksjonsblandingens ble klar og det egnede haloidet (4,76 mmol, 1,2 ekv.) ble tilsatt ved 100 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Deretter ble det tilsatt mer vann (50 ml) og det resulterende vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende urene produktet ble rensset ved kromatografi over silikagel for å gi det forventede sulfonet.



der R^{4b} , R^{4c} og R^{3b} og $n1$ er som beskrevet i dette dokumentet.

[0328] I et mikrobølgekar ble en løsning av sulfonet oppnådd ifølge prosedyren beskrevet ovenfor (0,84 mmol, 1,5 ekv.), di(pinakolato)diboran (283,0 mg, 1,11 mmol, 2,0 ekv.), kaliumacetat (109,0 mg, 1,11 mmol, 2,0 ekv.) i dioksan (2,0 ml) spylt med argon (3 ganger). [1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (20,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 ekv.) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble spylt med argon (3 ganger) igjen og oppvarmet til 90 °C i 20 timer inntil reaksjonen ble fullført på TLC.

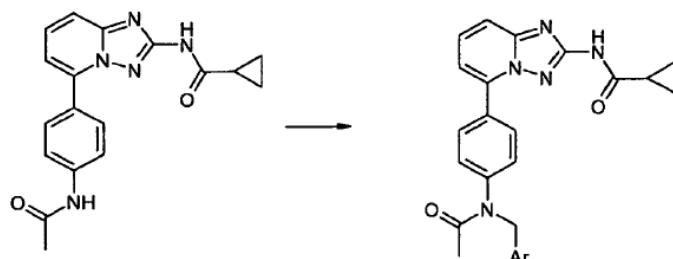
[0329] Deretter ble syklopropankarboksylsyre (5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (200,0 mg, 0,56 mmol, 1,0 ekv.), natriumhydrogenkarbonat (233,0 mg, 2,78 mmol, 5,0 ekv.), [1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (20,0 mg, 0,03 mmol, 0,05 ekv.) og dioksan:vann 2:1 (1,5 ml) tilsatt til blandingen.

Reaksjonsblandingen ble deretter underkastet mikrobølgebestrålinger (P: 150 W, T = 120 °C, t=15 min.) flere ganger (1-5 ganger) inntil fullstendig forbruk av utgangsmaterialet 133. Natriumsulfat ble tilsatt til reaksjonsblandingen (2,0 g) før den ble fortynnet med det sistnevnte diklormetanet (3,0 ml). Rensing ved kromatografi på silikagel.

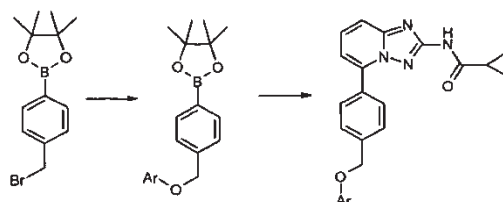
[0330] (diklormetan:metanol, 99:1 → 90:10) etterfulgt av triturerings av den samlede forbindelsen i metanol ga det forventede produktet med en tilfredsstillende HPLC-renhet.

Fremgangsmåte P**[0331]**

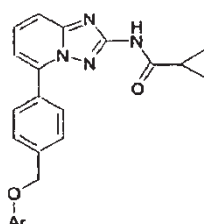
Alkyleringsreaksjon



[0332] Det egnede alkyleringsmidlet (1,5 ekv.) ble tilsatt til en løsning av acetamidderivatet (1 ekv.) oppnådd ved fremgangsmåte A og NaH (2 ekv.) i DMF ved 0 °C. Blandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Løsningen ble deretter fortynnet i vann ved 0 °C og løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske fasene ble tørket over MgSO₄, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Sluttforbindelsen ble isolert ved preparativ HPLC.

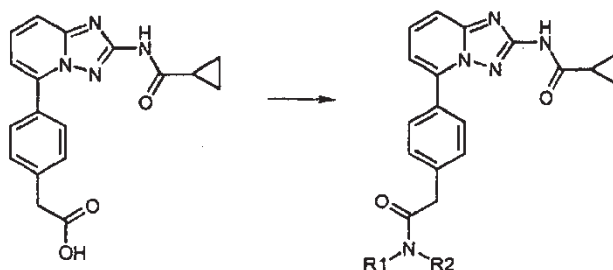
Fremgangsmåte Q**[0333]**

[0334] 2-(4-brommetyl-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan (1 ekv.) og K₂CO₃ (2 ekv.) (eller AgCO₃) ble løst opp i DMF under N₂ og den egnede fenolen (2 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende suspensjonen ble oppvarmet ved 50 °C i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Forbindelsen ble ekstrahert med EtOAc og vann, vasket med saltløsning og tørket over MgSO₄. De organiske lagene ble filtrert og fordampet for å gi den ønskede forbindelsen uten annen rensing.



Tittelforbindelsen ble oppnådd ved fremgangsmåte A ved anvendelse av mellomproduktboronatesteren beskrevet ovenfor.

Fremgangsmåte U [0335]



[0336] EDCI (1,5 ekv.), HOBt (1,5 ekv.) og Et₃N (2 ekv.) ble tilsatt til en løsning av {4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-fenyl}-
 10 eddiksyre i DCM ved romtemperatur. Den resulterende blandingen ble omrørt i 2 t ved romtemperatur. Et egnet amin ble tilsatt til løsningen og reaksjonen ble omrørt i 16 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblanding, og det sistnevnte ble ekstrahert med EtOAc. De organiske fasene ble tørket over MgSO₄, filtrert og fordampet under vakuum. Rensing ved flashkromatografi ga det forventede produktet.

Syntese av representative forbindelser ifølge oppfinnelsen og referanseforbindelser

Forbindelse 1

[0337] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av
 20 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-fenyl]-piperazin.

Forbindelse 2

[0338] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av
 3-(4-morfolinometyl)-fenylborholdig syrepinakolesterhydroklorid.

Referanseforbindelse 3

[0339] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av
 2-(piperidin-1-yl)pyridin-5-borholdig syrepinakolester.

Referanseforbindelse 4

[0340] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av
 2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-borholdig syrepinakolester.

Referanseforbindelse 5

[0341] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-borholdig syrepinakolester.

Referanseforbindelse 6

[0342] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 2-(4-morfolino)pyridin-5-borholdig syrepinakolester.

5

Forbindelse 7

[0343] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av bifenyl-4-borholdig syre.

10 **Referanseforbindelse 8**

[0344] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 2-(4-morfolino)pyrimidin-5-borholdig syrepinakolester.

Referanseforbindelse 9

15 [0345] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-borholdig syrepinakolester.

Forbindelse 10

[0346] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 20 4-benzoylfenylborholdig syre.

Forbindelse 11

[0347] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av [4-(syklopropylaminokarbonyl)fenyl]borholdig syre.

25

Forbindelse 12

[0348] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-benzyloksyfenylborholdig syre.

30 **Forbindelse 13**

[0349] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-(N-syklopropylsulfonamid)fenylborholdig syrepinakolester.

Forbindelse 14

35 [0350] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 3-benzyloksyfenylborholdig syre.

Forbindelse 15

[0351] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-benzyloksy-3-fluorfenylborholdig syre.

Forbindelse 16

5 [0352] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 2-benzyloksyfenylborholdig syre.

Forbindelse 17

10 [0353] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av piperidin-1-yl-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-fenyl]-metanon.

Forbindelse 18

[0354] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-benzyl]-morfolin.

Forbindelse 19

15 [0355] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av pyrrolidin-1-yl-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-fenyl]-metanon.

Forbindelse 20

20 [0356] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-(2-tienyl)fenylborholdig syre.

Forbindelse 21

25 [0357] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av benzoylklorid.

Forbindelse 22

30 [0358] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 4-trifluormetyl-benzoylklorid.

Forbindelse 23

[0359] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av fenyl-acetylklorid.

Forbindelse 24

35 [0360] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av morfolin.

Forbindelse 25

[0361] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-amino-pyridin.

Forbindelse 26

5 [0362] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av amino-sykloheksan.

Forbindelse 27

10 [0363] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-tert-butyl-piperidin.

Forbindelse 28

[0364] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av [1,4]diazepan.

Forbindelse 29

15 [0365] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-fluor-benzylamin.

Forbindelse 30

20 [0366] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N-metylanilin.

Forbindelse 31

25 [0367] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (4-metoksy-benzyl)-metyl-amin.

Forbindelse 32

30 [0368] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1-metyl-piperidin-4-ylamin.

Forbindelse 33

[0369] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 4-fluor-sulfonylklorid.

Forbindelse 34

35 [0370] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-fluorbenzoylklorid.

Forbindelse 35

[0371] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av pyrazin-2-karbonylchlorid.

Forbindelse 36

5 [0372] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-brommetyl-pyridinhydrobromid.

Forbindelse 37

10 [0373] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 2-brommetyl-pyridinhydrobromid.

Forbindelse 38

[0374] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(trifluormetoksy)benzylbromid.

Forbindelse 39

15 [0375] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av (brommetyl)syklobutan.

Forbindelse 40

20 [0376] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av jodsyklopentan.

Forbindelse 41

25 [0377] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av (brommetyl)sykloheksan.

Forbindelse 42

30 [0378] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av C-pyridin-3-yl-metylamin.

Forbindelse 43

[0379] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av anilin.

Referanseforbindelse 44

35 [0380] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av benzoylchlorid.

Forbindelse 45

[0381] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av sykloheksankarbonylklorid.

Forbindelse 46

5 [0382] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-fenoksyfenylborholdig syre.

Referanseforbindelse 47

10 [0383] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte G ved anvendelse av fenylborholdig syre.

Forbindelse 48

[0384] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(klormetyl)-1-metyl-1H-pyrazol.

Forbindelse 49

15 [0385] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 4-(klormetyl)-3,5-dimetylisoksazol.

Forbindelse 50

20 [0386] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 5-(klormetyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol.

Forbindelse 51

25 [0387] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 4-(2-brometyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol.

Forbindelse 52

30 [0388] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(brommetyl)-5-metylisoksazol.

Forbindelse 53

[0389] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 3-metoksy-benzoylklorid.

Forbindelse 54

35 [0390] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-fluor-fenylsulfonylklorid.

Forbindelse 55

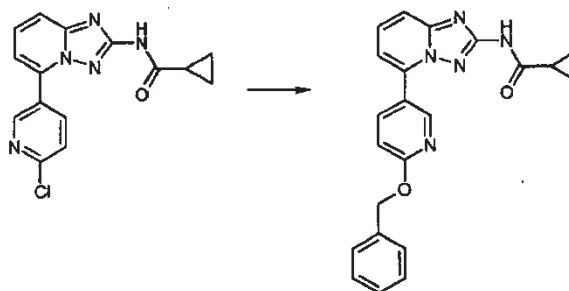
[0391] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av pyridin-2-karboksylysyre (syreklorid dannet ved omsetning av oksalyklorid).

Forbindelse 56

[0392] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av benzylamin.

Referanseforbindelse 57: Syklopropankarboksylysyre [5-(6-benzyloksi-pyridin-3-yl)-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid

[0393]



[0394] Ved 0 °C og under N₂-atmosfære ble benzylalkohol (2 ekv.) i en løsning av THF behandlet med NaH 60 % i mineralolje (4 ekv.) i 30 min. Deretter ble syklopropankarboksylysyre [5-(6-klor-pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid fremstilt ved fremgangsmåte A tilsatt til løsningen, og blandingen ble omrørt ved 70 °C i 3 timer. Reaksjonen ble fullført. Reaksjonsblandingen ble quenched med vann, og forbindelsen ble ekstrahert med EtOAc. Forbindelsen ble vasket med saltløsning, tørket på MgSO₄, filtrert og konsentrert. Forbindelsen ble rensert på Prep HPLC.

Forbindelse 58

[0395] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolin.

Forbindelse 59

[0396] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av syklopropansulfonylklorid.

Forbindelse 60

[0397] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-fenoksy-etylamin.

Forbindelse 61

[0398] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av pyrazin.

Forbindelse 62

5 [0399] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(klormetyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol.

Forbindelse 63

10 [0400] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 4-(klormetyl)-2,5-dimetyl-1,3-oksazol.

Forbindelse 64

15 [0401] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av pyridin-3-sulfonylchlorid.

Forbindelse 65

[0402] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonylchlorid.

20 Forbindelse 66

[0403] 3-pyridinborholdig syre (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropan-karboksytsyre-[5-(4-brom-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid, fremstilt ved fremgangsmåte A i 1,4-dioksan:vann (5:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og $Pd(dppf)Cl_2$ (0,03 ekv.) (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende
25 blandingen ble deretter oppvarmet i et forseglet rør ved 90 °C i 16 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over $MgSO_4$ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350).

30

Forbindelse 67

[0404] 1H-pyrazol-4-borholdig syre (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropan-karboksytsyre-[5-(4-brom-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid, fremstilt ved fremgangsmåte A i 1,4-dioksan:vann (5:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og $Pd(dppf)Cl_2$ (0,03 ekv.)
35 (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et forseglet rør ved 90 °C i 16 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over $MgSO_4$ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved

preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)).

5 **Referanseforbindelse 68**

[0405] 3-pyridinborholdig syre (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropan-karboksytsyre -[5-(6-klor-pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid, fremstilt ved fremgangsmåte A i 1,4-dioksan:vann (5:1). K₂CO₃ (2 ekv.) og Pd(dppf)Cl₂ (0,03 ekv.) (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til
10 løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et forseglet rør ved 90 °C i 16 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over MgSO₄ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350)).

15

Forbindelse 69

[0406] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-metyl-5-propyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyre som først ble omsatt i nærvær av oksalyklorid for å oppnå syrekloridet.

20

Forbindelse 70

[0407] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av syklobutankarbonylklorid.

25 **Forbindelse 71**

[0408] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N-metylpyrazin.

Forbindelse 72

30 [0409] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av benzaldehyd.

Forbindelse 73

[0410] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av
35 4-etoksymetyl-piperidin.

Forbindelse 74

[0411] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av fenyl-piperidin-4-yl-metanon.

Forbindelse 75

[0412] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1-benzyl-[1,4]diazepan.

5 Forbindelse 76

[0413] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-fenyl-etansulfonylchlorid.

Forbindelse 77

10 [0414] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av fenyl-metansulfonylchlorid.

Forbindelse 78

15 [0415] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(klormetyl)-6-(trifluormetyl)pyridin.

Forbindelse 79

[0416] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av fenylsulfonylchlorid.

20

Forbindelse 80

[0417] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-pyrrolidin-1-yl-etylamin.

25 Forbindelse 81

[0418] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-morfolin-4-yl-propylamin.

Referanseforbindelse 82

30 [0419] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 4-fenetyl-piperidin.

Referanseforbindelse 83

35 [0420] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 4-(4-klor-fenyl)-piperidin.

Referanseforbindelse 84

[0421] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 3-fenylpiperidin.

Forbindelse 85

[0422] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 4-propyl-benzensulfonylchlorid.

5 **Forbindelse 86**

[0423] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-(4-klor-fenyl)-piperidin.

Forbindelse 87

10 [0424] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av fenetylamin.

Forbindelse 88

15 [0425] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-(3-fluor-fenyl)-etansulfonylchlorid.

Forbindelse 89

[0426] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin.

20

Forbindelse 90

[0427] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av butyl-(3-morfolin-4-yl-propyl)-amin.

25 **Forbindelse 91**

[0428] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 4-(klormetyl)-2-[4-(trifluormetyl)fenyl]-tiazol.

Forbindelse 92

30 [0429] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 4-acetamidobenzylchlorid.

Referanseforbindelse 93

35 [0430] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-etylamin.

Forbindelse 94

[0431] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-(2-piperidin-4-yl-etyl)-morfolin.

Referanseforbindelse 95

[0432] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 4-(2-piperidin-4-yl-etyl)-morfolin.

5 Forbindelse 96

[0433] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av metyl-fenetyl-amin.

Forbindelse 97

10 [0434] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-(4-trifluormetyl-fenyl)-etylamin.

Forbindelse 98

15 [0435] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 1-(2-brom-etyl)-1H-pyrazol.

Forbindelse 99

20 [0436] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(klormetyl)-1,2,4-oksadiazol.

Forbindelse 100

25 [0437] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-fenoksyetylamin.

Forbindelse 101

30 [0438] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-piperidin-4-yl-morfolin.

Forbindelse 102

35 [0439] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1,1-dimetyl-2-morfolin-4-yl-etylamin.

Forbindelse 103

40 [0440] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av benzyl-metyl-piperidin-4-yl-amin.

Referanseforbindelse 104

45 [0441] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av benzylamin.

Forbindelse 105

[0442] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av [2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-etyl]-metyl-amin.

5 Forbindelse 106

[0443] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-(1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl)-etylamin.

Referanseforbindelse 107

10 [0444] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 1-benzyl-1H-pyrazol-4-borholdig syre.

Forbindelse 108

15 [0445] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 3-fenoksy-propionylklorid.

Forbindelse 109

[0446] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 3-fenyl-propionylklorid.

20

Forbindelse 110

[0447] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-(piperidin-4-yloksy)-pyridin.

25 Forbindelse 111

[0448] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av fenetylamin.

Referanseforbindelse 112

30 [0449] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av 4-fenetyl-piperidin.

Forbindelse 113

35 [0450] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1-(3-klor-fenyl)-piperazin.

Forbindelse 114

[0451] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-fenyl-propylamin.

Forbindelse 115

[0452] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 1-(2-brometoksy)-4-fluorbenzen.

Forbindelse 116

[0453] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av N-(kloracetyl)-3-fluoranilin.

Forbindelse 117

[0454] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 1-(4-benzyl-piperidin-1-yl)-2-klor-etanon.

Forbindelse 118

[0455] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 2-klor-N-metyl-N-fenyl-acetamid.

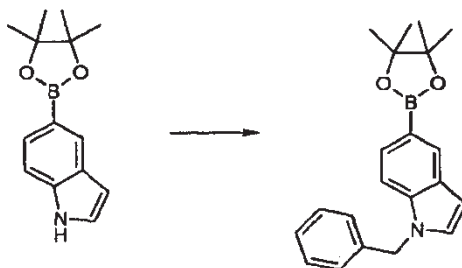
Forbindelse 119

[0456] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (S)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamin.

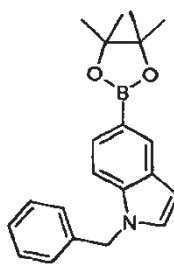
Forbindelse 120

[0457] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (R)-1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamin.

Referanseforbindelse 121: Syklopropankarboksylsyre-[5-(1-benzyl-1H-indol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid
[0458]

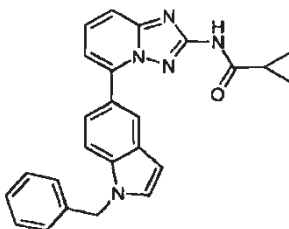


121.1 1-Benzyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indol
[0459]



[0460] Til en løsning av 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indol (2,27 mmol; 1,0 ekv.) i aceton (10,0 ml) ved romtemperatur ble det under argon tilsatt benzylbromid (3,18 mmol; 1,4 ekv.) og cesiumkarbonat (3,18 mmol; 1,4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 4 timer ved reflux. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, quenched ved tilsetning av en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den resulterende resten ble rensed ved flashkromatografi over silikagel (diklormetan:etylacetat) for å gi det forventede boronatet som et hvitt faststoff anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

121.2 Syklopropankarboksylsyre [5-(1-benzyl-1H-indol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid
[0461]



[0462] Tittelforbindelsen ble deretter syntetisert ved fremgangsmåte A ved anvendelse av 1-benzyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indol.

Forbindelse 122

[0463] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 2-fenoksy-etansulfonylchlorid.

Referanseforbindelse 123

[0464] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte H ved anvendelse av fenetylamin.

Forbindelse 124

[0465] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-pyridin-3-yl-etylamin.

5 **Forbindelse 125**

[0466] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av mesylatderivatet av (4-pyrazol-1-yl-fenyl)-metanol.

Forbindelse 126

[0467] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av mesylatderivatet av [4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-metanol.

5

Forbindelse 127

[0468] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-(2-klor-etyl)-pyridin.

10

Forbindelse 128

[0469] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-piperidin-4-yl-1H-benzoimidazol.

Forbindelse 129

15

[0470] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte A ved anvendelse av 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]morfolin.

Forbindelse 130

20

[0471] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av N-metyl-pyrazin.

Forbindelse 131

[0472] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-(2-metoksy-fenyl)-piperidin.

25

Forbindelse 132

[0473] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-(4-klor-fenyl)-piperidin-4-ol.

30

Forbindelse 133

[0474] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-o-tolyloksymetyl-piperidin.

Forbindelse 134

35

[0475] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3,5-dimetylpiperidin.

Forbindelse 135

[0476] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N-(4-piperidin-1-ylbenzyl)propan-2-amin.

Forbindelse 136

5 [0477] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av propyl-(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amin.

Forbindelse 137

[0478] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-fluorpiperidin.

10

Forbindelse 138

[0479] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-piperidin-4-yl-1H-indol.

15

Forbindelse 139

[0480] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av piperidin.

Forbindelse 140

20

[0481] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av piperidin-4-karboksylsyreamid.

Forbindelse 141

25

[0482] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av 1-piperazin-1-yl-etanon.

Forbindelse 142

[0483] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av 1-pyridin-2-yl-piperazin.

30

Forbindelse 143

[0484] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av 2-piperazin-1-yl-pyrimidin.

35

Forbindelse 144

[0485] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 2-metylpiperidin.

Forbindelse 145

[0486] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-metylpiperidin.

Forbindelse 146

5 [0487] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-metylpiperidin.

Forbindelse 147

10 [0488] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-fenetyl-piperidin.

Forbindelse 148

[0489] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-trifluormetylpiperidin.

15 **Forbindelse 149**

[0490] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 6-fluor-3-piperidin-4-yl-benzo[d]isoksazol.

Forbindelse 150

20 [0491] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N'-benzyl-N,N-dimetyletylendiamin.

Forbindelse 151

25 [0492] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (4-fluor-benzyl)-(2-metoksy-1-metyl-etyl)-aminhydroklorid.

Forbindelse 152

[0493] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1-piperidin-4-yl-1H-benzotriazol.

30

Forbindelse 153

[0494] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (4-fluor-benzyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmetyl)-amin.

35 **Forbindelse 154**

[0495] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-[2-(2-metyl-imidazol-1-yl)-etyl]-piperidin.

Forbindelse 155

[0496] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av metyl-fenetyl-amin.

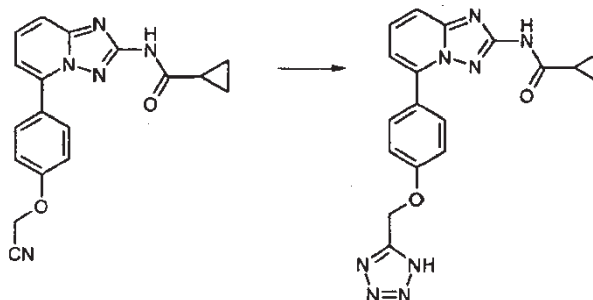
Forbindelse 156

[0497] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-benzyl-piperidin-4-ol.

Forbindelse 157

[0498] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av benzylbromid.

Forbindelse 158: *N*-(5-(4-((1*H*-tetrazol-5-yl)metyl-1*H*-tetrazol-5-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid
[0499]



[0500] En løsning av syklopropankarboksylsyre [5-(4-cyanometoksy-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.), natriumazid (2 ekv.) og ammoniumklorid (2 ekv.) ble omrørt ved 0 °C under nitrogen i 30 minutter. Etterpå ble blandingen underkastet 100 °C i 16 timer. Den urene reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, filtrert og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Det urene ble fortynnet med DMSO og underkastet preparativ HPLC-rensing: UPLC system (XBridge™ Prep C18, 5 µm, 19 x 100 mm kolonne); 8 min LC; strømning: 20 ml/min; gradient: fra 30 % til 70 % acetonitril i vann 0,1 % TFA; for å gi det endelige rene produktet (10 % utbytte).

Forbindelse 159

[0501] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av metyl-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amin.

Forbindelse 160

[0502] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av (1,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-3-ylmetyl)-metyl-amin.

Forbindelse 161

5 [0503] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av metyl-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amin.

Forbindelse 162

10 [0504] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte I ved anvendelse av metyl-pyridin-3-ylmetyl-amin.

Forbindelse 163

[0505] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte F ved anvendelse av 2-(4-benzyloksy-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan.

15 **Forbindelse 164**

[0506] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-trifluormetylpiperidin.

Forbindelse 165

20 [0507] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte L ved anvendelse av morfolin.

Forbindelse 166

25 [0508] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte M ved anvendelse av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

Forbindelse 167

[0509] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte L ved anvendelse av N-metylmorfolin.

30

Forbindelse 168

[0510] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4,4-difluor-piperidin.

35 **Forbindelse 169**

[0511] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-fenyl-piperidin.

Referanseforbindelse 170

[0512] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av C-pyridin-3-yl-metylamin.

Referanseforbindelse 171

[0513] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av C-pyridin-2-yl-metylamin.

Referanseforbindelse 172

[0514] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av 2-pyridin-3-yl-etylamin.

Referanseforbindelse 173

[0515] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av C-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)-metylamin.

Forbindelse 174

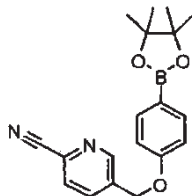
[0516] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte L ved anvendelse av pirrolidin.

Forbindelse 175

[0517] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3,3-dimetyl-piperidin.

Forbindelse 176: *N*-(5-(4-((6-cyanopyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

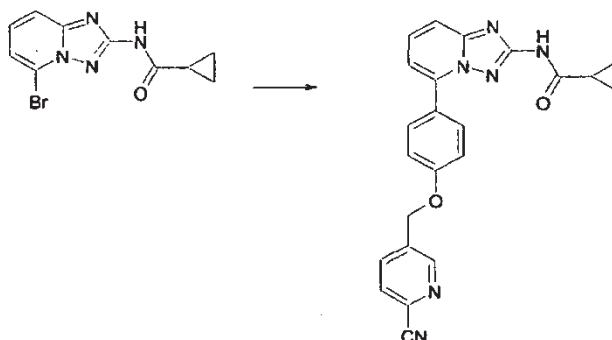
176.1: Syntese av 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-fenoksymetyl]-pyridin-2-karbonitril
[0518]



[0519] Til 4-hydroksyfenylborholdig syrepinakolester (25 g; 0,11 mol; 1,0 ekv.) i aceton (250 ml) ved romtemperatur ble det under argon tilsatt 5-klormetyl-pyridin-2-karbonitril (19 g; 0,12 mol; 1,1 ekv.) og cesiumkarbonat (73,9 g, 0,22 mol; 2 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 4 timer ved reflux. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og acetonet ble fordampet. Vann (200 ml) ble tilsatt og produktet ble ekstrahert med EtOAc (3 x 200 ml). Det organiske laget ble tørket over

magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den resulterende resten ble rensset ved kromatografi over silikagel (petrol: EtOAc 10:1) for å gi det forventede boronatet som et hvitt faststoff.

5 **176.2: Syntese av syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid [0520]**



10 **[0521]** 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-fenoksymetyl]-pyridin-2-karbonitril (10 g, 0,03 mol, 1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre (5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid (7,6 g, 0,027 mol) i 1,4-dioksan:vann (4:1; 70 ml). K₂CO₃ (7,45, 0,054 mol, 2 ekv.) og PdCl₂dppf (5 %) ble
15 tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et oljebad ved 90 °C i 4 til 16 t under N₂ inntil fullføring (overvåket ved LCMS). 1,4-dioksan ble fjernet under vakuum og vann:EtOAc ble tilsatt og faststoffet ble filtrert. Det oppnådde faststoffet ble løst i metanol:DCM, tørket over MgSO₄ og sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved flashkromatografi, eluert med ren EtOAc.

20 **Forbindelse 177**

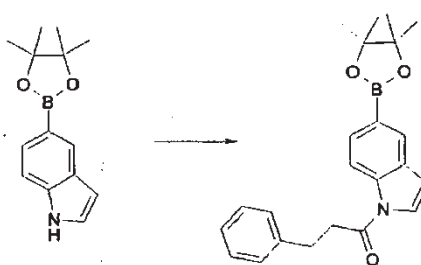
[0522] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av 1-cyano-syklopropankarbonylchlorid.

25 **Forbindelse 178**

[0523] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte M ved anvendelse av 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol.

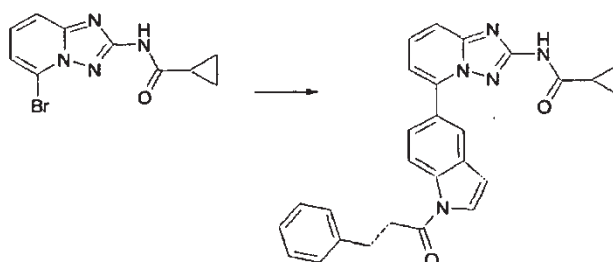
Forbindelse 179: Syklopropankarboksytsyre {5-[1-(3-fenyl-propionyl)-1H-indol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

179.1 3-fenyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-indol-1-yl]-propan-1-on
[0524]



[0525] Til en løsning av 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-indol (2,27 mmol; 1,0 ekv.) i DMF (10,0 ml) ved romtemperatur ble det under argon tilsatt 3-fenyl-propionylklorid (3,18 mmol; 1,4 ekv.) og natriumhydrid (3,18 mmol; 1,4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C i 16 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøle seg til romtemperatur og ble quenched ved å tilsette vann (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den resulterende resten ble rensed ved flashkromatografi over silikagel (diklormetan:etylacetat) for å gi det forventede boronatet som et hvitt faststoff anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

179.2 Syklopropankarboksytsyre{5-[1-(3-fenyl-propionyl)-1H-indol-5-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid
[0526]



[0527] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåte A ved anvendelse av 3-fenyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-indol-1-yl]-propan-1-on.

Forbindelse 180

[0528] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av benzensulfonylklorid.

Forbindelse 181**181.1 Fremstilling av fenetylamino-acetonitril**

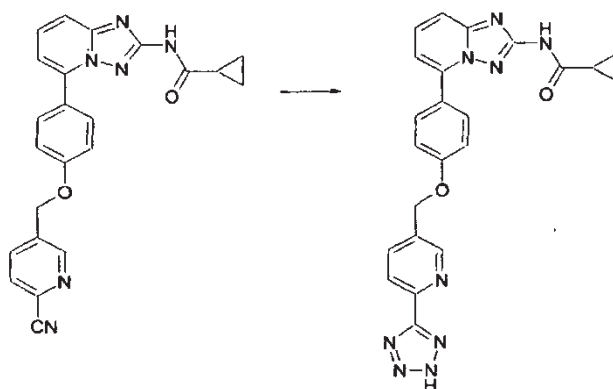
[0529] Klor-acetonitril (1,5 ekv.) ble tilsatt til en løsning av fenetylamin (1 ekv.) og K_2CO_3 (2 ekv.) i CH_3CN . Blandingen ble omrørt ved 60 °C i 4 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble blandingen filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Rensing ved flashkromatografi ga den forventede forbindelsen.

181.2 Forbindelse 181 ble fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåte B ved å anvende fenetylamino-acetonitril.

Forbindelse 182

[0530] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte E ved anvendelse av 3-brommetylpyridin.

Forbindelse 183: Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[6-(2H-tetrazol-5-yl)-pyridin-3-ylmetoksy]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid
[0531]



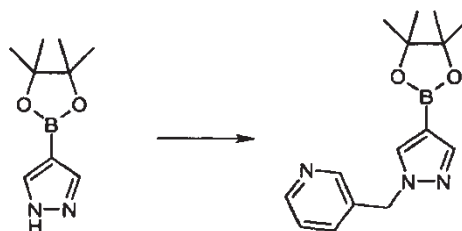
[0532] En løsning av syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid (143 mg, 0,35 mmol, 1 ekv.), natriumazid (46 mg, 0,7 mmol, 2 ekv.), ammoniumklorid (38 mg, 0,7 mmol, 2 ekv.) ble omrørt ved 0 °C under nitrogen i 30 minutter. Etterpå ble blandingen underkastet 100 °C i 16 timer. Den urene reaksjonen ble fortynnet med etylacetat og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over $MgSO_4$, filtrert og løsningsmidlet ble fordampet under vakuum. Det urene ble fortynnet med DMSO og underkastet preparativ HPLC-rensing: UPLC system (XBridgeTM Prep C18, 5 μm , 19 x 100 mm kolonne); 8 min LC; strømning: 20 ml/min; gradient: fra 30 % til 70 % acetonitril i vann 0,1 % TFA; for å gi det endelige rene produktet (9 mg, 6 % utbytte).

Referanseforbindelse 184

[0533] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av fenyl-metansulfonylchlorid.

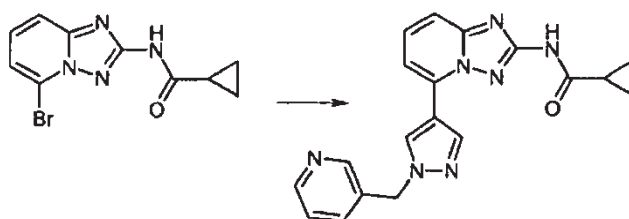
Referanseforbindelse 185: Syklopropankarboksylsyre [5-(1-pyridin-3-ylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid

185.1 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-ylmetyl]-pyridin [0534]



[0535] Til en løsning av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,27 mmol; 1,0 ekv.) i aceton (10,0 ml) ved romtemperatur ble det under argon tilsatt 3-klormetyl-pyridinhydroklorid (3,18 mmol; 1,4 ekv.) og cesiumkarbonat (2,8 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 4 timer ved reflux. Blandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, quenched ved tilsetning av en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den resulterende resten ble rensset ved flashkromatografi over silikagel (diklormetan:etylacetat) for å gi det forventede boronatet som et hvitt faststoff anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

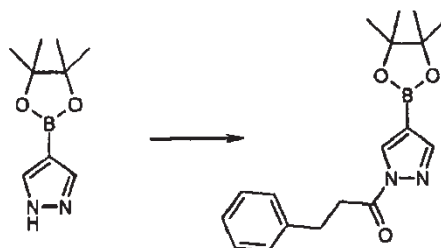
185.2 Syklopropankarboksylsyre [5-(1-pyridin-3-ylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid [0536]



[0537] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåte A ved anvendelse av 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-ylmetyl]-pyridin.

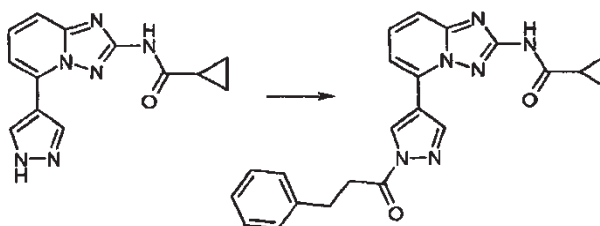
Referanseforbindelse 186: Syklopropankarboksylysyre {5-[1-(3-fenyl-propionyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

186.1 3-fenyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-1-on
[0538]



[0539] Til en løsning av 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,27 mmol; 1,0 ekv.) i DMF (10,0 ml) ved romtemperatur ble det under argon tilsatt 3-fenyl-propionylklorid (3,18 mmol; 1,4 ekv.) og natriumhydrid (3,18 mmol; 1,4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 60 °C. Blandingen ble tillatt å avkjøle seg til romtemperatur og quenched ved tilsetning av en mettet vandig løsning av vann (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 100 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet. Den resulterende resten ble rensed ved flashkromatografi over silikagel (diklormetan:etylacetat) for å gi det forventede boronatet som et hvitt faststoff anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

186.2 Syklopropankarboksylysyre {5-[1-(3-fenyl-propionyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid
[0540]



[0541] Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåte A ved anvendelse av 3-fenyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-1-on.

Referanseforbindelse 187

[0542] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte K ved anvendelse av azidometyl-benzen.

Referanseforbindelse 188

[0543] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte K ved anvendelse av 5-azidometyl-2-trifluormetyl-pyridin.

Forbindelse 189

[0544] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av mesylatderivatet av 1-pyridin-2-yl-etanol.

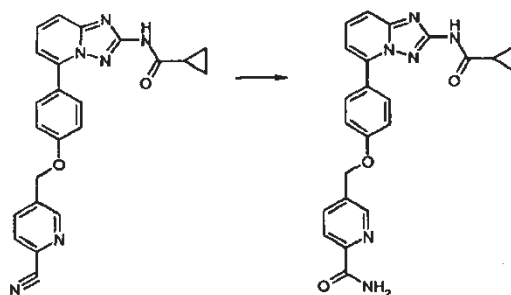
Forbindelse 190

[0545] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av mesylatderivatet av 6-hydroksymetyl-nikotinsyremetylester.

Referanseforbindelse 191

[0546] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte D ved anvendelse av syklopropansulfonylchlorid.

Forbindelse 192: 5-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-fenoksymetyl}pyridin-2-karboksylsyreamid
[0547]



[0548] Til en løsning av syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}amid (30 mg, 0,073 mmol, 1 ekv.) og K₂CO₃ (10 mg, 0,073 mmol, 1 ekv.) i DMSO (0,2 ml) ved 10 °C, ble 30 % H₂O₂ (17 µl, 0,146 mmol, 2 ekv.) tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved romtemperatur av blandingen i 4 t ble blandingen fortynnet med DMSO og filtrert. Filtratet ble underkastet preparativ HPLC-rensing: UPLC-system (XBridge™ Prep C18, 5 µm, 19 x 100 mm kolonne); 8 min LC; strømning: 20 ml/min; gradient: fra 30 % til 70 % acetonitril i vann 0,1 % TFA; isolering av sluttproduktet (25 mg, 81 % utbytte).

Referanseforbindelse 193

[0549] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte K ved anvendelse av 2-azidometyl-pyridin.

Forbindelse 194

[0550] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte O ved anvendelse av 2-brommetyl-pyridin.

Forbindelse 195

[0551] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte O ved anvendelse av 3-brommetyl-pyridin.

Forbindelse 196

[0552] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-klormetyl-pyridin-1-oksid.

Forbindelse 197

[0553] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 5-klormetyl-2-metyl-pyridin.

Forbindelse 198

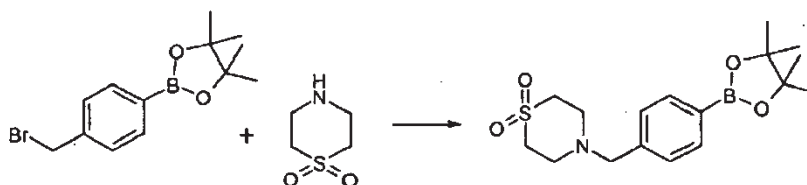
[0554] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 2-klor-5-klormetyl-pyridin.

Forbindelse 199

[0555] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av 3-klormetyl-1-metyl-1H-[1,2,4]triazol.

Forbindelse 200

[0556]



[0557] 2-(4-brommetyl-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan (1 ekv.) og DIPEA (2 ekv.) ble løst opp i DCM:MeOH (5:1 v:v) under N₂ og tiomorfolin-1,1-

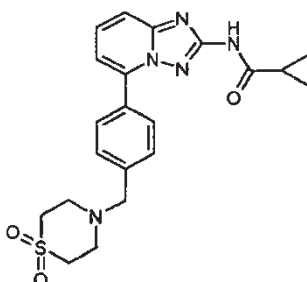
dioksid (2 ekv.) ble tilsatt porsjonsvis. Den resulterende løsningen ble omrørt ved

romtemperatur i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen fullstendig. Løsningsmidlet ble fordampet. Forbindelsen ble ekstrahert med EtOAc og vann, vasket med saltløsning og

tørket over MgSO_4 . De organiske lagene ble filtrert og fordampet. Sluttforbindelsen ble isolert uten ytterligere rensing.

Suzukikobling

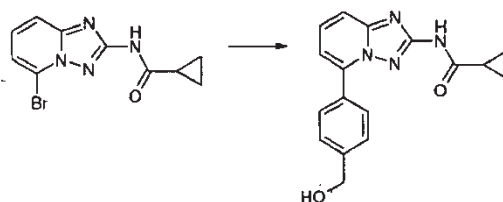
[0558]



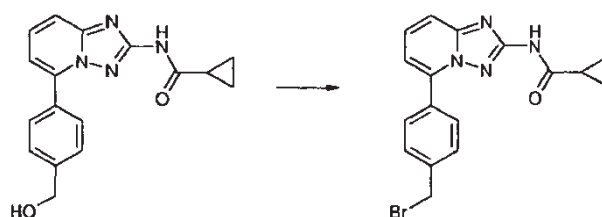
[0559] 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-benzyl]-tiomorfolin-1,1-dioksid (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre (5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid i 1,4-dioksan:vann (4:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og PdCl_2dppf (0,03 ekv.) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et oljebad ved 90°C i 16 t under N_2 . Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved flashkromatografi.

Alternativ vei til forbindelse 200:

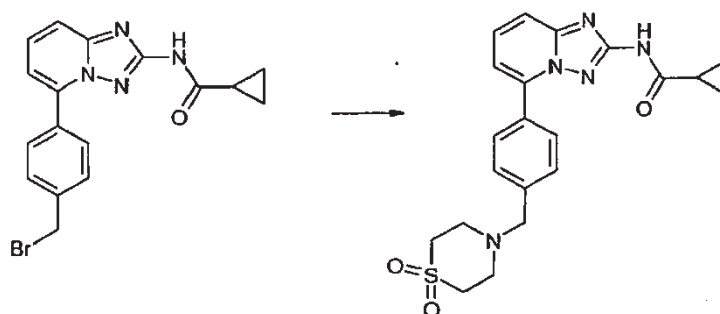
[0560]



[0561] 4-(hydroksymetyl)fenylborholdig syre (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre (5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid i 1,4-dioksan:vann (4:1). K_2CO_3 (2 ekv.) og PdCl_2dppf (0,03 ekv.) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et oljebad ved 90°C i 16 t under N_2 . Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum. Den resulterende blandingen ble anvendt uten ytterligere rensing.



[0562] Til en løsning av syklopropankarboksylysyre [5-(4-hydroksymetyl-fenyl)-
 5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1,0 ekv.) i kloroform ble det langsomt tilsatt
 fosfortribromid (1,0 ekv.). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i
 20 timer, quenched med is og vann (20 ml) og ekstrahert med diklormetan. Det
 organiske laget ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert til tørrhet. Den
 resulterende hvite resten ble triturerert i diklormetan:dietyleter 2:1 (20 ml) for å gi det
 10 forventede produktet i form av et hvitt faststoff.



[0563] Syklopropankarboksylysyre [5-(4-brommetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-
 15 a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.) og DIPEA (2 ekv.) ble løst opp i DCM:MeOH (5:1 v:v)
 under N_2 og tiomorfolin-1,1-dioksid (1,1 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende
 løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Etter denne tiden er reaksjonen
 fullstendig. Løsningsmidlet ble fordampet. Forbindelsen ble løst opp i DCM, vasket
 20 med vann og tørket over MgSO_4 . De organiske lagene ble filtrert og fordampet.
 Sluttforbindelsen ble isolert ved kolonnekromatografi ved anvendelse av EtOAc for å
 gi det ønskede produktet.

Forbindelse 201

[0564] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte C ved anvendelse av
 4-(2-klor-etyl)-3,5-dimetyl-isoksazol.

Forbindelse 202:

[0565] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte P ved anvendelse av
 30 3-brommetyl-pyridin.

Forbindelse 203

[0566] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 6-metoksy-pyridin-3-ylamin.

5

Forbindelse 204

[0567] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 6-morfolin-4-yl-pyridin-3-ylamin.

10

Forbindelse 205

[0568] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamin.

15

Forbindelse 206

[0569] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av pyridin-3-ylamin.

20

Forbindelse 207

[0570] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av tiomorfolin-1,1-dioksid.

Forbindelse 208

25

[0571] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte P ved anvendelse av 3-brommetyl-pyridin.

Forbindelse 209

[0572] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-hydroksypiperidin.

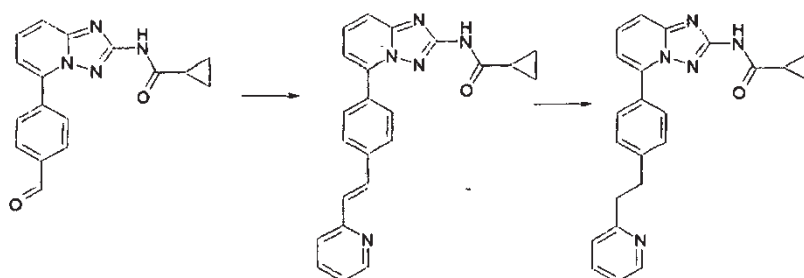
30

Forbindelse 210

[0573] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-4-karbonitril.

35

Forbindelse 211: *Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-pyridin-2-yl-etyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid*
[0574]



[0575] Kaliumtert-butoksid (1,3 ekv.) ble tilsatt to en isavkjølt løsning av 2-[(trifenyλ5-fosfanyl)-metyl]-pyridin (1,1 ekv.) i THF (10 ml/mmol). Den resulterende
 5 blandingen ble omrørt i 30 min ved 0 °C, deretter ved romtemperatur i ytterligere 30 min. En løsning av syklopropankarboksylsyre [8-(4-formyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.) i THF (10 ml/mmol) ble tilsatt dråpevis til reaksjonsblanding. Omrøringen ble opprettholdt i 8 timer. Reaksjonen ble deretter quenched med vann og ekstrahert med etylacetat. Den organiske fasen ble
 10 tørket over MgSO₄, filtrert og fjernet under vakuum. Faststoffet ble vasket med metanol for å gi tittelforbindelsen i 69 % utbytte.

[0576] Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((E)-2-pyridin-3-yl-vinyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid (320 mg, 0,84 mol) ble oppløst i 10 ml MeOH. Pd/C (50 mg) ble tilsatt og reaksjonen holdt under H₂ ved normalt trykk. Reaksjonen
 15 ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblanding ble filtrert gjennom Celite®. Det organiske løsningsmidlet ble fjernet under trykk. NaHCO₃-mettet løsning ble tilsatt til den resulterende blandingen. Forbindelsen ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske laget ble tørket over MgSO₄, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum for å gi tittelforbindelsen i 100 % utbytte.

Forbindelse 212

[0577] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-klor-2-fluor-fenylamin.

Forbindelse 213

[0578] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3,3-dimetyl-morfolin.

Forbindelse 214

[0579] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av cis-2,6-dimetyl-morfolin.

Forbindelse 215

[0580] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av cis-2,6-dimetyl-morfolin.

Forbindelse 216

5 [0581] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3,3-dimetyl-morfolin.

Forbindelse 217

10 [0582] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (1S,4S)-2-oksa-5-aza-bisyklo[2,2,1]heptaner.

Forbindelse 218

15 [0583] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 5-syklopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylamin.

Forbindelse 219

[0584] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av morfolin-4-yl-piperidin-4-yl-metanon.

20

Forbindelse 220

[0585] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1-piperazin-1-yl-etanon.

Forbindelse 221

25 [0586] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av pyridazin-3-ylamin.

Forbindelse 222

30 [0587] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av pyridazin-3-ylamin.

Forbindelse 223

35 [0588] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av pyridin-3-ylamin.

Forbindelse 224

[0589] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (4-amino-fenyl)-acetonitril.

Forbindelse 225

[0590] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (2-amino-fenyl)-acetonitril.

5

Forbindelse 226

[0591] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (4-amino-fenyl)-acetonitril.

Forbindelse 227

10 [0592] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-amino-benzamid.

Forbindelse 228

15 [0593] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3-amino-benzamid.

Forbindelse 229

[0594] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av pyrimidin-2-ylamin.

20

Forbindelse 230

[0595] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (1S,4S)-2-oksa-5-aza-bisyklo[2,2,1]heptan.

25

Forbindelse 231

[0596] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-fenyl-morfolin.

Forbindelse 232

30 [0597] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av piperidin-4-karbonitril.

Forbindelse 233

35 [0598] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-fluorpiperidin.

Forbindelse 234

[0599] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4,4-difluorpiperidin.

Forbindelse 235

[0600] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamin.

5

Forbindelse 236

[0601] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 6-metoksy-pyridin-3-ylamin.

Forbindelse 237

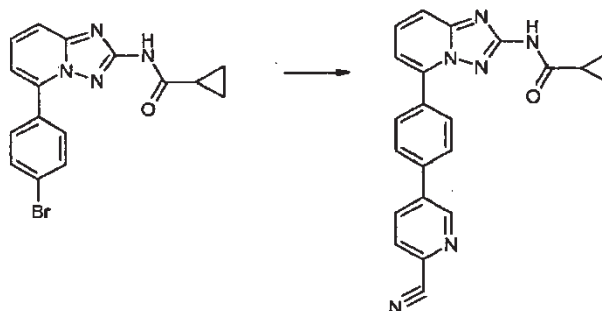
10 **[0602]** Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 6-morfolin-4-yl-pyridin-3-ylamin.

Forbindelse 238

15 **[0603]** Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte Q ved anvendelse av fenol.

Forbindelse 239: Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-yl)-fenyl]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid
[0604]

20



5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-pyridin-2-karbonitril (1,1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av syklopropankarboksylsyre [5-(4-brom-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid, fremstilt ved fremgangsmåte A i 1,4-dioksan:vann (5:1). K₂CO₃ (2 ekv.) og Pd(dppf)Cl₂ (0,03 ekv.) (dppf = 1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen) ble tilsatt til løsningen. Den resulterende blandingen ble deretter oppvarmet i et forseglet rør ved 90 °C i 16 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De organiske lagene ble tørket over MgSO₄ og fordampet under vakuum. Sluttforbindelsen ble oppnådd etter rensing ved preparativ HPLC. Analytisk: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 2,1 mm ID x 50 mm L (del nr. 186002350).

30

Forbindelse 240

[0605] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-trifluormetylpiperidin.

5 **Forbindelse 241**

[0606] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 1-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin.

10

Forbindelse 242

[0607] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-hydrokso-piperidin.

15 **Forbindelse 243**

[0608] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-piperidin-4-yl-propan-2-ol.

Forbindelse 244

20 [0609] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av pyridin-2-ylamin.

Forbindelse 245

25 [0610] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2,4-difluor-3-metoksy-fenylamin.

Forbindelse 246

[0611] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2,6-difluor-fenylamin.

30

Forbindelse 247

[0612] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av dietyl-piperidin-4-yl-amin.

35 **Forbindelse 248**

[0613] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-fluor-5-trifluormetyl-fenylamin.

Forbindelse 249

[0614] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3-amino-4-metyl-benzamid.

5 **Forbindelse 250**

[0615] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av piperidin-4-yl-metanol.

Forbindelse 251

10 [0616] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte Q ved anvendelse av 3-hydroksy-benzamid.

Forbindelse 252

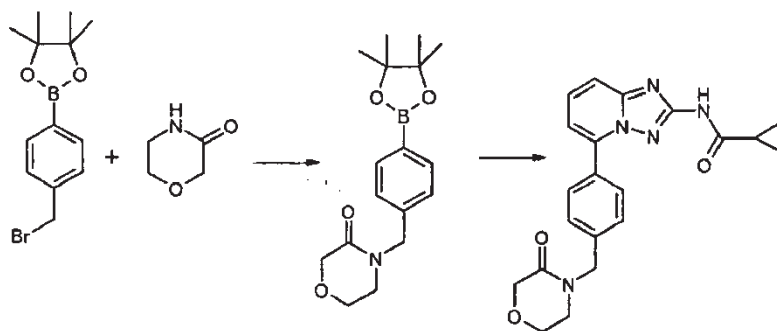
[0617] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av dietyl-pyrrolidin-3-yl-amin.

15

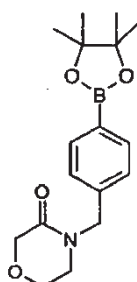
Forbindelse 253

[0618] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (1R,4R)-2-etyl-2,5-diaza-bisyklo[2,2,1]heptan.

20 **Forbindelse 254: Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(3-okso-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid**
[0619]



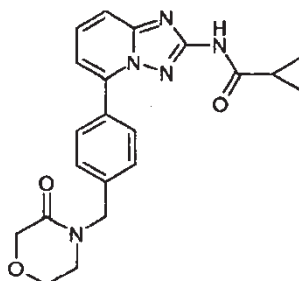
25 **254.1 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan-2-yl)-benzyl]-morfolin-3-on**
[0620]



[0621] NaH (81 mg, 3 ekv.) ble tilsatt til en løsning av morfolin-3-on i DCM. 2-(4-brommetyl-fenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan ble tilsatt til den resulterende løsningen og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. DCM
5 ble fordampet, etterfulgt av tilsetning av vann. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum for å gi tittelproduktet anvendt i de neste trinnet uten ytterligere rensing.

254.2 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1.2.4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid
[0622]

5



[0623] Tittelforbindelsen ble deretter syntetisert ved fremgangsmåte A.

10 **Forbindelse 255**

[0624] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3-amino-4-metoksy-benzamid.

Forbindelse 256

15 **[0625]** Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-fluor-6-metyl-pyridin-3-ylamin.

Forbindelse 257

20 **[0626]** Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3,5-difluor-pyridin-2-ylamin.

Forbindelse 258

[0627] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-amino-3-fluor-benzonitril.

25

Forbindelse 259

[0628] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-fluor-4-metyl-fenylamin.

30 **Forbindelse 260**

[0629] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av pyrrolidin.

Forbindelse 261

[0630] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av anilin.

Forbindelse 262

[0631] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av N-metyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid.

Forbindelse 263

[0632] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av dimetyl-pyrrolidin-3-yl-amin.

Forbindelse 264

[0633] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3,3-difluor-pyrrolidin.

Forbindelse 265

[0634] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-(azetidin-3-ylmetoksy)-benzonitril.

Forbindelse 266

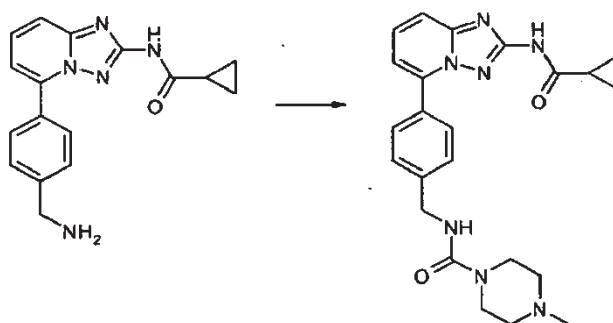
[0635] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av piperidin.

Forbindelse 267

[0636] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av tiomorfolin-1,1-dioksid.

Forbindelse 268:

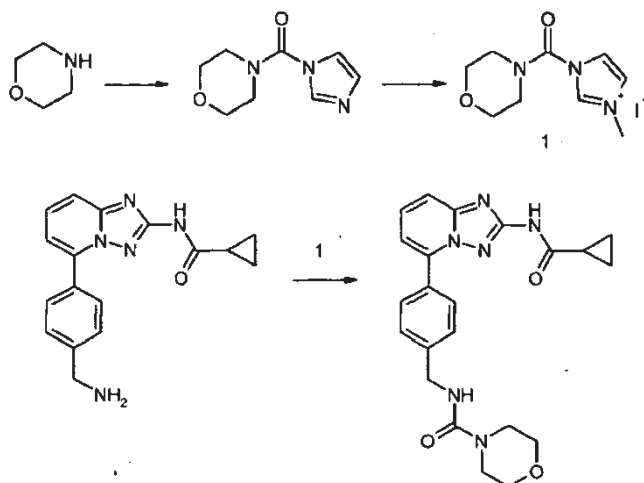
[0637]



[0638] Syklopropankarboksylsyre [5-(4-aminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.), CDI (1,1 ekv.) og Et₃N (2,5 ekv.) i DCM ble blandet sammen ved 50 °C i 1 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen

ble oppløst i DMF. N-metyl-pyrazin ble tilsatt til den oppnådde blandingen. Blandingen ble omrørt ved 50 °C i 18 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble vann tilsatt og den organiske fasen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum for å gi tittelproduktet rensset ved flashkromatografi.

Forbindelse 269 [0639]



[0640] Morfolin (1 ekv.), CDI (1,1 ekv.) og Et_3N (2,5 ekv.) i THF ble blandet sammen ved reflux i 18 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen ble oppløst i acetonitril. Metyljodid ble tilsatt til den resulterende løsningen. Reaksjonen ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen ble oppløst i DMF. Syklopropankarboksylsyre [5-(4-aminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.) og Et_3N (2,5 ekv.) ble tilsatt til løsningen som deretter ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lagene ble tørket over MgSO_4 og fordampet under vakuum for å gi tittelproduktet rensset ved flashkromatografi.

Forbindelse 268

[0641] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte V ved anvendelse av syklobutankarbonylchlorid.

Forbindelse 269

[0642] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av dimetyl-piperidin-3-yl-amin.

Forbindelse 270

[0643] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-3-ol.

5

Forbindelse 271

[0644] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3,3-difluor-pyrrolidin.

10

Forbindelse 272

[0645] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte V ved anvendelse av syklopropankarbonylchlorid.

Forbindelse 273

15

[0646] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av (1,1-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-metyl-amin.

Forbindelse 274

20

[0647] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-4-karboksytsyreamid.

Forbindelse 275

25

[0648] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-2-karboksytsyreamid.

Forbindelse 276

[0649] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-3-yl-metanol.

30

Forbindelse 277

[0650] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperazin-2-on.

Forbindelse 278

35

[0651] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av -(azetidin-3-yloksy)-benzonitril.

Forbindelse 279

[0652] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av azetidin-3-yl-karbaminsyre-tert-butylester.

Forbindelse 280

[0653] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-trifluormetyl-piperidin.

Forbindelse 281

[0654] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-metoksy-piperidin.

Forbindelse 282

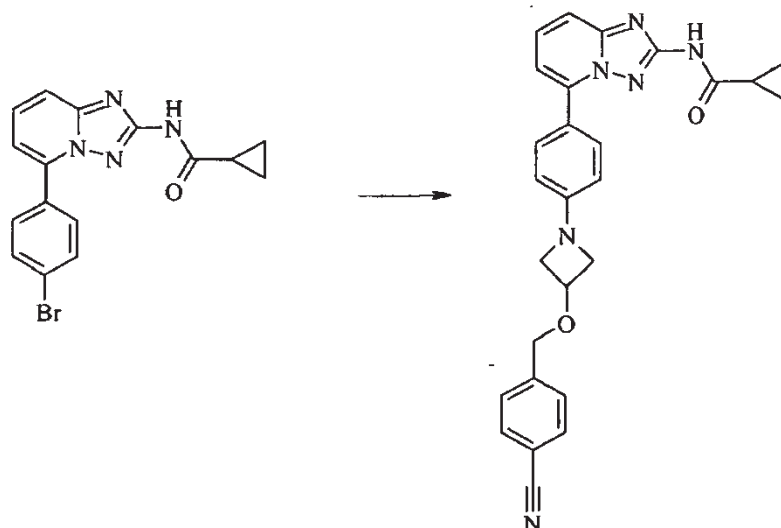
[0655] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-etoksy-piperidin.

Forbindelse 283

[0656] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av N-azetidin-3-yl-N-metyl-acetamid.

Forbindelse 284

[0657]



[0658] Den urene syklopropankarboksytsyren [5-(4-brom-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1,0 ekv.) fremstilt ved fremgangsmåte A ble blandet sammen med 4-(azetidin-3-yloksymetyl)-benzonitril (1,2 ekv.) og kalium-*tert*-butoksid (2,0 ekv.) i tørr 1,4-dioksan (1 ml). Blandingen ble omrørt ved 80 °C under nitrogen. Etterpå ble Pd(OAc)₂ (0,1 ekv.) og BINAP (0,1 ekv.) i tørr 1,4-dioksan (1 ml) tilsatt med en sprøyte til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt over natten. LCMS

viste nærværet av det ønskede produktet. Blandingen ble filtrert og underkastet preparativ HPLC-rensing, for å gi det rene produktet.

Forbindelse 285

[0659] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av dietyl-pyrrolidin-3-yl-amin.

Forbindelse 286

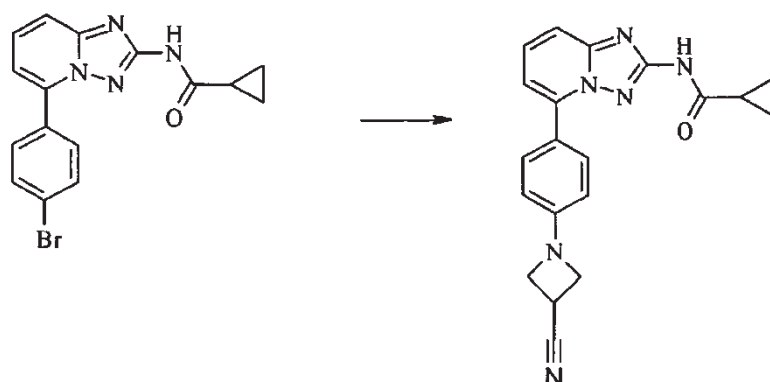
[0660] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-fenyl-piperidin-4-ol.

Forbindelse 287

[0661] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N-azetidin-3-yl-acetamid.

Forbindelse 288

[0662]



[0663] Den urene syklopropankarboksytsyren [5-(4-brom-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1,0 ekv.) fremstilt ved fremgangsmåte A ble blandet sammen med azetidin-3-karbonitril (1,2 ekv.) og kalium-*tert*-butoksid (2,0 ekv.), i tørr 1,4-dioksan (1 ml). Blandingen ble omrørt ved 80 °C under nitrogen. Etterpå ble Pd(OAc)₂ (0,1 ekv.) og BINAP (0,1 ekv.) i tørr 1,4-dioksan (1 ml) tilsatt med en sprøyte til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble omrørt over natten. LCMS viste nærværet av det ønskede produktet. Blandingen ble filtrert og underkastet preparativ HPLC-rensing for å gi det rene produktet.

Forbindelse 289

[0664] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av dimetyl-pyrrolidin-3-yl-amin.

Forbindelse 290

[0665] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-1-yl-piperidin-3-yl-metanon.

5

Forbindelse 291

[0666] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av azetidin-3-yl-dimetyl-amin.

10 **Forbindelse 292**

[0667] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3-(piperidin-4-ylmetoksy)-pyridin.

Forbindelse 293

15 [0668] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-metoksy-piperidin.

Forbindelse 294

20 [0669] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-etoksy-piperidin.

Forbindelse 295

25 [0670] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av piperidin-3-karboksylsyredietylamid.

Forbindelse 296

[0671] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av N-piperidin-3-yl-acetamid.

30 **Forbindelse 297**

[0672] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte P ved anvendelse av 5-klormetyl-pyridin-2-karbonitril.

Forbindelse 298

35 [0673] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av azetidin-3-ylmetyl-dimetyl-amin.

Forbindelse 299

[0674] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av azetidin-3-karboksylysyredimetylamid.

Forbindelse 300

5 [0675] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 4-piperidin-4-yl-morfolin.

Forbindelse 301

10 [0676] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte Q ved anvendelse av (4-hydrokso-fenyl)-acetonitril.

Forbindelse 302

[0677] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av isoksazol-3-ylamin.

Forbindelse 303

15 [0678] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av azetidin-3-karbonitril.

Forbindelse 304

20 [0679] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 1,1-diokso-tetrahydrotiofen-3-ylamin.

Forbindelse 305

25 [0680] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av (S)-pyrrolidin-3-ol.

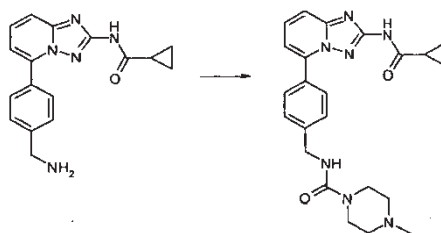
Forbindelse 306

30 [0681] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 2-amino-benzamid.

Forbindelse 307

[0682] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte ved anvendelse av (R)-pyrrolidin-3-ol.

Forbindelse 308
[0683]

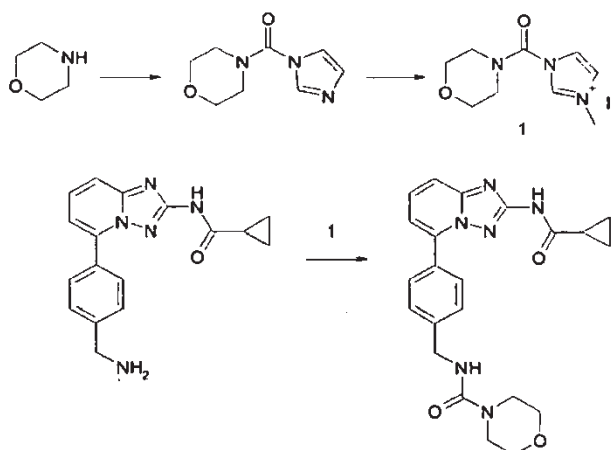


5

[0684] Syklopropankarboksylsyre [5-(4-aminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.), CDI (1,1 ekv.) og Et₃N (2,5 ekv.) i DCM ble blandet sammen ved 50 °C i 1 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen ble oppløst i DMF. N-metyl-pyrazin ble tilsatt til den oppnådde blandingen. Blandingen ble omrørt ved 50 °C i 18 timer. Etter fullføring av reaksjonen ble vann tilsatt og den organiske fasen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lagene ble tørket over MgSO₄ og fordampet under vakuum for å gi tittelproduktet rensset ved flashkromatografi.

15

Forbindelse 309
[0685]



20

[0686] Morfolin (1 ekv.), CDI (1,1 ekv.) og Et₃N (2,5 ekv.) i THF ble blandet sammen ved reflux i 18 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen ble oppløst i acetonitril. Metyljodid ble tilsatt til den resulterende løsningen. Reaksjonen ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 t. Løsningsmidlet ble fordampet og den resulterende blandingen ble oppløst i DMF. Syklopropankarboksylsyre [5-(4-aminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid (1 ekv.) og Et₃N (2,5 ekv.) ble tilsatt til løsningen som deretter ble tillatt omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Vann ble tilsatt og løsningen ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lagene ble tørket

25

over MgSO_4 og fordampet under vakuum for å gi tittelproduktet rensset ved flashkromatografi.

Forbindelse 310

5 [0687] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av piperidin-4-yl-karbaminsyre-tert-butylester.

Forbindelse 311

10 [0688] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av piperazin-2-on.

Forbindelse 312

15 [0689] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av syklopropylamin.

Forbindelse 313

[0690] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3-hydrokso-piperidin.

Forbindelse 314

20 [0691] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3,3-dimetylazetidin.

Forbindelse 315

25 [0692] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte J ved anvendelse av 3,4-difluor-azetidin.

Forbindelse 316

30 [0693] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av pyridin-3-ylamin.

Forbindelse 317

[0694] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av 3,3-difluor-azetidin.

Forbindelse 318

35 [0695] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av azetidin.

Forbindelse 319

[0696] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av 4-trifluormetyl-piperidin.

5 **Forbindelse 320**

[0697] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av 4,5-dimetyl-piperidin.

Forbindelse 321

10 [0698] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av 3-metoksy-azetidin.

Forbindelse 322

15 [0699] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av N-azetidin-3-yl-acetamid.

Forbindelse 323

[0700] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av N-piperidin-4-yl-acetamid.

20

Forbindelse 324

[0701] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte U ved anvendelse av azetidin-3-karboksylysyredimetylamid.

25 **Forbindelse 325**

[0702] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-(azetidin-3-yloksymetyl)-benzonitril.

Forbindelse 326

30 [0703] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 4-azetidin-3-yl-morfolin.

Forbindelse 327

35 [0704] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av azetidin-3-yl-dimetyl-amin.

Forbindelse 328

[0705] Denne forbindelse ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av azetidin-3-karbonitril.

Forbindelse 329

[0706] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av azetidin-3-ylmetyl-dimetyl-amin.

Forbindelse 330

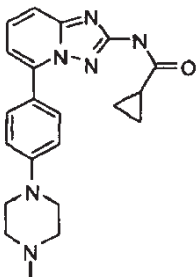
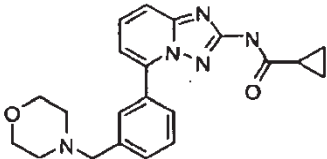
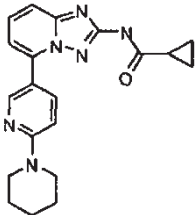
[0707] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 3,3-dimetyl-azetidin.

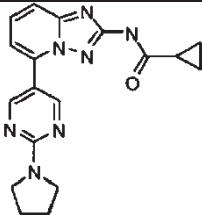
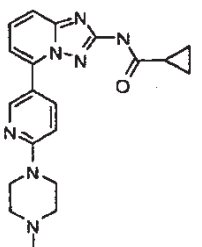
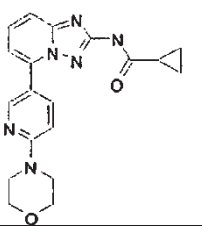
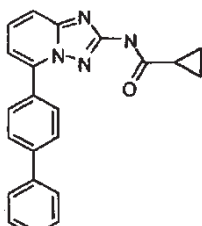
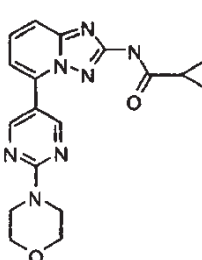
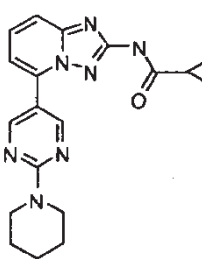
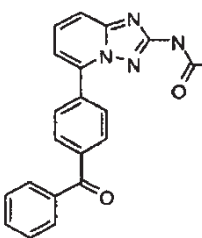
Forbindelse 331

[0708] Denne forbindelsen ble fremstilt via fremgangsmåte B ved anvendelse av 1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin.

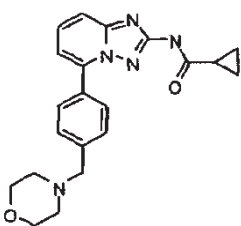
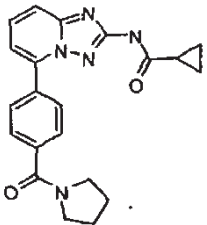
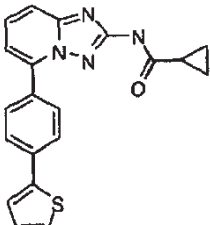
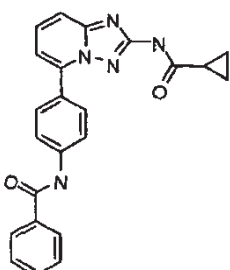
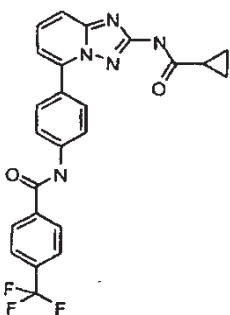
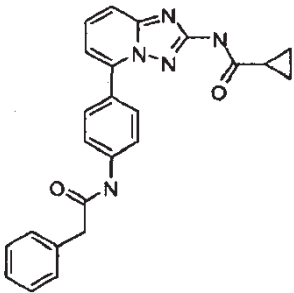
[0709] Eksempelforbindelsene som har blitt eller kan fremstilles ifølge syntese-fremgangsmåtene beskrevet i dette dokumentet er oppført i tabell 1 nedenfor. NMR-spektradataene til noen representative forbindelser ifølge oppfinnelsen er gitt i tabell II.

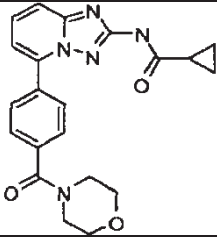
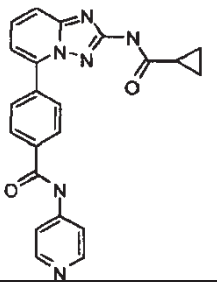
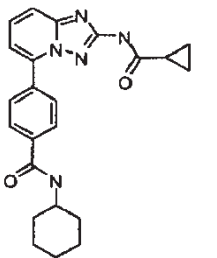
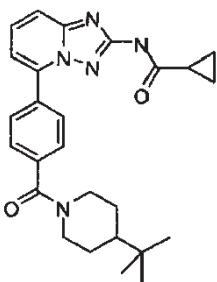
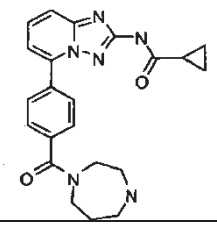
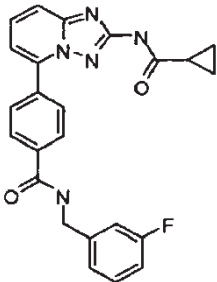
Tabell I

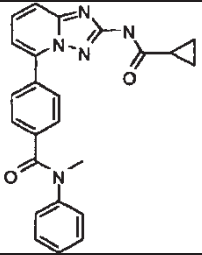
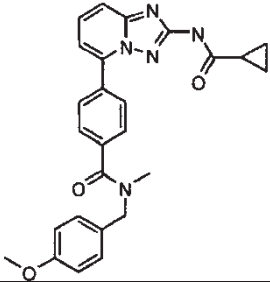
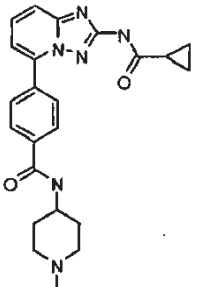
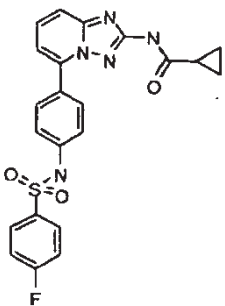
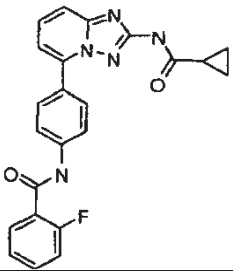
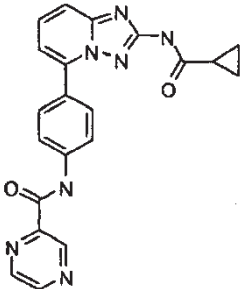
Forb. #	Strukturer	Navn	MW	Målte MS-verdier
1		N-(5-(4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	376	N/A
2		N-(5-(3-(morfolinometyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	377,45	378,20
3		N-(5-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	362,44	363,10
4		N-(5-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	349,40	350,10

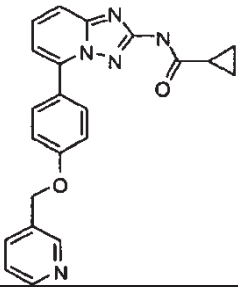
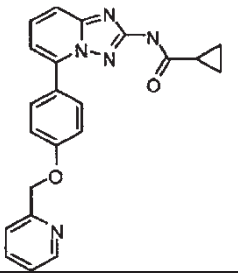
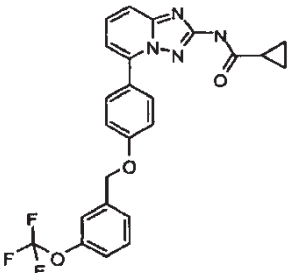
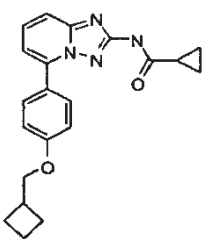
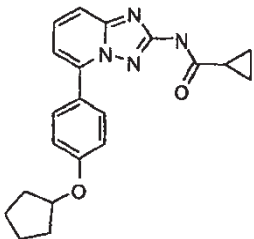
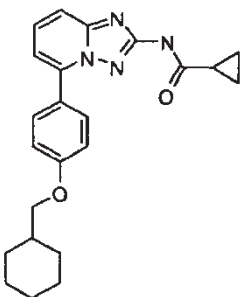
				
5		N-(5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	377,45	378,20
6		N-(5-(6-morfolinopyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	364,41	365,10
7		N-(5-(bifenyl-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	354,41	355,10
8		N-(5-(2-morfolinopyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	365,40	366,10
9		N-(5-(2-(piperidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	363,43	364,10
10		N-(5-(4-benzoylphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	382,43	383,10

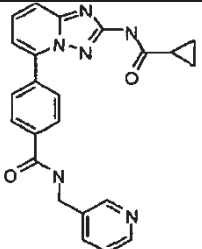
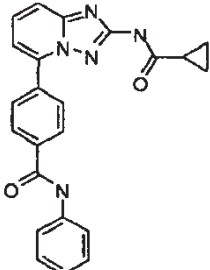
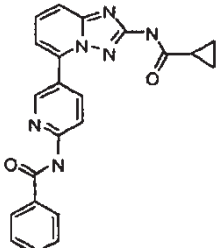
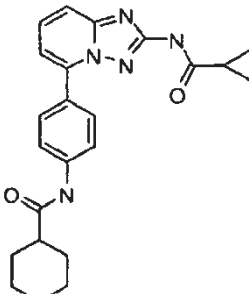
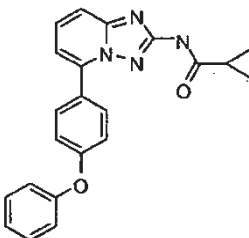
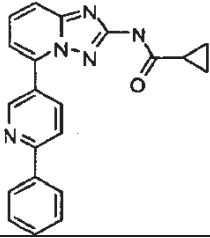
11		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-syklopropylbenzamid	361,41	362,10
12		N-(5-(4-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	384,44	385,10
13		N-(5-(4-(N-syklopropylsulfamoyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	397,46	398,10
14		N-(5-(3-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	384,44	385,20
15		N-(5-(4-(benzyloksy)-3-fluorfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	402,43	403,10
16		N-(5-(2-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	384,44	385,20
17		N-(5-(4-(piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	389,46	390,10

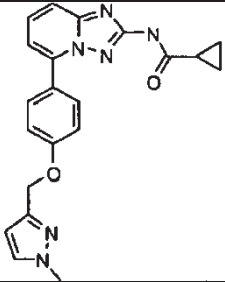
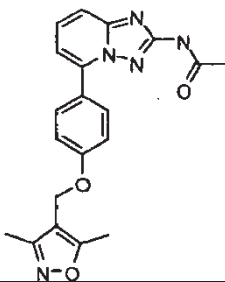
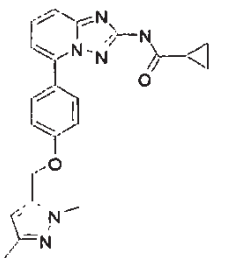
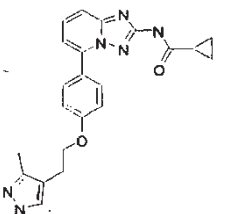
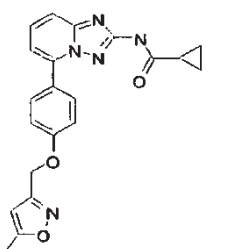
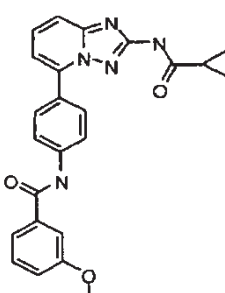
18		N-(5-(4-(morfolinometyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	377,45	378,20
19		N-(5-(4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	375,43	376,20
20		N-(5-(4-(tiofen-2-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	360,44	361,00
21		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)benzamid	397,44	398,00
22		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-4-(trifluormetyl)benzamid	465,44	465,90
23		N-(5-(4-(2-fenylacetamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	411,47	412,00
24		N-(5-(4-(morfolin-4-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-	391,43	392,00

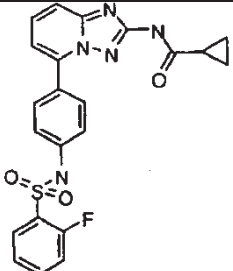
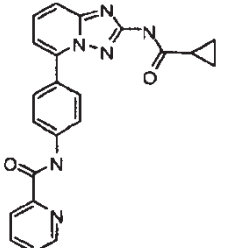
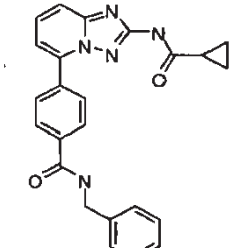
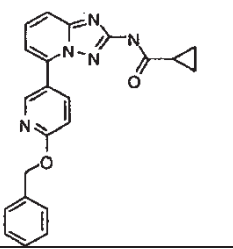
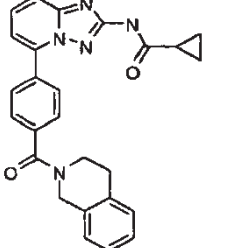
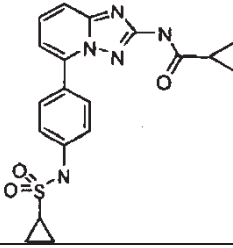
		yl)syklopropankarboksamid		
25		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)benzamid	398,43	399,00
26		N-sykloheksyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid	403,49	404,00
27		N-(5-(4-(4-tert-butylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	445,57	446,00
28		N-(5-(4-(1,4-diazepan-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	404,48	405,00
29		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-fluorbenzyl)benzamid	429,46	430,00
30		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-metyl-N-fenylbenzamid	411,47	412,00

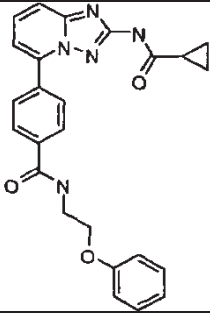
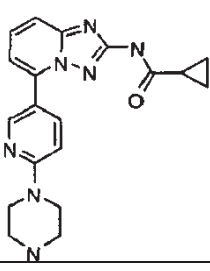
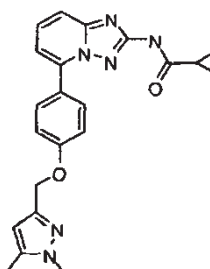
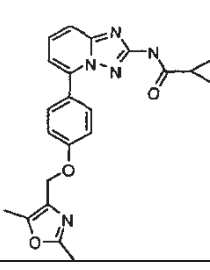
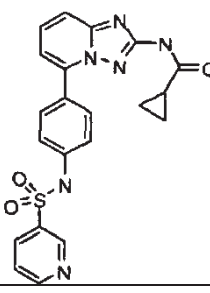
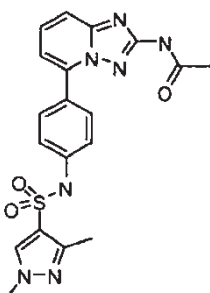
				
31		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-metoksybenzyl)-N-metylbenzamid	455,52	456,00
32		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)benzamid	418,50	419,0
33		N-(5-(4-(4-fluorfenylsulfonamido)fen yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	451,48	451,90
34		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-2-fluorbenzamid	415,43	416,00
35		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)pyrazin-2-karboksamid	399,42	400,00

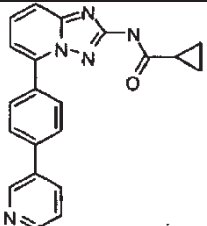
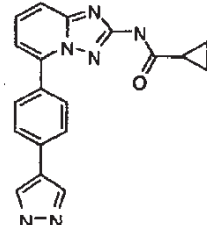
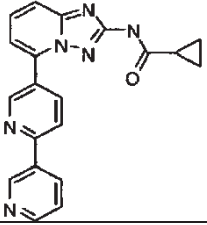
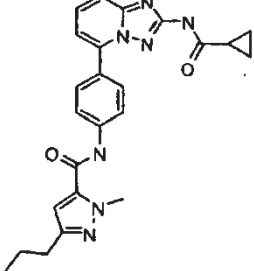
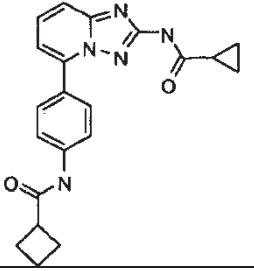
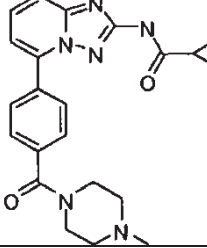
36		N-(5-(4-(pyridin-3-ylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	385,43	408,0 (M ⁺ +Na)
37		N-(5-(4-(pyridin-2-ylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	385,43	408,0 (M ⁺ +Na)
38		N-(5-(4-(3-(trifluormetoksy)benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	468,44	469,00
39		N-(5-(4-(syklobutylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	362,44	363,00
40		N-(5-(4-(syklopentyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	362,44	363,10
41		N-(5-(4-(sykloheksylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	390,49	391,00
42		4-(2-	412,45	435,0 (M ⁺ +

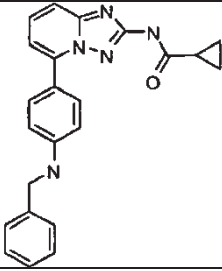
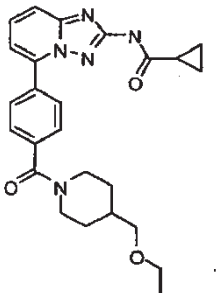
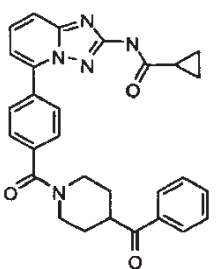
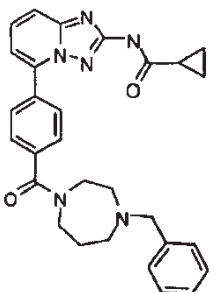
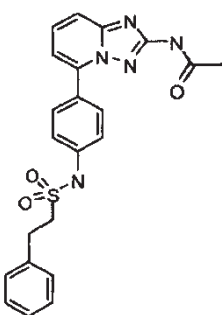
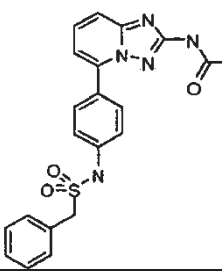
		(syklopropankarboksamido)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5- yl)-N-(pyridin-3- ylmetyl)benzamid		Na)
43		4-(2- (syklopropankarboksamido)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5- yl)-N-fenylbenzamid	397,44	398,00
44		N-(5-(2- (syklopropankarboksamido)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5- yl)pyridin-2-yl)benzamid	398,43	399,00
45		N-(4-(2- (syklopropankarboksamido)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5- yl)fenyl)sykloheksankarboks- amid	403,49	404,10
46		N-(5-(4-fenoksyfenyl)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl)syklopropankarboksamid	370,41	371,00
47		N-(5-(6-fenylpyridin-3-yl)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl)syklopropankarboksamid	355,40	356,00
48		N-(5-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-3- yl)metylmetyl-1H-pyrazol-3- yl)metoksy)fenyl)-	388,43	389,00

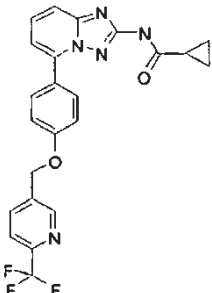
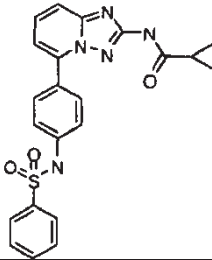
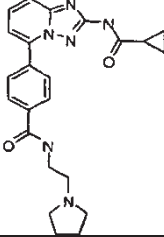
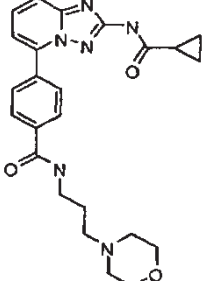
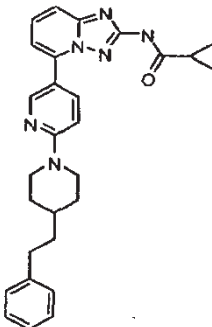
		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid		
49		N-(5-(4-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methoxy)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	403,44	404,00
50		N-(5-(4-((1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	402,46	403,00
51		N-(5-(4-(2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	416,49	417,10
52		N-(5-(4-((5-methylisoxazol-3-yl)methoxy)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	389,42	390,00
53		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-3-metoksybenzamid	427,47	428,00
54		N-(5-(4-(2-fluorfenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-	451,48	452,00

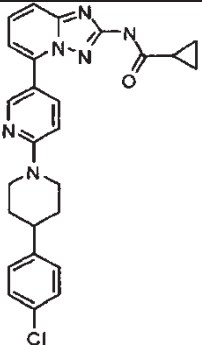
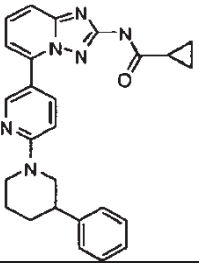
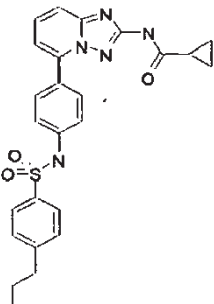
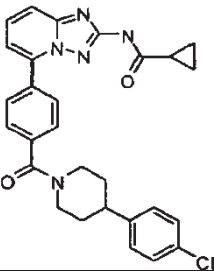
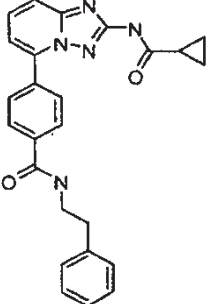
		yl)syklopropankarboksamid		
55		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)pikolinamid	398,43	399,00
56		N-benzyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid	411,47	412,10
57		N-(5-(6-(benzyloksy)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	385,43	386,00
58		N-(5-(4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	437,51	438,00
59		N-(5-(4-(syklopropan sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	397,46	398,00
60		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-fenoksyetyl)benzamid	441,49	442,00

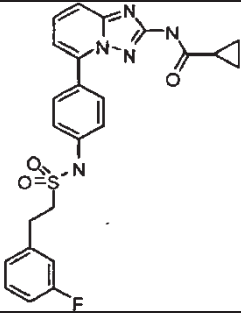
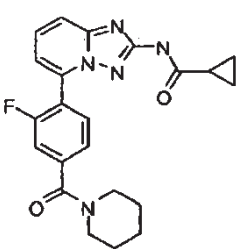
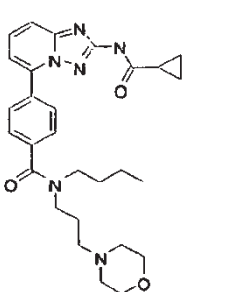
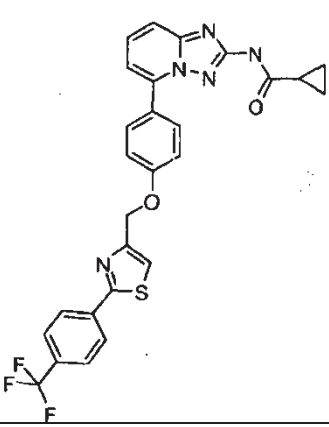
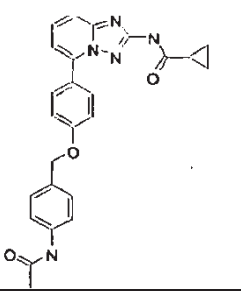
				
61		N-(5-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	363,43	364,00
62		N-(5-(4-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyldimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	402,46	403,10
63		N-(5-(4-((2,5-dimetyloksazol-4-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	403,44	404,00
64		N-(5-(4-(pyridin-3-sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	434,48	435,00
65		N-(5-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	451,51	452,00
66		N-(5-(4-(pyridin-3-yl)fenyl)-	355,40	378,0 (M ⁺ +

		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid		Na)
67		N-(5-(4-(1H-pyrazol-4-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	344,38	345,00
68		N-(5-(2,3'-bipyridin-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	356,39	357,00
69		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboksamid	443,51	444,00
70		N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)syklobutankarboksamid	375,43	376,00
71		N-(5-(4-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	404,48	405,00
72		N-(5-(4-(benzylamino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	383,46	384,00

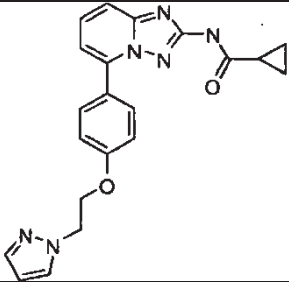
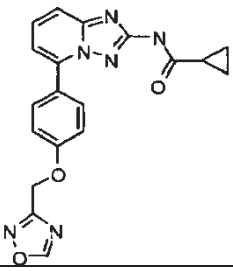
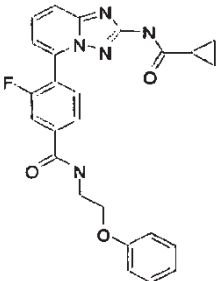
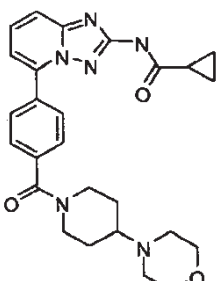
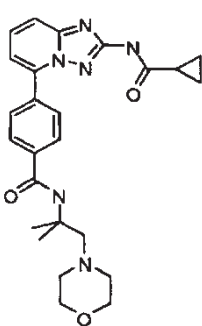
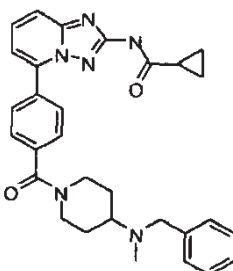
				
73		N-(5-(4-(4-(etoksymetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	447,54	448,10
74		N-(5-(4-(4-benzoylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	493,57	494,10
75		N-(5-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	494,60	495,10
76		N-(5-(4-(2-fenyletylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	461,55	462,10
77		N-(5-(4-(fenylmetylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	447,52	448,10

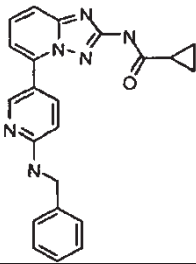
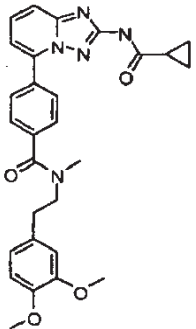
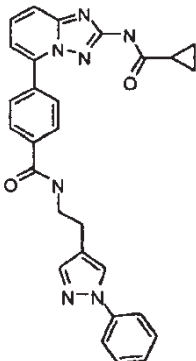
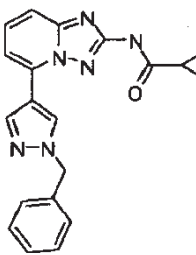
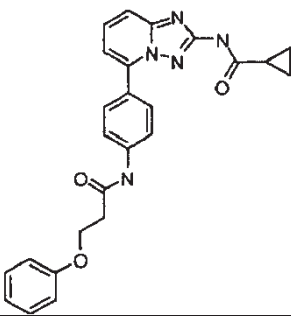
78		N-(5-(4-((6-(trifluorometyl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	453,43	454,00
79		N-(5-(4-(fenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	433,49	434,00
80		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzamid	418,50	419,10
81		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-morfolinopropyl)benzamid	448,53	449,20
82		N-(5-(6-(4-fenetyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	466,59	467,20
83		N-(5-(6-(4-(4-klorfenyl)piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	472,98	473,10

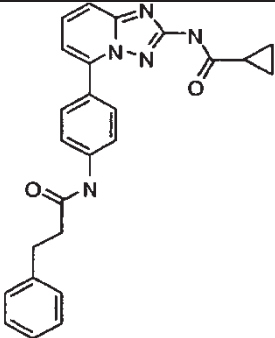
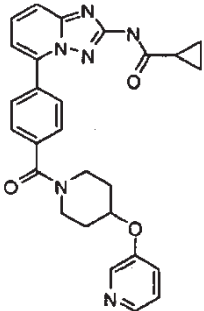
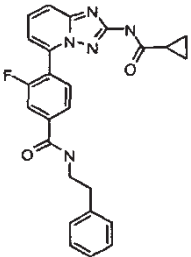
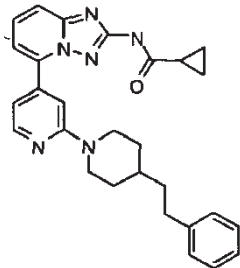
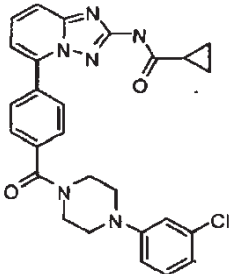
				
84		N-(5-(6-(3-phenylpiperidin-1-yl)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	438,54	439,10
85		N-(5-(4-(4-propylphenylsulfonamido)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	475,57	476,00
86		N-(5-(4-(4-(4-chlorophenyl)piperidin-1-karbonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	500,00	500,10
87		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-fenetylbenzamid	425,49	426,10
88		N-(5-(4-(2-(3-fluorophenyl)ethylsulfonamido)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	479,54	480,00

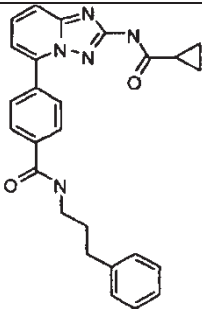
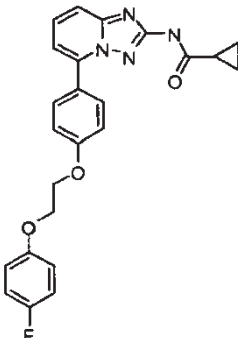
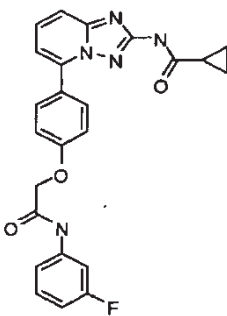
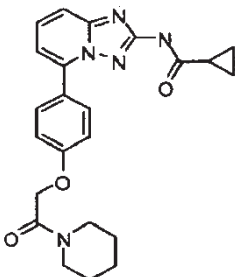
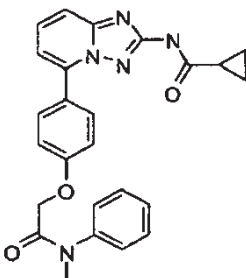
				
89		N-(5-(2-fluor-4-(piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	407,45	408,10
90		N-butyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-morfolinopropyl)benzamid	504,64	505,20
91		N-(5-(4-((2-(4-(trifluormetyl)fenyl)tiazo-1-4-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	535,55	536,10
92		N-(5-(4-(4-acetamidobenzyloksi)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	441,49	442,00
93		N-(5-(6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etylamo)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	406,49	407,10

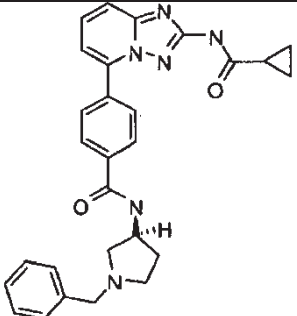
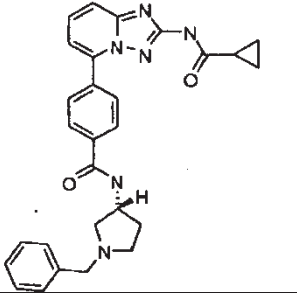
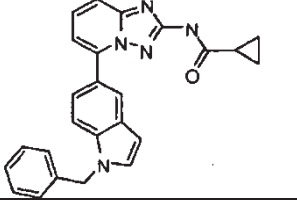
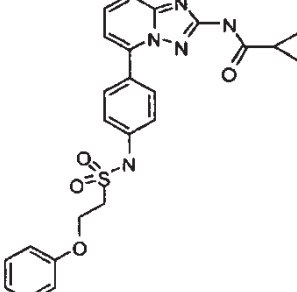
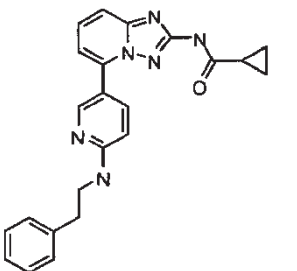
94		N-(5-(4-(4-(2-morpholinoethyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	502,62	525,20
95		N-(5-(2-(4-(2-morpholinoethyl)piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	475,60	476,20
96		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-metyl-N-fenetylbenzamid	439,52	440,10
97		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-(trifluormetyl)fenetyl)benzamid	493,49	494,10
98		N-(5-(4-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl 1H-pyrazol-1-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	388,43	389,10

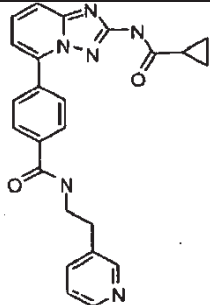
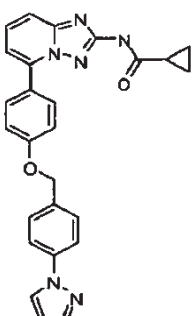
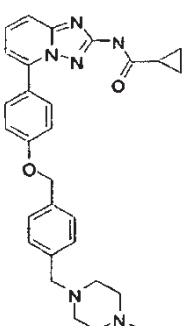
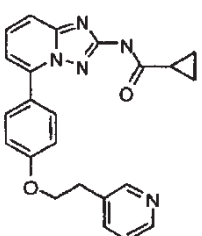
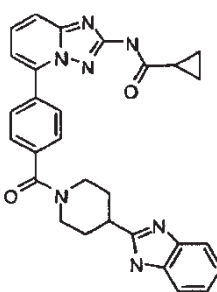
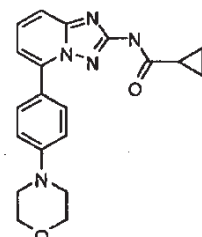
				
99		N-(5-(4-((1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	376,38	377,00
100		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-3-fluor-N-(2-fenoksyetyl)benzamid	459,48	460,10
101		N-(5-(4-(4-morfolinopiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	474,57	497,2 (M+23)
102		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-metyl-1-morfolinopropan-2-yl)benzamid	462,56	463,20
103		N-(5-(4-(4-(benzyl(metyl)amino)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	508,63	531,2 (M+23)

104		N-(5-(6-(benzylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	384,44	385,00
105		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-N-metylbenzamid	499,57	500,20
106		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)benzamid	491,56	514,1 (M+23)
107		N-(5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	358,41	359,00
108		N-(5-(4-(3-fenoksypropanamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	441,49	442,00
109		N-(5-(4-(3-fenylpropanamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	425,49	426,10

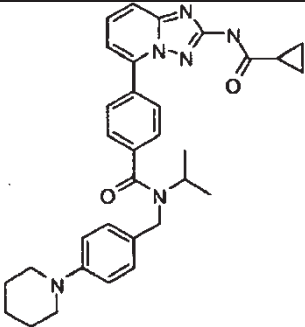
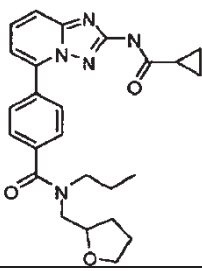
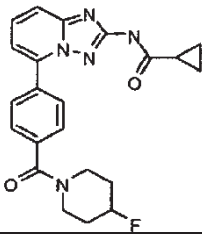
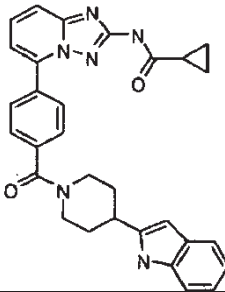
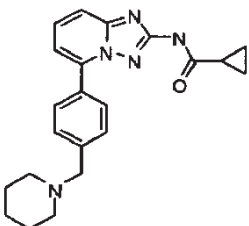
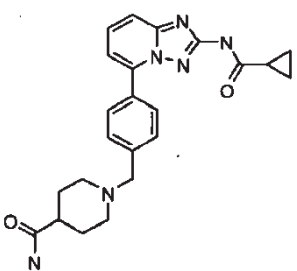
				
110		N-(5-(4-(4-(pyridin-3-yloksy)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	482,55	505,1 (M+23)
111		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-3-fluor-N-fenetylbenzamid	443,48	444,00
112		N-(5-(2-(4-fenetyl)piperidin-1-yl)pyridin-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	466,59	467,10
113		N-(5-(4-(4-(3-klorfenyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	500,99	501,00
114		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-fenylpropyl)benzamid	439,52	440,10

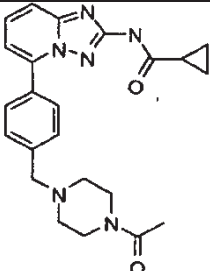
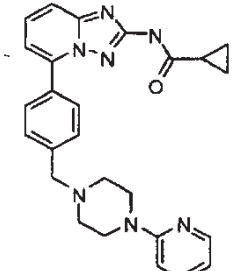
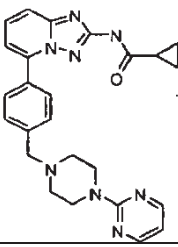
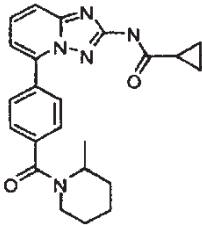
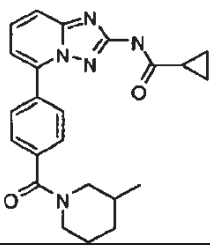
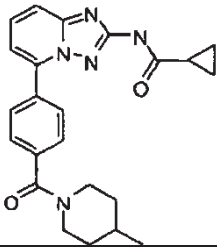
				
115		N-(5-(4-(2-(4-fluorfenoksy)etoksy)fenyl) - [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	432,46	433,00
116		N-(5-(4-(2-(3-fluorfenylamino)-2-oksoetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	445,46	446,00
117		N-(5-(4-(2-okso-2-(piperidin-1-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	419,49	442 (M+23)
118		N-(5-(4-(2-(metyl(fenyl)amino)-2-oksoetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	441,49	442,00
119		(S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid	480,57	481,20

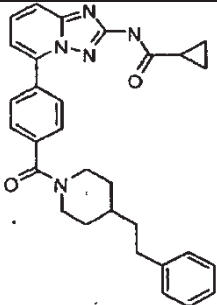
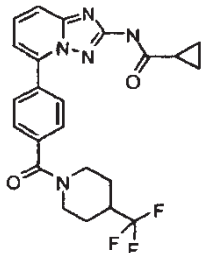
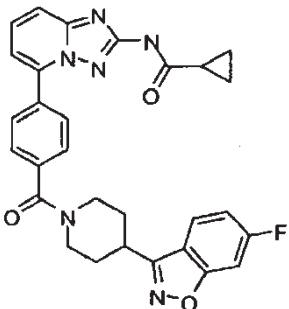
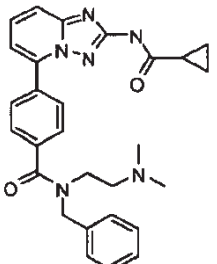
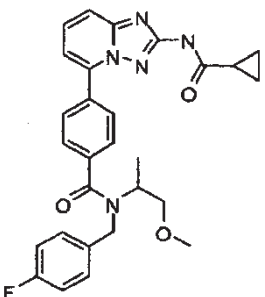
				
120		(R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid	480,57	481,10
121		N-(5-(1-benzyl-1H-indol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	407,48	408,00
122		N-(5-(4-(2-fenoksyetyl-sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	477,55	478,00
123		N-(5-(6-(fenetyl-amino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	398,47	399,10
124		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(pyridin-3-yl)etyl)benzamid	425,49	427,0

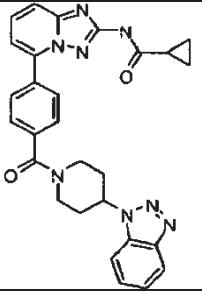
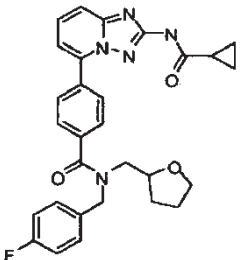
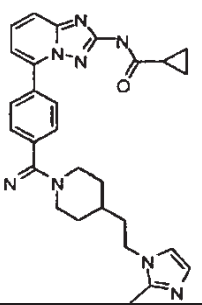
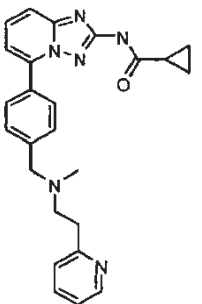
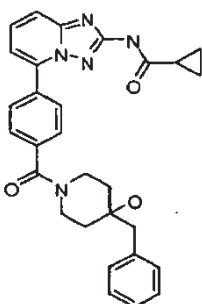
				
125		N-(5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyloxy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	450,50	451,0
126		N-(5-(4-(4-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)benzyloxy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	496,61	497,1
127		N-(5-(4-(2-(pyridin-3-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	399,45	400,0
128		N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	505,58	506,1
129		N-(5-(4-morfolinofenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	363,42	364,0

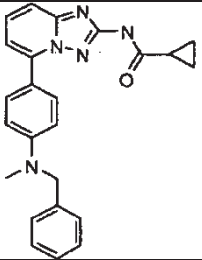
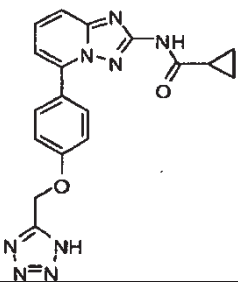
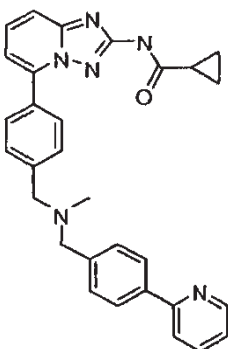
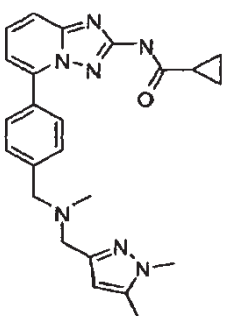
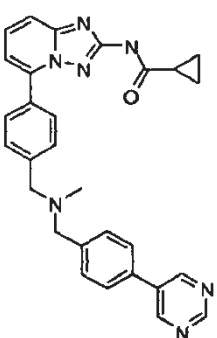
130		N-(5-(4-((4-metylperazin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	390,49	391,1
131		N-(5-(4-(4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	495,59	496,1
132		N-(5-(4-(4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	516,00	516,1
133		N-(5-(4-(4-(o-tolyloksymetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	509,61	510,1
134		N-(5-(4-(3,5-dimetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	417,52	418,1
135		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-isopropyl-N-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid	536,68	539,2 (M ⁺ + Na)

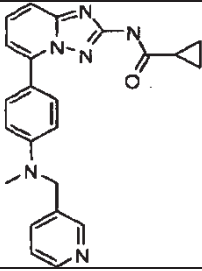
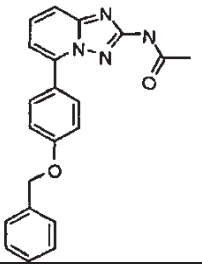
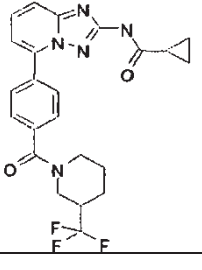
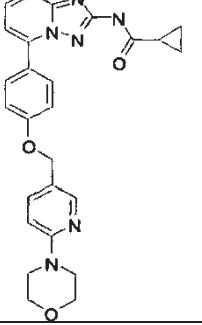
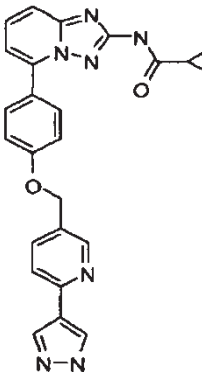
				
136		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-propyl-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)benzamid	447,54	448,1
137		N-(5-(4-(4-fluoropiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	407,45	408,1
138		N-(5-(4-(4-(1H-indol-2-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	504,60	505,1
139		N-(5-(4-(piperidin-1-ylmetyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	375,48	376,1
140		1-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzyl)piperidin-4-karboksamid	418,5	419,1
141		N-(5-(4-((4-acetoylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-	418,5	419,1

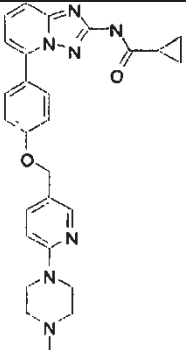
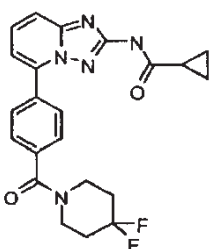
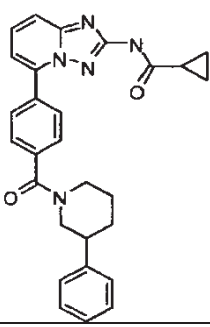
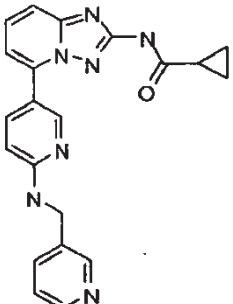
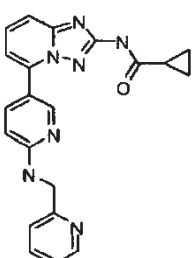
		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid		
142		N-(5-(4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	453,55	454,1
143		N-(5-(4-((4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)methyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	454,54	477,1 (M ⁺ + Na)
144		N-(5-(4-(2-methylpiperidin-1-karbonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	403,49	404,1
145		N-(5-(4-(3-methylpiperidin-1-karbonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	403,57	404,1
146		N-(5-(4-(4-methylpiperidin-1-karbonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	403,49	404,1
147		N-(5-(4-(4-fenetyl)piperidin-1-karbonyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid	493,61	494,1

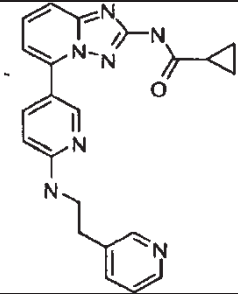
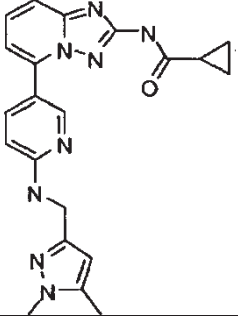
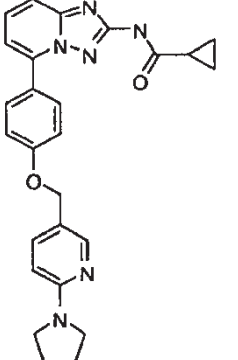
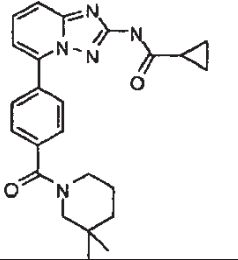
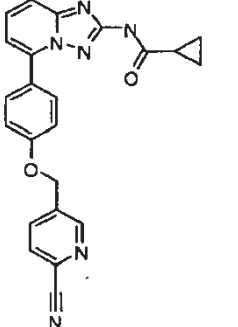
				
148		N-(5-(4-(4-(trifluormetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	457,46	458,0
149		N-(5-(4-(4-(6-fluorbenzo[d]isoksazol-3-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	524,56	525,1
150		N-benzyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamid	482,59	483,1
151		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-N-(1-metoksypropan-2-yl)benzamid	501,57	502,1
152		N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	506,57	507,1

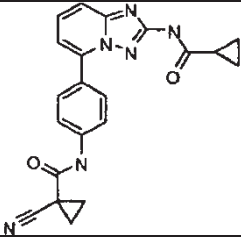
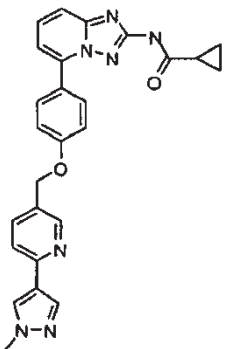
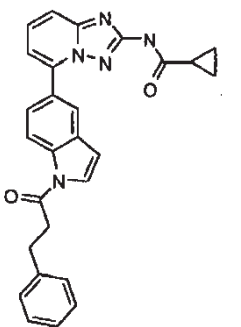
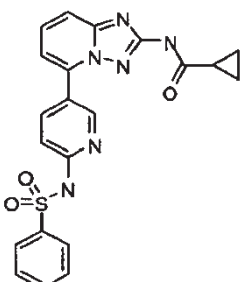
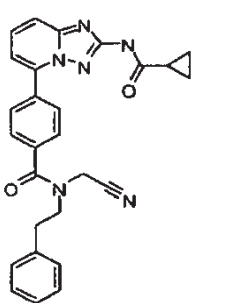
				
153		4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)benzamid	513,58	514,1
154		N-(5-(4-(imino(4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl)piperidin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	496,6	497,1
155		N-(5-(4-((metyl(2-(pyridin-2-yl)etyl)amino)metyl)fenyl) - [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	426,52	427,1
156		N-(5-(4-(4-benzyl-4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	49,59	496,1
157		N-(5-(4-(benzyl(metyl)amino)fenyl) - [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	397,48	398,1

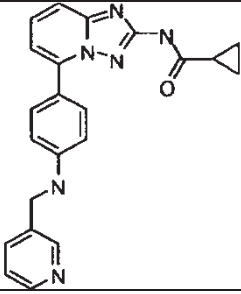
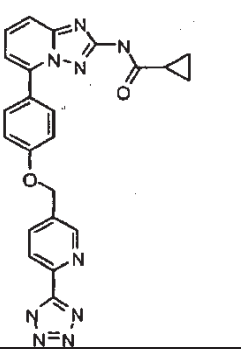
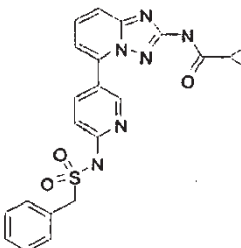
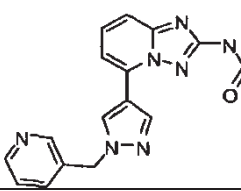
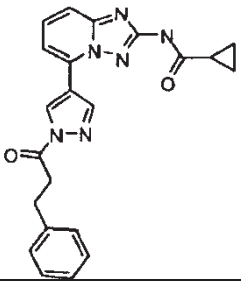
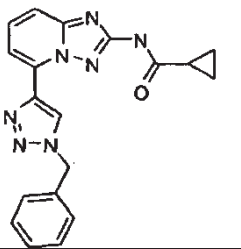
				
158		N-(5-(4-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-1H-tetrazol-5-yl)methoxy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	376,38	377,1
159		N-(5-(4-((methyl(4-(pyridin-2-yl)benzyl)amino)methyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	488,59	511,1 (M ⁺ +Na)
160		N-(5-(4-(((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)(methyl)amino)methyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	429,53	430,1
161		N-(5-(4-((methyl(4-(pyrimidin-5-yl)benzyl)amino)methyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	489,54	490,1
162		N-(5-(4-(methyl(pyridin-3-yl)methyl)amino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	398,47	399,1

				
163		N-(5-(4-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)acetamid	358,40	359,0
164		N-(5-(4-(3-(trifluormetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	457,46	458,0
165		N-(5-(4-((6-morfolinopyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	470,53	471,1
166		N-(5-(4-((6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	451,49	452,0
167		N-(5-(4-((6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	483,58	484,1

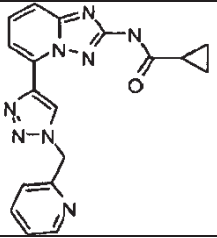
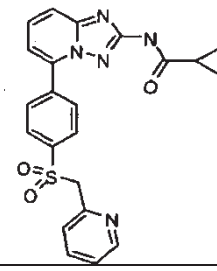
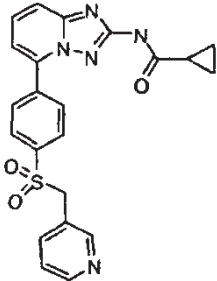
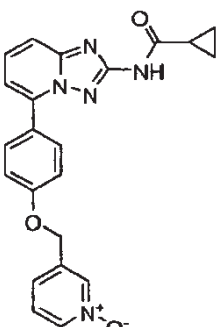
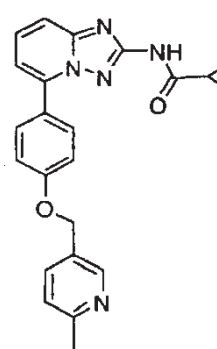
				
168		N-(5-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	425,44	426,1
169		N-(5-(4-(3-fenylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	465,56	466,1
170		N-(5-(6-(pyridin-3-ylmetylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	385,43	386,1
171		N-(5-(6-(pyridin-2-ylmetylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	385,43	386,1
172		N-(5-(6-(2-(pyridin-3-yl)etylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	399,46	400,1

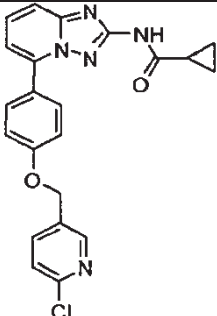
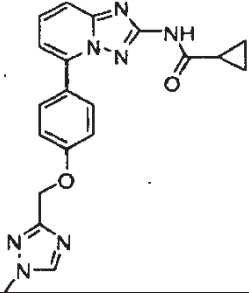
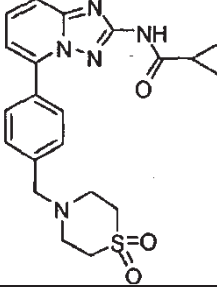
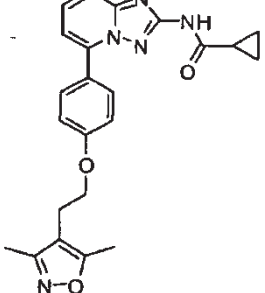
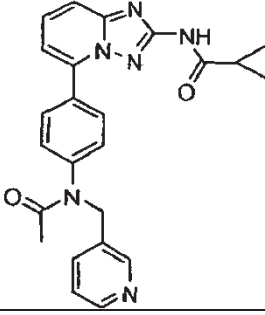
				
173		N-(5-(6-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metylamino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	402,46	403,1
174		N-(5-(4-((6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	454,53	455,1
175		N-(5-(4-(3,3-dimetylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	417,52	418,1
176		N-(5-(4-((6-cyanopyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	410,44	411,0
177		1-cyano-N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)syklopropankarboks-	386,42	387,1

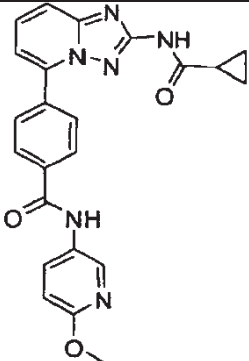
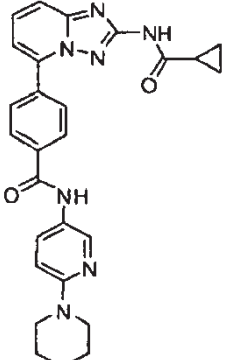
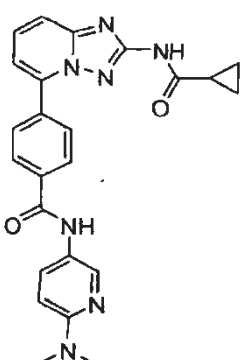
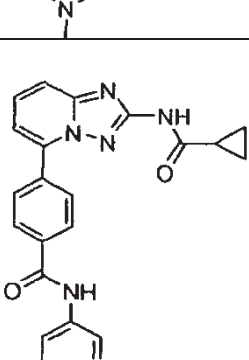
		amid		
178		N-(5-(4-(((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	465,52	466,0
179		N-(5-(1-(3-fenylpropanoyl)-1H-indol-5-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	449,52	450,0
180		N-(5-(6-(fenylsulfonamido)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	434,48	435,0
181		N-(cyanometyl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-fenetylbenzamid	464,63	465,0
182		N-(5-(4-(pyridin-3-ylmetyl-amino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	384,44	385,0

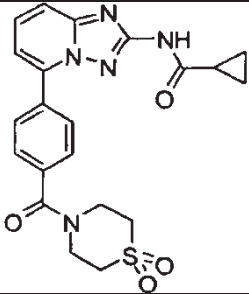
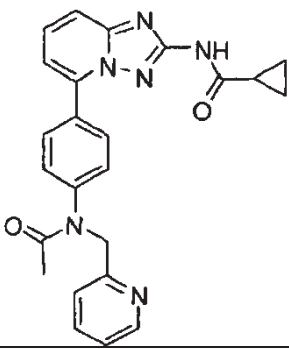
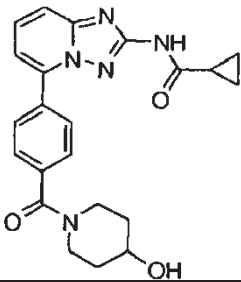
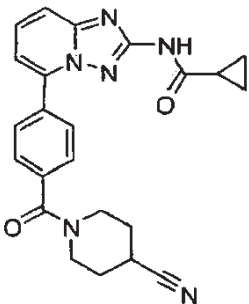
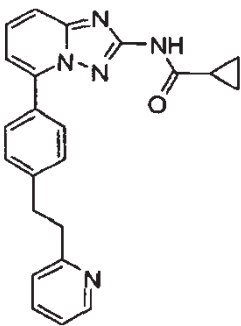
				
183		N-(5-(4-((6-(1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methyl)-1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methyl-1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)syklopropankarboksamid	453,47	454,0
184		N-(5-(6-(fenylmetylsulfonamido)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	448,51	449,0
185		N-(5-(1-(pyridin-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	359,39	360,0
186		N-(5-(1-(3-fenylpropanoyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	400,44	401,0
187		N-(5-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	359,39	360,0
188		N-(5-(1-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-	428,38	451,0 (M ⁺ + Na)

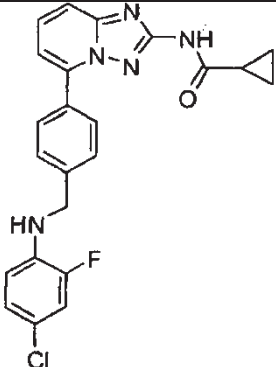
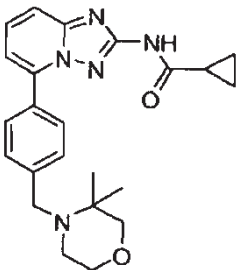
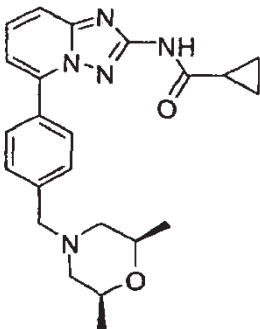
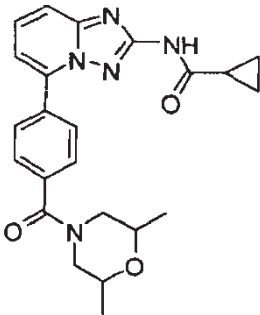
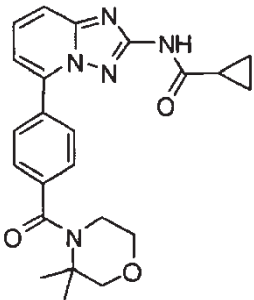
		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid		
189		N-(5-(4-(1-(pyridin-2-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	399,45	422,0 (M ⁺ + Na)
190		Metyl- 6-((4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenylsyklopropankarboksamid o)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenoksy)metyl)nikotinat	443,47	444,0
191		N-(5-(6-(syklopropan sulfonamido)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	398,46	399,0
192		5-((4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenylsyklopropankarboksamid o)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenoksy)metyl)pikolinamid	428,45	429,1
193		N-(5-(1-(pyridin-2-yl)metyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid	360,38	360,0

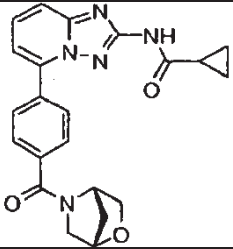
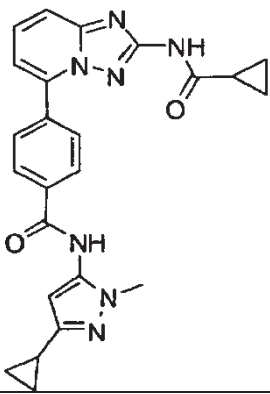
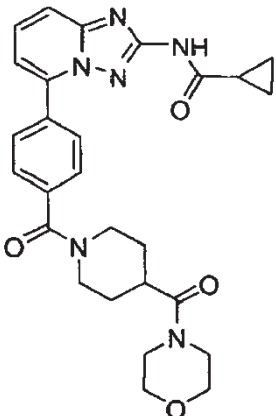
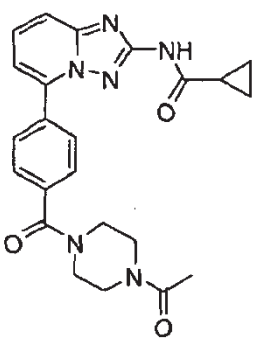
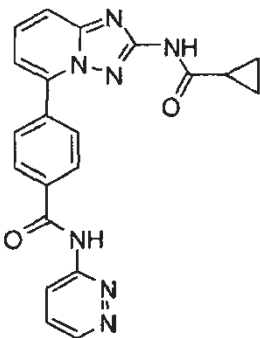
				
194		N-(5-(4-(pyridin-2-ylmethylsulfonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	433,48	434,1
195		N-(5-(4-(pyridin-3-ylmethylsulfonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid	433,48	434,1
196		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(1-hydroksy-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	401,43	402,0
197		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-metyl-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	399,45	400,1
198		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-klor-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,87	420,0

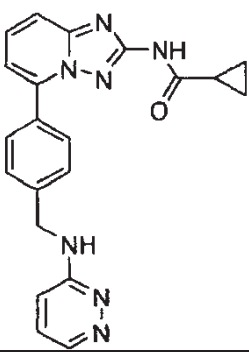
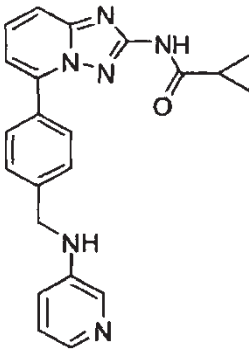
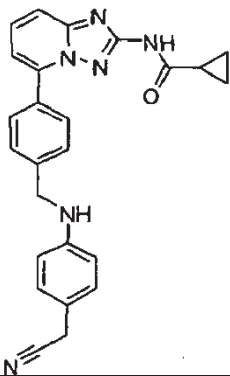
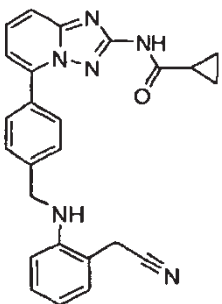
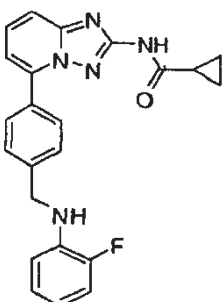
				
199		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(1-metyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	389,42	390,1
200		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(1,1-diokso-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	425,51	426
201		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3,5-dimetyl-isoksazol-4-yl)-etoksy]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	417,47	418,1
202		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(acetyl-pyridin-3-ylmetyl-amino)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	426,48	427,1
203		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-benzamid	428,45	429,0

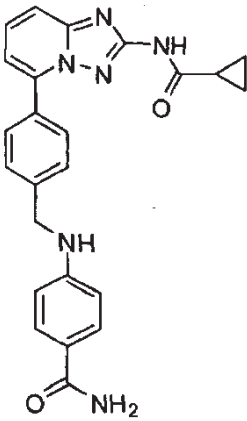
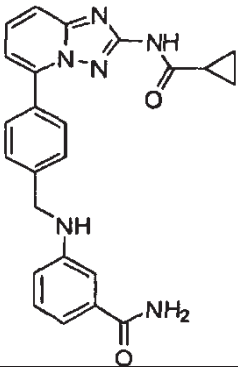
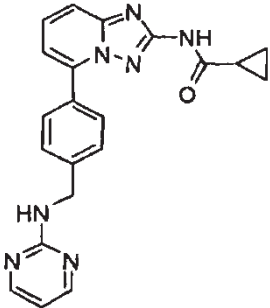
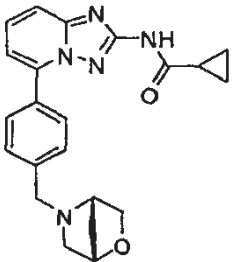
				
204		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamid	483,53	484,1
205		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid	496,57	497,1
206		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-pyridin-3-yl-benzamid	398,43	399,1
207		Syklopropankarboksylsyre {5-[4(1,1-diokso-tiomorfolin-4-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	439,49	440,0

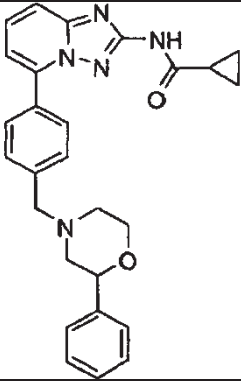
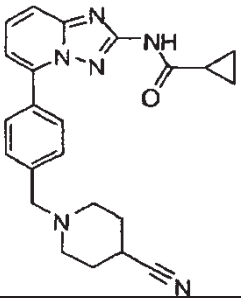
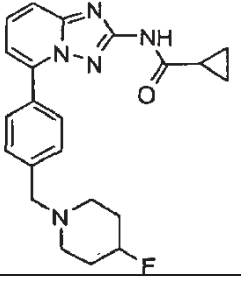
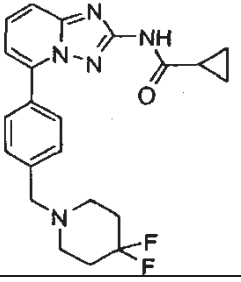
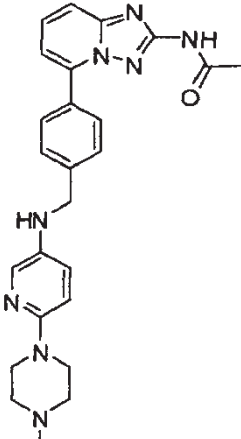
				
208		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(acetyl-pyridin-2-ylmetyl-amino)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	426,48	427,1
209		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,46	406,1
210		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyano-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	414,47	415,1
211		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-pyridin-2-yl-etyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	383,45	384,1
212		Syklopropankarboksylsyre [5-{4-[(4-klor-2-fluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	435,89	436

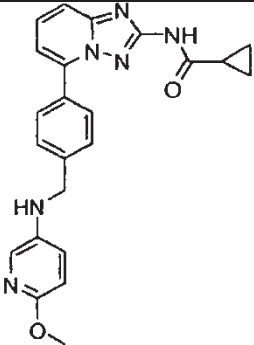
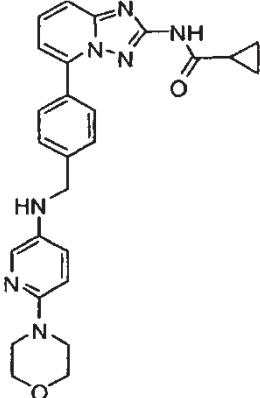
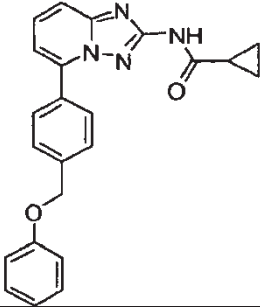
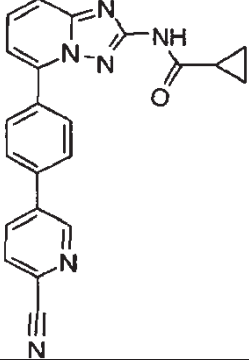
				
213		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,50	406,1
214		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,50	406,1
215		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2,6-dimetyl-morfolin-4-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,48	420,1
216		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl-morfolin-4-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,48	420,1
217		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((1S,4S)-2-oksa-5-aza-bisyklo[2,2,1]heptan-5-karbonyl)-fenyl]-	403,44	404,1

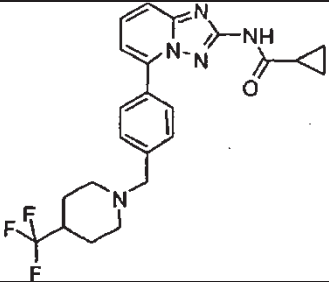
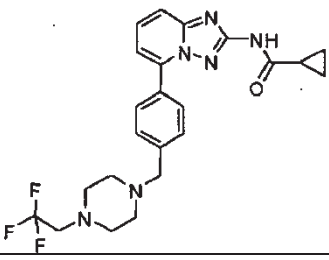
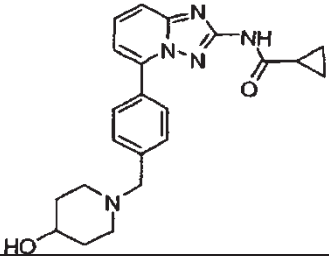
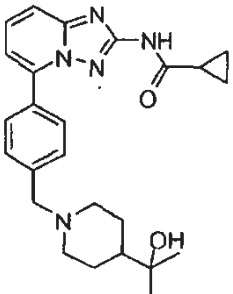
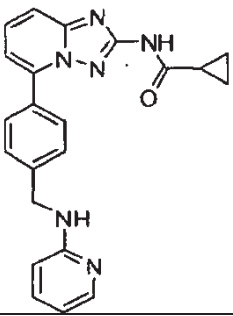
		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
218		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(5-syklopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-benzamid	441,49	442,1
219		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(morfolin-4-karbonyl)-piperidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	502,57	503,1
220		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-acetyl-piperazin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	432,48	433,1
221		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-pyridazin-3-yl-benzamid	399,41	400,0

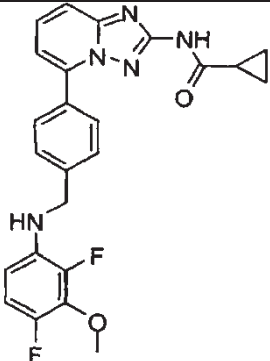
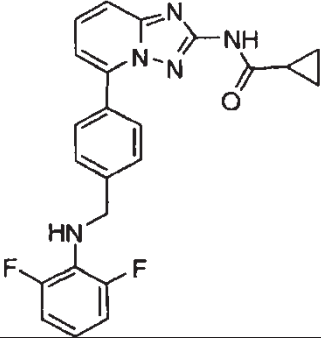
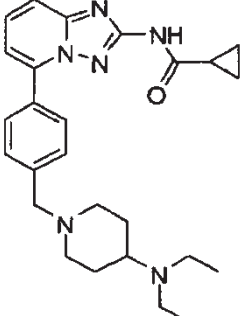
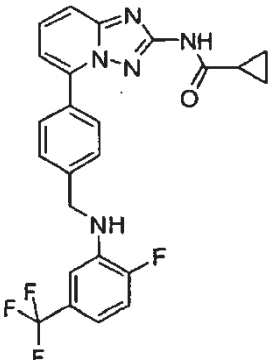
222		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridazin-3-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	385,43	387
223		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridin-3-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	384,44	385,1
224		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(4-cyanometyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	422,49	423,1
225		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-cyanometyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	422,49	423,1
226		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	401,44	402,1

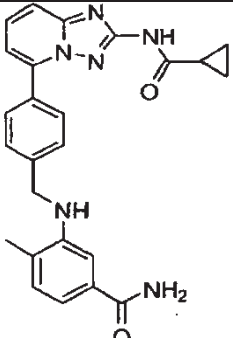
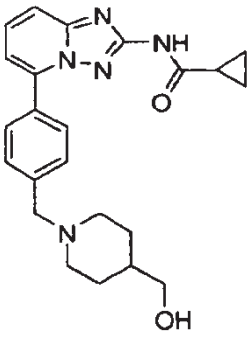
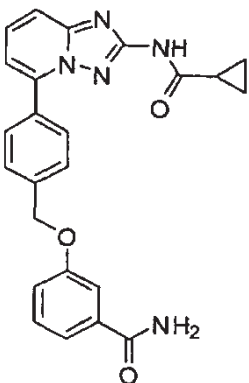
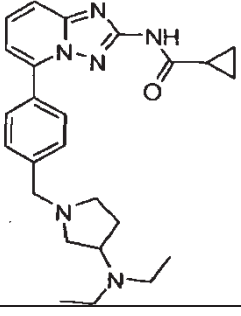
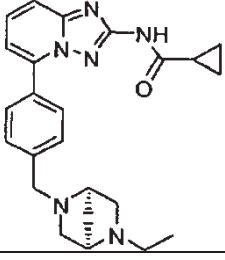
227		4-{4-[2-(syklopropankarbonyl-, amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid	426,48	428
228		3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-, amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid	426,48	427,1
229		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyrimidin-2-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	385,43	386,1
230		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(1S,4S)-1-(2-oksa-5-azabisyklo[2,2,1]hept-5-yl)metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	389,46	390,1
231		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-fenyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	453,55	454,1

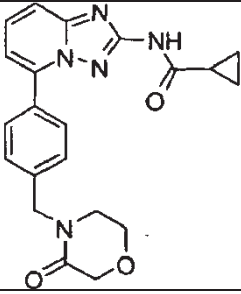
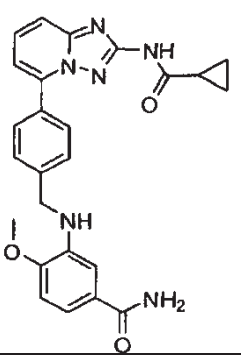
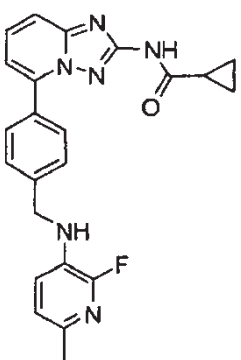
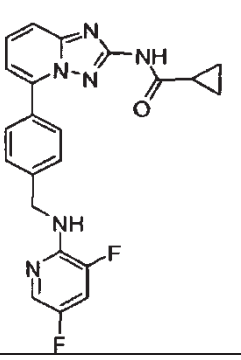
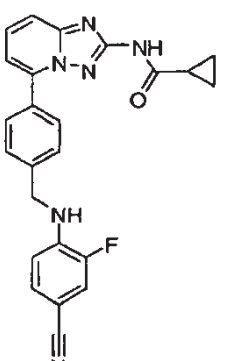
				
232		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyano-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	400,49	401,1
233		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-fluor-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	393,47	394,1
234		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	411,46	412,1
235		Syklopropankarboksylsyre [5-(4-{[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-metyl}-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	482,59	483,1
236		Syklopropankarboksylsyre (5-	414,47	415,1

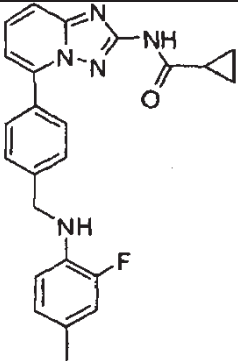
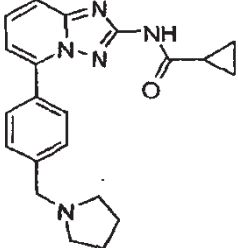
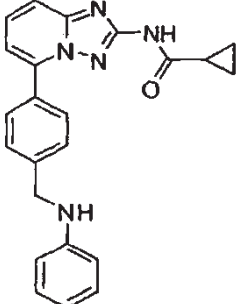
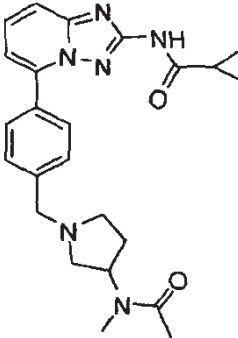
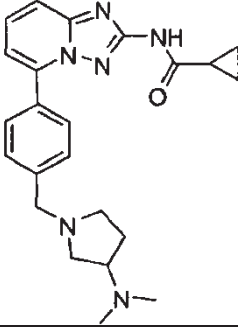
		{4-[(6-metoksy-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid		
237		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	469,55	470
238		Syklopropankarboksylsyre [5-(4-fenoksymetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	384,44	385,00
239		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	380,41	381,00
240		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	443,47	444,00

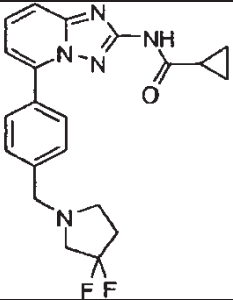
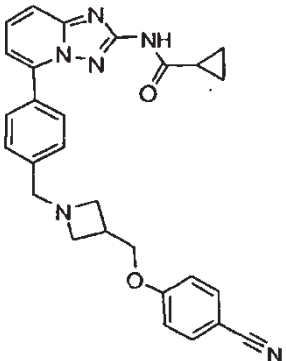
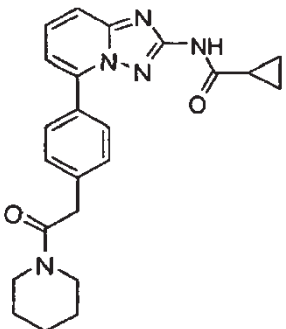
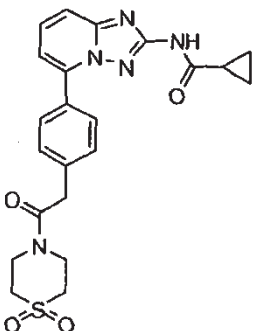
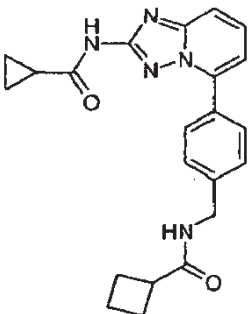
				
241		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	458,49	459,00
242		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	391,47	392
243		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	433,56	434,1
244		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	384,44	385,1
245		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2,4-difluor-3-metoksy-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	449,46	450

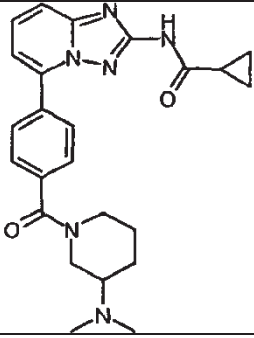
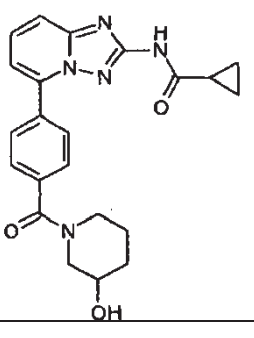
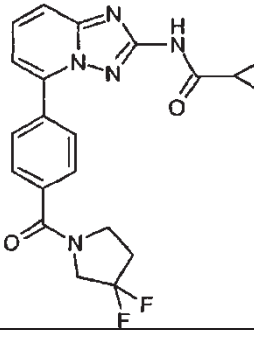
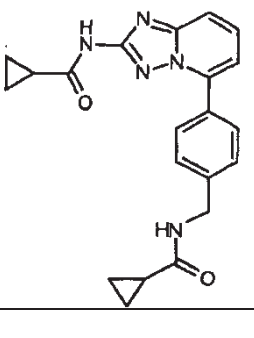
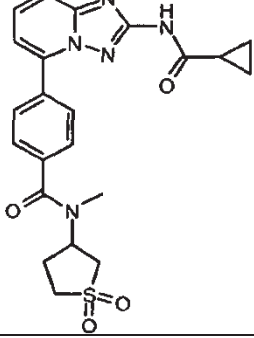
				
246		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2,6-difluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	419,43	420
247		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-diethylamino-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	446,60	447,1
248		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-5-trifluormetyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	469,44	447
249		3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-4-metyl-benzamid	440,51	441,1

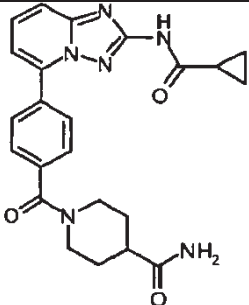
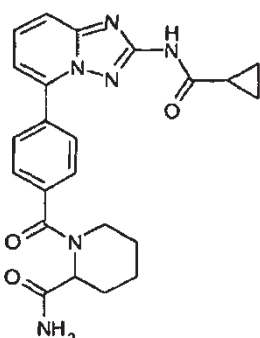
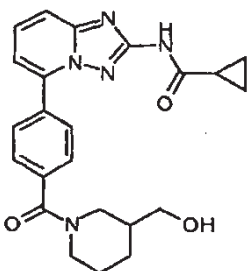
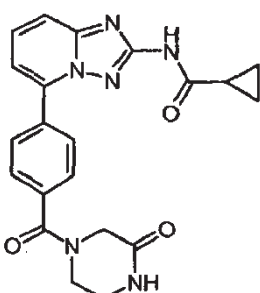
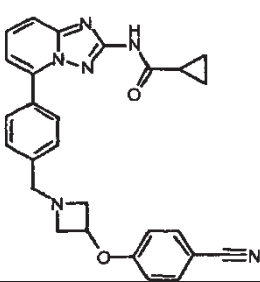
				
250		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksymetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[h2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,50	406,1
251		3-{4-[2-(syklopropankarbonylamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyloksy}-benzamid	427,46	428
252		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dietyl-amino-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	432,57	433,1
253		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(((1R,4R)-5-etyl-2,5-diaza-bisyklo[2,2,1]hept-2-ylmetyl)-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	416,53	417,1
254		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-morfolin-4-ylmetyl)-	391,43	392

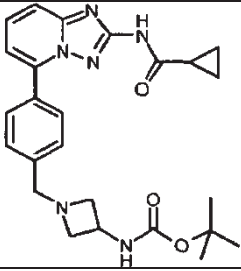
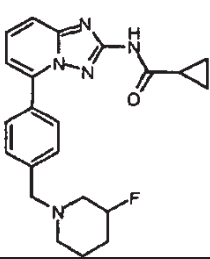
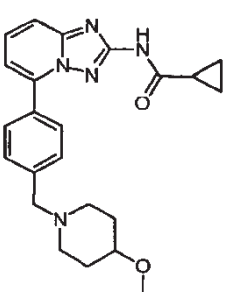
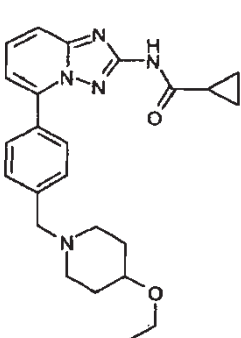
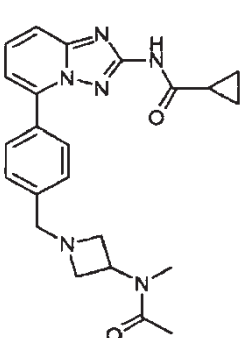
		fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
255		3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-4-metoksy-benzamid	456,51	457
256		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-6-metyl-pyridin-3-ylamino)-metyl]- fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	416,46	417
257		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(3,5-difluor-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	420,42	421
258		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(4-cyano-2-fluor-fenylamino)-metyl]- fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	426,45	427
259		Syklopropankarboksylsyre (5-	415,47	416

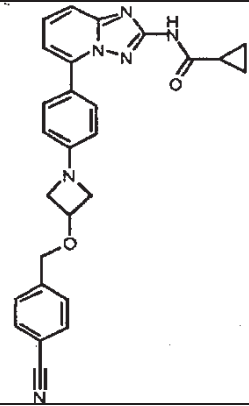
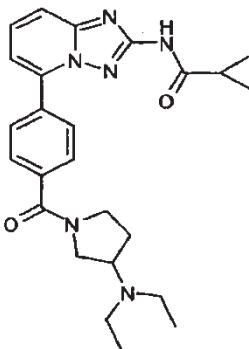
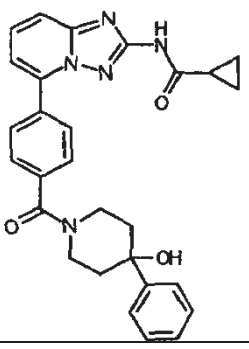
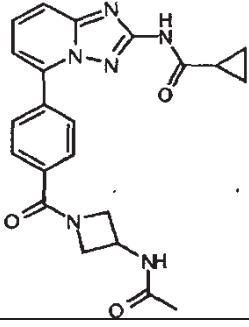
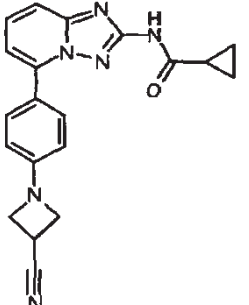
		{4-[(2-fluor-4-metyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid		
260		Syklopropankarboksylsyre [5-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	361,45	362,1
261		Syklopropankarboksylsyre [5-(4-fenylaminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid	383,45	384
262		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(acetyl-metyl-amino)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	432,53	433,1
263		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylaminopyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	404,52	405,1
264		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-	397,43	398

		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
265		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-fenoksymetyl)-azetidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	478,56	479
266		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-okso-2-piperidin-1-yletyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	403,49	404
267		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(1,1-diokso-tiomorfolin-4-yl)-2-oksoetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	453,52	454
268		Syklobutankarboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid	389,45	390,2
269		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetyl-amino-piperidin-1-	432,55	433

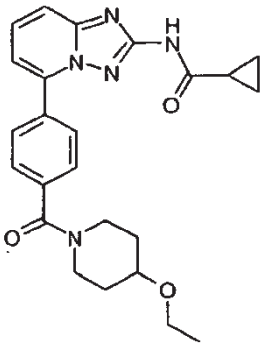
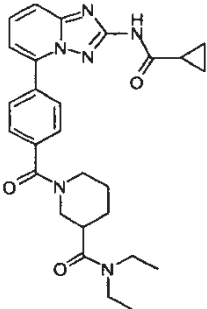
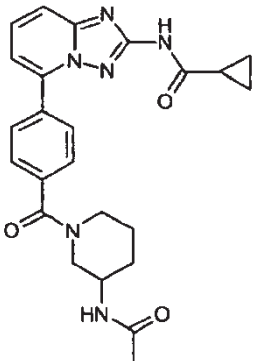
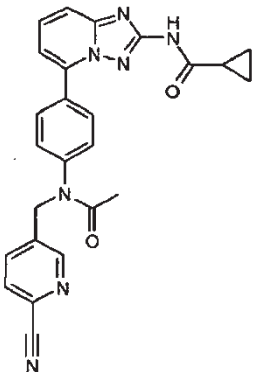
		karbonyl)-fenyl]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
270		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-hydroksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,46	406
271		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	411,41	412
272		Syklopropankarboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid	375,42	376,2
273		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(1,1-diokso-tetrahydrotiofen-3-yl)-N-metyl-benzamid	453,52	453,9
274		1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-	432,49	433

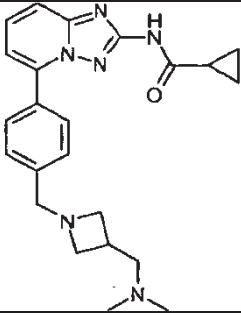
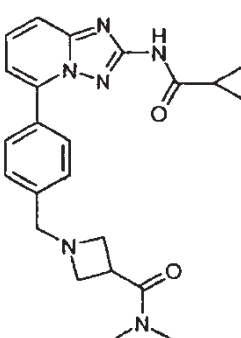
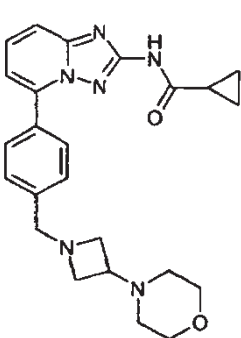
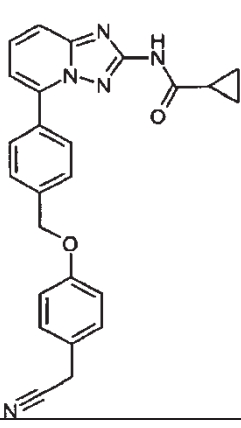
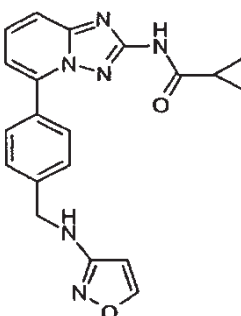
		piperidin-4-karboksylsyreamid		
275		1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-piperidin-2-karboksylsyreamid	432,49	433
276		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-hydroksymetyl-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,49	420
277		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-piperazin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	404,43	404,9
278		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-fenoksy)-azetidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	464,53	465
279		(1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl}-azetidin-3-yl)-karbaminsyretert-butylester	462,55	463

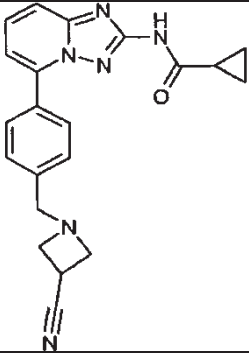
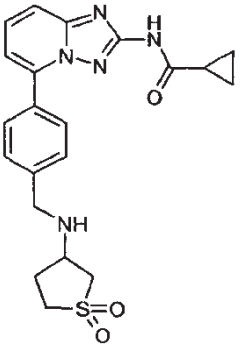
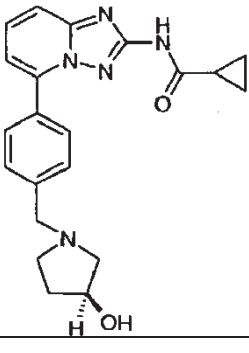
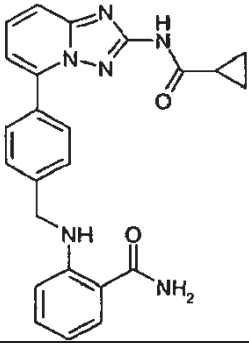
				
280		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-fluor-piperidin-1-ylmethyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	393,4	395
281		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metoksy-piperidin-1-ylmethyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	405,5	406,1
282		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-etoksy-piperidin-1-ylmethyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,53	420
283		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(acetyl-metyl-amino)-azetidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	418,5	419
284		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-benzyloksy)-azetidin-1-yl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	464,53	465

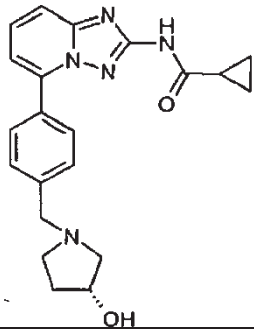
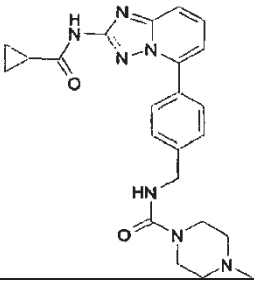
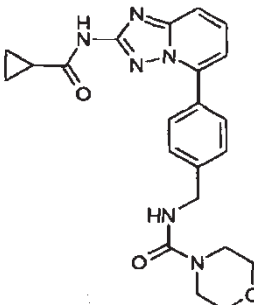
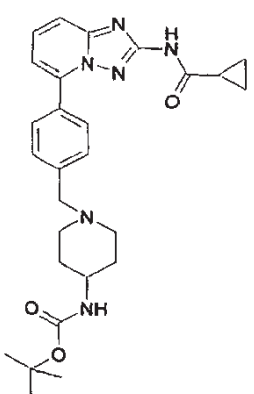
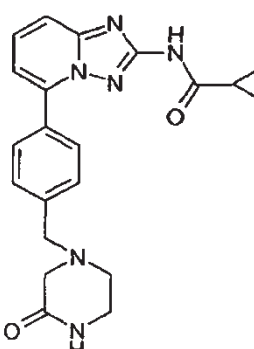
				
285		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-diethylamino-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	446,55	447
286		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-4-fenyl-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	481,56	482
287		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-acetylamino-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	418,46	419
288		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-cyano-azetidin-1-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	358,40	359

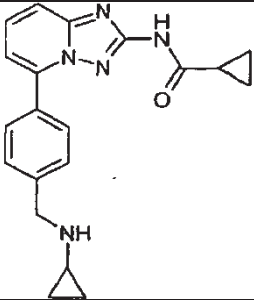
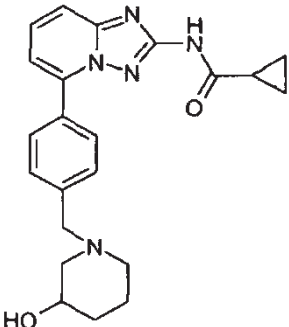
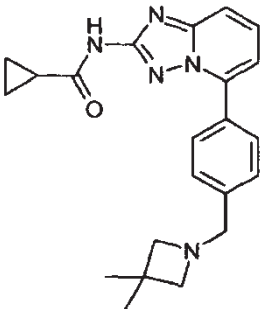
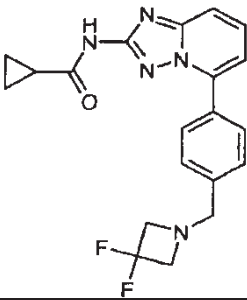
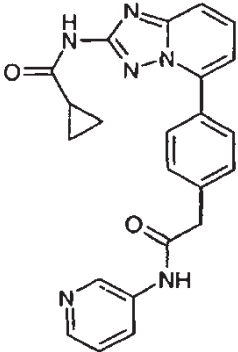
289		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	418,50	419
290		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(piperidin-1-karbonyl)-piperidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	500,60	501
291		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimethylamino-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	390,49	391
292		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(pyridin-3-yloksymetyl)-piperidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	496,57	497
293		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metoksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	419,48	420

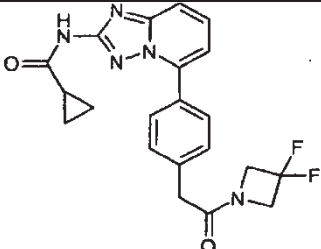
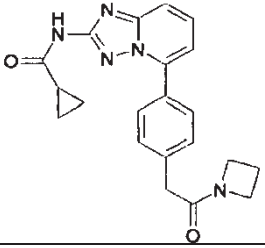
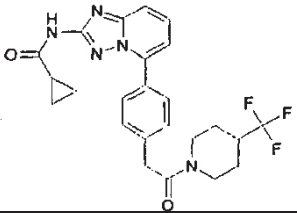
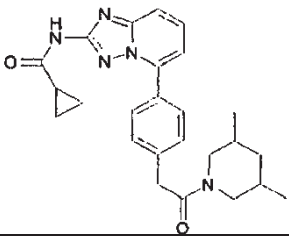
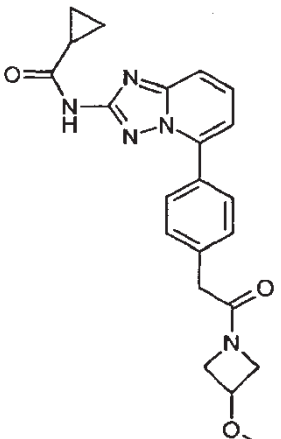
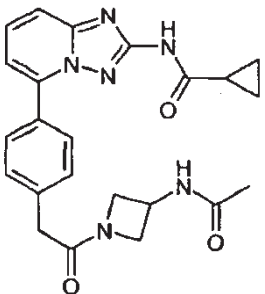
294		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-etoksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	433,51	434
295		1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-piperidin-3-karboksylsyredietylamid	488,59	489
96		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-acetylamino-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	446,51	447
297		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[acetyl-(6-cyano-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	451,49	452
298		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylaminometyl-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	404,52	N/A

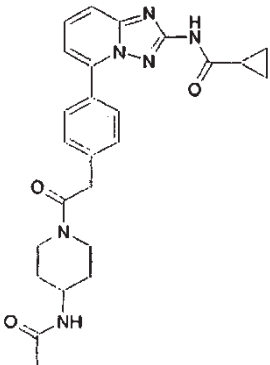
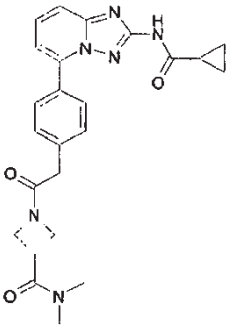
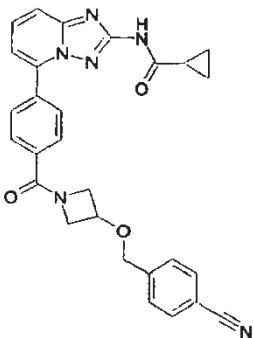
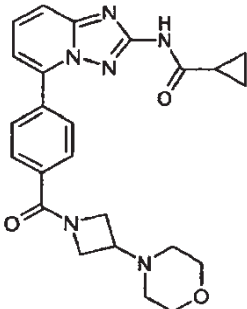
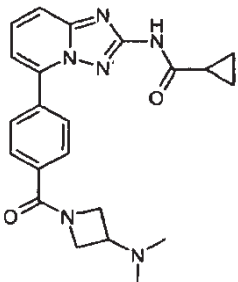
				
299		1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl}-azetidin-3-karboksylsyredimetylamid.	418,5	419
300		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-morfolin-4-yl-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	432,53	433
301		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyanometyl-fenoksymetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	423,48	424
302		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(isoksazol-3-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	374,40	375
303		Syklopropankarboksylsyre {5-	372,43	373

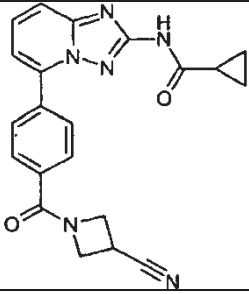
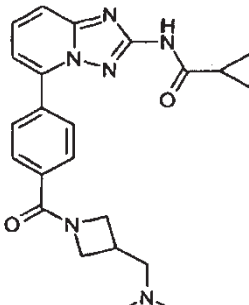
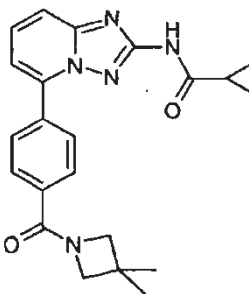
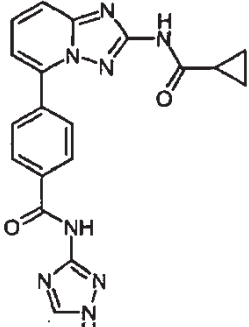
		[4-(3-cyano-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
304		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(1,1-diokso-tetrahydro-tiofen-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	425,51	426
305		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	377,45	378
306		2-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid	426,48	427
307		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((R)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	377,45	378

	Chiral 			
308		4-metyl-piperazin-1-karboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid	433,51	434,2
309		Morfolin-4-karboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid	420,46	421,3
310		(1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-anilino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl}-piperidin-4-yl)-karbaminsyre-tert-butylester	490,61	491,1
311		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-piperazin-1-yl)metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	390,45	391
312		Syklopropankarboksylsyre [5-(4-	347,42	348,1

		syklopropylaminometyl-fenyl)- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl]-amid		
313		Syklopropankarboksylsyre {5- [4-(3-hydroksy-piperidin-1- ylmetyl)-fenyl]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl}-amid	391,48	392
314		Syklopropankarboksylsyre {5- [4-(3,3-dimetyl-azetidin-1- ylmetyl)-fenyl]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl}-amid	375,47	376,3
315		Syklopropankarboksylsyre {5- [4-(3,3-difluor-azetidin-1- ylmetyl)-fenyl]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl}-amid	383,39	384,2
316		Syklopropankarboksylsyre {5- [4-(pyridin-3- ylkarbamoylmetyl)-fenyl]- [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2- yl}-amid	412,44	413,3
317		Syklopropankarboksylsyre (5- {4-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)- 2-okso-etyl]-fenyl}-	411,4	412,2

		[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid		
318		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-azetidin-1-yl-2-okso-etyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	375,42	376,2
319		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-okso-2-(4-trifluormetyl-piperidin-1-yl)-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	471,47	472,2
320		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3,5-dimetyl-piperidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	431,53	432,2
321		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3-metoksy-azetidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	405,45	406,2
322		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3-acetylamino-azetidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	432,49	433,1

323		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(4-acetylaminopiperidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid	460,54	461,1
324		1-(2-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-fenyl}-acetyl)-azetidin-3-karboksylsyredimetilamid	446,51	447
325		Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-benzyloxy)-azetidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid.	492,54	493,0
326		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-morfolin-4-yl)-azetidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	446,51	447,0
327		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetilamino)-azetidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	404,48	405,1
328		Syklopropankarboksylsyre {5-	386,42	387,0

		[4-(3-cyano-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid		
329		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylaminometyl)-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	418,50	419,1
330		Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl)-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid	389,46	390,0
331		4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-benzamid	388,39	389,0

Tabell II: NMR-data for representative forbindelser ifølge oppfinnelsen og referanseforbindelser

Forb. #	(δ) NMR-data
2	(^1H , CDCl_3) 8,32 (1H, s, ArH), 7,96 (1H, m, ArH), 7,79 (1H, m, ArH), 7,66 (3H, m, ArH), 7,32 (1H, d, ArH), 4,31 (2H, s, CH_2), 4,05 (4H, b, $2\times\text{CH}_2$), 3,6 (2H, br, CH_2), 3,06 (2H, br, CH_2), 1,85 (1H, br, CH), 1,12 (2H, m, CH_2), 0,98 (2H, m, CH_2)
3	(^1H , CDCl_3) 10,50 (1H, br, NH), 8,85 (1H, s, ArH), 8,72 (1H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,34 (1H, m, ArH), 7,09 (1H, d, ArH), 3,79 (4H, br, $2\times\text{CH}_2$), 1,90 (1H, br, CH), 1,80 (6H, br, $3\times\text{CH}_2$), 1,19 (2H, m, CH_2), 0,99 (2H, m, CH_2)

Forb. #	(δ) NMR-data
4	(^1H , CDCl_3) 9,13 (2H, s, 2xCH), 7,79 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, under CDCl_3 topp, ArH), 3,72 (4H, m, 2xCH ₂), 2,09 (5H, m, 2xCH ₂ , CH), 1,20 (2H, m, CH ₂), 1,00 (2H, m, CH ₂)
5	(^1H , CDCl_3) 11,0 (1H, b, NH), 8,73 (1H, s, ArH), 8,41 (1H, d, ArH), 7,80 (1H, m, ArH), 7,65 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, under toppen til CDCl_3 , ArH), 6,87 (1H, d, ArH), 4,50 (2H, b, CH ₂), 3,60 (4H, br, 2xCH ₂), 2,90 (2H, br, CH ₂), 2,89 (3H, s, CH ₃), 1,91 (1H, br, CH), 1,18 (2H, m, CH ₂), 0,99 (2H, m, CH ₂)
6	(^1H , CDCl_3) 8,71 (1H, s, NH), 8,35 (1H, m, ArH), 8,27 (1H, br, ArH), 7,57 (2H, d, ArH), 7,07 (1H, m, ArH), 6,78 (1H, d, ArH), 3,86 (4H, m, 2xCH ₂), 3,66 (4H, m, 2xCH ₂), 1,6 (1H, br, CH), 1,22 (2H, m, CH ₂), 0,95 (2H, m, CH ₂)
7	(^1H , CDCl_3) 8,24 (1H, b, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,69-7,60 (4H, m, ArH), 7,51 (2H, m, ArH), 7,42 (1H, m, ArH), 7,16 (1H, d, ArH), 1,6 (1H, b, CH), 1,23 (2H, m, CH ₂), 0,97 (2H, m, CH ₂)
8	(^1H , CDCl_3) 9,00 (2H, s, ArH), 8,66 (1H, br, NH), 7,60 (2H, m, ArH), 7,05 (1H, m, ArH), 3,95 (4H, m, 2xCH ₂), 3,81 (4H, m, 2xCH ₂), 2,10 (1H, br, CH), 1,22 (2H, m, CH ₂), 0,97 (2H, m, CH ₂)
9	(^1H , CDCl_3) 8,97 (2H, s, ArH), 8,47 (1H, br, NH), 7,57 (2H, m, ArH), 7,03 (1H, dd, ArH), 3,91 (4H, m, 2xCH ₂), 1,66 (9H, under vanntopp, 3xCH ₂), 1,22 (2H, m, CH ₂), 0,97 (2H, m, CH ₂),
10	(^1H , CDCl_3) 8,95 (1H, b, NH), 8,15 (2H, d, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,24 (1H, d, ArH), 2,10 (1H, under vanntopp, CH), 1,22 (2H, m, CH ₂), 0,96 (2H, m, CH ₂)
11	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) 11,03 (1H, s, NH), 8,58 (1H, d, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 2,90 (1H, m, CH), 2,04 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂), 0,72 (2H, m, CH ₂), 0,62 (2H, m, CH ₂)
12	(^1H , CDCl_3) 8,70 (1H, b, NH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,60-7,30 (7H, m, ArH), 7,15 (2H, m, ArH), 7,07 (1H, m, ArH), 5,17 (2H, s, CH ₂), 1,60 (1H, under vanntopp, CH), 1,21 (2H, m, CH ₂), 0,94 (2H, m, CH ₂)
13	(^1H , CDCl_3) 9,23 (1H, b, NH), 8,18 (2H, d, ArH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,19 (1H, d, ArH), 7,29 (1H, b, NH), 2,33 (2H, br, 2xCH), 1,20 (2H, m, CH ₂), 0,95 (2H, m, CH ₂), 0,71 (4H, m, 2xCH ₂)
15	(^1H , $\text{DMSO}-d_6$) 11,04 (1H, br, NH), 8,08 (1H, d, ArH), 7,88 (1H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,51 (2H, d, ArH), 2,48-7,30 (5H, m, ArH), 5,32 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).
17	(^1H , CDCl_3) 9,09 (1H, b, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,58 (4H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 3,76 (2H, br, CH ₂), 3,44 (2H, b, CH ₂), 1,86 (3H, b, CH ₂ , CH), 1,72 (4H, b, 2xCH ₂), 1,57 (2H, b, CH ₂), 1,21 (2H, m, CH ₂), 0,94 (2H, m, CH ₂)
18	(^1H , CDCl_3) 10,20 (1H, b, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, d,

Forb. #	(δ) NMR-data
	ArH), 7,23 (1H, d, ArH), 4,27 (2H, s, CH ₂), 3,99 (4H, m, 2xCH ₂), 3,50 (2H, br, CH ₂), 2,95 (2H, br, CH ₂), 1,97 (1H, br, CH), 1,17 (2H, m, CH ₂), 0,95 (2H, m, CH ₂)
19	(¹ H, CDCl ₃) 10,50 (1H, b, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,72 (4H, m, ArH), 7,28 (1H, m, ArH), 3,70 (2H, t, CH ₂), 3,52 (2H, t, CH ₂), 2,01-1,80 (4H, m, 2xCH ₂), 1,50 (1H, br, CH), 1,19 (2H, m, CH ₂), 0,98 (2H, m, CH ₂).
20	(¹ H, CDCl ₃) 7,94 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, d, ArH), 7,54 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,06 (2H, m, ArH), 1,45 (1H, br, CH), 1,12 (2H, m, CH ₂), 0,85 (2H, m, CH ₂)
21	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH), 10,51 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 8,00 (4H, m, ArH), 7,80-7,50 (5H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,03 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
22	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 10,75 (1H, s, NH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,96 (4H, m, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,32 (1H, m, ArH), 2,02 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
23	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 10,44 (1H, s, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,36 (4H, m, ArH), 7,28 (2H, m, ArH), 3,70 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1 H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
24	(¹ H, CDCl ₃) 8,49 (1H, s, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,61 (4H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 3,90-3,50 (8H, b, 4xCH ₂), 1,60 (1H, under vanntopp, CH), 1,21 (2H, CH ₂), 0,96 (2H, m, CH ₂),
27	(¹ H, CDCl ₃) 9,20 (1H, b, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,18 (1H, m, ArH), 4,84 (1H, br, CH), 3,93 (1H, br, CH), 3,1-2,6 (5H, b, 2xCH ₂ , CH), 1,85 (1H, b, CH), 1,72 (1H, b, CH), 1,31 (1H, br, CH), 1,21 (2H, m, CH ₂), 0,96 (2H, m, CH ₂), 0,91 (9H, s, 3xCH ₃)
28	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,0-3,2 (8H, m, 4xCH ₂), 1,97 (3H, br, CH ₂ , CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
29	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 9,25 (1H, t, NH), 8,13 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,38 (2H, m, ArH), 7,20 (3H, m, ArH), 4,55 (2H, d, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
30	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, br, NH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,44 (2H, d, ArH), 7,28 (5H, m, ArH), 1,20 (1H, m, ArH), 3,19 (3H, s, CH ₃), 2,06 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂),
31	(¹ H, CDCl ₃) 8,75 (1H, b, NH), 8,06 (2H, br, ArH), 7,65 (4H, m, ArH), 7,33 (1H, m, ArH), 7,14 (2H, m, ArH), 6,94 (2H, d, ArH), 4,74 (1H, br, CH), 4,54 (1H, b, CH), 3,84 (3H, s, CH ₃), 3,03 (3H, br, CH ₃), 1,20 (1H, m, CH), 1,33 (2H, br, CH ₂), 0,94 (2H, m, CH ₂)
33	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, s, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,98

Forb. #	(δ) NMR-data
	(2H, d, ArH), 7,85 (2H, m, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,49 (1H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,08 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
34	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (2H, b, 2xNH), 9,35 (1H, s, ArH), 8,97 (1H, s, ArH), 8,86 (1H, m, ArH), 8,11 (4H, m, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂).
35	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH), 8,72 (1H, s, ArH), 8,57 (1H, m, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,92 (1H, m, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,45 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,22 (2H, d, ArH), 5,28 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
36	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,62 (1H, m, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,89 (1H, m, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 5,31 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
37	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,10 (1H, br, NH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, m, ArH), 7,50 (1H, s, ArH), 7,38 (1H, d, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,30 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
38	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,64 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,11 (2H, d, ArH), 4,07 (2H, d, CH ₂), 2,78 (1H, m, CH), 2,2-1,8 (7H, m, CH, 3xCH ₂), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
39	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, s, NH), 10,56 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,85 (2H, m, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,49 (1H, m, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 2,08 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
40	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, b, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,07 (2H, d, ArH), 4,95 (1H, m, CH), 1,98 (3H, m, CH, CH ₂), 1,62 (6H, 3xCH ₂), 1,11 (4H, m, 2xCH ₂)
41	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,67 (1H, dd, ArH), 7,64 (1H, d, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 7,10 (2H, d, ArH), 3,89 (2H, d, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,90-1,60 (5H, m, CH, 2xCH ₂), 1,20-1,00 (6H, m, 2xCH ₂), 1,09 (4H, m, 2xCH ₂)
42	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 9,35 (1H, m, ArH), 8,79 (1H, s, ArH), 8,69 (1H, d, ArH), 8,21 (1H, d, ArH), 8,14 (2H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,74 (3H, m, ArH), 7,38 (1H, m, ArH), 4,65 (2H, d, CH ₂), 2,07 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
43	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 10,41 (1H, s, NH), 8,15 (4H, m, ArH), 7,78 (4H, m, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 7,12 (1H, m, ArH), 2,07 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
44	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, s, NH), 9,09 (1H, d, ArH), 8,54 (1H, dd, ArH), 8,37 (1H, d, ArH), 8,08 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, m, ArH), 7,63 (1H,

Forb. #	(δ) NMR-data
	m, ArH), 7,55 (2H, m, ArH), 7,45 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
45	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 10,06 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, m, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, m, ArH), 2,36 (1H, m, CH), 2,03 (1H, m, CH), 1,83-1,26 (10H, m, 5xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
46	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,46 (2H, m, ArH), 7,25 (2H, m, ArH), 7,14 (4H, d, ArH), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
47	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,13 (1H, br, NH), 9,32 (1H, d, ArH), 8,59 (1H, dd, ArH), 8,22 (3H, m, ArH), 7,77 (2H, m, ArH), 7,54 (4H, m, ArH), 2,01 (1H, m, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
49	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,04 (2H, s, CH ₂), 2,45 (3H, s, CH ₃), 2,25 (3H, s, CH ₃), 2,03 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
50	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,18 (1H, b, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH ₂), 2,86 (2H, t, CH ₂), 2,28 (6H, s, 2xCH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
51	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH ₂), 2,42 (3H, s, CH ₃), 2,05 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
52	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 10,47 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,33 (1H, dd, ArH), 7,20 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
53	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (2H, br, 2xNH), 7,96 (3H, m, ArH), 7,70-7,60 (3H, m, ArH), 7,50-7,40 (2H, m, ArH), 7,27 (2H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 2,01 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
54	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, s, NH), 10,93 (1H, s, NH), 8,78 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,12 (5H, m, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,34 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
55	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 9,22 (1H, t, NH), 8,14 (2H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,38 (5H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 4,54 (2H, d, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
56	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 8,89 (1H, d, ArH), 8,42 (1H, dd, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,49 (2H, d, ArH), 7,40 (4H, m, ArH), 7,10 (1H, d, ArH), 5,47 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
57	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,18 (1H, br, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH ₂), 2,86 (2H, t, CH ₂), 2,28 (6H, s,

Forb. #	(δ) NMR-data
	2xCH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
58	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,18 (1H, br, NH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,12 (2H, t, CH ₂), 2,86 (2H, t, CH ₂), 2,28 (6H, s, 2xCH ₃), 2,02 (1 H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
59	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,38 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH ₂), 2,42 (3H, s, CH ₃), 2,05 (1 H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
60	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 10,47 (1H, s, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,97 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,33 (1H, dd, ArH), 7,20 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
61	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (2H, br, 2xNH), 7,96 (3H, m, ArH), 7,70-7,60 (3H, m, ArH), 7,50-7,40 (2H, m, ArH), 7,27 (2H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 2,01 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
62	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, s, NH), 10,93 (1H, s, NH), 8,78 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,12 (5H, m, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,34 (1H, d, ArH), 2,07 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
63	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,32 (1H, br, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,31 (1H, d, ArH), 7,19 (2H, d, ArH), 4,99 (2H, s, CH ₂), 2,36 (3H, s, CH ₃), 2,34 (3H, s, CH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
64	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 10,95 (1H, br, NH), 9,00 (1H, d, ArH), 8,83 (1H, m, ArH), 8,24 (1H, m, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,65 (3H, m, ArH), 7,28 (2H, d, ArH), 7,23 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
65	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 10,11 (1H, s, NH), 8,31 (1H, s, ArH), 7,94 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,26 (3H, m, ArH), 3,75 (3H, s, CH ₃), 2,26 (3H, s, CH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
66	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,11 (1H, br, NH), 9,13 (1H, s, ArH), 8,73 (1H, d, ArH), 8,44 (1H, b, ArH), 8,20 (2H, d, ArH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,75 (3H, m, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
67	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, s, NH), 8,20 (2H, s, ArH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,75-7,66 (2H, m, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 2,02 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
68	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,16 (1H, s, NH), 9,46 (1H, s, ArH), 9,38 (1H, s, ArH), 8,77 (2H, m, ArH), 8,67 (1H, dd, ArH), 7,77 (3H, m, ArH), 7,54 (1H, m, ArH), 2,01 (1H, m, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
69	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,06 (2H, d, ArH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,74-7,66 (2H, m, ArH), 7,32 (1H, d, ArH), 6,92 (1H, s, ArH), 4,04 (3H, s, CB ₃), 2,55 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,65 (2H, m, CH ₂), 0,95 (3H, t, CH ₃), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)

Forb. #	(δ) NMR-data
70	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 9,99 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,70-7,63 (2H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 2,25-1,80 (8H, m, 2xCH, 3xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
71	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 9,95 (1H, br, NH), 8,14 (2H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 4,5 (1H, b, CH), 3,80 (1H, b, CH), 3,5 (2H, under vanntopp, 2xCH), 3,08 (4H, br, 2xCH ₂), 2,84 (3H, s, CH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).
72	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,95 (1H, br, NH), 7,85 (2H, d, ArH), 7,61 (1H, dd, ArH), 7,51 (1H, d, ArH), 7,40 (4H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, d, ArH), 7,09 (4H, m, ArH), 6,88 (1H, m, ArH), 6,70 (2H, d, ArH), 4,37 (2H, d, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
73	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1 H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,3-7,56 (7H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,54 (1H, b, CH), 3,80 (2H, m, CH ₂), 3,06 (1H, br, CH), 2,02-1,80 (4H, br, 2xCH, CH ₂), 1,58 (2H, m, CH ₂), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
74	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,08 (2H, m, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,58 (2H, m, ArH), 7,30 (6H, m, ArH), 3,67 (4H, b, 2xCH ₂), 3,45 (2H, br, CH ₂), 2,65 (3H, br, CH, CH ₂), 2,04 (1H, b,r CH), 1,89 (1H, b, CH), 1,77 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
75	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 10,27 (1H, s, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,39 (2H, d, ArH), 7,26 (6H, m, ArH), 3,49 (2H, m, CH ₂), 3,04 (2H, m, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
76	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 10,21 (1H, br, NH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,35 (8H, m, ArH), 4,59 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1 H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
77	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,92 (1H, s, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,24 (2H, d, ArH), 5,42 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
78	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,3-7,56 (7H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,54 (1H, b, CH), 3,80 (2H, m, CH ₂), 3,06 (1H, br, CH), 2,02-1,80 (4H, br, 2xCH, CH ₂), 1,58 (2H, m, CH ₂), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
79	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, s, NH), 7,92 (2H, d, ArH), 7,86 (2H, d, ArH), 7,69-7,55 (5H, m, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 2,01 (1H, br, CH), 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
80	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 8,60 (1H, t, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 3,43 (6H, under vanntopp, 3xCH ₃), 2,60 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,69 (4H, m, 2xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
81	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 8,66 (1H, m, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,49 (AH, m, ArH), 6,57 (1H, b, NH), 3,57 (4H,

Forb. #	(δ) NMR-data
	m, 2xCH ₂), 3,20 (2H, under vanntopp, CH ₂), 2,35 (6H, m, 3xCH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,73 (2H, m, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
82	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, s, NH), 8,87 (1H, s, ArH), 8,27 (1H, dd, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 7,33-7,00 (7H, m, ArH), 4,46 (2H, d, CH ₂), 2,29 (2H, m, CH ₂), 2,63 (2H, m, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,82 (2H, d, CH ₂), 1,55 (3H, m CH ₂ , CH), 1,18 (2H, m, CH ₂), 0,84 (4H, m, 2x CH ₂).
83	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,06 (1H, br, NH), 8,89 (1H, s, ArH), 8,28 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,60 (1H, dd, ArH), 7,35 (5H, m, ArH), 7,05 (1H, d, ArH), 4,62 (2H, d, CH ₂), 3,02 (2H, t, CH ₂), 2,89 (1H, m, CH), 2,02 (1H, m, CH), 1,88 (2H, d, CH ₂), 1,62 (2H, m, CH ₂), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
84	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,05 (1H, s, NH), 8,87 (1H, s, ArH), 8,27 (1H, dd, ArH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, dd, ArH), 7,34 (5H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 4,52 (2H, t, CH ₂), 3,04 (2H, m, CH ₂), 2,75 (1H, m, CH), 2,01 (2H, m, 2xCH), 1,82 (2H, d, CH ₂), 1,63 (1H, m, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
85	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, br, NH), 10,69 (1H, br, NH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,41 (2H, d, ArH), 7,23 (3H, m, ArH), 2,60 (2H, t, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 1,58 (2H, m, CH ₂), 0,84 (7H, m, 2xCH ₂ , CH ₃)
87	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 8,12 (1H, t, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,40-7,22 (6H, m, ArH), 3,53 (2H, m, CH ₂), 2,88 (2H, t, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
88	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 10,27 (1H, s, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,39-6,97 (7H, m, ArH), 3,54 (2H, m, CH ₂), 3,07 (2H, m, CH ₂), 2,01 (1H, m, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
89	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 7,78 (3H, m, ArH), 7,47 (1H, d, ArH), 7,39 (1H, d, ArH), 7,29 (1H, d, ArH), 3,62 (2H, br, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 1,64 (6H, 3xCH ₂), 0,79 (4H, m, 2xCH ₂)
91	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, s, ArH), 7,90 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,27 (3H, m, ArH), 5,39 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
92	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 10,01 (1H, br, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,65 (4H, m, ArH), 7,41 (2H, d, ArH), 7,27 (1H, m, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 5,15 (2H, s, CH ₂), 2,04 (4H, m, CH ₃ , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
96	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 8,07 (1H, d, ArH), 8,01 (1H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,48 (1H, d, ArH), 7,37-7,10 (6H, m, ArH), 7,05 (1H, m, ArH), 3,72 (1H, m, CH), 3,46 (1H, m, CH), 3,06 (1H, m, CH), 2,89 (4H, m, CH, CH ₃), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
97	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 8,74 (1H, t, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,67 (2H, d, ArH), 7,49 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd,

Forb. #	(δ) NMR-data
	ArH), 3,59 (2H, m, CH ₂), 2,99 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
98	(¹ H, CDCl ₃) 7,88 (2H, d, ArH), 7,62 (1H, m, ArH), 7,53 (1H, d, ArH), 7,49 (2H, m, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 6,95 (2H, d, ArH), 6,21 (1H, m, ArH), 4,51 (2H, t, CH ₂), 4,35 (2H, t, CH ₂), 1,90 (1H, br, CH), 1,11 (2H, m, CH ₂), 0,87 (2H, m, CH ₂)
99	(¹ H, GDCl ₃) 8,73 (1H, s, ArH), 8,20 (1H, br, NH), 7,89 (2H, d, ArH), 7,51 (2H, m, ArH), 7,10 (2H, d, ArH), 6,98 (1H, m, ArH), 5,28 (2H, s, CH ₂), 2,0 (1H, br, CH), 1,12 (2H, m, CH ₂), 0,87 (2H, m, CH ₂)
100	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,96 (1H, t, NH), 7,90-7,70 (5H, m, ArH), 7,30 (3H, m, ArH), 6,96 (2H, m, ArH), 4,15 (2H, t, CH ₂), 3,69 (2H, m, CH ₂), 2,0 (1H, br, CH), 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
102	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,07 (1H, s, NH), 9,70 (1H, br, NH), 8,13 (2H, m, ArH), 8,02 (2H, m, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4-3,6 (6H, m, 3xCH ₂), 3,1 (2H, br, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 1,50 (6H, br, 2xCH ₃), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
104	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH), 8,82 (1H, s, ArH), 8,22 (1H, d, NH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, d, ArH), 7,37-7,20 (7H, m, ArH), 6,79 (1H, d, ArH), 4,61 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
105	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, b, NH), 8,08 (1H, d, ArH), 8,00 (1H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,49 (1H, d, ArH), 7,35 (1H, b, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 6,92 (1H, m, ArH), 6,82 (1H, d, ArH), 6,55 (1H, br, ArH), 3,6 (9H, under vanntopp, 3xCH ₃), 3,06 (2H, m, CH ₂), 2,89 (2H, m, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
106	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 8,79 (1H, m, NH), 8,38 (1H, s, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,65 (1H, s, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 3,55 (2H, m, CH ₂), 2,81 (2H, m, CH ₂), 2,02 (1H, m, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
107	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11, 10 (1H, br, NH), 8,98 (1H, s, ArH), 8,56 (1H, s, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, d, ArH), 7,54 (1H, d, ArH), 7,39-7,27 (5H, m, ArH), 5,48 (2H, s, CH ₂), 2,05 (1H, br, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH ₂)
108	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 10,35 (1H, br, NH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,29 (3H, m, ArH), 6,95 (3H, m, ArH), 4,29 (2H, t, CH ₂), 2,86 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
109	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, br, NH), 10,18 (1H, s, NH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,77 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,28 (5H, m, ArH), 7,19 (1H, m, ArH), 2,95 (2H, t, CH ₂), 2,69 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
112	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,09 (1H, br, NH), 8,23 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, m, ArH), 7,66 (1H, br, ArH), 7,47 (1H, d, ArH), 7,27-7,19 (5H, m, ArH), 4,38 (2H, d, CH ₂), 2,89 (2H, t, CH ₂), 2,63 (2H, m, CH ₂), 2,02 (1H, m, CH), 1,80 (2H, d, CH ₂), 1,55 (3H, m, CH ₃), 1,21 (2H, m, CH ₂), 0,83 (4H, m, 2xCH ₃)

Forb. #	(δ) NMR-data
113	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,63 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 6,99 (1H, m, ArH), 6,94 (1H, dd, ArH), 6,82 (1 H, dd, ArH), 3,8-3,2 (8H, under vanntopp, 4xCH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
114	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,63 (1H, m, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,38-7,18 (5H, m, ArH), 3,25 (2H, under vanntopp, CH ₂), 2,66 (2H, t, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 1,87 (2H, m, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
115	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,14 (4H, dd, ArH), 7,02 (2H, dd, ArH), 4,40 (2H, m, CH ₂), 4,34 (2H, m, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
116	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, br, NH), 10,37 (1H, br, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,40 (3H, m, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 6,93 (1H, m, ArH), 4,84 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
117	(^1H , CDCl ₃) 9,60 (1H, br, NH), 7,95 (2H, d ArH), 7,61 (2H, m, ArH), 7,10 (3H, m, ArH), 4,76 (2H, s, CH ₂), 3,58 (4H, m, CH ₂), 3,49 (4H, m, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 1,70-1,50 (6H, m, 3xCH ₂), 1,17 (2H, m, CH ₂), 0,92 (2H, m, CH ₂)
119	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 8,63 (1H, d, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,34 (5H, m, ArH), 7,25 (1H, m, ArH), 4,41 (1H, m, CH), 3,61 (2H, s, CH ₂), 2,84 (1H, m, CH), 2,65 (1H, m, CH), 2,50 (2H, under DMSO- <i>d</i> 6-topp, CH ₂), 2,19 (1H, m, CH), 2,02 (1H, br, CH), 1,84 (1H, m, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
120	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 8,68 (1H, br, NH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,77 (2H, m, ArH), 7,37 (6H, m, ArH), 4,46 (1H, m, CH), 3,74 (2H, br, CH ₂), 3-2 (7H, m, 3xCH ₂ , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
121	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,96 (1H, br, NH), 8,24 (1H, s, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,63 (3H, m, ArH), 7,26 (6H, m, ArH), 6,63 (1H, d, ArH), 5,51 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1 H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
122	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,40 (2H, d, ArH), 7,29 (3H, m, ArH), 6,92 (3H, m, ArH), 4,36 (3H, t, CH ₂), 3,69 (2H, t, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
123	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,11 (1H, br, NH), 8,93 (1H, br, ArH), 8,31 (1H, d, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,32-6,91 (6H, m, ArH), 6,92 (1H, d, ArH), 3,64 (2H, t, CH ₂), 2,93 (2H, t, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂)
124	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,06(1H, br, NH), 8,77 (2H, m, ArH), 8,68 (1H, m, ArH), 8,23 (1H, d, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,78 (3H, m, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 3,64 (2H, m, CH ₂), 3,06 (2H, m, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).

Forb. #	(δ) NMR-data
125	((^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, s, NH), 8,50 (1H, s, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,70 (4H, m, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 6,55 (1H, s, ArH), 5,27 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
127	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 10,98 (1H, s, NH), 8,63 (1H, s, ArH), 8,51 (1H, m, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,91 (1H, d, ArH), 7,64 (2H, m, ArH), 7,46 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,13 (2H, m, ArH), 4,36 (2H, t, CH ₂), 3,14 (2H, t, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
129	(1H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 7,98 (2H, d, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,59 (1H, d, ArH), 7,25 (1H, m, ArH), 7,08 (2H, m, ArH), 3,67 (4H, m, 2xCH ₂), 3,25 (4H, m, 2xCH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
131	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 11,08 (1H, b, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,61 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 7,19 (2H, m, ArH), 6,95 (2H, m, ArH), 4,65 (1H, b, CH), 3,79 (3H, s, CH ₃), 3,75 (1H, br, CH), 3,20 (2H, br, CH ₂), 3,90 (1H, br, CH), 2,03 (1H, br, CH), 1,80 (1 H, br, CH), 1,65 (3H, br, CH, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
132	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,64 (2H, d, ArH), 7,57 (2H, d, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 4,48 (1H, br, CH), 3,53 (2H, b, CH ₂), 3,20 (1H, br, CH), 1,97 (3H, CH, CH ₂), 1,71 (1H, br, CH), 1,57 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
133	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 11,42 (1H, br, NH), 8,42 (2H, d, ArH), 8,08 (2H, m, ArH), 7,91 (2H, d, ArH), 7,70 (1H, m, ArH), 7,48 (2H, m, ArH), 7,25 (1H, d, ArH), 7,17 (1H, m, ArH), 4,91 (1H, br, CH), 4,22 (2H, b, CH ₂), 4,02 (1H, b, CH), 3,51 (1H, br, CH), 3,22 (1H, br, CH), 2,50 (3H, s, CH ₃), 2,45-2,14 (4H, b, 2xCH, CH ₂), 1,68 (2H, br, CH ₂), 1,17 (4H, m, 2xCH ₂)
134	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 11,09 (1H, br, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,54 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,48 (1H, br, CH), 3,51 (1H, br, CH), 3,35 (1H, under vanntopp, CH), 2,67 (1H, br, CH), 2,26 (1H, br, CH), 2,04 (1H, br, CH), 1,82 (1H, m, CH), 1,62 (2H, br, CH ₂), 0,93-0,75 (10H, m, 2xCH ₂ , 2xCH ₃)
137	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 5,00 (1h, m, CH), 4,88 (1H, m, CH), 3,8-3,2 (3H, br, 3xCH), 2,1-1,8 (5H, br, CH, 2xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
138	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,11 (1H, b, NH), 10,84 (1H, s, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,62 (3H, m, ArH), 7,32 (2H, m, ArH), 7,15 (1H, s, ArH), 7,06 (1H, m, ArH), 6,97 (1H, m, ArH), 4,64 (1H, br, CH), 3,74 (1H, br, CH), 3,31 (1H, br, CH), 3,11 (1H, br, CH), 3,11 (1H, m, CH), 2,99 (1H, br, CH), 3,1 (3H, br, CH, CH ₂), 1,68 (2H, m, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
142	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6), 11,06 (1H, br, NH), 8,15 (3H, ArH), 7,74 (4H, m, ArH), 7,65 (1H, m, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 6,97 (1H, d, ArH), 6,77 (1H, m, ArH), 4,49 (2H, s,

Forb. #	(δ) NMR-data
	CH ₂), 3,6-3,2 (8H, br, 2xCH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
144	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,10 (1H, s, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,52 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 4,1 (3H, b, 3xCH), 3,0 (1H, br, CH), 2,01 (1H, br, CH), 1,7-1,3 (6H, br, 3xCH ₂), 1,21 (3H, d, CH ₃), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
145	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,11 (1H, br, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,34 (1H, b, CH), 3,52 (1H, br, CH), 3,04 (1H, b, CH), 2,77 (1H, m, CH), 2,02 (1H, br, CH), 1,82 (1H, br, CH), 1,61 (2H, br, CH ₂), 1,45 (1H, br, CH), 1,19 (1H, m, CH), 1,0-0,75 (7H, CH ₃ , 2xCH ₂)
146	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,11 (1H, br, NH), 8,06 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, m, ArH), 4,46 (1H, br, CH), 3,58 (1H, b, CH), 3,07 (1H, br, CH), 2,78 (1H, b, CH), 2,01 (1H, b, CH), 1,61 (3H, br, CH ₂ , CH), 1,10 (2H, br, CH ₂), 0,94 (3H, d, CH ₃), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
147	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,09 (1H, br, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (2H, m, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,25 (3H, m, arh), 7,19 (6H, m, ArH), 4,48 (1H, br, CH), 3,62 (1H, b, CH), 3,06 (1H, b, CH), 2,76 (1H, br, CH), 2,61 (2H, m, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 1,82 (1H, b, CH), 1,71 (1H, br, CH), 1,54 (3H, br, CH, CH ₂), 1,16 (2H, br, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
148	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 11,11 (1H, br, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, m, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 4,60 (1H, br, CH), 3,71 (1H, br, CH), 3,16 (1H, b, CH), 2,87 (1H, br, CH), 2,67 (1H, b, CH), 1,81 (3H, br, CH, CH ₂), 1,47 (2H, m, CH ₂), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
149	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,09 (1H, br, NH), 8,12 (3H, m, ArH), 7,71 (3H, m, ArH), 7,63 (2H, d, ArH), 7,31 (2H, m, ArH), 4,61 (1H, br, CH), 3,75 (1H, b, CH), 3,53 (1H, b, CH), 3,4 (1H, under vanntopp, CH) 3,09 (1H, br, CH), 2,16 (1H, br, CH), 2,03 (2H, br, 2xCH), 1,88 (2H, CH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
156	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, s, NH), 8,81 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, s, ArH), 7,54 (2H, d, ArH), 7,34 (1H, m, ArH), 7,32 (3H, m, ArH), 7,21 (2H, m, ArH), 4,44 (1, b, CH), 4,23 (1H, br, CH), 2,72 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, b, CH), 1,51 (3H, br, 3xCH), 1,36 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
157	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6), 10,95 (1H, br, NH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,64 (1H, m, ArH), 7,53 (1H, d, ArH), 7,38 (2H, dd, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 6,84 (2H, d, ArH), 4,67 (2H, s, CH ₂), 3,14 (3H, s, CH ₃), 2,04 (2H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
158	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, br, NH), 7,9 (2H, d, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,62 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 7,07 (1H, br, NH), 5,31 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
160	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, br, NH), 7,99 (2H, d, ArH), 7,71 (2H, m, ArH), 7,48 (2H, d, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 5,98 (1H, s, ArH), 3,74 (3H, s, CH ₃), 3,58 (1H, s, CH ₂), 3,55 (2H, s, CH ₂), 2,10 (6H, s, 2xCH ₃), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m,

Forb. #	(δ) NMR-data
	2xCH ₂)
161	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, br, NH), 9,16 (3H, d, ArH), 8,00 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,56 (4H, d, ArH), 7,30 (1H, d, ArH), 3,64 (4H, s, CH ₂), 2,18 (3H, s, CH ₃), 2,01 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
163	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,72 (1H, br, NH), 7,99 (2H, m, ArH), 7,65 (2H, b, ArH), 7,48 (4H, b, ArH), 7,18 (2H, m, ArH), 5,21 (2H, d, CH ₂), 2,12 (3H, br, CH ₃)
164	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,10 (1H, b, NH), 8,11 (2H, br, ArH), 7,75 (2H, br, ArH), 7,59 (2H, br, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 4,57 (1H, b, CH), 3,59 (1H, br, CH), 3,16 (1H, br, CH), 2,99 (1H, br, CH ₂), 2,60 (1H, br, CH), 2,01 (2H, br, 2xCH), 1,59 (3H, br, CH ₂), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂)
165	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,26 (1H, d, ArH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,62 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 7,17 (2H, d, ArH), 6,87 (1H, d, ArH), 5,10 (2H, s, CH ₂), 3,69 (4H, t, 2xCH ₂), 3,46 (4H, t, 2xCH ₂), 2,07 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
166	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,64 (1H, d, ArH), 8,12 (2H, s, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,87 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, q, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,22 (2H, d, ArH), 5,25 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
167	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, br, NH), 10,03 (1H, br, NH), 8,31 (1H, d, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, m, ArH), 7,18 (2H, m, ArH), 7,00 (1H, d, ArH), 5,12 (2H, s, CH ₂), 4,41 (2H, br, CH ₂), 3,49 (2H, br, CH ₂), 3,15 (4H, br, 2xCH ₂), 2,84 (3H, s, CH ₃), 2,04 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
168	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,10 (2H, dd ArH), 7,73 (2H, dd, ArH), 7,64 (2H, dd, ArH), 7,36 (1H, m, ArH), 3,74 (1H, br, CH), 2,08 (5H, br, 2xCH ₂ , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
169	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, b, NH), 8,09 (2H, br, ArH), 7,71 (2H, br, ArH), 7,60 (2H, d, ArH), 7,25 (6H, br, ArH), 4,57 (1H, br, CH), 3,65 (1H, b, CH), 3,21 (1H, br, CH), 2,91 (1H, br, CH), 2,80 (1H, b, CH), 1,98 (2H, br, 2xCH), 1,77 (3H, br, CH ₂ og CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
170	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,10 (1H, br, NH), 8,86 (1H, s, ArH), 8,82 (1H, d, ArH), 8,76 (1H, d, ArH), 8,39 (1H, d, ArH), 8,27 (1H, br, NH), 8,26 (1H, d, ArH), 7,91 (1H, dd, ArH), 7,70 (1H, q, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,33 (1H, d, ArH), 6,90 (1H, d, ArH), 4,78 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).
171	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 8,83 (1H, s, ArH), 8,68 (1H, d, ArH), 8,52 (1H, br, NH), 8,32 (1H, d, ArH), 8,13 (1H, m, ArH), 7,70 (1H, m, ArH), 7,68 (1H, m, ArH), 7,64 (1H, m, ArH), 7,60 (1H, m, ArH), 7,36 (1H, d, ArH), 7,01 (1H, d, ArH), 4,85 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).

Forb. #	(δ) NMR-data
172	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,16 (1H, br, NH), 8,94 (1H, s, ArH), 8,85 (1H, s, ArH), 8,77 (1H, d, ArH), 8,49 (1H, br, NH), 8,43 (1H, m, ArH), 8,37 (1H, d, ArH), 7,94 (1H, dd, ArH), 7,73 (1H, dd, ArH), 7,67 (1H, d, ArH), 7,41 (1H, d, ArH), 6,99 (1H, d, ArH), 3,76 (2H, t, CH ₂), 3,13 (2H, t, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,85 (4H, m, 2xCH ₂).
173	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,17 (1H, br, NH), 9,00 (1H, s, ArH), 8,45 (1H, d, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,46 (1H, d, ArH), 7,12 (1H, d, ArH), 6,06 (1H, s, ArH), 4,52 (2H, s, CH ₂), 3,69 (3H, s, CH ₃), 2,23 (3H, s, CH ₃), 2,04 (1H, br, CH), 0,84 (4H, m, 2xCH ₂).
174	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, br, NH), 8,14 (1H, s, ArH), 8,03 (3H, m, ArH), 7,66 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,20 (2H, dd, ArH), 7,10 (1H, d, ArH), 5,17 (2H, s, CH ₂), 3,53 (4H, t, 2xCH ₂), 2,02 (5H, t, 2xCH ₂ , CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
175	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,72 (2H, dd, ArH), 7,53 (2H, br, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 3,09 (1H, b, CH), 2,08 (1H, br, CH), 1,56 (2H, br, CH ₂), 1,43 (2H, br, CH ₂), 0,97 (4H, m, 2xCH ₂), 0,81 (6H, m, 2xCH ₃)
176	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, br, NH), 8,89 (1H, s, ArH), 8,16 (1H, d, ArH), 8,09 (1H, d, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,67 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 5,41 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
177	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, br, NH), 10,24 (1H, b, NH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,76 (2H, d, ArH), 7,68 (2H, m, ArH), 7,30 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, br, CH), 1,71 (4H, m, 2xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
178	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, b, NH), 8,63 (1H, d, ArH), 8,29 (1H, s, ArH), 8,02 (3H, m, ArH), 7,88 (1H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,27 (1H, m, ArH), 7,22 (2H, m, ArH), 5,24 (2H, s, CH ₂), 3,89 (3H, s, CH ₃), 2,03 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
179	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH), 8,49 (1H, d, ArH), 8,30 (1H, d, ArH), 8,07 (1H, d, ArH), 7,93 (1H, dd, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,39 (5H, m, ArH), 7,21 (1H, m, ArH), 6,84 (1H, d, ArH), 3,45 (2H, t, CH ₂), 3,06 (2H, t, CH ₂), 2,05 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
180	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, br, NH), 8,82 (1H, d, ArH), 8,36 (1H, dd, ArH), 7,96 (2H, d, ArH), 7,66 (5H, m, ArH), 7,34 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, br, ArH), 2,01 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
181	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, b, NH), 8,06 (2H, b, ArH), 7,73 (2H, br, ArH), 7,36 (3H, m, ArH), 7,25 (3H, m, ArH), 7,10 (2H, b, ArH), 4,63 (2H, b, CH ₂), 3,59 (2H, br, CH ₂), 2,92 (2H, t, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
182	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,94 (1H, b, NH), 8,62 (1H, s, ArH), 8,46 (1H, d, ArH), 7,86 (2H, d, ArH), 7,78 (1H, d, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,51 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 6,89 (1H, m, NH), 6,73 (2H, d, ArH), 6,57 (1H, s, ArH), 4,42 (2H, d, CH ₂),

Forb. #	(δ) NMR-data
	2,05 (1 H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
183	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH), 8,93 (1H, s, ArH), 8,28 (1H, d, ArH), 8,20 (1H, d, ArH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,65 (2H, m, ArH), 7,27 (1H, d, ArH), 7,25 (2H, d, ArH), 5,41 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
184	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, br, NH), 10,83 (1H, br, NH), 9,04 (1H, b, ArH), 8,41 (1H, br, ArH), 7,72 (2H, m, ArH), 7,42 (6H, m, ArH), 7,05 (1H, br, ArH), 4,90 (2H, br, CH ₂), 2,04 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).
185	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, br, NH), 9,01 (1H, s, ArH), 8,60 (3H, m, ArH), 7,83 (1H, d, ArH), 7,67 (1H, m, ArH), 7,55 (3H, m, ArH), 5,58 (2H, s, CH ₂), 2,07 (1H, br, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH ₂).
186	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,19 (1H, br, NH), 9,59 (1H, s, ArH), 9,86 (1H, s, ArH), 7,73 (3H, m, ArH), 7,30 (4H, m, ArH), 7,20 (1H, m, ArH), 3,52 (2H, t, CH ₂), 3,06 (2H, t, CH ₂), 2,09 (1H, br, CH), 0,87 (4H, m, 2xCH ₂).
187	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,14 (1H, s, NH), 9,12 (1H, s, ArH), 7,97 (1H, d, ArH), 7,79 (1H, m, ArH), 7,71 (1H, m, ArH), 7,36 (5H, m, ArH), 5,84 (2H, s, CH ₂), 2,07 (1H, br, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH ₂).
189	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, br, NH), 8,60 (1H, d, ArH), 7,93 (2H, d, ArH), 7,86 (1H, m, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, d, ArH), 7,52 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 7,24 (1H, m, ArH), 7,08 (2H, m, ArH), 5,63 (1H, q, CH), 2,02 (1H, br, CH), 1,64 (3H, d, CH ₃), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
190	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, br, NH), 9,11 (1H, s, ArH), 8,38 (1H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,69 (3H, m, ArH), 7,22 (3H, m, ArH), 5,41 (2H, s, ArH), 3,90 (3H, s, ArH), 2,04 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
191	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, br, NH), 8,95 (1H, d, ArH), 8,39 (1H, dd, ArH), 7,70 (2H, m, ArH), 7,38 (1H, dd, ArH), 7,19 (1H, dd, ArH), 3,11 (1H, br, CH), 2,03 (1H, br, CH), 1,08 (4H, m, 2xCH ₂), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
192	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, b, NH), 8,76 (1H, s, ArH), 8,16 (1H, br, ArH), 8,09 (2H, s, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,68 (3H, m, ArH), 7,28 (1H, d, ArH), 7,23 (2H, d, ArH), 5,38 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
193	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 9,18 (1H, s, ArH), 8,53 (1H, m, ArH), 7,99 (1H, d, ArH), 7,82 (2H, m, ArH), 7,71 (1H, d, ArH), 7,42 (1H, d, ArH), 7,37 (1H, m, ArH), 5,95 (2H, s, CH ₂), 2,06 (1H, br, CH), 0,86 (4H, m, 2xCH ₂).
194	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,12 (1H, br, NH), 8,51 (1H, d, ArH), 8,41 (1H, s, ArH), 8,28 (2H, d, ArH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,77 (3H, m, ArH), 7,42 (2H, m, ArH), 4,90 (2H, s, CH ₂), 2,02 (1H, br, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
195	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,15 (1H, br, NH), 8,43 (1H, d, ArH), 8,23 (2H, d, ArH), 7,86 (5H, m, ArH), 7,42 (3H, m, ArH), 4,93 (2H, s, CH ₂), 2,01 (1H, br, CH), 0,83 (4H, m, 2xCH ₂).

Forb. #	(δ) NMR-data
196	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH), 8,37 (1H, b, ArH), 8,20 (1H, m, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,46 (2H, m, ArH), 7,26 (1H, dd, ArH), 7,20 (2H, dd, ArH), 5,25 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
197	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH), 8,57 (1H, d, ArH), 8,02 (2H, d, ArH), 7,79 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,29 (1H, d, ArH), 7,26 (1H, dd, ArH), 7,20 (2H, d, ArH), 5,22 (2H, s, CH ₂), 2,50 (3H, s, CH ₃), 2,03 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, CH ₂).
198	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH), 8,56 (1H, m, ArH), 8,03 (2H, d, ArH), 7,99 (1H, dd, ArH), 7,69 (1H, dd, ArH), 7,63 (1H, dd, ArH), 7,58 (1H, d, ArH), 7,27 (1H, dd, ArH), 7,21 (2H, d, ArH), 5,29 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, CH ₂).
199	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,97 (1H, b, NH) 8,47 (1H, s, ArH) 8,01 (2H, d, 2xArH) 7,66 (2H, m, 2xArH) 7,23 (3H, m, 3xArH) 5,17 (2H, s, CH ₂) 3,87 (1H, s, CH ₃) 2,03 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
200	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, b, NH) 7,99 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,78 (2H, s, CH ₂) 3,14 (4H, b, 4xCH) 2,93 (4H, b, 4xCH) 2,03 (1H, b, CH) 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
201	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,97 (1H, b, NH), 8,38 (1H, b, ArNH), 8,01 (2H, d, ArH), 7,68 (1H, dd, ArH), 7,62 (1H, dd, ArH), 7,25 (1H, dd, ArH), 7,09 (2H, d, ArH), 4,15 (2H, t, CH ₂), 2,81 (2H, t, CH ₂), 2,36 (3H, s, CH ₃), 2,23 (3H, s, CH ₃), 2,04 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, CH ₂).
202	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, b, NH), 8,44 (2H, m, ArH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,70 (3H, m, ArH), 7,47 (2H, d, ArH), 7,34 (2H, m, ArH), 5,0 (2H, s, CH ₂), 2,04 (1H, b, CH), 1,97 (3H, b, CH ₃), 0,81 (4H, m, CH ₂).
203	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11:04 (1H, b, NH), 10,44 (1H, b, NH), 8,56 (1H, d, ArH), 8,20 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (1H, s, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 6,87 (1H, dd, ArH), 3,86 (3H, s, CH ₃), 2,04 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
204	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH), 10,31 (1H, b, NH), 8,53 (1H, d, ArH), 8,19 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,98 (1H, dd, ArH), 7,75 (1H, d, ArH), 7,74 (1H, s, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 6,88 (1H, dd, ArH), 3,71 (4H, t, 2xCH ₂), 3,41 (4H, t, 2xCH ₂), 2,04 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
205	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,35 (1H, b, NH), 8,50 (1H, d, ArH), 8,18 (2H, d, ArH), 8,12 (2H, d, ArH), 7,94 (1H, dd, ArH), 7,75 (1H, d, ArH), 7,74 (1H, s, ArH), 7,40 (1H, dd, ArH), 6,88 (1H, dd, ArH), 3,45 (4H, t, 2xCH ₂), 2,41 (4H, t, 2xCH ₂), 2,22 (3H, s, CH ₃), 2,05 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
206	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH), 10,61 (1H, b, NH), 8,97 (1H, d, ArH), 8,34

Forb. #	(δ) NMR-data
	(1H, dd, ArH), 8,25 (1H, dd, ArH), 8,24 (2H, d, ArH), 8,14 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (1H, s, ArH), 7,42 (1H, ddd, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,04 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, CH ₂).
207	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH), 8,11 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,68 (2H, d, ArH), 7,36 (1H, dd, ArH), 4,01 (2H, b, CH ₂), 3,81 (2H, b, CH ₂), 3,31 (4H, b under vanntopp, 2xCH ₂), 2,03 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, CH ₂).
208	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, b, NH), 8,56 (1H, d, ArH), 8,06 (1H, d, ArH), 7,77 (1H, ddd, ArH), 7,70 (1H, d, ArH), 7,69 (1H, s, ArH), 7,57 (1H, d, ArH), 7,42 (1H, d, ArH), 7,31 (1H, dd, ArH), 7,26 (1H, d, ArH), 5,03 (2H, s, CH ₂), 2,03 (1H, b, CH), 2,00 (3H, b, CH ₃), 0,81 (4H, m, CH ₂).
209	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,02 (1H, b, NH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,55 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,79 (1H, b, CH), 4,02 (1H, b, CH), 3,76 (1H, m, CH), 3,54 (1H, b, CH), 2,03 (1H, b, CH), 1,75 (2H, b, CH ₂), 1,39 (2H, b, CH ₂), 0,81 (4H, m, CH ₂).
210	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,59 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 3,93 (2H, b, CH ₂), 3,93 (3H, b under vanntopp, 3xCH), 2,03 (1H, b, CH), 1,94 (2H, b, CH ₂), 1,77 (2H, b, CH ₂), 0,81 (4H, m, CH ₂).
211	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,29 (1H, b, NH), 8,99 (1H, m, ArH), 8,46 (2H, d, ArH), 8,14 (1H, dd, ArH), 8,11 (1H, dd, ArH), 8,03 (1H, dd, ArH), 7,88 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, m, ArH), 7,71 (1H, m, ArH), 7,69 (1H, d, ArH), 7,63 (1H, ddd, ArH), 3,61 (4H, b, 2xCH ₂), 2,80 (1H, b, CH), 1,41 (2H, m, CH ₂), 1,29 (2H, m, CH ₂).
212	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,96 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,25 (1H, dd, ArH) 7,19 (1H, dd, ArH) 7,95 (1H, d, ArH) 6,60 (1H, t, NH) 6,50 (1H, m, ArH) 4,40 (2H, d, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
213	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,55 (4H, m, 4xCH) 3,31 (2H, s, CH ₂) 2,37 (2H, m, 2xCH) 2,02 (1H, b, CH) 1,09 (6H, s, 2xCH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
214	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,60 (2H, m, 2xCH) 3,53 (2H, s, CH ₂) 2,72 (2H, d, 2xCH) 2,03 (1H, b, CH) 1,70 (2H, m, 2xCH) 1,04 (6H, d, 2xCH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
215	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,34 (1H, b, NH), 8,62 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,08 (1H, dd, ArH), 8,05 (2H, d, ArH), 7,88 (1H, m, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 4,91 (1H, b, CH), 4,08 (3H, m, CH+CH ₂), 2,98 (2H, b, CH ₂), 2,75 (H, b, CH), 1,58 (3H, b, 2xCH ₃), 1,40 (2H, m, CH ₂), 1,31 (2H, m, CH ₂).
216	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,60 (2H, d, ArH), 8,17 (1H, dd, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 8,06

Forb. #	(δ) NMR-data
	(1H, dd, ArH), 7,77 (1H, dd, ArH), 4,21 (2H, t, CH ₂), 3,92 (2H, s, CH ₂), 3,87 (2H, t, CH ₂), 3,36 (1H, b, CH), 1,96 (6H, s, 2xCH ₃), 1,41 (2H, m, CH ₂), 1,31 (2H, m, CH ₂).
217	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,63 (3H, b, NH, ArH), 8,19 (3H, m, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 5,26 (1H, d, CH), 5,02 (1H, d, CH), 4,41 (1H, dd, CH), 4,27 (1H, dd, CH), 4,12 (1H, m, CH), 3,87 (1H, d, CH ₂), 2,76 (1H, b, CH), 2,36 (2H, m, CH ₂), 1,40 (2H, m, CH ₂), 1,31 (2H, m, CH ₂).
218	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,35 (1H, b, NH), 10,08 (1H, b, NH), 8,70 (2H, d, ArH), 8,60 (2H, d, ArH), 8,45 (1H, dd, ArH), 8,19 (1H, dd, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 8,05 (1H, m, ArH), 7,97 (1H, m, ArH), 7,82 (1H, dd, ArH), 4,17 (3H, s, CH ₃), 4,12 (1H, s, CH), 2,73 (H, b, CH), 1,41 (2H, m, CH ₂), 1,28 (4H, m, 2xCH ₂), 1,12 (2H, m, CH ₂).
219	(1H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,64 (1H, b, NH), 8,61 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,09 (1H, dd, ArH), 8,04 (2H, d, ArH), 7,78 (1H, dd, ArH), 5,03 (1H, b, CH), 3,98 (9H, b, 4xCH ₂ +CH), 3,48 (2H, m, CH ₂), 2,77 (H, b, CH), 2,17 (4H, m, 1xCH ₂), 1,41 (2H, m, CH ₂), 1,30 (2H, m, CH ₂).
220	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 8,64 (2H, d, ArH), 8,18 (1H, dd, ArH), 8,08 (1H, d, ArH), 8,07 (2H, d, ArH), 7,80 (1H, dd, ArH), 4,07 (10H, b, CH og CH ₂), 3,65 (1H, b, CH), 2,77 (1H, b, CH), 1,41 (2H, m, CH ₂), 1,32 (2H, m, CH ₂).
221	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH), 9,04 (1H, dd, ArH), 8,44 (1H, dd, ArH), 8,25 (2H, d, ArH), 8,19 (2H, d, ArH), 7,76 (1H, dd, ArH), 7,75 (2H, d, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,77 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
222	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 8,38 (1H, s, NH) 7,98 (1H, dd, ArH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,46 (3H, m, 3xArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 7,01 (1H, dd, ArH) 5,35 (2H, s, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
223	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH)) 8,54 (1H, s, ArH) 8,36 (1H, d, ArH) 8,30 (1H, s, ArH) 8,08 (2H, d, 2xArH) 7,74 (3H, m, 3xArH) 7,64 (3H, m, 3xArH) 7,30 (1H, m, NH) 6,79 (2H, s, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
224	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xAr) 7,68 (3H, m, 3xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,02 (2H, d, 2xArH) 6,61 (2H, d, 2xArH) 6,47 (1H, m, ArH) 4,38 (2H, d, CH ₂) 3,77 (2H, s, CH ₂) 2,03 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
225	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,56 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,19 (1H, d, ArH) 7,07 (1H, m, ArH) 6,60 (1H, m, ArH) 6,52 (1H, d, ArH) 6,11 (1H, t, NH) 4,48 (2H, d, CH ₂) 3,93 (2H, s, CH ₂) 2,02 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
226	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,26 (2H, d, 2xArH) 7,02 (1H, m, ArH) 6,88 (1H, m, ArH) 6,61 (1H, m, ArH) 6,52 (1H, m, ArH) 6,30 (1H, t, NH) 4,45 (2H, d, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)

Forb. #	(δ) NMR-data
227	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,89 (1H, t, NH) 6,82 (2H, b, NH ₂) 6,59 (2H, d, 2xArH) 4,43 (2H, d, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
228	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,74 (1H, b, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,14 (1H, b, NH) 7,11 (2H, m, 2xArH) 7,02 (1H, d, ArH) 6,74 (1H, dd, ArH) 6,52 (1H, t, NH) 4,42 (2H, d, CH ₂) 2,02 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
229	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 8,28 (2H, d, 2xArH) 7,93 (2H, d, 2xArH) 7,78 (1H, t, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 4,25 (1H, dd, ArH) 6,59 (1H, m, ArH) 7,58 (2H, d, CH ₂) 2,02 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
230	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1 H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 4,37 (1H, b, CH) 3,96 (1H, d, CH) 3,81 (2H, m, 2xCH) 3,55 (1H, dd, CH) 3,49 (1H, b, CH) 3,78 (1H, dd, CH) 3,46 (1H, d, CH) 2,02 (1H, b, CH) 1,84 (1H, dd, CH) 1,62 (1H, d, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
231	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,30 (6H, m, 6xArH) 4,53 (1H, dd, CH) 3,95 (1H, dd, CH) 3,71 (1H, m, CH) 3,62 (2H, m, 2xCH) 2,89 (1H, d, CH) 2,76 (1H, d, CH) 2,23 (1H, m, CH) 2,05 (2H, m, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
232	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, m, ArH) 3,57 (2H, s, CH ₂) 2,89 (2H, b, 2xCH) 2,57 (2H, m, 2xCH) 2,33 (1H, b, CH) 2,02 (1H, b, CH) 1,87 (2H, b, 2xCH) 1,73 (2H, b, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
233	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,70 (1H, b d, CH) 3,57 (2H, s, CH ₂) 2,57 (2H, b, 2xCH) 2,35 (2H, b, 2xCH) 2,03 (1H, b, CH) 1,88 (2H, b, 2xCH) 1,74 (2H, b, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
234	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,65 (2H, s, CH ₂) 2,54 (4H, b, 4xCH) 1,98 (5H, b, 5xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
235	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,60 (1H, d, ArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, dd, 2xArH) 6,96 (1H, dd, ArH) 6,66 (1H, d, ArH) 5,90 (1H, t, NH) 4,33 (2H, d, CH ₂) 3,21 (4H, b m, 2xCH ₂) 2,37 (4H, b m, 2xCH ₂) 2,18 (3H, s, CH ₃) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
236	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,54 (2H, d, 2xArH) 7,48 (1H, d, ArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,09 (1H, dd, ArH) 6,59 (1H, d, ArH) 6,09 (1H, t, NH) 4,35 (2H, d, CH ₂) 3,70 (3H, s, CH ₃) 2,02 (1H, b, CH) 0,80 (4H, 2xCH ₂)

Forb. #	(δ) NMR-data
237	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,62 (1H, d, ArH) 7,53 (2H, d, 2 ArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 6,99 (1H, dd, ArH) 6,67 (1H, d, ArH) 5,95 (1H, t, NH) 4,34 (2H, d, CH ₂) 3,66 (4H, m, 2xCH ₂) 3,17 (4H, m, 2xCH ₂) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
238	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,00 (1H, b, NH) 8,02 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,31 (3H, m, 3xArH) 7,05 (2H, d, 2xArH) 9,56 (1H, m, ArH) 5,23 (2H, s, CH ₂) 2,02 1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
239	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH) 9,23 (1H, dd, ArH) 8,48 (1H, dd, ArH) 8,22 (2H,d , 2xArH) 8,18 (1H, dd, ArH) 8,06 (2H, d, 2xArH) 7,75 (2H, m, 2xArH) 7,42 (1H, dd, ArH) 2,05 (1H, b, CH) 0,82 (4H,m, 2xCH ₂)
240	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,58 (2H, s, CH ₂) 2,93 (2H, m, 2xCH) 2,28 (1H, m, CH) 2,02 (3H, m, 3xCH) 1,80 (2H, m, 2xCH) 1,49 (2H, m, 2xCH) 0,82 (4H, m, 2xCH ₂)
241	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 3,56 (2H, s, CH ₂) 3,15 (2H, m, CH ₂) 2,65 (4H, m, 4xCH) 2,44 (4H, b, 4xCH) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
242	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, m, ArH) 4,53 (1H, s, OH) 3,53 (2H, s, CH ₂) 3,47 (1H, m, CH) 2,70 (2H, m, 2xCH) 2,09 (2H, m, 2xCH) 2,03 (1H, b, CH) 1,72 (2H, m, 2xCH) 1,38 (2H, m, 2xCH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
243	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 4,02 (1H, s, OH) 3,52 (2H, s, CH ₂) 2,91 (2H, b, 2xCH) 2,02 (1H, b, CH) 1,90 (2H, b, 2xCH) 1,66 (2H, b, 2xCH) 1,25 (3H, b, 3xCH) 1,03 (6H, s, 2xCH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
244	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,94 (3H, m, 3xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,38 (1H, m, ArH) 7,26 (1H, m, ArH) 7,17 (1H, t, NH) 6,54 (1H, d, ArH) 6,48 (1H, m, ArH) 4,56 (2H, d, CH ₂) 2,00 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
245	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH) 7,97 (2H, m, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, m, ArH) 6,74 (1H, t, NH) 6,31 (2H, d, 2xArH) 4,34 (2H, d, CH ₂) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
246	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,67 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, d, ArH) 6,89 (2H, m, 2xArH) 6,62 (1H, m, ArH) 6,06 (1H, b, NH) 4,49 (2H, d, CH ₂) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
247	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,32 (2H, s, CH ₂) 2,87 (2H, b, d, 2xCH) 2,47 (4H, q, under DMSO- <i>d</i> 6 topp, 2xCH ₂) 1,97 (3H, m, 3xCH) 1,61 (3H, b m, 3xCH) 1,43 (2H, m, 2xCH) 0,93 (6H, t, 2xCH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)

Forb. #	(δ) NMR-data
248	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,55 (2H, d, 2xArH) 7,26 (2H, m, 2xArH) 6,87 (3H, b m, 2xArH+NH) 4,52 (2H, d, CH ₂) 1,99 (1H, b, CH) 0,80 (4H, 2xCH ₂)
249	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,72 (1H, b, NH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,10 (1H, b, NH) 7,03 (2H, m, 2xArH) 6,96 (1H, s, ArH) 5,89 (1H, t, NH) 4,51 (2H, d, CH ₂) 2,22 (3H, s, CH ₃) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
251	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 8,03 (2H, d, 2xArH) 7,99 (^1H , s, NH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,64 (2H, d, 2xArH) 7,56 (1H, m, ArH) 7,48 (1H, d, ArH) 7,38 (2H, m, NH + ArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 7,21 (1H, ddd, ArH) 5,27 (2H, s, CH ₂) 1,98 (1H, b, CH) 0,79 (4H, m, 2xCH ₂)
252	(^1H , CDCl ₃) 9,86 (1H, b, NH) 7,92 (2H, d, 2xArH) 7,55 (2H, m, 2xArH) 7,46 (2H, d, 2xArH) 7,06 (1H, dd, ArH) 3,85 (1H, m, CH) 3,77 (2H, s, CH ₂) 3,09 (5H, m, 5xCH) 2,93 (2H, m, 2xCH) 2,75 (1H, q, CH) 2,21 (2H, q, 2xCH) 1,28 (6H, t, 2xCH ₃) 1,21 (1H, s, CH) 1,12 (2H, m, 2xCH) 0,87 (2H, m, 2xCH)
253	(^1H , CDCl ₃) 9,4 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,57 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,08 (1H, dd, ArH) 4,10 (1H, s, CH) 3,91 (1H, d, CH) 3,78 (1H, d, CH) 3,55 (1H, s, CH) 3,38 (1H, b, CH) 3,22 (3H, m, 3xCH) 3,02 (1H, m, CH) 2,81 (1H, dd, CH) 2,10 (2H, s, CH ₂) 1,37 (3H, t, CH ₃) 1,18 (3H, m, 3xCH) 0,91 (2H, m, 2xCH)
254	(1H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,07 (1H, b, NH) 7,99 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,44 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,64 (2H, s, CH ₂) 4,15 (2H, s, CH ₂) 3,86 (2H, t, CH ₂) 3,34 (2H, t, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
255	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,69 (3H, m, 2xArH+NH) 7,50 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,14 (1H, dd, ArH) 7,03 (1H, b, NH) 7,00 (1H, d, ArH) 6,85 (1H, d, ArH) 5,84 (1H, t, NH) 4,47 (2H, d, CH ₂) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂).
256	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 6,88 (2H, m, 2xArH) 6,45 (1H, t, NH) 4,43 (2H, d, CH ₂) 2,21 (3H, s, CH ₃) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
257	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,92 (2H, d, 2xArH) 7,87 (1H, d, ArH) 7,66 (3H, m, 3xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,40 (1H, t, NH) 7,25 (1H, dd, ArH) 4,62 (2H, d, CH ₂) 1,99 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
258	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,57 (1H, dd, ArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,45 (1H, m, ArH) 7,37 (1H, dd, ArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,70 (1H, t, NH) 4,53 (2H, d, CH ₂) 1,99 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
259	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,03 (1H, b, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,52

Forb. #	(δ) NMR-data
	(2H, d, 2xArH) 7,26 (1H, dd, ArH) 6,86 (1H, dd, ArH) 6,69 (1H, d, ArH) 6,50 (1H, m, ArH) 6,13 (1H, t, NH) 4,41 (2H, d, CH ₂) 2,13 (3H, s, CH ₃) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
260	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH) 7,98 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,081 (2H, s, CH ₂) 2,62 (4H, s, 2xCH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 1,76 (4H, s, 2xCH ₂) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
261	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,04 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,05 (2H, m, 2xArH) 6,59 (2H, dd, 2xArH) 6,51 (1H, m, ArH) 6,39 (1H, t, NH) 4,36 (2H, d, CH ₂) 2,00 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, 2xCH ₂)
263	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,11 (2H, b, CH ₂) 2,88 (1H, m, CH) 2,70 (1H, m, CH) 2,59 (1H, 111, CH) 2,52 (1H, m, CH) 2,38 (18, m, CH) 2,18 (6H, s, 2xCH ₃) 2,01 (1H, b, CH) 1,90 (1H, m, CH) 1,68 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
264	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,98 (1H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,49 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,72 (2H, s, CH ₂) 2,91 (2H, t, CH ₂) 2,74 (2H, t, CH ₂) 2,27 (2H, m, CH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
265	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,77 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,45 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 7,13 (2H, d, ArH) 7,24 (2H, d, CH ₂) 3,67 (2H, s, CH ₂) 3,37 (2H, b, 2xCH, under NH ⁺ -topp) 3,07 (2H, m, 2xCH) 2,85 (1H, m, CH) 2,00 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
266	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH); 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,41 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,80 (2H, s, CH ₂) 3,48 (4H, m, 2xCH ₂) 2,01 (1H, b, CH) 1,56 (2H, m, CH ₂) 1,43 (4H, m, 2xCH ₂) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
267	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH), 7,94 (2H, d, ArH), 7,69 (2H, m, ArH), 7,29 (2H, d, ArH), 7,27 (1H, dd, ArH), 3,92 (6H, m, 3xCH ₂), 3,26 (2H, b, CH ₂), 3,17 (2H, b, CH ₂), 2,01 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
278	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,76 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,28 (1H, dd, ArH) 7,03 (2H, d, 2xArH) 4,96 (1H, m, CH) 3,80 (2H, t, 2xCH) 3,74 (2H, s, CH ₂) 3,13 (2H, t, 2xCH) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
279	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,05 (1H, b, NH) 7,94 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,43 (2H, d, 2xArH) 7,37 (1H, d, NH) 7,28 (1H, dd, ArH) 4,08 (1H, m, CH) 3,63 (2H, s, CH ₂) 3,51 (2H, m, 2xCH) 2,88 (2H, m, 2xCH) 2,00 (1H, b, CH) 1,37 (9H, s, 3xCH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
280	(¹ H, DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 4,72 (1H, m, Ch) 4,60 (1H, m, CH) 3,60 (2H, s, CH ₂) 2,72 (1H, m, CH) 2,43 (1H, m, CH) 2,29 (1H, m, CH) 2,01 (1H, b, CH) 1,77

Forb. #	(δ) NMR-data
	(1H, m, CH) 1,51 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
281	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 11,06 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,68 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,54 (2H, s, CH ₂) 3,22 (3H, s, CH ₃) 2,67 (2H, m, 2xCH) 2,14 (2H, m, 2xCH) 2,01 (1H, b, CH) 1,84 (2H, m, 2xCH) 1,44 (2H, m, 2xCH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
282	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 11,06 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,47 (2H, d, 2xArH) 7,29 (1H, dd, ArH) 3,55 (2H, s, CH ₂) 3,43 (2H, q, CH ₂) 3,28 (1H, m, CH) 2,71 (2H, m, 2xCH) 2,12 (2H, m, 2xCH) 2,01 (1H, b, CH) 1,83 (2H, m, 2xCH) 1,44 (2H, m, 2xCH) 1,09 (3H, t, CH ₃) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
283	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 11,14 (1H, b, NH) 8,06 (2H, d, 2xArH) 7,72 (2H, m, 2xArH) 7,53 (2H, d, 2xArH) 7,31 (1H, dd, ArH) 4,83 (2H, q, CH ₂) 4,15 (1H, m, CH) 3,87 (1H, m, CH) 3,79 (1H, m, CH) 3,66 (1H, m, CH) 3,44 (1H, m, CH) 3,12 (3H, s, CH ₃) 2,40 (3H, s, CH ₃) 2,00 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
284	1H-NMR (¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆): 11,02 (1H, b, NH), 7,95 (2H, d, ArH), 7,78 (2H, d, ArH), 7,65 (1H, dd, ArH), 7,55 (1H, d, ArH), 7,21 (1H, d, ArH), 7,15 (2H, d, ArH), 6,58 (2H, d, ArH), 4,34 (2H, d, 2xCH), 4,08 (3H, m, 2xCH+CH), 3,78 (2H, t, 2xCH), 3,16 (2H, d, 2xCH), 2,01 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
291	(¹ H, CDCl ₃) 9,39 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,58 (2H, m, 2xArH) 7,48 (2H, d, 2xArH) 7,06 (1H, dd, ArH) 3,90 (2H, s, CH ₂) 3,76 (2H, m, 2xCH) 3,28 (2H, m, 2xCH) 3,18 (1H, m, CH) 2,21 (7H, b, s, 2xCH ₃ + CH) 1,16 (2H, m, 2xCH) 0,90 (2H, m, 2xCH)
298	(¹ H, CDCl ₃) 8,82 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, 2xArH) 7,59 (2H, m, 2xArH) 7,52 (2H, d, 2xArH) 7,07 (1H, dd, ArH) 3,90 (2H, s, CH ₂) 3,78 (2H, m, 2xCH) 3,53 (2H, m, 2xCH) 3,08 (1H, m, CH) 2,99 (2H, d, CH ₂) 2,50 (6H, s, 2xCH ₃) 2,02 (1H, b, CH) 1,17 (2H, m, 2xCH) 0,91 (2H, m, 2xCH)
299	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,99 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,44 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,62 (2H, s, CH ₂) 3,48 (2H, b, 2xCH) 3,39 (1H, b, CH) 3,19 (2H, b, 2xCH) 2,83 (3H, s, CH ₃) 2,81 (3H, s, CH ₃) 2,02 (1H, b, NH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
300	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 10,99 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,70 (2H, m, 2xArH) 7,45 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,66 (2H, s, CH ₂) 3,57 (4H, m, 2xCH ₂) 3,39 (1H, m, CH) 2,90 (4H, m, 2xCH ₂) 2,24 (4H, m, 2xCH ₂) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
301	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 11,00 (1H, b, NH) 8,02 (2H, d, 2xArH) 7,71 (2H, m, 2xArH) 7,62 (2H, d, 2xArH) 7,31 (1H, d, ArH) 7,29 (2H, d, 2xArH) 7,07 (2H, d, 2xArH) 5,23 (2H, s, CH ₂) 3,94 (2H, s, CH ₂) 2,03 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, 2xCH ₂)
302	(¹ H, DMSO- <i>d</i> ₆) 11,00 (1H, b, NH) 8,37 (1H, d, ArH) 7,95 (2H, d, 2xArH) 7,69 (2H, m, 2xArH) 7,51 (2H, d, 2xArH) 7,27 (1H, dd, ArH) 6,79 (1H, t, NH) 6,02

Forb. #	(δ) NMR-data
	(^1H , dArH) 4,37 (2H, d, CH_2) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
303	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,69 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,45 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,28 (1H, dd, ArH) 3,68 (2H, s, CH_2) 3,51 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 3,33 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 2,03 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
304	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,97 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,69 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,53 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,28 (1H, dd, ArH) 3,90 (1H, b, NH) 3,83 (2H, m, CH_2) 3,48 (1H, m, CH) 3,34 (1H, m, CH) 3,26 (1H, m, CH) 3,05 (1H, m, CH) 2,94 (1H, m, CH) 2,28 (1H, m, CH) 2,03 (2H, b+m, $2\times\text{CH}$) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
305	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,70 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,48 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,29 (1H, d, ArH) 4,68 (1H, b, OH) 4,22 (1H, m, CH) 3,66 (2H, m, CH_2) 2,72 (1H, m, CH) 2,64 (1H, m, CH) 2,46 (1H, m, CH) 2,37 (1H, m, CH) 2,02 (2H, b+m, $2\times\text{CH}$) 1,58 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
306	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 8,68 (1H, m, NH) 7,97 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,86 (1H, b, NH) 7,69 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,63 (1H, d, ArH) 7,51 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,27 (1H, d, ArH) 7,22 (1H, m, ArH) 7,20 (1H, b, NH) 6,65 (1H, d, ArH) 6,54 (1H, m, ArH) 4,51 (2H, d, CH_2) 2,02 (1H, b, CH) 0,80 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
307	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,70 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,48 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,29 (1H, d, ArH) 4,68 (1H, b, OH) 4,22 (1H, m, CH) 3,66 (2H, m, CH_2) 2,72 (1H, m, CH) 2,64 (1H, m, CH) 2,46 (1H, m, CH) 2,37 (1H, m, CH) 2,02 (2H, b+m, $2\times\text{CH}$) 1,58 (1H, m, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
310	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,96 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,69 (2H, m, $2\times\text{ArH}$) 7,46 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,28 (1H, dd, ArH) 6,74 (1H, d, NH) 3,53 (2H, s, CH_2) 2,79 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 2,02 (3H, m, $3\times\text{CH}$) 1,70 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 1,42 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 1,37 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
311	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,99 (1H, b, NH) 7,99 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,70 (3H, m, $2\times\text{ArH}+\text{NH}$) 7,51 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,30 (1H, dd, ArH) 3,64 (2H, s, CH_2) 3,18 (2H, m, CH_2) 2,96 (2H, s, CH_2) 2,60 (2H, m, CH_2) 2,03 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$)
312	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 10,98 (1H, b, NH) 7,95 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,69 (3H, m, $2\times\text{ArH}+\text{NH}$) 7,50 (2H, d, $2\times\text{ArH}$) 7,27 (1H, dd, ArH) 3,81 (2H, s, CH_2) 2,08 (1H, m, CH) 2,02 (1H, b, CH) 0,81 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$) 0,37 (2H, m, $2\times\text{CH}$) 0,28 (2H, m, $2\times\text{CH}$)
325	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, b, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,82 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,74 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 7,13 (2H, d, ArH), 4,52 (1H, t, CH), 4,30 (2H, d, CH_2), 4,23 (2H, m, $2\times\text{CH}$), 3,92 (1H, m, CH), 3,12 (1H, m, CH), 2,01 (1H, b, CH), 0,80 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$).
326	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, b, NH), 8,09 (2H, d, ArH), 7,81 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,38 (1H, t, CH), 4,21 (1H, m, CH), 4,10 (1H, m, CH), 3,92 (1H, m, CH), 3,59 (4H, t, $2\times\text{CH}_2$), 3,17 (1H, m, CH), 2,33 (4H, b, $2\times\text{CH}_2$), 1,99 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$).

Forb. #	(δ) NMR-data
327	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,08 (1H, b, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,80 (2H, d, ArH), 7,74 (1H, d, ArH), 7,73 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,37 (1H, t, CH), 4,15 (1H, m, CH), 4,09 (1H, m, CH), 3,86 (1H, m, CH), 3,10 (1H, m, CH), 2,10 (6H, s, 2xCH ₃), 2,01 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).
328	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,09 (1H, b, NH), 8,10 (2H, d, ArH), 7,81 (2H, d, ArH), 7,74 (2H, d, ArH), 7,37 (1H, dd, ArH), 4,66 (1H, t, CH), 4,58 (1H, t, CH), 4,39 (1H, t, CH), 4,23 (1H, t, CH), 3,88 (1H, m, CH), 2,01 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
329	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, b, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,43 (1 H, t, CH), 4,15 (1H, t, CH), 4,07 (1H, m, CH), 4,00 (1H, m, CH), 3,71 (1H, m, CH), 3,17 (2H, d, CH ₂), 2,15 (6H, s, 2xCH ₃), 2,03 (1H, b, CH), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
330	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,01 (1H, b, NH), 8,08 (2H, d, ArH), 7,79 (2H, d, ArH), 7,73 (1H, d, ArH), 7,72 (1H, s, ArH), 7,35 (1H, dd, ArH), 4,04 (2H, b, CH ₂), 3,77 (2H, b, CH ₂), 2,02 (1H, b, CH), 1,27 (6H, s, 2xCH ₃), 0,81 (4H, m, 2xCH ₂).
331	(^1H , DMSO- <i>d</i> 6) 11,06 (1H, b, NH), 8,18 (3H, d, ArH), 7,76 (1H, d, ArH), 7,75 (2H, d, ArH), 7,66 (1H, s, ArH), 7,41 (1H, dd, ArH), 2,03 (1H, b, CH), 0,82 (4H, m, 2xCH ₂).

Biologiske eksempler

Eksempel 1 - *In vitro*-analyser

5 Eksempel 1.1 JAK1-inhiberingsanalyse

[0710] Rekombinant humant JAK1-katalytisk domene (aminosyrene 850-1154, katalognummer 08-144) ble kjøpt fra Carna Biosciences. 10 ng JAK1 ble inkubert med 12,5 μg polyGT-substrat (Sigma-katalognummer P0275) i kinasereaksjonsbuffer (15 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM DTT, 0,01 % Tween-20, 10 mM MgCl₂, 2 μM ikke-radioaktivt ATP, 0,25 μCi 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, katalognummer AH9968) 10 sluttkonsentrasjoner) med eller uten 5 μl som inneholder testforbindelse eller vehikkel (DMSO, 1 % sluttkonsentrasjon), i et totalvolum på 25 μl , i en polypropylen-96-brønnsplate (Greiner, V-bottom). Etter 45 min ved 30 °C ble reaksjonene stoppet ved å tilsette 25 μl /brønn 150 mM fosforsyre. Hele den terminerte kinasereaksjonen ble 15 overført til forhåndsvasket (75 mM fosforsyre) 96 brønnfilterplater (Perkin Elmer-katalognummer 6005177) ved bruk av en cellehøster (Perkin Elmer). Platene ble vasket 6 ganger med 300 μl per brønn av en 75 mM fosforsyreløsning og bunnen av platene ble forseglet. 40 μl /brønn Microscint-20 ble tilsatt, toppen av platene ble forseglet og avlesningen ble utført ved hjelp av Topcount (Perkin Elmer). Kinaseaktiviteten ble 20 beregnet ved å subtrahere tellinger per minutt (cpm) oppnådd i nærværet av en positiv kontrollinhibitor (10 μM staurosporin) fra cpm oppnådd i nærværet av vehikkel. En

testforbindelses evne til å inhibere denne aktiviteten ble bestemt som:

[0711] Prosentvis inhibering = ((cpm bestemt for prøven med testforbindelse som er til stede - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor) delt på (cpm bestemt i nærværet av vehikkel - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor)) * 100 %.

[0712] Dosefortynningsseriene ble fremstilt for forbindelsene og muliggjør testingen av doseresponseeffekter i JAK1-analysen og beregningen av IC₅₀ for hver forbindelse. Hver forbindelse ble rutinemessig testet ved konsentrasjon på 20 µM etterfulgt av en 1/3 seriefortynning, 8 punkter (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) i en sluttkonsentrasjon på 1 % DMSO. Når styrken av forbindelsesseriene økte, ble flere fortynninger fremstilt og/eller toppkonsentrasjonen ble senket (f.eks. 5 µM, 1 µM).

[0713] Semi-kvantitativ score:

* > 1000 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** < 100 nM

TABELL III: JAK1 IC₅₀-verdier av forbindelsene

Forb. #	JAK1
1	***
2	***
3	***
4	**
5	*
6	*
7	****
8	*
9	*
10	*****
11	***
12	*****
13	*****
14	***
15	*****
17	*****
18	*****
19	*****
20	***
21	*****
22	***
23	*****
24	***
25	*****
26	***
27	***
28	***
29	*****

Forb. #	JAK1
30	*****
31	*****
32	**
33	*****
34	***
35	***
36	*****
37	*****
38	***
39	*****
40	*****
41	*****
42	***
43	***
44	**
45	***
46	*****
47	***
48	*****
49	*****
50	*****
51	*****
52	*****
53	***
54	*****
55	***
56	*****
57	*****

Forb. #	JAKI
58	*****
59	*****
60	*****
61	*
62	*****
63	***
64	*****
65	***
66	*****
67	***
68	***
69	***
70	***
71	*****
72	*****
73	***
74	*****
75	*****
76	*****
77	*****
78	*****
79	*****
80	***
81	***
85	*****
86	*****
87	*****
88	*****
89	*****
90	*****
92	*****
93	***
94	***
95	*

Forb. #	JAKI
96	*****
97	*****
98	*****
99	*****
100	*****
101	***
102	***
103	*
104	*****
105	***
106	*****
107	*****
108	*****
109	*****
110	***
111	*****
112	*
113	*****
114	*****
115	*****
116	*****
117	*
118	*****
119	*****
120	*****
121	*****
122	*****
123	*****
124	*****
125	*****
126	***
127	***
128	**
129	*

Forb. #	JAK1
130	*
131	***
132	***
133	***
134	****
135	***
136	***
137	****
138	****
139	**
140	***
141	***
142	***
143	***
144	****
145	****
146	****
147	***
148	****
149	***
150	****
151	***
152	***
153	***
154	***
155	*
156	****
157	****
158	***
159	***
160	***
161	**
162	*
163	****

Forb. #	JAK1
164	****
165	***
166	****
167	***
168	****
169	****
170	**
171	***
172	**
173	*
174	*
175	****
176	****
177	****
178	****
179	****
180	***
181	***
182	****
183	****
184	*
185	****
187	**
188	*
189	****
190	****
191	*
192	****
193	*
194	***
195	***
196	****
197	****
198	****

Forb. #	JAKI
199	*****
200	*****
201	*****
202	*****
203	*****
204	*****
205	*****
206	*****
207	*****
208	*****
209	*****
210	*****
211	*****
212	*****
213	*****
214	*****
215	*****
216	*****
217	*****
218	*****
219	*
220	*****
221	*****
222	*****
223	*****
224	*****
225	*****
226	*****
227	*****
228	*****
229	*****
230	*****
231	*****
232	*****

Forb. #	JAKI
233	*****
234	*****
235	*****
236	*****
237	*****
238	*****
239	*****
240	*****
241	*****
242	*****
243	*****
244	*****
245	*****
246	*****
247	*
248	*****
249	*****
250	*****
266	*****
267	*****
268	*****
269	*****
270	*****
271	*****
272	*****
273	*****
274	*****
275	*****
276	*****
277	*****
278	*****
279	*****
280	*****
281	*****

Forb. #	JAK1
282	***
283	*
284	****
285	***
286	***
287	****
288	****
289	****
290	***
292	****
293	****
294	***
295	***
296	***
297	****
298	*
299	**
300	*
301	****
302	****
303	****
304	****
305	***
306	****
307	***

Forb. #	JAK1
308	***
309	***
310	****
311	***
312	***
313	****
314	***
315	***
316	****
317	****
318	***
319	****
320	***
321	****
322	*
323	**
324	*
325	****
326	***
327	***
328	****
329	***
330	****
331	***

Eksempel 1.2 JAK2-inhiberingsanalyse

- 5 [0714] Rekombinant humant JAK2-katalytisk domene (aminosyrene 808-1132, katalognummer PV4210) ble kjøpt fra Invitrogen 0,025 mU av JAK2 ble inkubert med 2,5 µg polyGT-substrat (Sigma katalognummer P0275) i kinasereaksjonsbuffer (5 mM MOPS pH 7,5, 9 mM MgAc, 0,3 mM EDTA, 0,06 % Brij og 0,6 mM DTT, 1 µM ikke-radioaktivt ATP, 0,25 µCi 33P-gamma-ATP (GE Healthcare, katalognummer AH9968)
- 10 sluttkonsentrasjoner) med eller uten 5 µl inneholdende testforbindelse eller vehikkel (DMSO, 1 % sluttkonsentrasjon), i et sluttvolum på 25 µl, i en polypropylen-96-brønners plate (Greiner, V-bunn). Etter 90 min ved 30 °C ble reaksjonene stoppet ved å tilsette 25 µl/brønn 150 mM fosforsyre. Hele den terminerte kinasereaksjonen ble

overført til forhåndsvaskede (75 mM fosforsyre) 96 brønnfilterplater (Perkin Elmer-katalognummer 6005177) ved bruk av en cellehøster (Perkin Elmer). Platene ble vasket 6 ganger med 300 µl per brønn av en 75 mM fosforsyreløsning og bunnen av platene ble forseglet. 40 µl/brønn Microscint-20 ble tilsatt, toppen av platene ble forseglet og avlesningen ble utført ved hjelp av Topcount (Perkin Elmer). Kinaseaktiviteten ble beregnet ved å subtrahere tellinger per minutt (cpm) oppnådd i nærværet av en positiv kontrollinhibitor (10 µM staurosporin) fra cpm oppnådd i nærværet av vehikkel. En testforbindelses evne til å inhibere denne aktiviteten ble bestemt som:

[0715] Prosent inhibering = ((cpm bestemt for prøven med testforbindelsen som er til stede - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor) delt på (cpm bestemt i nærvær av vehikkel - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor)) * 100 %.

[0716] Dosefortynningsseriene ble fremstilt for forbindelsene og muliggjør testingen av doseresponseeffekter i JAK2-analysen og beregningen av IC₅₀ for hver forbindelse. Hver forbindelse ble rutinemessig testet ved konsentrasjon på 20 µM etterfulgt av en 1/3 seriefortynning, 8 punkter (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) i en sluttkonsentrasjon på 1 % DMSO. Når styrken av forbindelsesseriene økte, ble flere fortynninger fremstilt og/eller toppkonsentrasjonen ble senket (f.eks. 5 µM, 1 µM).

[0717] Semi-kvantitativ score:

> 1000 nM

501-1000 nM

101-500 nM

< 100 nM

TABELL IV: JAK2 IC₅₀-verdier av forbindelser

Forb. #	JAK2
1	##
3	#
7	###
10	###
12	####
13	####
14	##
15	####
17	###
18	#
19	###

Forb. #	JAK2
20	##
21	###
22	###
23	###
24	###
25	###
26	###
27	##
28	#
29	###
30	####

Forb. #	JAK2
31	###
32	#
33	####
36	####
37	####
39	####
40	####
41	###
46	###
48	###
49	###
50	####
51	####
52	####
54	####
56	###
57	####
58	###
59	####
60	####
62	####
66	###
71	##
72	####
74	###
75	###
76	####
77	###
78	####
85	###
87	####
88	###
90	##
92	###

Forb. #	JAK2
96	####
97	####
98	###
99	####
100	####
104	###
107	####
108	####
109	####
111	###
114	###
115	###
116	###
119	###
121	####
156	####
163	####
176	####
196	###
197	####
198	####
199	###
200	####
201	###
202	####
203	###
204	###
205	##
206	###
207	####
208	####
209	###
210	###
211	####

Forb. #	JAK2
212	####
213	###
214	###
215	###
216	###
217	##
218	###
219	#
220	##
221	###
222	###
223	##
224	####
225	####
226	####
227	####
228	####
229	####
230	###
231	###
232	###
233	####
234	####
235	###
236	####
237	##
238	####
239	###
240	####
241	###
242	##
243	##
244	####
245	####

Forb. #	JAK2
246	####
247	#
248	###
249	###
250	##
251	###
253	##
254	##
255	##
256	###
257	####
258	####
259	###
260	###
261	###
262	###
263	###
264	###
265	###
266	###
267	###
268	###
269	#
270	###
271	####
272	###
273	####
274	##
275	###
276	###
277	###
278	###
279	#
280	####

Forb. #	JAK2
281	#
282	#
283	#
284	##
285	#
286	##
287	##
288	###
289	##
290	#
292	###
293	#
294	#
295	#
296	##
297	####
298	#
299	#
300	#
301	####
302	####
303	###
304	####
305	#
306	####
307	#

Forb. #	JAK2
308	#
309	##
310	#
311	###
312	###
313	###
314	#
315	###
316	###
317	####
318	###
319	###
320	###
321	###
322	#
323	##
324	#
325	###
326	#
327	#
328	####
329	#
330	###
331	####

Eksempel 1.3 JAK3-inhiberingsanalyse

[0718] Rekombinant humant JAK3-katalytisk domene (aminoasyrene 781-1124, katalognummer PV3855) ble kjøpt fra Invitrogen. 0,025 mU av JAK3 ble inkubert med 2,5 µg polyGT-substrat (Sigma-katalognummer P0275) i kinasereaksjonsbuffer (25 mM Tris pH 7,5, 0,5 mM EGTA, 0,5 mM Na₃VO₄, 5 mM β-glycerolfosfat, 0,01 % Triton X-100, 1 µM ikke-radioaktivt ATP, 0,25 µCi ³³P-gamma-ATP (GE Healthcare, katalognummer AH9968) sluttkonsentrasjoner) med eller uten 5 µl inneholdende testforbindelse eller vehikkel (DMSO, 1 % sluttkonsentrasjon), i et totalvolum på 25 µl, i en polypropylen 96-brønners plate (Greiner, V-bottom). Etter 105 min ved

30 °C ble reaksjonene stoppet ved å tilsette 25 µl/brønn 150 mM fosforsyre. Hele den terminerte kinasereaksjonen ble overført til forhåndsvaskede (75 mM fosforsyre) 96 brønnfilterplater (Perkin Elmer-katalognummer 6005177) ved bruk av en cellehøster (Perkin Elmer). Platene ble vasket 6 ganger med 300 µl per brønn av en 75 mM fosforsyreløsning og bunnen av platene ble forsegle. 40 µl/brønn Microscint-20 ble tilsatt, toppen av platene ble forsegle og avlesningen ble utført ved hjelp av Topcount (Perkin Elmer). Kinaseaktiviteten ble beregnet ved å subtrahere tellinger per minutt (cpm) oppnådd i nærværet av en positiv kontrollinhibitor (10 µM staurosporin) fra cpm oppnådd i nærværet av vehikkel. En testforbindelses evne til å inhibere denne aktiviteten ble bestemt som:

[0719] Prosent inhibering = $((\text{cpm bestemt for prøven med testforbindelsen som er til stede} - \text{cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor}) / \text{cpm bestemt i nærvær av vehikkel} - \text{cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor}) * 100 \%$.

[0720] Dosefortynningsseriene ble fremstilt for forbindelsene og muliggjør testingen av doseresponseeffekter i JAK3-analysen og beregningen av IC₅₀ for hver forbindelse. Hver forbindelse ble rutinemessig testet ved konsentrasjon på 20 µM etterfulgt av en 1/3 seriefortynning, 8 punkter (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) i en sluttkonsentrasjon på 1 % DMSO. Når styrken av forbindelsesseriene økte, ble flere fortynninger fremstilt og/eller toppkonsentrasjonen ble senket (f.eks. 5 µM, 1 µM).

[0721] Semi-kvantitativ score:

+> 1000 nM

++ 501-1000 nM

+++ 101-500 nM

++++ < 100 nM

N/A - ikke tilgjengelig

TABELL V: JAK3 IC₅₀-verdier av forbindelser

Forb. #	JAK3
1	+
3	+
10	+
12	++++
13	+
15	+++
17	+
18	+
19	+
29	+

Forb. #	JAK3
30	+
33	+
36	+++
37	++
39	+
40	++
42	+
43	+
46	+
48	+

Forb. #	JAK3
49	+
50	+++
51	++
52	++
54	+
56	+
57	++
58	+
59	+
60	+++
62	+++
66	+
71	+
72	++
74	+
75	+
76	+++
77	+
78	+++
85	+
87	+++
88	+
90	+
92	++
96	+
97	+++
98	+
99	+++
100	+
104	+
107	+
108	+
109	++
111	++

Forb. #	JAK3
114	+
116	++
119	+
121	++
125	++++
156	+++
163	+++
176	++++
189	++
192	+++
200	+++
215	++++
234	+++
240	++
271	+++
302	+++
306	++++
317	+
319	+++
325	++
328	+++
330	+++

Eksempel 1.4 TYK2-inhiberingsanalyse

[0722] Rekombinant humant TYK2-katalytisk domene (aminosyre 871-1187, katalognummer 08-147) ble kjøpt fra Carna Biosciences. 5 ng TYK2 ble inkubert med 12,5 µg polyGT-substrat (Sigma-katalognummer P0275) i kinasereaksjonsbuffer (25 mM Hepes pH 7,5, 100 mM NaCl, 0,2 mM Na₃VO₄, 0,1 % NP-40, 0,1 µM ikke-radioaktivt ATP, 0,125 µCi ³³P-gamma-ATP (GE Healthcare, katalognummer AH9968) sluttkonsentrasjoner) med eller uten 5 µl inneholdende testforbindelse eller vehikkel (DMSO, 1 % sluttkonsentrasjon), i et totalvolum på 25 µl, i en polypropylen 96-brønners plate (Greiner, V-bottom). Etter 90 min ved 30 °C ble reaksjonene stoppet ved å tilsette 25 µC/brønn 150 mM fosforsyre. Hele den terminerte kinasereaksjonen ble overført til forhåndsvaskede (75 mM fosforsyre) 96 brønnfilterplater (Perkin Elmer-katalognummer 6005177) ved bruk av en cellehøster (Perkin Elmer). Platene ble vasket 6 ganger med 300 µl per brønn av en 75 mM fosforsyreløsning og bunnen av platene ble forsegle. 40 µl/brønn Microscint-20 ble tilsatt, toppen av platene ble forsegle og avlesningen ble utført ved hjelp av Topcount (Perkin Elmer). Kinaseaktiviteten ble beregnet ved å subtrahere tellinger per minutt (cpm) oppnådd i nærværet av en positiv kontrollinhibitor (10 µM staurosporin) fra cpm oppnådd i nærværet av vehikkel. En testforbindelses evne til å inhibere denne aktiviteten ble bestemt som:

[0723] Prosent inhibering = ((cpm bestemt for prøven med testforbindelsen som er til stede - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor) delt på (cpm bestemt i nærvær av vehikkel - cpm bestemt for prøven med positiv kontrollinhibitor)) * 100 %.

[0724] Dosefortynningsseriene ble fremstilt for forbindelsene og muliggjør testingen av doseresponseeffekter i TYK2-analysen og beregningen av IC₅₀ for hver forbindelse. Hver forbindelse ble rutinemessig testet ved konsentrasjon på 20 µM etterfulgt av en 1/3 seriefortynning, 8 punkter (20 µM - 6,67 µM - 2,22 µM - 740 nM - 247 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) i en sluttkonsentrasjon på 1 % DMSO. Når styrken av forbindelsesseriene økte, ble flere fortynninger fremstilt og/eller toppkonsentrasjonen ble senket (f.eks. 5 µM, 1 µM).

[0725] Semi-kvantitativ score:

- > 1000 nM

--501-1000 nM

--- 101-500 nM

---- < 100 nM

N/A - ikke tilgjengelig

TABELL VI: TYK2 IC₅₀-verdier av forbindelsene

Forb. #	TYK2
1	-
13	--
15	-
17	--
18	-
33	---
36	---
37	--
39	-
40	--
41	-
42	-
43	-
46	-
48	-
49	-
50	-
51	--
52	--
54	---
56	-
57	-
58	-
59	---
60	--
62	-
66	--
109	-
111	-
116	-
119	-
121	-
156	---
163	-

Forb. #	TYK2
176	----
271	----
302	----
306	----
317	---
319	---

Eksempel 2. Celleanalyser

Eksempel 2.1 JAK-STAT-signaleringsanalyse:

[0726] HeLa-cellene ble opprettholdt i Dulbeccos modifiserte Eagles medium

(DMEM) inneholdende 10 % varmeinaktivert føtalt kalveserum, 100 U/ml penicillin og 100 µg/ml streptomycin. HeLa-cellene ble brukt ved 70 % konfluens for transfeksjon. 20 000 celler i 87 µl cellekulturmedium ble forbigående transfektert med 40 ng pSTAT1(2)-luciferasereporter (Panomics), 8 ng LacZ-reporter som intern kontrollreporter og 52 ng pBSK ved å bruke 0,32 µl Jet-PEI (Polyplus) som transfeksjonsreagens per brønn i 96-brønners plateformat. Etter inkubering over natten ved 37 °C ble 10 % CO₂, transfeksjonsmedium fjernet, 75 µl DMEM + 1,5 % varmeinaktivert føtalt kalveserum ble tilsatt. 15 µl forbindelse ved 6,7 x konsentrasjon ble tilsatt i 60 min og deretter 10 µl humant OSM (Peprotech) ved 33 ng/ml sluttkonsentrasjon.

[0727] Alle forbindelsene ble testet i duplikat med utgangspunkt i 20 µM etterfulgt av en 1/3-seriefortynning, 8 doser totalt (20 µM - 6,6 µM - 2,2 µM - 740 nM - 250 nM - 82 nM - 27 nM - 9 nM) i en sluttkonsentrasjon på 0,2 % DMSO.

[0728] Etter inkubering over natten ved 37 °C ble 10 % CO₂-celler lysert i 100 µl lyseringsbuffer/brønn (PBS, 0,9 mM CaCl₂, 0,5 mM MgCl₂, 5 % trehalose, 0,025 % Tergitol NP9, 0,15 % BSA).

[0729] 40 µl cellelysat ble brukt til å lese β-galaktosidaseaktivitet ved å tilsette 180 µl βGal-løsning (30 µl ONPG 4 mg/ml + 150 µl β-galaktosidasebuffer (0,06 M Na₂HPO₄, 0,04 M NaH₂PO₄, 1 mM MgCl₂)) i 20 min. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette 50 µl Na₂CO₃ 1 M. Absorbans ble lest ved 405 nm.

[0730] Luciferaseaktivitet ble målt ved hjelp av 40 µl cellelysat pluss 40 µl Steadylite[®] som beskrevet av produsenten (Perkin Elmer), på Envision (Perkin Elmer).

[0731] 10 µM av en pan-JAK-inhibitor ble brukt som en positiv kontroll (100 % inhibering). Som negativ kontroll ble det brukt 0,5 % DMSO (0 % inhibering). De positive og negative kontrollene ble brukt til å beregne z' og 'prosent inhibering' (PIN)-verdier.

Prosent inhibering = ((fluorescens bestemt i nærværet av vehikkel – fluorescens bestemt for prøve med testforbindelse til stede) delt på (fluorescens bestemt i nærværet av vehikkel – fluorescens bestemt for prøve uten utløser)) * 100 %

[0732] PIN-verdiene ble plottet for forbindelsene som ble testet i doserespons og EC₅₀-verdier ble avledet.

TABELL VII: STAT-signalerings av EC₅₀-verdier av forbindelser

* > 1000 nM

** 501-1000 nM

*** 101-500 nM

**** 1-100 nM

Forb. #	EC ₅₀
7	*
10	*
12	***
13	*
14	*
15	***
17	*
18	*

Forb. #	EC ₅₀
19	*
20	**
21	*
22	*
23	*
25	*
26	*
27	*

Forb. #	EC ₅₀
28	*
29	***
30	**
31	*
33	*
36	***
37	**
39	*
40	***
41	**
46	*
48	*
49	*
50	*
51	***
52	**
54	*
56	*
57	*
58	*
59	*
60	***
62	*
64	*
66	*
71	*
72	*
74	*
75	*
76	**

Forb. #	EC ₅₀
77	*
78	*
79	*
85	*
87	***
88	*
89	*
90	*
92	*
96	*
97	***
98	*
99	***
100	*
104	*
106	***
107	*
108	**
109	**
111	**
113	*
114	*
115	*
116	*
118	*
119	*
120	*
121	**
122	*
123	*

Forb. #	EC ₅₀
124	*
125	*
134	**
137	**
138	***
144	*
145	**
146	*
148	*
150	*
156	***
157	*
163	*
164	*
166	*
168	*
169	*
175	**
176	***
177	*
178	*
179	*
182	*
183	*
189	***
190	*
192	***
196	*
197	***
198	***

Forb. #	EC ₅₀
199	*
200	**
201	***
202	*
203	*
204	*
206	*
207	*
208	*
209	*
210	*
211	**
212	***
215	***
221	*
222	*
223	*
224	***
225	***
226	***
227	*
228	**
229	**
231	*
232	*
233	*
234	**
235	*
236	**
238	**

Forb. #	EC ₅₀
239	*
240	***
241	**
244	**
245	***
246	***
249	*
266	**
267	*
268	*
269	*
270	*
271	***
272	*
273	*
275	*
276	*
277	*
278	*
280	**
281	*
284	*
287	*

Forb. #	EC ₅₀
288	*
289	*
292	*
293	*
297	*
301	***
302	***
303	**
304	*
306	***
310	*
313	*
316	*
317	**
319	**
321	*
325	**
326	*
327	*
328	**
329	*
330	****

Eksempel 2.2 OSM/IL-1 β -signaleringsanalyse:

- 5 [0733] OSM og IL-1 β ble vist å synergistisk oppregulere MMP13-nivåer i den humane kondrosarkomacellelinjen SW1353. Cellene ble utsådd i 96-brønners plater ved 15 000 celler/brønn i et volum på 120 μ l DMEM (Invitrogen) inneholdende 10 % (v/v) FBS og 1 % penicillin/streptomycin (Invitrogen) inkubert ved 37 °C 5 % CO₂. Cellene ble preinkubert med 15 μ l forbindelse i M199-medium med 2 % DMSO 1 time
- 10 før utløsning med 15 μ l OSM og IL-1 β til hver 25 ng/ml OSM og 1 ng/ml IL-1 β , og MMP13-nivåene ble målt i kondisjonert medium 48 timer etter utløsning. MMP13-aktiviteten ble målt ved hjelp av en antistoffangstaktivitetsanalyse. For dette formålet

ble 384-brønners plater (NUNC, 460518, MaxiSorb svart) belagt med 35 µl av en 1,5 µg/ml anti-humant MMP13-antistoff (R&D Systems, MAB511) løsning i 24 timer ved 4 °C. Etter å ha vasket brønnene to ganger med PBS + 0,05 % Tween, ble de gjenværende bindingsstedene blokkert med 100 µl 5 % fettfri tørrmelk (Santa Cruz, sc-2325, Blotto) i PBS i 24 timer ved 4 °C. Deretter ble brønnene vasket 2 ganger med PBS + 0,05 % Tween og 35 µl 1/10-fortynning kultursupernatant som inneholder MMP13 i 100 ganger fortynnet blokkeringsbuffer ble tilsatt og inkubert i 4 timer ved romtemperatur. Deretter ble brønnene vasket to ganger med PBS + 0,05 % Tween etterfulgt av MMP13-aktivering ved å tilsette 35 µl av en 1,5 mM 4-aminofenyl-kvikksølv-(II)-acetat (APMA) (Sigma, A9563) løsning og inkubering ved 37 °C i 1 time. Brønnene ble vasket igjen med PBS + 0,05 % Tween og 35 µl MMP13-substrat (Biomol, P-126, OmniMMP fluorogent substrat) ble tilsatt. Etter inkubering i 24 timer ved 37 °C ble fluorescens av det konverterte substratet målt i en Perkin Elmer Wallac EnVision 2102 Multilabel Reader (bølgelengdeeksitasjon: 320 nm, bølgelengdeemisjon: 405 nm).

[0734] Prosent inhibering = ((fluorescens bestemt i nærværet av vehikkel - fluorescens bestemt for prøven med testforbindelsen som er til stede) delt på (fluorescens bestemt i nærværet av vehikkel - fluorescens bestemt for prøven uten utløser)) * 100 %.

* > 1000 nM

**501-1000 nM

*** 1-500 nM

TABELL VIII: MMP13 EC₅₀-verdier av forbindelser

Forb. #	EC ₅₀
7	*
10	*
12	*
13	*
15	*
17	*
18	*
19	*
21	*
22	*
23	*
24	*
25	*

Forb. #	EC ₅₀
26	*
27	*
28	*
29	*
30	*
31	*
32	*
33	*
36	**
37	*
39	*
40	***
41	**

Forb. #	EC ₅₀
46	*
48	*
49	*
50	*
51	*
52	*
54	*
56	*
57	*
58	**
59	*
60	**
62	*
64	*
66	*
71	*
72	**
74	*
75	**
76	***
77	***
78	**
79	**
85	*
87	**
88	*
89	*
90	*
92	*
96	*
97	**
98	*
99	***
100	*

Forb. #	EC ₅₀
104	*
106	***
107	*
108	**
109	**
111	*
113	*
114	**
115	*
116	*
118	*
119	*
120	*
121	*
122	*
123	*
124	*
125	*
134	*
137	*
138	*
144	*
145	*
146	*
148	*
150	*
163	*
164	*
166	*
168	*
169	*
175	***
176	***
177	*

Forb. #	EC ₅₀
178	*
182	*
183	*
189	*
190	*
192	**
196	*
197	*
198	*
199	*
200	*
201	**
202	*
207	*
208	*
209	*
210	***
211	**
212	***
215	*
221	*
222	*
223	*
224	*
225	***
226	**
227	**
228	***
229	**
231	***
233	**

Forb. #	EC ₅₀
234	***
236	***
238	*
240	*
241	*
244	**
245	*
246	**
266	*
267	*
270	*
271	**
273	*
275	*
276	*
280	*
287	*
289	*
292	*
297	*
301	*
302	*
304	*
306	**
316	*
317	*
319	*
325	**
328	*
330	**

Eksempel 2.3 PBL-prolifereringsanalyse

[0735] Humane perifere blodlymfocytter (PBL) ble stimulert med IL-2 og proliferering målt ved hjelp av en BrdU-inkorporeringsanalyse. PBL ble først stimulert i 72 timer med PHA for å inducere IL-2-reseptor, fastet i 24 timer for å stoppe
 5 celleproliferasjon etterfulgt AV IL-2-stimulering i ytterligere 72 timer (inkludert 24 t BrdU-merking). Cellene ble forhåndsinkubert med testforbindelsene 1 t før IL-2-tilsetning. Cellene ble dyrket i RPM1 1640 inneholdende 10 % (v/v) FBS.

Eksempel 3. - In vivo-modeller

Eksempel 3.1 CIA-modell

3.1.1 Materialer

[0736] Freund's fullstendige adjuvans (CFA) og Freund's ufullstendige adjuvans (IFA) ble kjøpt fra Difco. Bovin kollagentype II (CII), lipopolysakkarid (LPS) og Enbrel ble oppnådd fra henholdsvis Chondrex (Isle d'Abeau, Frankrike); Sigma (P4252, L'Isle
 15 d'Abeau, Frankrike), Whyett (25 mg injiserbar sprøyte, Frankrike) Acros Organics (Palo Alto, CA). Alle andre reagenser som ble brukt var av reagenskvalitet og alle løsningsmidlene var av analytisk kvalitet.

3.1.2 Dyr

[0737] Mørke Agouti-rotter (hannkjønn, 7-8 uker gamle) ble oppnådd fra Harlan Laboratories (Maison-Alfort, Frankrike). Rottene ble holdt i en 12 timers lys/mørke-syklus (0700 - 1900). Temperaturen ble opprettholdt ved 22 °C, og mat og vann ble gitt
 20 *ad libitum*.

3.1.3 Kollagenindusert artritt (CIA)

[0738] En dag før forsøket ble CII-løsning (2 mg/ml) fremstilt med 0,05 M eddiksyre og lagret ved 4 °C. Like før immuniseringen ble like volum av adjuvans (IFA) og CII blandet av en homogenisator i en forhåndsavkjølt glassflaske i et isvannbad. Ytterligere adjuvans og langvarig homogenisering kan kreves dersom det ikke dannes en emulsjon.
 30 0,2 ml av emulsjonen ble injisert intradermalt ved basen av halen for hver rotte på dag 1, en andre booster-intradermal injeksjon (CII-løsning ved 2 mg/ml i CFA 0,1 ml saltløsning) ble utført på dag 9. Denne immuniseringsfremgangsmåten ble modifisert fra publiserte fremgangsmåter (Sims NA et al., (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis, Arthritis Rheum. 50 2338-2346; Jou *et al.*, 2005).
 35

3.1.4 Studieutforming

[0739] De terapeutiske virkningene av testforbindelsene ble testet i rotte-CIA-modellen. Rottene ble tilfeldig delt inn i like grupper og hver gruppe inneholdt

10 rotter. Alle rottene ble vaksinert på dag 1 og fikk boostervaksine på dag 9. Den terapeutiske doseringen varte fra dag 16 til dag 30. Den negative kontrollgruppen ble behandlet med vehikkel (MC 0,5 %) og den positive kontrollgruppen med Enbrel (10 mg/kg, 3 x uke., s.c.). En forbindelse av interesse ble typisk testet ved 3 doser, f.eks. 3, 10, 30 mg/kg, p.o.

3.1.5 Klinisk vurdering av artritt

[0740] Artritt ble bedømt ifølge fremgangsmåten til Khachigian 2006, Lin *et al* 2007 og Nishida *et al.* 2004. Hevelsen til hver av de fire potene ble rangert med den artrittiske bedømmelsen som følger: 0-ingen symptomer; 1-mild, men klar rødhet og hevelse av en type ledd, slik som ankelen eller håndleddet eller synlig rødhet og hevelse begrenset til enkelte tær, uavhengig av antallet berørte tær; 2-moderat rødhet og hevelse av to eller flere typer ledd; 3-alvorlig rødhet og hevelse av hele poten inkludert tær; 4-maksimalt betent lem med involvering av flere ledd (maks kumulativ klinisk artrittbedømmelse 16 per dyr) (Nishida *et al.*, 2004).

3.1.6 Endring i kroppsvekt (%) etter artrittdebut

[0741] Klinisk sett er kroppsvekttap forbundet med artritt (Shelton *et al.*, 2005; Argiles *et al.*, 1998; Rall, 2004; Walsmith *et al.*, 2004). Derfor kan endringer i kroppsvekt etter artrittdebut brukes som et ikke-spesifikt endepunkt for å evaluere effekten av terapeutikken i rottemodellen. Endringen i kroppsvekt (%) etter artrittdebut ble beregnet som følger:

$$\text{Mus: } \frac{\text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 6)} - \text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 5)}}{\text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 5)}} \times 100\%$$

$$\text{Rotter: } \frac{\text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 4)} - \text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 3)}}{\text{Kroppsvekt}_{(\text{uke } 3)}} \times 100\%$$

3.1.7 Radiologi

[0742] Røntgenbilder ble tatt av bakføttene til hvert enkelt dyr. Et tilfeldig blindt identitetsnummer ble tildelt hver av bildene, og alvorlighetsgraden til beinerosjonen ble rangert etter to uavhengige bedømmelser med det radiologiske Larsen-bedømmelses-systemet som følger: 0- normal med intakte beinomriss og normal leddplass; 1- svak abnormalitet med en hvilken som helst én eller to av de utvendige metatarsale beinene som viser svak beinerosjon; 2- klar tidlig unormalitet med en hvilken som helst tre til

fem av de utvendige metatarsale beinene som viser beinerosjon; 3- medium destruktiv unormalitet med alle de utvendige metatarsale beinene samt en hvilken som helst én eller to av de innvendige metatarsale beinene som viser klare beinerosjoner; 4- alvorlig destruktiv abnormitet der alle de metatarsale beinene viser klar beinerosjon og der
5 minst én av de indre metatarsale leddene som er fullstendig erodert etterlater noen beinleddskisseringer delvis bevart; 5- skamferte abnormiteter uten beinomriss. Dette bedømmelsessystemet er en modifikasjon fra Salvemini *et al.*, 2001; Bush *et al.*, 2002; Sims *et al.*, 2004; Jou *et al.*, 2005.

3.1.8 Histologi

[0743] Etter radiologisk analyse ble bakføttene til musene fiksert i 10 % fosfatbufret formalin (pH 7,4), dekalsifisert med rapid bone decalcifiant for fin histologi (Laboratories Eurobio) og innebygd i parafin. For å sikre omfattende evaluering av artrittleddene, ble minst fire seriesnitt (5 µm tykke) kuttet og det var 100 µm mellom
15 hvert seriesnitt. Snittene ble farget med hematoksylin og eosin (H&E). Histologiske undersøkelser for leddhinnebetennelse og bein- og bruskskader ble utført dobbelt-blindet. I hver pote ble fire parametere vurdert ved hjelp av en fire-punkts skala. Parameterne var celleinfiltrering, pannus alvorlighetsgrad, bruskerosjon og beinerosjon. Bedømmelsen ble utført som følger: 1-normal, 2-mild, 3-moderat, 4-markert.
20 Disse fire bedømmelsene ble summert sammen og representert som en ekstra bedømmelse, nemlig 'RA-total bedømming'.

3.1.9 Mikro-beregnet tontografi (µCT)-analyse av calcaneus (hælbenet):

[0744] Beinnedbrytning observert i RA oppstår spesielt ved det kortikale beinet og
25 kan avdekkes med µCT-analyse (Sims NA *et al.*, 2004; Oste L *et al.*, ECTC Montreal 2007). Etter skanning og 3D-volumrekonstruksjon av det kalsanøse beinet ble beinnedbrytning målt som antallet diskrete gjenstander som er til stede per objektglass, isolert i silikon vinkelrett på lengdeaksen til beinet. Jo mer bein som ble nedbrutt, jo mer diskrete gjenstander ble målt. 1000 snitt, jevnt fordelt langs calcaneus (fordelt med
30 omtrent 10,8 µm) ble analysert.

3.1.10 Resultatene:

[0745] De følgende forbindelsene var effektive i alle avlesninger utført i rotte-CIA-studien, med statistisk signifikans i flere av avlesningene: 18, 37, 145, 176, 200, 215 og
35 330.

Eksempel 3.2 Septisk sjokkmodell

[0746] Injeksjon av lipopolysakkarid (LPS) induserer et raskt utslipp av løselig tumornekrosefaktor (TNF-alfa) inn i periferien. Denne modellen ble anvendt til å analysere potensielle blokkeringer av TNF-frigjøring *in vivo*.

[0747] Seks BALB/cJ-hunnmus (20 g) pr gruppe ble behandlet ved den tiltenkte doseringen én gang, po. Tretti minutter senere ble LPS (15 µg/kg; *E. coli*-serotype 0111: B4) injisert ip. Nitti minutter senere ble mus eutanisert og blod ble samlet. Sirkulerende TNF-alfa-nivåer ble bestemt ved anvendelse av kommersielle tilgjengelige ELISA-sett. Deksametason (5 µg/kg) ble anvendt som en referanse-antiinflammatorisk forbindelse. De valgte forbindelsene ble testet ved én eller flere doser, f.eks. 3 og/eller 10 og/eller 30 mg/kg, po.

[0748] De følgende forbindelsene utviste en statistisk signifikant reduksjon i TNF-frigjøringen (> 50 %) ved 30 mg/kg po: 12, 18, 36, 37, 52, 60, 74, 125, 148, 176, 197, 200, 207, 208, 215 og 229.

Eksempel 3.3 MAB-modell

[0749] MTB-modellen gir en rask vurdering av moduleringen av en RA-lignende betennelsesreaksjon ved terapeutika (Kachigian LM. Nature Protocols (2006) 2512-2516: Kollagenantistoff-indusert artritt). DBA/J-mus ble injisert i.v. med en cocktail av mAb-er rettet mot kollagen II. Én dag senere ble forbindelsesbehandlingen iverksatt (vehikkel: 10 % (v/v) HPβCD). Tre dager senere mottok musene en i.p. LPS-injeksjon (50 µg/mus), som resulterte i en rask debut av betennelsen. Forbindelsesbehandlingen fortsatte inntil 10 dager etter mAB-injeksjonen. Betennelsen ble lest ved å måle potehevelsen og å registrere den kliniske bedømmelsen til hver pote. Den kumulative kliniske artrittbedømmelsen på fire lemmer ble presentert for å vise alvorlighetsgraden av betennelsen. Et bedømmelsessystem ble påført hver lem ved en skala fra 0-4, der 4 er den mest alvorlige betennelsen.

0 Symptomfri

[0750]

1 Mild, men synlig rødhet og hevelse av en type ledd, som f.eks. ankelen eller håndleddet eller synlig rødhet og hevelse begrenset til individuelle tær,

uavhengig av antallet berørte tær

2 Moderat rødhet og hevelse av to eller flere typer ledd

3 Alvorlig rødhet og hevelse av hele labben, inkludert tær

4 Maksimalt betent lem med involvering av flere ledd

[0751] Den følgende forbindelsen, dosert p.o. ved 30 mg/kg reduserte den kliniske bedømmelsen med statistisk signifikans ved 30 mg/kg og reduserte betennelsen betydelig ved 30 mg/kg doser: 36, 37, 176.

5 **Eksempel 3.4 Onkologimodeller**

[0752] *In vitro*- og *in vivo*-modeller for å validere effekt av små molekyler mot JAK2-drevne myeloproliferative sykdommer er beskrevet av Wernig et al. Cancer Cell 13, 311, 2008 og Geron et al. Cancer Cell 13, 321, 2008.

10 **Eksempel 3.5 Muse-IBD-modell**

[0753] *In vitro*- og *in vivo*-modeller for å validere effekt av små molekyler mot IBD er beskrevet av Wirtz et al. 2007.

Eksempel 3.6 Muse-astma-modell

15 [0754] *In vitro*- og *in vivo*-modeller for å validere effekt av små molekyler mot astma er beskrevet i Nials et al., 2008; Ip et al. 2006; Pernis et al., 2002; Kudlacz et al., 2008)

Eksempel 4: Toksisitets-, DMPK- og sikkerhetsmodeller

Eksempel 4.1 Termodynamisk løselighet

20 [0755] En løsning av 1 mg/ml av testforbindelsen ble fremstilt i en 0,2M fosfatbuffer pH 7, 4 eller en 0,1 M citratbuffer pH 3,0 ved romtemperatur i et hetteglass.

[0756] Prøvene ble rotert i en Rotatorstasjon STR 4 (Stuart Scientific, Bibby) ved hastighet 3,0 ved romtemperatur i 24 timer.

[0757] Etter 24 timer ble 800 µl av prøven overført til et Eppendorf-rør og sentrifugert i 5 min ved 14 000 rpm. 200 µl av supernatanten av prøven ble deretter overført til en MultiscreenR-løselighetsplate (Millipore, MSSLBPC50) og supernatanten ble filtrert (10-12" Hg) ved hjelp av et vakuummangfold til en ren Greiner-polypropylen V-bottom 96-brønners plate (kat. nr. 651201). 5 µl av filtratet ble fortynnet til 95 µl (F20) av den samme bufferen som ble brukt til å inkubere i platen som inneholder standard-
30 kurven (Greiner, kat nr. 651201).

[0758] Standardkurven for forbindelsen ble fremstilt på nytt i DMSO med utgangspunkt i en 10 mM DMSO-forrådsløsning fortynnet faktor 2 i DMSO (5000 µM) og deretter fortynnet ytterligere i DMSO opptil 19,5 µM. 3 µl av fortynningsseriene fra 5000 µM ble deretter overført til en 97 µl acetonitril-bufferblanding (50/50). Det
35 endelige konsentrasjonsområdet ble 2,5 til 150 µM.

[0759] Platen ble forseglet med forseglingsmateriale (MA96RD-04S, www.kinesis.co.uk) og prøvene målt ved romtemperatur på LCMS (ZQ 1525 fra Waters) under optimaliserte forhold ved hjelp av Quanoptimize for å bestemme den passende massen til molekylet.

[0760] Prøvene ble analysert på LCMS med en strømningshastighet på 1 ml/min. Løsningsmiddel A er 15 mM ammoniakk og løsningsmiddel B er acetonitril. Prøven ble kjørt under positiv ionspray på en XBridge C18 3,5 μ M (2,1 x 30 mm) kolonne fra Waters. Løsningsmiddelgradienten har en total kjøretid på 2 minutter fra 5 % B til 95 % B.

[0761] Toppområdene ble analysert ved hjelp av Masslynx-programvarepakke og topparealene til prøvene ble plottet mot standardkurven for å oppnå løseligheten av forbindelsen.

[0762] Løselighetsverdiene ble rapportert i μ M eller μ g/ml.

Eksempel 4.2 Vandig løselighet

[0763] Med utgangspunkt i et 10 mM forråd i DMSO ble en seriefortynning av forbindelsen fremstilt i DMSO. Fortynningsseriene ble overført til en 96 NUNC Maxisorb-plate-F-bunn (kat. nr. 442404) og 0,2 M fosfatbuffer pH 7,4 eller 0,1 M citratbuffer pH 3,0 ved romtemperatur tilsatt.

[0764] Den endelige konsentrasjonen varierer fra 200 μ M til 2,5 μ M i 5 like fortynningstrinn. Den endelige DMSO-konsentrasjonen overstiger ikke 2 %. 200 μ M Pyrene ble tilsatt til hjørnepunktene av hver 96-brønns plate og fungerer som et referansepunkt for kalibrering av Z-aksen på mikroskopet.

[0765] Analyseplatene ble forseglet og inkubert i 1 time ved 37 °C under risting ved 230 rpm. Platene ble skannet under et mikroskop med hvitt lys, noe som gir individuelle bilder av bunnfallet per konsentrasjon. Bunnfallet ble analysert og omdannet til et nummer som ble plottet på en kurve. Den første konsentrasjonen der forbindelsen fremstår helt oppløst er konsentrasjonen som rapportert, men den sanne konsentrasjonen ligger et sted mellom denne konsentrasjonen og et fortynningstrinn høyere.

[0766] Løselighetsverdiene ble rapportert i μ g/ml.

Eksempel 4.3 Plasmaproteinbinding (ekvilibrumdialyse)

[0767] En 10 mM forrådsløsning av forbindelsen i DMSO ble fortynnet med en faktor 5 i DMSO. Denne løsningen ble fortynnet ytterligere i ferskt tint humant plasma, rotteplasma, museplasma eller hundeplasma (BioReclamation INC) med en sluttkonsentrasjon på 10 μ M og endelig DMSO-konsentrasjon på 0,5 % (5,5 μ l i 1094,5 μ l plasma i en PP-Masterblock 96-brønn (Greiner, kat. nr. 780285)).

[0768] En Pierce Red Device-plate med innsettinger (ThermoScientific, kat. nr. 89809) ble fremstilt og fylt med 750 μ l PBS i bufferkammeret og 500 μ l av det piggete plasmaet i plasmakammeret. Platen ble inkubert i 4 timer ved 37 °C under risting ved 230 rpm. Etter inkubering ble 120 μ l av begge kamrene overført til 360 μ l acetonitril i 96-brønns rundbunnede PP-dypbrønnsplater (Nunc, kat. nr. 278743) og forseglet med

et lokk av aluminiumsfolie. Prøvene ble blandet og plassert på is i 30 min. Denne platen ble sentrifugert i 30 min ved 1200rcf ved 4 °C og supernatanten ble overført til en 96 v-bunn PP-plate (Greiner, 651201) for analyse på LCMS.

[0769] Platen ble forseglet med forseglingsmateriale (MA96RD-04S) fra

5 www.kinesis.co.uk og prøvene ble målt ved romtemperatur på LCMS (ZQ 1525 fra Waters) under optimaliserte forhold ved hjelp av Quanoptimize for å bestemme den passende massen til molekylet.

[0770] Prøvene ble analysert på LCMS med en strømningshastighet på 1 ml/min.

Løsningsmiddel A var 15 mM ammoniakk og løsningsmiddel B var acetonitril. Prøven
10 ble kjørt under positiv ionespray på en XBridge C18 3,5 µM (2,1 x 30 mm) kolonne, fra Waters. Løsningsmiddelgradienten hadde en total kjøretid på 2 som varierer fra 5 % B til 95 % B.

[0771] Topparealet fra forbindelsen i bufferkammeret og plasmakammeret anses for å være 100 % forbindelsen. Prosent bundet til plasma ble avledet fra disse resultatene og
15 rapportert til LIMS som prosent bundet til plasma.

[0772] Løseligheten av forbindelsen i den endelige testkonsentrasjonen i PBS ble inspisert med mikroskop for å indikere om bunnfall observeres eller ikke.

Eksempel 4.4 Tilbøyelighet for QT-forlengelse

20 **[0773]** Potensialet for QT-forlengelsen ble vurdert i hERG-patch clamp-analysen.

4.4.1 Konvensjonell helcellepatch-clamp

[0774] Helcelle-patch-clamp-registreringer ble utført ved hjelp av en EPC10-forsterker kontrollert av Pulse v8.77-programvaren (HEKA). Seriemotstanden er
25 vanligvis mindre enn 10 MΩ og ble kompensert med mer enn 60 %, lekkasjer ble ikke trukket fra registreringene. Elektrodene ble fremstilt fra GC150TF-pipetteglass (Harvard), motstanden er mellom 2 og 3 MΩ.

[0775] Den eksterne badeløsningen inneholder: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM glukose, 10 mM HEPES, pH 7,4.

30 **[0776]** Den indre patch-pipetteløsningen inneholder: 100 mM K glukonat, 20 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM Na₂ATP, 2 mM glutation, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7,2.

[0777] Medikamentene ble perfundert ved bruk av et biologisk MEV-9/EVH-9 raskt perfusjonssystem

35 **[0778]** Alle registreringene ble utført på HEK293-celler som stabilt uttrykker hERG-kanaler. Cellene ble dyrket på 12 mm runde dekkglass (German glass, Bellco) forankret i registreringskammeret ved hjelp av to platinastenger (Goodfellow). hERG-strømmene ble fremkalt ved hjelp av en aktiveringspuls til +40 mV i 1000 ms etterfulgt

av en halestrømpuls til -50 mV i 2000 ms, holdepotensialet var -80 mV. Pulsene ble påført hvert 20 s. og alle forsøkene ble utført ved romtemperatur.

4.4.2 Dataanalyse

[0779] IC₅₀- og IC₂₀-verdiene ble beregnet for hver testede forbindelse. «Antall ganger forskjellen» (eng.: the fold difference) mellom IC₂₀- og de ubundne C_{max}-konsentrasjonene av den oppnådde testforbindelsen ved relevante terapeutiske doser som bestemmes av resultater oppnådd fra rotte-CIA-modellen ble beregnet.

[0780] For konsentrasjonsresponskurvene ble topphalestrømamplituden under spenningstrinnet målt til -50 mV. Kurvetilpasning av konsentrasjonsresponsdata ble utført ved hjelp av ligningen:

$$y = a + [(b - a) / (1 + 10^{((\log c - x) \cdot d))}]$$

[0781] der a er minimumsrespons, b er maksimal respons og d er Hill-stigningstall (eng.: Hill slope), denne ligningen kan brukes til å beregne både IC₅₀ (der y = 50 og c er IC₅₀-verdien) og IC₂₀ (der y = 20 og c er IC₂₀-verdien). GraphPad®) Prism® (Graphpad® Software Inc.)-programvaren ble brukt for all kurvetilpasningen.

[0782] En forskjell på 100 ganger eller mer indikerer et lavt potensial for QT-forlengelse.

Eksempel 4.5 Mikrosomal stabilitet

[0783] En 10 mM forrådsløsning av forbindelse i DMSO ble fortynnet 1000 ganger i en 182 mM fosfatbuffer pH7A i en 96-dypbrønns plate (Greiner, kat. nr. 780285) og preinkubert ved 37 °C.

[0784] 40 µl avionisert vann ble tilsatt til en brønn av et polypropylenmatrise 2D-strekkodemerket lagringsrør (Thermo Scientific) og forhåndsinkubert ved 37 ° C.

[0785] En glukose-6-fosfat-dehydrogenase (G6PDH) arbeidsforrådsløsning ble fremstilt i 182 mM fosfatbuffer pH 7,4 og plassert på is før bruk. En ko-faktor som inneholder MgCl₂, glukose-6-fosfat og NADP⁺ ble fremstilt i avionisert vann og plassert på is før bruk.

[0786] En endelig arbeidsoppløsning som inneholder levermikrosomer (Xenotech) av en art av interesse (menneske, mus, rotte, hund), som tidligere er beskrevet G6PDH og ko-faktorer ble fremstilt og denne blandingen ble inkubert i maks 20 minutter ved romtemperatur.

[0787] 30 µl av den forhåndsvarmede forbindelsesfortynningen ble tilsatt til 40 µl forvarmet vann i matriksrørene og 30 µl av den mikrosomale blandingen ble tilsatt. De endelige reaksjonskonsentrasjonene var 3 µM forbindelse, 1 mg mikrosomer, 0,4 U/ml G6PDH, 3,3 mM MgCl₂, 3,3 mM glukose-6-fosfat og 1,3 mM NADP⁺.

[0788] For å måle prosentvis rest av forbindelse ved nulltidspunktet ble MeOH Eller ACN tilsatt (1:1) til brønnen før man tilsetter den mikrosomale blandingen. Platene ble forsegleet Med Matrix Septra seals™ (matriks, kat. nr. 4464) og ristet i noen få sekunder for å sikre fullstendig blanding av alle komponentene.

[0789] Prøvene som ikke ble stoppet ble inkubert ved 37 °C, 300 rpm og etter en 1 times inkubering ble reaksjonen stoppet med MeOH eller ACN (1:1).

[0790] Etter stopping av reaksjonen ble prøvene blandet og lagt på is i 30 min for å felle ut proteinene. Platene ble deretter sentrifugert i 30 min ved 1200rcf ved 4 °C og supernatanten overført til en 96 v-bunn-PP-plate (Greiner, 651201) for analyse på LEMS.

[0791] Disse platene ble forsegleet med forseglingsmaterialer (MA96RD-04S) fra www.kinesis.co.uk og prøvene ble målt ved romtemperatur på LCMS (ZQ 1525 fra Withers) under optimaliserte forhold ved hjelp av Quanoptimize for å bestemme den passende massen til modermolekylet.

[0792] Prøvene ble analysert på LCMS med en strømningshastighet på 1 ml/min. Løsningsmiddel A var 15 mM ammoniakk og løsningsmiddel B var metanol eller acetonitril, avhengig av hvilken stoppløsning som ble anvendt. Prøvene ble kjørt under positiv ionespray på en Bridge C18 3,5 µM (2,1 x 30 mm) kolonne, fra Waters. Løsningsmiddelgradienten hadde en total kjøretid på 2 minutter og varierer fra 5 % B til 95 % B. Topparealet fra moderforbindelsen ved tid 0 ble ansett å være 100 % gjenværende. Prosentandelen som var igjen etter 1 times inkubering ble beregnet fra tid 0 og ble beregnet som prosentandelen som var igjen. Løseligheten av forbindelsen i den endelige testkonsentrasjonen i buffer ble inspisert med mikroskop og resultatene ble rapportert.

[0793] Dataene om mikrosomal stabilitet ble uttrykt som en prosentandel av den totale mengden forbindelse som er igjen etter 60 minutter.

* 0-25

** 26-50

*** 51-75

**** 76-100

TABELL IX: Mikrosomal stabilitet av forbindelsene

Forbindelse #	Menneske (%)	Rotte (%)
7	**	**
10	****	**
11	****	****
12	***	****

Forbindelse #	Menneske (%)	Rotte (%)
13	***	****
15	**	*
17	****	**
18	****	**
19	****	***
21	***	****
23	*	**
25	*	*
29	***	**
30	*	*
33	****	**
36	*	***
37	***	***
39	**	**
40	*	*
41	**	**
42	***	****
43	****	****
46	*	*
48	***	***
49	*	*
50	**	*
51	*	*
52	*	*
54	****	***
56	****	*
57	**	**
58	*	*
59	****	***
60	**	*
62	**	*
64	****	***
66	****	*
71	*	****
72	*	*
74	*	****
75	*	*

Forbindelse #	Menneske (%)	Rotte (%)
76	*	*
77	**	**
78	*****	*****
85	*	*
87	*	*
88	*	*
89	***	*
90	**	**
92	**	*
96	*	*
97	*	**
98	**	**
99	**	*
100	*	*
104	*	*
106	*	*
107	*	*
108	*	*
109	*	*
111	**	**
113	**	***
114	*	*
115	***	**
116	***	*
118	*	*
119	*	**
120	*	*
121	*	*
122	*	*
123	*	*
124	*	*
125	***	*****
134	***	**
137	***	*****
138	**	***
144	**	*
145	***	*

Forbindelse #	Menneske (%)	Rotte (%)
148	***	**
150	***	*
156	**	**
157	*	*
163	***	**
164	**	**
166	***	*
168	*****	***
169	*	*
175	*	*
176	*****	*****
177	*****	*****
178	*	**
179	*	*
182	*	*
189	**	**
190	*	*
192	*****	*****
196	*****	*****
197	**	***
198	***	***
199	*****	*****
200	*****	***
201	*	*
202	*	*
203	*	***
204	*	*
206	*****	***
207	*****	*****
208	***	*****
209	*****	*****
210	*****	*****
211	*	*
212	***	**
215	*****	*****
224	*	*
225	*	*

Forbindelse #	Menneske (%)	Rotte (%)
226	*	*
227	**	****
228	**	**
229	***	***
233	***	**
234	**	**
236	*	*
240	**	***
241	***	****
244	*	*
245	*	*
246	*	*
266	*	****
267	****	****
271	****	****
273	****	****
280	***	**
297	N/A	****
301	N/A	*
302	***	***
304	N/A	****
306	***	**
316	***	****
317	****	***
319	*	*
325	***	***
328	****	****
330	****	****
331	*	*

Eksempel 4.6 Caco2-permeabilitet

[0794] Toveis-Caco-2-analysene ble utført som beskrevet nedenfor. Caco-2 cellene ble oppnådd fra European Collection of Cell Cultures (ECACC, kat. 86010202) og anvendt etter en 21 dagers cellekultur i 24-brønners Transwell-plater (Fisher TKT-545-020B).

[0795] 2×10^5 celler/brønn ble sådd i platinamedium som bestod av DMEM + GlutaMAXI + 1 % NEAA + 10 % FBS (FetalClone II) + 1 % Pen/Strep. Mediumet ble

forandret hver 2. - 3. dag.

[0796] Test- og referanseforbindelsene (propranolol og rhodamin123 eller vinblastin, alle kjøpt fra Sigma) ble fremstilt i Hanks balanserte saltløsning som inneholder 25 mM HEPES (pH 7, 4) og tilsatt til enten de apikale (125 µl) eller basolaterale (600 µl) kamrene fra Transwell-platemontasjen ved en konsentrasjon på 10 µM med en endelig DMSO-konsentrasjon på 0,25 %.

[0797] 50 µM gul Lucifer (Sigma) ble tilsatt til donorbufferen i alle brønnene for å vurdere integriteten til cellegene ved å overvåke gul Lucifer-gjennomtrengning. Siden gul Lucifer (LY) ikke fritt kan trenge gjennom lipofile barrierer, indikerer en høy grad av LY-transport dårlig integritet av cellegene.

[0798] Etter en 1 times inkubering ved 37 °C, under risting ved en orbital rister ved 150 rpm, ble alikvotene på 70 µl tatt fra både apikale (A) og basale (B) kamre og tilsatt til 100 µl 50:50 acetonitril:vannløsning som inneholder analytisk intern standard (0,5 µM karbamazepin) i en 96-brønns plate.

[0799] Gul Lucifer ble målt med en Spectramax Gemini XS (Ex 426 nm og Em 538 nm) i en ren 96-brønners plate som inneholder 150 µl væske fra basolateral og apikal side.

[0800] Konsentrasjoner av forbindelse i prøvene ble målt ved høytytelsesvæske-kromatografi/massespektroskopi (LC-MS/MS).

[0801] Synlige permeabilitets (P_{app}) -verdier ble beregnet fra forholdet:

$$P_{app} = \frac{[\text{forbindelse}]_{\text{endelig akseptor}} \times V_{\text{akseptor}}}{([\text{forbindelse}]_{\text{innledende donor}} \times V_{\text{donor}}) / T_{\text{ink}} \times V_{\text{donor}} / \text{overflateareal}} \times 60 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$$

V = kammervolum

T_{ink} = inkuberingstid.

Flateareal = 0,33 cm²

[0802] Utstrømningsforholdene, som en indikasjon på aktiv utstrømning fra den apikale celleoverflaten, ble beregnet ved hjelp av forholdet mellom $P_{app} B > A : P_{app} A > B$.

[0803] De følgende analyseakseptanskriteriene ble anvendt:

Propranolol: $P_{app} (A > B)$ -verdi $\geq 20 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$

Rodamin-123 eller Vinblastine: $P_{app} (A > B)$ -verdi $< 5 (\times 10^{-6} \text{ cm/s})$ med strømningsforhold ≥ 5 .

Gul Lucifer-permeabilitet: $\leq 100 \text{ nm/s}$

TABELL X: P_{app} - og strømningsverdier for forbindelsene

Forb.	P_{app} (A2B) cmx10-6se	Strømn.- forhold
12	23.43	0.82
13	3.03	11.86
15	25.8	0.91
17	11.43	2.97
29	7.78	5.2
36	36.55	0.89
40	44.86	0.67
42	0.45	68.75
48	28.75	1
51	10.95	3.64
52	31.83	1.02
59	3.7	16.5
60	16.95	2.55
72	14.93	1.31
74	23.34	1.14
75	18.2	2.5
76	8.14	5.09
78	2	1.5
87	20.94	1.81
96	34.65	1
97	23.79	2.61

Forb.	P_{app} (A2B) cmx10-6se	Strømn.- forhold
99	38.91	0.81
100	11.78	3.23
104	28	0.9
106	4.23	7.38
107	24.15	1.05
108	27.71	1.4
109	19	2.5
111	8.23	2.9
145	14.65	2
156	4.1	11.5
163	13.4	0.85
164	6.9	2.5
168	11	3.5
175	6.95	2
176	10.6	0.8
179	0.5	1
192	12.5	2
199	4.53	8.83
200	4.65	11.85
207	0.05	103.93
209	0.5	35.95

5

Forb. #	P_{app} (A2B) cmx10-6sec-1	Strømn.- forhold
210	0.45	76.2
215	6.05	9.3
228	0.4	129.55
229	25.93	1.6
234	36.55	0.9
240	29.65	1.3
257	24	1.1
271	4	13
280	11.45	1.14
297	1.05	70.22

Forb. #	P_{app} (A2B) cmx10-6sec-1	Strømn.- forhold
301	13.95	1.31
302	8.45	5.98
304	0.3	69.68
306	6.55	6.55
316	0.3	104.13
317	4.3	10.07
319	11.16	5.4
325	3.2	14.56
328	0.2!	80.14!
330	6.5	5.5

Eksempel 4.7 Farmakokinetisk studie i gnagere

3.1.3 Farmakokinetisk studie

[0804] Forbindelsene ble formulert i PEG200/fysiologiske saltløsnings- eller PEG400/DMSO/fysiologiske saltløsningsblandinger for intravenøs vei og i 0,5 % metylcellulose eller 10-30 % hydroksylpropyl- β -syklodekstrin pH 3 eller pH 7, for den orale veien. Testforbindelsene ble dosert oralt som en enkeltøsofageal tvangsfôring ved 5-10 mg/kg og dosert intravenøst som en bolus via den kaudale venen ved 1 mg/kg. Hver gruppe består av 3 rotter. Blodprøvene ble samlet enten via halsvenen ved anvendelse av kannylerte rotter eller ved retro-orbital sinus med litiumheparin som anti-koagulant ved tidspunktene i det følgende området: 0,05 til 8 timer (intravenøs vei), og 0,25 til 6 eller 24 timer (oral vei). De hele blodprøvene ble sentrifugert ved 5000 rpm i 10 min og de resulterende plasmaprøvene ble lagret ved -20 °C i påvente av analyse.

3.1.4 Kvantifisering av forbindelsesnivåer i plasma

[0805] Plasmakonsentrasjonene til hver testforbindelse ble bestemt av en LC-MS/MS-fremgangsmåte der massespektrometeret ble operert i positiv elektropraymodus.

3-1.5 Bestemmelse av farmakokinetiske parametere

[0806] Farmakokinetiske parametere ble beregnet ved hjelp av Winnonlin® (Pharsight®, United States).

Eksempel 4.8 7-dagers rottetoksisitetsstudie

[0807] En 7-dagers oral toksisitetsstudie med testforbindelsene ble utført i Sprague-Dawley-hannrotter for å vurdere deres toksiske potensiale og toksikokinetikk, ved daglige doser på 100, 300 og 500 mg/kg/dag, ved tvangsfôring, ved det konstante doseringsvolumet på 5 ml/kg/dag.

[0808] Testforbindelsene ble formulert i 30 % (v/v) HP β CD i rensset vann. Hver gruppe inkluderte fem prinsipielle hannrotter samt 3 satellittdyr for toksikokinetikk. En fjerde gruppe ble gitt 30 % (v/v) HP β CD i kun vann, ved den samme frekvensen, doseringsvolumet og ved den samme administreringsveien, og fungerte som vehikkelkontrollgruppen.

[0809] Målet med studien er å bestemme den laveste dosen som resulterte i at det ikke ble identifisert noen uønskede hendelser (intet observerbart negativt effektnivå - NOAEL).

HENVISNINGER

[0810]

Choy EH, Panayi GS. (2001). N Engl J Med. 344: 907-16.

Chubinskaya S and Kuettner KE (2003). Regulation of osteogenic proteins by

chondrocytes. *The international journal of biochemistry & cell biology* 35(9)1323-1340.

Clegg DO et al. (2006) *N Engl J Med.* 2006 354:795-808. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.

5 Firestein GS. (2003). *Nature.* 423:356-61.

Kachigian LM. (2006) Collagen antibody-induced arthritis, *Nature Protocols* 2512-2516:

Lee DM, Weinblatt ME (2001). *Lancet.* 358: 903-11.

Legendre F, Dudhia J, Pujol J-P, Bogdanowicz P. (2003) JAK/STAT but not
10 ERK1/ERK2 pathway mediates interleuking (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of type II collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. *J Biol Chem.* 278(5)2903-2912.

Li WQ, Dehnade F, Zafarullah M. (2001) Oncostatin M-induced matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 genes expression in
15 chondrocytes requires janus kinase/STAT signaling pathway. (2001) *J Immunol* 166:3491-3498.

O'Dell JR. (2004) Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 350(25):2591-602.

Osaki M, Tan L, Choy BK, Yoshida Y, Cheah KSE, Auron PE, Goldring MB. (2003)
20 The TATA-conatining core promoter of the type II collagen gene (COL2A1) is the target of interferon-gamma-mediated inhibition in human chondrocytes: requirement for STAT1alpha, JAK1 and JAK2. *Biochem J* 369:103-115.

Oste L et al., ECTC Montreal 2007: A high throughput method of measuring bone architectural disturbance in a murine CIA model by micro-CT morphometry

25 Otero M, Lago R, Lago F, Gomez Reino JJ, Gualillo O. (2005) Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Research & Therapy* 7:R581-R591.

Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, King KL, Sheehan KCF, Yin L, Pennica D, Johnson EM, Schreiber RD. (1998) Disruption of the Jak1
30 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the jaks in cytokine-induced biologic responses *Cell* 93: 373-383.

Sims NA et al., (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis, *Arthritis Rheum.* 50 2338-2346:

Smolen JS, Steiner G. (2003). *Nat Rev Drug Discov.* 2: 473-88.

35 Wernig et al. (2008) Efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in treatment of a murine model of JAK2V617F-induced polycythemia vera, *Cancer Cell* 13(4), 311-320

Geron et al. (2008) Selective inhibition of JAK2-driven erythroid differentiation of polycythemia vera progenitors *Cancer Cell* 13 (4), 321-30

Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolphi KA. (2005). *Nat Rev Drug Discov.* 4:331-44. Osteoarthritis - an untreatable disease?

Wirtz et al. (2007) *Mouse Models of Inflammatory Bowel Disease*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 1073-1083:

5 Tam, L., McGlynn, L.M., Traynor, P., Mukherjee, R., Bartlett, J.M.S., Edwards, J. (2007) *British Journal of Cancer*, 97, 378-383

Constantinescu et al., 2007, *Trends in Biochemical Sciences* 33(3): 122-131

Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto and Tadamitsu Kishimoto, *Arthritis Res* 2002, 4 (suppl 3):S233-S242

10 O'Shea, J.J., Pesu, M., Borie, D.C., Changelian, P.S., *Nature Reviews*, 2004, 555-564

Nials et al. (2008) *Mouse Models of Allergic Asthma: Acute and Chronic Allergen Challenge*, *Disease Models & Mechanisms*, 213-220.

Ip et al. (2006) Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells: involvement of p38 mitogen-
15 activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways, *Clin. Exp. Immun.* 162-172.

Pernis et al. (2002) JAK-STAT signaling in asthma *J. Clin. Invest.* 1279.

Kudlacz et al. (2008) The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory
20 agent in a murine model of pulmonary eosinophilia, *Eur J Pharmacol* 154-161.

Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC, Collins-Underwood JR, Schulman BA, Phillips LA, Tasian SK, Loh ML, Su X, Liu W, Devidas M, Atlas SR, Chen I-M, Clifford RJ, Gerhard DS, Carroll WL, Reaman GH, Smith M, Downing JR, Hunger SP Willmane CL; (2009) JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia,

25 PNAS May 22. [Epub ahead of print]

Argiles JM, Lopez-Soriano FJ. (1998) Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1:245-51.

Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. (2002) Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17
30 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 46: 802-5.

Jou IM, Shiau AL, Chen SY, Wang CR, Shieh DB, Tsai CS, Wu CL. (2005) Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 52:339-44.

Nishida K, Komiyama T, Miyazawa S, Shen ZN, Furumatsu T, Doi H, Yoshida A,
35 Yamana J, Yamamura M, Ninomiya Y, Inoue H, Asahara H. (2004) Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p 16INK4a and p21(WAF1/Cip1) expression. *Arthritis Rheum.* 10: 3365-76.

Rall LC, Roubenoff R. (2004) Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities,

mechanisms and interventions. *Rheumatology*; 10:1219-23.

Salvemini D, Mazzon E, Dugo L, Serraino I, De Sarro A, Caputi AP, Cuzzocrea S. (2001) Amelioration of joint disease in a rat model of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* 44:2909-21.

5 Shelton DL, Zeller J, Ho WH, Pons J, Rosenthal A. (2005) Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune arthritis. *Pain.* 116:8-16.

Sims NA, Green JR, Glatt M, Schlicht S, Martin TJ, Gillespie MT, Romas E. (2004) Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 2338-46.

10 Walsmith J, Abad L, Kehayias J, Roubenoff R. (2004) Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*; 31:23-9.

Khachigian, L. M. Collagen antibody-induced arthritis. (2006) *Nature Protocols* 1, 2512-6.

15 Lin HS, Hu CY, Chan HY, Liew YY, Huang HP, Lepescheux L, Bastianelli E, Baron R, Rawadi G, Clément-Lacroix P. (2007) Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br J Pharmacol.* Apr; 150 (7):829-31.

20 **[0811]** Alle publikasjoner, inkludert, men ikke begrenset til, patenter og patent-søknader, sitert i denne spesifikasjonen, innføres i dette dokumentet ved referanse i sin helhet som om hver enkelt publikasjon ble spesifikt og individuelt indikert for å innføres ved henvisning i dette dokumentet som fullstendig fremsatt.

[0812] Fra den foregående beskrivelsen vil forskjellige modifikasjoner og endringer i
25 sammensetningene og fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelsen forekomme for de med ferdigheter innen teknikken. Alle slike endringer som kommer innenfor omfanget til de vedlagte kravene er ment å inkluderes i dette.

[0813] Det bør forstås at faktorer som den differensielle cellepenetreringskapasiteten til de forskjellige forbindelsene kan bidra til avvik mellom aktiviteten til forbindelsene
30 i de *in vitro*-biokjemiske og celleanalysene.

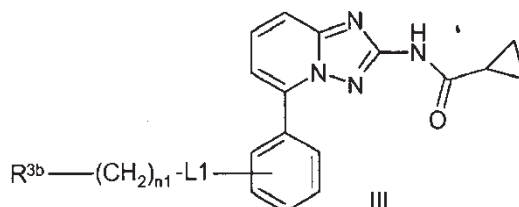
[0814] Minst noen av de kjemiske navnene på forbindelsene ifølge oppfinnelsen som angitt og fremsatt i denne søknaden, kan ha blitt generert på en automatisk basis ved bruk av et kommersielt tilgjengelig kjemisk navngivningsprogram, og har ikke blitt uavhengig verifisert. Representative programmer som utfører denne funksjonen
35 inkluderer Lexichem-navngivningsverktøyet som selges av Open Eye Software, Inc. og Autonom-programvareverktøyet som selges av MDL, Inc. I tilfellet der det indikerte kjemiske navnet og den avbildede strukturen avviker vil den avbildede strukturen kontrollere dette.

[0815] Kjemiske strukturer vist i dette dokumentet ble fremstilt ved anvendelse av

enten ChemDraw[®] eller ISIS[®]/DRAW. Enhver åpen valens som vises på et karbon-,
oksygen- eller nitrogenatom i strukturene i dette dokumentet indikerer nærværet av et
hydrogenatom. Når et kiralsenter eksisterer i en struktur, men ingen spesifikk
stereokjemi er vist for det kirale senteret, omfattes begge enantiomerene forbundet med
5 den kirale strukturen av strukturen.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse ifølge formel III:



der

L1 velges fra en enkeltbinding, -O-, -N(R^{4a})-, -C(O)-, C[=N(R^{4a})]-, -CON(R^{4a})-, -SO₂N(R^{4a})-, -S(O)₂-, -N(R^{4a})SO₂- og -N(R^{4a})CO-; n₁ er 0, 1, 2, 3 eller 4; og R^{3b} er substituert eller usubstituert C₆₋₁₀-aryl, substituert eller usubstituert 5-10-leddet heteroaryl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, substituert eller usubstituert C₃₋₇-sykloalkyl, substituert eller usubstituert 4-7-leddet heterosykloalkyl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S,

R^{4a} er H, substituert eller usubstituert C₁₋₄-alkyl, substituert eller usubstituert C₁₋₄-alkoksy

der substituentene i begrepet "substituert" i definisjonen med R^{3b} og R^{4a} velges fra gruppen som består av:

halo, cyano, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, azido, -NR'''SO₂R', -SO₂NR'''R'', -C(O)R'', -C(O)OR'', -OC(O)R'', -NR'''C(O)R'', -C(O)NR'''R'', -NR'R'', -(CR'''R''')_mOR'', der hver R'' er uavhengig valgt fra H, C₁₋₈-alkyl, -(CH₂)_t(C₆₋₁₀ aryl), -(CH₂)_t(5-10-leddet heteroaryl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S), -(CH₂)_t(C₃₋₁₀-sykloalkyl), og -(CH₂)_t(4-10-leddet heterosykloalkyl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S), der t er et heltall fra 0 til 4; og

- en hvilken som helst alkylgruppe som er til stede, kan selv substitueres med halo eller hydroksy; og
- en hvilken som helst aryl-, heteroaryl-, sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppe som er til stede kan selv substitueres med usubstituert C₁₋₄-alkyl, halo, usubstituert C₁₋₄-alkoksy, usubstituert C₁₋₄-haloalkyl, usubstituert C₁₋₄-hydroksyalkyl eller usubstituert C₁₋₄-haloalkoksy eller hydroksyl;

hver R''' representerer uavhengig H eller C₁₋₆-alkyl; og forutsatt at

i) når L1 er -O-, -N(R⁴)-, -CON(R^{4a})- eller -SO₂N(R^{4a})-, og R^{3b} er noe annet enn sykloalkyl, aryl eller 5-10-leddet heteroaryl, da er n1 1, 2, 3 eller 4;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, til bruk i behandling og/eller forebygging av

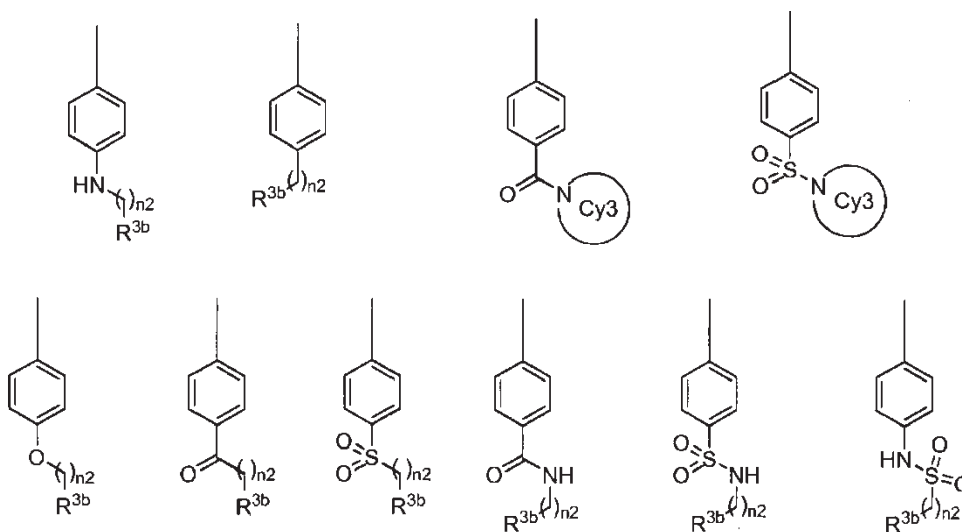
- revmatoid artritt, osteoartritt, allergisk luftveissykdom, inflammatoriske tarmsykdommer

- kronisk obstruktive lungelidelser, astma, systemisk lupus erytematose

- Castlemans sykdom eller mesangielle proliferative

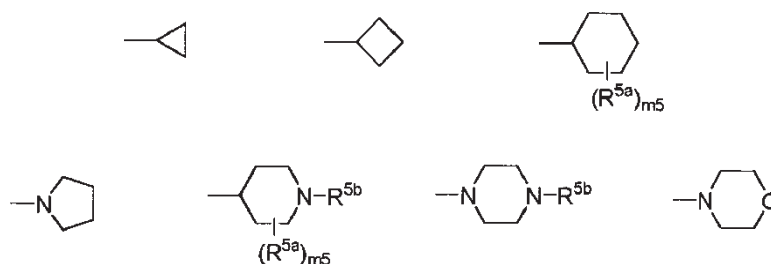
glomerulonefrittendotoksindrevne sykdomstilstander, sykdommer som involverer svekkelse av bruskomsetning, kongenitale brusk misdannelser og transplantatavstøtning.

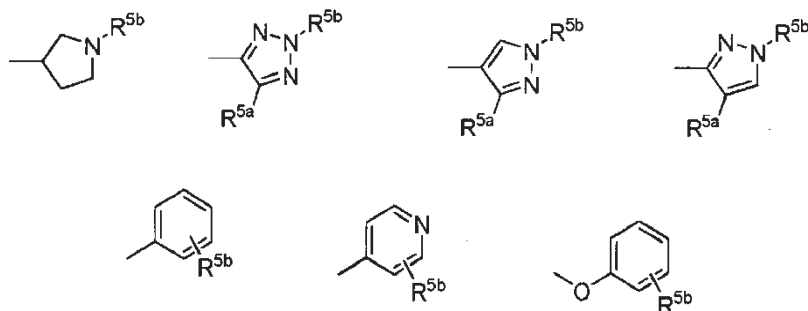
2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, der -Ph-L1-(CH₂)_{n1}-R^{3b} velges fra:



der n2 er n1; og R^{3b}, og n1 er som beskrevet i krav 1; og Cy3 er et substituert eller usubstituert nitrogen som inneholder en 4-7-leddet heterosykloalkylgruppe.

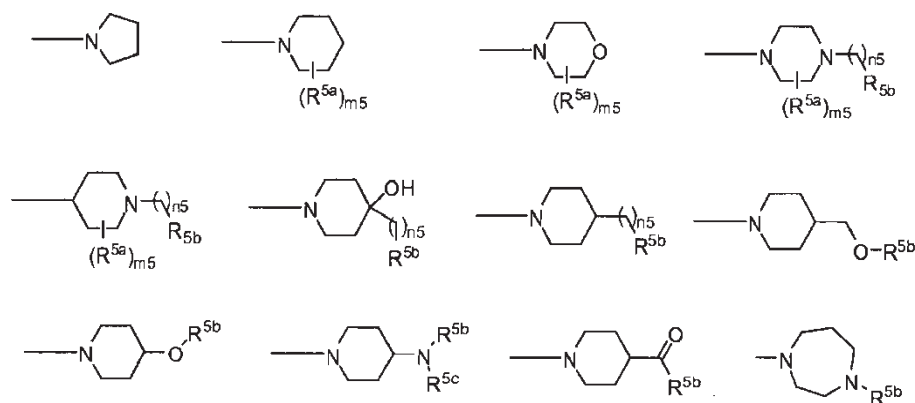
3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der R^{3b} velges fra:





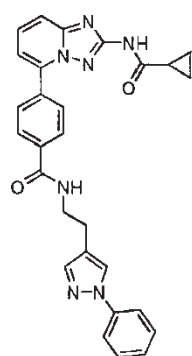
5 der hver R^{5a} er uafhængig C_1 - C_4 -alkyl, halo, CF_3 eller fenyl; R^{5b} er H, C_{6-10} -aryl, 5-10-leddet heteroaryl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller 4-7 leddet heterosykloalkyl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S; og m_5 er 0, 1 eller 2.

10 4. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der R^{3b} velges fra:

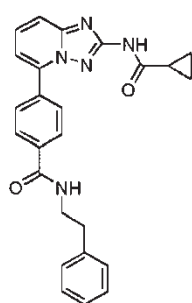


15 20 der hver R^{5a} er uafhængig C_1 - C_4 -alkyl, halo, CF_3 eller fenyl; R^{5b} er H, C_{6-10} -aryl, 5-10-leddet heteroaryl som omfatter 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O eller S, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller 4-7 leddet heterosykloalkyl; R^{5c} er H eller C_1 - C_4 -alkyl; m_5 er 0, 1 eller 2; n_5 er 0, 1 eller 2.

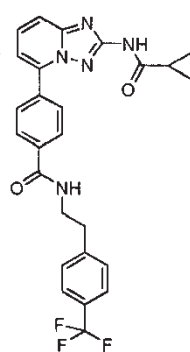
25 5. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen er i overensstemmelse med en hvilken som helst av formlene Va, Vb, Vc eller Vd:



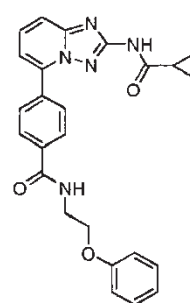
Va



Vb

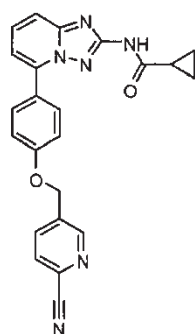


Vc

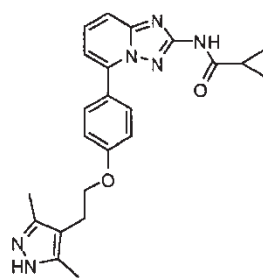


Vd

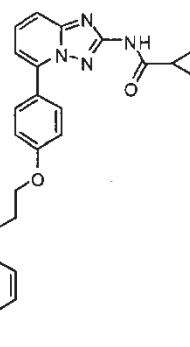
6. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen er i
5 overensstemmelse med en hvilken som helst av formlene VIa, VIc, VId:



VIa

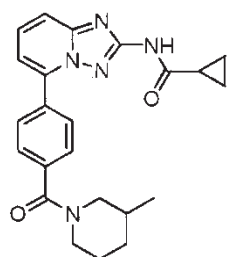


VIc

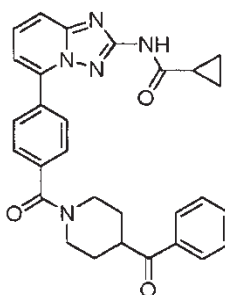


VId

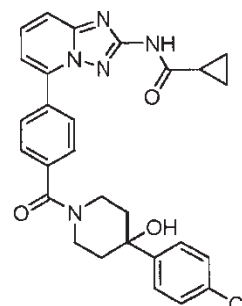
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen er i
10 overensstemmelse med en hvilken som helst av formlene VIIa, VIIb, VIIc, VIId, VIIe, VIIf:



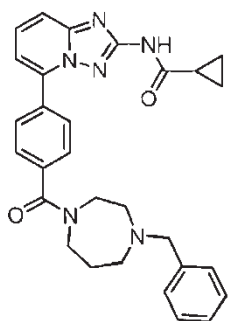
VIIa



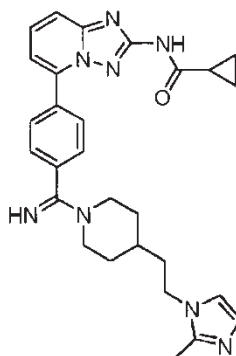
VIIb



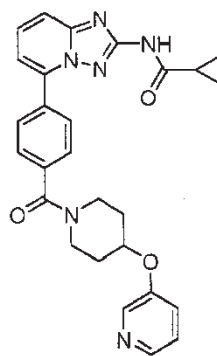
VIIc



VIIId



VIIe



VIIIf

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, der -Ph-L1-(CH₂)_{n1}-R^{3b} velges fra:

N-(5-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(3-(morfolinometyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(bifenyl-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid N-(5-

(4-benzoylfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-syklopropylbenzamid

N-(5-(4-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(N-syklopropylsulfamoyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(3-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(benzyloksy)-3-fluorfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(2-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(morfolinometyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(pyrrolidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(tiofen-2-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)benzamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-4-(trifluormetyl)benzamid

N-(5-(4-(2-fenylacetamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(morfolin-4-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(pyridin-4-

5 yl)benzamid

N-sykloheksyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-

yl)benzamid

N-(5-(4-(4-tert-butylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

yl)syklopropankarboksamid

10 N-(5-(4-(1,4-diazepan-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-fluorbenzyl)benzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-metyl-N-

15 fenylbenzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-

metoksybenzyl)-N-metylbenzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(1-

metylpiperidin-4-yl)benzamid

20 N-(5-(4-(4-fluorfenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

ylsyklopropankarboksamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-2-fluorbenzamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)pyrazine-

25 2-karboksamid

N-(5-(4-(pyridin-3-ylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

ylsyklopropankarboksamid

N-(5-(4-(pyridin-2-ylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

yl)syklopropankarboksamid

30 N-(5-(4-(3-(trifluormetoksy)benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

ylsyklopropankarboksamid

N-(5-(4-(syklobutylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

ylsyklopropankarboksamid

N-(5-(4-(syklopentylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

35 ylsyklopropankarboksamid

N-(5-(4-(sykloheksylmetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

ylsyklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(pyridin-3-

ylmetyl)benzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-fenylbenzamid
N-(5-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)pyridin-2-yl)benzamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-

5 yl)fenyl)sykloheksankarboksamid

N-(5-(4-fenoksyfenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid N-(5-(4-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metylmetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

10 N-(5-(4-((3,5-dimetylisoksazol-4-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metyldimetyl-1H-pyrazol-5-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid N-(5-(4-(2-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyldimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid N-(5-(4-((5-metylisoksazol-3-

15 yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-3-metoksybenzamid

N-(5-(4-(2-fluorfenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)pikolinamid

N-benzyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid N-(5-(4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-2-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

25 N-(5-(4-(syklopropansulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-fenoksyetyl)benzamid

30 N-(5-(4-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyldimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((2,5-dimetyloksazol-4-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(pyridin-3-sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

35 N-(5-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(pyridin-3-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(1H-pyrazol-4-yl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazol-5-karboksamid

N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)syklobutankarboksamid

5 N-(5-(4-(4-metylpiperazin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(benzylamino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

10 N-(5-(4-(4-(etoksymetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-benzoylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

15 N-(5-(4-(2-fenyletylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(fenylmetylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 N-(5-(4-((6-(trifluormetyl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(fenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)benzamid

25 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-morfolinopropyl)benzamid

N-(5-(4-(4-propylfenylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

30 N-(5-(4-(4-(4-klorfenyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-fenetylbenzamid

N-(5-(4-(2-(3-fluorfenyl)etylsulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

35 N-(5-(2-fluor-4-(piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-butyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-morfolinopropyl)benzamid

N-(5-(4-((2-(4-(trifluormetyl)fenyl)tiazol-4-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-acetamidobenzylloxy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(6-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl amino)pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-

5 a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(2-morfolinoetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-metyl-N-fenetylbenzamid

10 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-(trifluormetyl)fenetyl)benzamid

N-(5-(4-(2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl-1H-pyrazol-1-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((1,2,4-oksadiazol-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-

15 yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-3-fluor-N-(2-fenoksyetyl)benzamid

N-(5-(4-(4-morfolinopiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-metyl-1-morfolinopropan-2-yl)benzamid

N-(5-(4-(4-(benzyl(metyl)amino)piperidin-1-karbonyl)fenyl)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3,4-

25 dimetoksyfenetyl)-N-metylbenzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl)benzamid

N-(5-(4-(3-fenoksypropanamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

30 N-(5-(4-(3-fenylpropanamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-pyridin-3-yloksy)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-3-fluor-N-

35 fenetylbenzamid

N-(5-(4-(4-(3-klorfenyl)piperazin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(3-fenylpropyl)benzamid

N-(5-(4-(2-(4-fluorfenoksy)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(2-(3-fluorfenylamino)-2-oksoetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

5 N-(5-(4-(2-okso-2-(piperidin-1-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(2-(metyl(fenyl)amino)-2-oksoetoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

10 (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid

(R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzamid

N-(5-(4-(2-fenoksyetyl sulfonamido)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

15 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(pyridin-3-yl)etyl)benzamid

N-(5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyloksi)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-ylsyklopropankarboksamid

20 N-(5-(4-(4-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)benzyloksi)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(2-(pyridin-3-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

25 N-(5-(4-morfolinofenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid N-(5-(4-((4-metyl piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(2-metoksyfenyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

30 N-(5-(4-(4-(4-klorfenyl)-4-hidroksypiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(o-tolyloksymetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

35 N-(5-(4-(3,5-dimetyl piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-isopropyl-N-(4-(piperidin-1-yl)benzyl)benzamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-propyl-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)benzamid

N-(5-(4-(4-fluorpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(1H-indol-2-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

5 N-(5-(4-(piperidin-1-ylmetyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

1-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzyl)piperidin-4-karboksamid

10 N-(5-(4-((4-acetoylpiperazin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

15 N-(5-(4-(2-metylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(3-metylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 N-(5-(4-(4-metylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-fenetylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-(trifluormetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

25 N-(5-(4-(4-(6-fluorbenzo[d]isoksazol-3-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-benzyl-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(2-(dimetylamino)etyl)benzamid

30 4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-N-(1-metoksypropan-2-yl)benzamid

N-(5-(4-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-(4-fluorbenzyl)-N-((tetrahydrofuran-2-yl)metyl)benzamid

35 N-(5-(4-(imino(4-(2-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etyl)piperidin-1-yl)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((metyl(2-(pyridin-2-yl)etyl)amino)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4-benzyl-4-hydroksypiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(benzyl(metyl)amino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((1H-tetrazol-5-yl)metyl-1H-tetrazol-5-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-

5 a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((metyl(4-(pyridin-2-yl)benzyl)amino)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)(metyl)amino)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

10 N-(5-(4-((metyl(4-(pyrimidin-5-yl)benzyl)amino)metyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(metyl(pyridin-3-yl)metyl)amino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

15 N-(5-(4-(benzyloksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)acetamid N-(5-(4-(3-(trifluormetyl)piperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((6-morfolinopyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 N-(5-(4-((6-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(4,4-difluorpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

25 N-(5-(4-(3-fenylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

30 N-(5-(4-(3,3-dimetylpiperidin-1-karbonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((6-cyanopyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

1-cyano-N-(4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenyl)syklopropankarboksamid

35 N-(5-(4-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metylmetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(cyanometyl)-4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)-N-fenetylbenzamid

N-(5-(4-(pyridin-3-ylmetylamino)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-((6-(1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metyl 1H-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

5 N-(5-(4-(1-(pyridin-2-yl)etoksy)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

Metyl-6-((4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenylsyklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenoksy)metyl)nikotinat

10 5-((4-(2-(syklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenylsyklopropankarboksamido)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)fenoksy)metyl)pikolinamid

N-(5-(1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

15 N-(5-(4-(pyridin-2-ylmetylsulfonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

N-(5-(4-(pyridin-3-ylmetylsulfonyl)fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)syklopropankarboksamid

20 Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(1-hydroksy-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(6-metyl-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(6-klor-pyridin-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

25 Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(1-metyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylmetoksy)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(1,1-diokso-tiomorfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

30 Syklopropankarboksylysyre (5-{4-[2-(3,5-dimetyl-isoksazol-4-yl)-etoksy]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(acetyl-pyridin-3-ylmetyl-amino)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(6-metoksy-pyridin-3-yl)-benzamid

35 4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-yl)-benzamid

4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid

4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-pyridin-3-yl-

benzamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(acetyl-pyridin-2-ylmetyl-amino)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyano-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-pyridin-2-yl-etyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(4-klor-2-fluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((2R,6S)-2,6-dimetyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2,6-dimetyl-morfolin-4-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl-morfolin-4-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((1S,4S)-2-oksa-5-aza-bisyklo[2.2.1]heptan-5-
karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(5-
syklopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-benzamid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(morfolin-4-karbonyl)-piperidin-1-karbonyl]-
fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-acetyl-piperazin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-pyridazin-3-
yl-benzamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridazin-3-ylaminometyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridin-3-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(4-cyanometyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-cyanometyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

4-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid

3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid

5 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyrimidin-2-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(1S,4S)-1-(2-oksa-5-aza-bisyklo[2.2.1]hept-5-yl)metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

10 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-fenyl-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyano-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-fluor-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

15 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre [5-(4-{[6-(4-metyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-ylamino]-metyl}-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

20 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(6-metoksy-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(6-morfolin-4-yl-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre [5-(4-fenoksymetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

25 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(6-cyano-pyridin-3-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-trifluormetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

30 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(2,2,2-trifluor-etyl)-piperazin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-piperidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

35 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridin-2-ylaminometyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2,4-difluor-3-metoksy-fenylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2,6-difluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-diethylamino-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-5-trifluormetyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-

5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-

benzylamino}-4-metyl-benzamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksymetyl-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

10 3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyloksy}-benzamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-diethylamino-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((1R,4R)-5-etyl-2,5-diaza-bisyklo[2.2.1]hept-2-

15 ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-morfolin-4-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

3-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-

benzylamino}-4-metoksy-benzamid

20 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-6-metyl-pyridin-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(3,5-difluor-pyridin-2-ylamino)-metyl]-fenyl}-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(4-cyano-2-fluor-fenylamino)-metyl]-fenyl}-

25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(2-fluor-4-metyl-fenylamino)-metyl]-fenyl}-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre [5-(4-pyrrolidin-1-ylmetyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid

30 Syklopropankarboksylsyre [5-(4-fenylaminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(acetyl-metyl-amino)-pyrrolidin-1-ylmetyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetyl-amino-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

35 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-fenoksymetyl)-azetidin-1-ylmetyl]-

fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-okso-2-piperidin-1-yl-etyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(1,1-diokso-tiomorfolin-4-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

5 Syklobutankarboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-5-yl]-benzylamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetyl-amino-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

10 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-hydroksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-difluor-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-
a]pyridin-5-yl]-benzylamid

15 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(1,1-diokso-
tetrahydrotiofen-3-yl)-N-metyl-benzamid

1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-
piperidin-4-karboksylsyreamid

20 1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-
piperidin-2-karboksylsyreamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-hydroksymetyl-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-piperazin-1-karbonyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

25 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-fenoksy)-azetidin-1-ylmetyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

(1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl}-
azetidin-3-yl)-karbaminsyre-tert-butylester

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-fluor-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

30 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metoksy-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-etoksy-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

35 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(acetyl-metyl-amino)-azetidin-1-ylmetyl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(4-cyano-benzyloksy)-azetidin-1-yl]-fenyl}-
[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dietyl-amino-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-hydroksy-4-fenyl-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-acetylamino-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-

5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-cyano-azetidin-1-yl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylamino-pyrrolidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

10 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[3-(piperidin-1-karbonyl)-piperidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylamino-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[4-(pyridin-3-yloksymetyl)-piperidin-1-karbonyl]-

15 fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-metoksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-etoksy-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

20 1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzoyl}-piperidin-3-karboksylsyredietylamid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-acetylamino-piperidin-1-karbonyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[acetyl-(6-cyano-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-fenyl}-

25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-dimetylaminometyl-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl]-azetidin-3-karboksylsyredimetylamid

30 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-morfolin-4-yl-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(4-cyanometyl-fenoksymetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(isoksazol-3-ylaminometyl)-fenyl]-

35 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-cyano-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-

[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[(1,1-diokso-tetrahydro-tiofen-3-ylamino)-metyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((S)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

2-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamino}-benzamid

5 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-((R)-3-hydroksy-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

4-Metyl-piperazin-1-karboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid

Morfolin-4-karboksylsyre 4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzylamid

(1-{4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-benzyl}-piperidin-4-yl)-karbaminsyre-tert-butylester

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-okso-piperazin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

15 Syklopropankarboksylsyre [5-(4-syklopropylaminometyl-fenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl]-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3-hydroksy-piperidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

20 Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-dimetyl-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(3,3-difluor-azetidin-1-ylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(pyridin-3-ylkarbamoylmetyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

25 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre {5-[4-(2-azetidin-1-yl-2-okso-etyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

30 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-okso-2-(4-trifluormetyl-piperidin-1-yl)-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3,5-dimetyl-piperidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3-metoksy-azetidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

35 Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(3-acetylamino-azetidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylsyre (5-{4-[2-(4-acetylamino-piperidin-1-yl)-2-okso-etyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

1-(2-{4-[2-(Syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-fenyl}-

acetyl)-azetidin-3-karboksylysyre dimetylamid

Syklopropankarboksylysyre (5-{4-[3-(4-cyano-benzyloksy)-azetidin-1-karbonyl]-fenyl}-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(3-morfolin-4-yl-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-

5 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(3-dimetylamino-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(3-cyano-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

10 Syklopropankarboksylysyre {5-[4-(3-dimetylaminometyl-azetidin-1-karbonyl)-fenyl]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl}-amid

4-[2-(syklopropankarbonyl-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl]-N-(1H-1,2,4-triazol-3-yl)-benzamid.

15 9. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er revmatoid artritt.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen som involverer svekkelse av brusomsetning velges fra osteoartritt, psoriasisartritt, juvenil revmatoid artritt, urinsyregikt, septisk eller infeksjøs artritt, reaktiv artritt, reflekssympatisk
20 dystrofi, algodystrofi, Tietze-syndrom eller costal chondritis, fibromyalgi, osteokondritt, nevrogen eller nevropatisk artritt, artropati, endemiske former for artritt, som osteoartritt deformans endemika, Mseleni-sykdom og Handigodu-sykdom; degenerasjon som følge av fibromyalgi, systemisk lupus erytematose, sklerodermi og ankyloserende spondylitt.

25

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er transplantat-avstøtning.