(12) **Oversettelse av europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2370441 B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.01.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.09.11
(86)	Europeisk søknadsnr	09752380.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.18
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.10.05
(30)	Prioritet	2008.11.28, EP, 08170188
(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
(73)	Innehaver	F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	SCHNIDER, Patrick, Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge
(54)	Benevnelse	**Arylcykloheksyletere av dihydrotetraazabenzoazulener for anvendelse som vasopressin V1a reseptor antagonister**
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2005/068466 WO-A-2006/021882

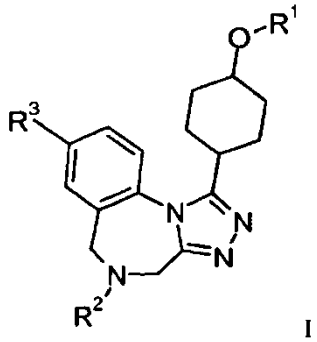
Beskrivelse

[0001] Foreliggende oppfinnelse angår arylcykloheksyletere av dihydrotetraazabenzoazulen derivater, dvs. arylcykloheksyletere av 5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzo[e]azulen derivater, som virker som V1a reseptor-modulatorer og spesielt som V1a reseptorantagonister, fremstilling av dem, farmasøytiske preparater inneholdende dem og nevnte forbindelser for anvendelse som medikamenter.

Teknisk område

[0002] De aktive forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige som terapeutiske midler som virker perifert og sentralt i tilstander som dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessiv compulsiv lidelse, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

[0003] Spesielt, angår foreliggende oppfinnelse arylcykloheksyletere av dihydrotetraazabenzoazulen derivater med formel I



I

hvor R^1, R^2 og R^3 er som beskrevet heri.

Kjent teknikk

[0004] Vasopressin er et 9 aminosyre peptid hovedsakelig produsert av paraventriculær kjerne av hypothalamus. I periferien virker vasopressin som et neurohormon og stimulerer vasokonstriksjon, glykogenolyse og antidiurese.

[0005] Tre vasopressin reseptorer, som alle tilhører klassen I G-protein koblet reseptorer, er kjent. V1a reseptoren blir uttrykt i hjernen, lever, vaskulær glattmuskel, lunge, livmor og testikkel, V1b eller V3 reseptor blir uttrykt i hjernen og hypofyse, V2 reseptoren blir uttrykt i nyren hvor det regulerer vann reabsorption og medierer antidiuretiske effekter av vasopressin (Robben, et al. (2006). Am J Physiol Nyre- Physiol.

291, F257-70, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"). Forbindelser med aktivitet ved V2 reseptoren kan derfor forårsake bivirkninger på blodhomeostase.

[0006] Oksytocinreseptoren er relatert til Vasopressin reseptorfamilien og medierer virkningene av neurohormonet oksytocin i hjernen og periferien. Oksytocin er antatt å ha sentral angstdempende effekter (Neumann (2008). J Neuroendocrinol. 20, 858-65, "Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"). Sentral oksytocin reseptor antagonisme kan derfor føre til anxiogene effekter, som er betraktet som uønskede bivirkninger.

[0007] I hjernen virker vasopressin som en neuromodulator og er forhøyet i amygdala under stress (Ebner, et al. (2002). Eur J Neurosci. 15, 384-8., "Forced swimming triggers vasopressin realease within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"). Det er kjent at et stressfullt liv kan utløse vesentlig depresjon og angst (Kendler, et al. (2003). Arch Gen Psychiatry. 60, 789-96, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") og at begge har meget høy co-sykdom, med angst som ofte kommer før vesentlig depresjon (Regier, et al. (1998). Br J Psychiatry Suppl. 24-8, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). V1a reseptoren blir i stor utstrekning uttrykt i hjernen og spesielt i limbiske områder som amygdala, lateral septum og hippocampus som spiller en viktig rolle i regulering av angst. V1a knock-out mus viser en klar reduksjon i angst adferd i ”plus-maze”, ”open field” og ”light-dark box” (Bielsky, et al. (2004). Neuropsychopharmacology. 29, 483-93, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behaviour in vasopressin Via receptor knockout mice"). Nedreguleringen av V1a reseptoren ved anvendelse av antisense oligonukleotid injeksjon i septum forårsaker også en reduksjon i angst adferd (Landgraf, et al. (1995). Regul Pept. 59, 229-39., "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behaviour in rats"). Vasopressin eller V1a reseptoren er også implisert i andre neuropsykologiske lidelser: genetiske undersøkelser nylig bundet sekvens polymorfisme i promoteren av den humane V1a reseptoren til autiststiske spektrum lidelser (Yirmiya, et al. (2006). 11, 488-94, "Association between the aginine vasopressin 1a receptor(AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"), intranasal administrering av vasopressin ble vist å innvirke på aggresjonen i humane menn(Thompson, et al. (2004). Psychoneuroendocrinology. 29, 35-48, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication") og vasopressin

nivåer ble funnet å være forhøyet i schizofrene pasienter (Raskind, ct al. (1987). Biol Psychiatry. 22, 453-62, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizoprenic patients") og pasienter med obsessiv tvangslidelse (Altemus, et al. (1992). Arch Gen Psychiatry. 49, 9-20, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotopin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder").

[0008] V1a reseptoren medierer også de kardiovaskulære effektene av vasopressin i hjernen ved sentralt å regulere blodtrykk og hjertetakt i ”solitary tract” kjernen (Michelini og Morris (1999). Ann N Y Acad Sci. 897, 198-211, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to extercise"). I pereferien fremkaller det kontraksjon av vaskulære glattmuskler og kronisk hemning av V1a reseptoren forbedrer hemodynamiske parametere i myokardialt infarkt rotter (Van Kerckhoven, et al. (2002). Eur J Pharmacol. 449, 135-41, "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats"). Således, er V1a antagonister med forbedret penetrering gjennom blod-hjerne barrieren forventet å være fordelaktig.

[0009] En vasopressin V1a reseptorantagonist ble vist å være effektiv i reduksjon av dysmenorré klinisk (Brouard, et al. (2000). Bjog. 107, 614-9, "Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea"). V1a reseptor antagonisme har også vært implisert ved behandling av kvinnelig seksuell dysfunksjon (Aughton, et al. (2008). Br J Pharmacol. doi:10,1038/bjp,2008,253, "Pharmacologial profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro"). I en nyere studie ble V1a reseptorantagonisten foreslått å ha en terapeutisk rolle i både erektil dysfunksjon og prematur ejaculasjon (Gupta, et al. (2008). Br J Pharmacol. 155, 118-26, "Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin-receptors").

[0010] WO 2005/068466 og WO 2006/021882 beskriver vasopressin antagonister som mangler foreliggende cykloheksylgruppe.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

[0011] Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe forbindelser som virker som V1a reseptor-modulatorer og spesielt som V1a reseptorantagonister. Det er en ytterligere hensikt ifølge oppfinnelsen å gi selektive inhibitorer av V1a reseptoren siden det er forventet at selektivitet gir et lavt potensiale for å forårsake uønsket utenformål relaterte bivirkninger så som beskrevet ovenfor.

[0012] Slike V1a antagonister er anvendelige som terapeutiske midler som virker perifert og sentralt i tilstander av dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessiv compulsiv lidelse, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressive adferd. Den foretrukne indikasjoner med hensyn til foreliggende oppfinnelse er behandling av angst, depressive lidelser, obsessive compulsive lidelse, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

[0013] V1a aktiviteten kan detekteres som beskrevet i den eksperimentelle del.

[0014] De følgende definisjoner av de generelle betegnelser anvendt i foreliggende beskrivelse gjelder uavhengig av hvorvidt de aktuelle betegnelsene fremkommer alene eller i kombinasjon.

[0015] Som anvendt her, betyr betegnelsen "alkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, en mettet, dvs. alifatisk, hydrokarbongruppe omfattende en lineær eller forgrenet karbonkjede. Hvis ikke ytterligere spesifisert, betyr "alkyl" grupper grupper med 1 til 12 karbonatomer, som "C_1-$_{12}$-alkyl". "C_{1-4}-alkyl" betyr alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer og "C_{1-7}-alkyl" betyr alkylgrupper med 1 til 7 karbonatomer. Eksempler for "alkyl" er metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, *iso*butyl, sek-butyl, tert-butyl og lignende. Foretrukket er metyl og tert-butyl.

[0016] Betegnelsen "alkoksy", alene eller i kombinasjon med andre grupper, betyr en gruppe -O-R' hvor R' er alkyl som definert ovenfor. "C_{1-12}-alkoksy" betyr alkoksygrupper med 1 til 12 karbonatomer, "C_{1-4}-alkoksy" betyr alkoksygrupper med 1 til 4 karbonatomer og "C_{1-7}-alkoksy" betyr alkoksygrupper med 1 til 7 karbonatomer. Eksempler for "alkoksy" er metoksy, etoksy, propoksy, tert-butoksy og lignende. Foretrukket er metoksy.

[0017] Betegnelsen "aromatisk" betyr tilstedeværelsen av en elektron sekstet i en ring, i henhold til Hückel's regel.

[0018] Betegnelsen "aryl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, betyr en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono- eller bicyklisk aromatisk ring. Foretrukket aryl er fenyl eller naftyl. Aryl kan være usubstituert eller substituert som beskrevet her.

[0019] Betegnelsen "cyano" betyr gruppen -CN.

[0020] Betegnelsen "hydroksy" betyr gruppen -OH.

[0021] Betegnelsen "halogen" eller "halogen" betyr klor, jod, fluor og brom.

[0022] Betegnelsen "halogen-C_{1-n}-alkyl" eller "C_{1-n}-halogenalkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, betyr en C_{1-n}-alkylgruppe som definert ovenfor , med 1 til n karbonatomer som definert i beskrivelsen, hvor minst én av hydrogenatomene av alkylgruppen blir erstattet med et halogenatom, fortrinnsvis fluor eller klor, mest foretrukket er fluor. Eksempler på halogen-C_{1-n}-alkyl omfatter men er ikke begrenset til metyl, etyl, propyl, isopropyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl eller n-heksyl substituert med én eller flere Cl, F, Br eller I atom(er), spesielt en, to eller tre fluor eller klor, så vel som de grupper spesifikt illustrert ved eksemplene her nedenfor. Blant de foretrukne halo-C_{1-n}-alklylgrupper er difluor- eller trifluor-metyl eller -etyl.

[0023] Betegnelsen "hydroksy-C_{1-n}-alkyl" eller "C_{1-n}-hydroksyalkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, betyr en C_{1-4}-alkylgruppe som definert ovenfor , med 1 til n karbonatomer, hvor minst én av hydrogenatomene av alkylgruppen blir erstattet med en hydroksy, dvs. med en OH gruppe. Et eksempel for hydroksyalkyl er hydroksyetyl.

[0024] Betegnelsene "heteroaryl" og "5- eller 6-leddet heteroaryl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, angir en monovalent 5- eller 6-leddet aromatisk monocyklisk eller 9- eller 10-leddet aromatisk bicyklisk ring inneholdende fra én til fire ring-heteroatomer valgt fra N, O eller S, de gjenværende ringatomer er C. Fortrinnsvis, bærer monocyklisk heteroaryl én eller to heteroatomer og det bicykliske heteroaryl bærer fra én til fire heteroatomer. 6-Leddet heteroaryl er foretrukket. Eksempler for heteroarylgrupper omfatter men er ikke begrenset til pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl eller pyrazinyl. Heteroaryl kan være usubstituert eller substituert som beskrevet her.

[0025] Betegnelsen "heterocykloalkyl", alene eller i kombinasjon med andre grupper, som definert her angir en monovalent 3 til 7 leddet eller 4 til 7 leddet mettet ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S. Betegnelsen "3- til 7-leddet heterocykloalkyl" angir en monovalent 3 til 7 leddet ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S. Eksempler på heterocykloalkylgrupper er oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, piperidinyl

eller piperazinyl. Foretrukket heterocykloalkyl er oxetanyl og tetrahydrofuranyl. Heterocykloalkyl er eventuelt substituert som beskrevet her.

[0026] Betegnelsen "okso" når med henvisning til substituenter på heterocykloalkyl betyr at et oksygenatom er bundet til heterocykloalkylring. Derved, kan "okso" enten erstatte to hydrogenatomer på et karbonatom eller det kan enkelt være bundet til svovel, slik at svovel eksisterer i oksidert form, dvs. som bærer én eller to oksygener som en gruppe $-SO_2$.

[0027] Når det indikerer antallet subsituenter, betyr betegnelsen "en eller mere" fra én substituent til høyest mulig antall av substitusjon, dvs. erstatning av én hydrogen opptil erstatning av alle hydrogenene med substituenter. Derved, er en, to eller tre substituenter foretrukket. Enda mer foretrukket er én eller to substituenter eller én substituent.

[0028] Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" eller "farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt" omfatter salter med uorganiske og organiske syrer, så som saltsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, maursyre, fumarsyre, maleinsyre, eddiksyre, ravsyre, vinsyre, metan-sulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende. Foretrukket er saltsyresalt.

[0029] Betegnelsene "farmasøytisk akseptabel bærer" og "farmasøytisk akseptabel hjelpe- substans" refererer til bærere og hjelpe- substanser så som fortynningsmidler eller tilsetningsmidler som er kompatible med andre bestanddeler av formuleringen.

[0030] Betegnelsen "farmasøytisk preparat" omfatter et produkt omfattende spesifiserte bestanddeler i forbestemte mengder eller proporsjoner, så vel som hvilket som helst produkt som resulterer, direkte eller indirekte, fra kombinering av spesifiserte bestanddeler i spesifiserte mengder. Fortrinnsvis omfatter det et produkt omfattende én eller flere aktive bestanddeler og en eventuell bærer omfattende inerte bestanddeler, så vel som hvilket som helst produkt som resultater, direkte eller indirekte, fra kombinasjon, kompleksering eller aggregering av hvilke som helst to eller flere av bestanddelene eller fra dissosiering av én eller flere av bestanddelene eller fra andre typer av reaksjoner eller interaksjoner av én eller flere av bestanddelene.

[0031] Den følgende tabell angir forkortelser anvendt innen foreliggende dokument.

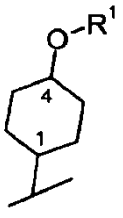
Tabell 1: forkortelser

$(BOC)_2O$	di-tert-butyt dikarbonat
CH_2Cl_2	Diklormetan
CS_2CO_3	Cesiumkarbonat
CuI	kobber(I) jodids
DEAD	dietylacetylendikarboksylat
DMAP	4-(dimetylamino)-pyridin
DMF	N,N-dimetylformamid
EDTA	etylendiamin-tetraacetat
EI	elektron ionisasjon
Et_3N	trietylamin
HEPES	4-(2-hydroksyethyt)-1-piperazineetansulfonsyre
HPLC	høy ytelse væskekromatografi
K_2CO_3	kaliumkarbonat
Lawesson's reagens	2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfid
MeOH	metanol
MS	massespektroskopi
NaOH	natriumhydroksid
n-BuOH	n-butanol
NMR	kjernemagnetisk resonans
PPh_3	trifenylfosfin
RNA	ribonukleinsyre
RT	romtemperatur
RT-PCR	revers-transkriptase polymerasekjedereaksjon
$SOCl_2$	tionylklorid
T-BuOK	kalium-tert butanolat
THF	tetrahydrofuran
Tris	aluminium-tris(8-hydroksychinolin
$ZnBr_2$	sink bromid

[0032] Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske preparater av ovennevnte forbindelser.

[0033] Forbindelsene med formel I kan inneholde asymmetrisk karbonatomer. Følgelig omfatter foreliggende oppfinnelse alle stereoisomere former av forbindelsene med formel I, omfattende hver av de individuelle stereoisomer og blandinger derav, dvs. deres individuelle optiske isomerer og blandinger derav. Ytterligere asymmetriske sentere kan være til stede avhengig av typen av de forskjellige substituenter på molekylet. Hvert slikt asymmetrisk senter vil uavhengig produsere to optiske isomerer og det er ment at alle de mulige optiske isomerer og diastereomerene i blandinger og som ren eller delvis renset forbindelser er omfattet innen foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse menes å omfatte alle slike isomere former av disse forbindelsene. De uavhengige synteser av disse diastereomerene eller deres kromatografiske separeringer kan oppnås som kjent på området ved passende modifikasjon av metodologien beskrevet her. Deres absolutt stereokjemi kan bestemmes ved røntgenkrystallografi av krystallinske produkter eller krystallinske mellomprodukter som er derivatisert, hvis nødvendig, med et reagens inneholdende et asymmetrisk senter av kjent absolutt konfigurasjon. Om ønsket, kan racemiske blandinger av forbindelsene separeres slik at de individuelle enantiomerer blir isolert. Separeringen kan utføres ved metoder velkjent på området, så som koblingen av en racemisk blanding av forbindelser til en enantiomert ren forbindelse for å danne en diastereomer blanding, fulgt av separering av de individuelle diastereomerene ved standard metoder, så som fraksjonert krystallisering eller kromatografi.

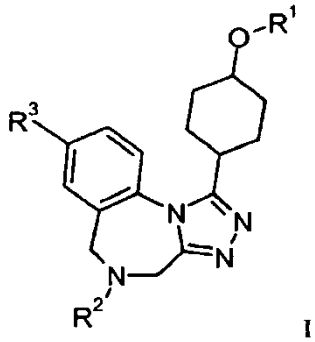
[0034] Dette gjelder spesielt arylcykloheksylether-hode gruppe (HG) av forbindelsene med formel I, dvs.



HG

hvor minst karbonatomene 1 og 4 er asymmetriske karbonatomer og R^1 kan videre omfatte asymmetriske karbonatomer. Det skal forstås at denne oppfinnelsen omfatter alle individuelle stereoisomerer av ”head” grupper og blandinger derav.

[0035] I detalj, angår foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I



I

hvor

R^1 er

aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A;

R^2 er

H,

C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy, $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A,

$-(CH_2)_rNR^iR^{ii}$,

$-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, hvor C_{1-12}-alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy,

$-C(O)(CH_2)_qOC(O)-C_{1-12}$-alkyl,

$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,

$-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl, hvor alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy,

$-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl,

$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, R^i og R^{ii} er hver uavhengig H, C_{1-12}-alkyl eller danner sammen med nitrogenet som de er bundet til en 3- til 7-leddet heterocykloalkyl inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S, sidet heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra B,

q er

1, 2, 3 eller 4,

r er

2, 3 eller 4,

A er

halogen, cyano, OH, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-alkoksy, halogen-C_{1-7}-alkoksy eller hydroksy-C_{1-7}-alkyl,

B er

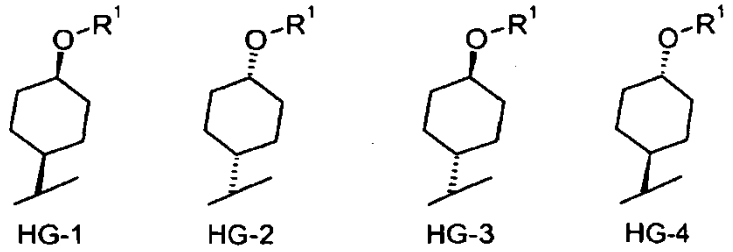
okso, halogen, OH, C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy,

R^3 er

Cl eller F,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0036] Spesielt, er disse hode grupper HG



trans *cis*

[0037] Det er videre forstått at alle utførelsesformer ifølge oppfinnelsen som beskrevet her kan kombineres med hverandre.

[0038] I visse utførelsesformer er A halogen, cyano, OH, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-alkoksy, halogen-C_{1-7}-alkoksy eller hydroksy-C_{1-7}-alkyl.

[0039] I visse utførelsesformer er A halogen, cyano, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy.

[0040] I visse utførelsesformer er R^1 aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A; og A er som definert ovenfor.

[0041] I visse utførelsesformer er R^1 en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono- eller bicyklisk aromatisk ring, en monovalent 5- eller 6-leddet aromatisk monocyklisk eller 9- eller 10-leddet aromatisk bicyklisk ring inneholdende fra én til fire ring-heteroatomer valgt fra N, O eller S, de gjenværende ringatomer er C, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A; og A er som definert ovenfor.

[0042] I visse utførelsesformer er R^1 fenyl, naftyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl eller pyrazinyl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A; og A er som definert ovenfor.

[0043] I visse utførelsesformer er R^1 fenyl, naftyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl

eller pyrazinyl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra metyl, t-butyl, Cl, F, trifluormetyl, metoksy eller cyano.

[0044] I visse utførelsesformer er R^1 en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono-aromatisk ring.

[0045] I visse utførelsesformer er R^1 naftyl, fenyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl eller pyrimidinyl.

[0046] I visse utførelsesformer er R^1 fenyl eller pyridinyl.

[0047] I visse utførelsesformer er R^1 fenyl, 4-fluor-fenyl, 4-cyanofenyl, 4-trifluormetyl-fenyl, 3-klor-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 3-cyano-fenyl, 3-metyl-fenyl, 3-t-butyl-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl, 2-fluor-fenyl, 2-cyano-fenyl, 2-metyl-fenyl, 3,5-di-fluor-fenyl, naft-2-yl, naft-1-yl, pyridin-3-yl, 5-klor-pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-klor-pyridin-2-yl, 3-fluor-pyridin-2-yl, 5-fluor-pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, 2,6-di-metyl-pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-4-yl eller pyridazin-3-yl.

[0048] I visse utførelsesformer er R^1 fenyl, 4-fluor-fenyl, 4-cyanofenyl, 4-trifluormetyl-fenyl, 3-klor-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 3-cyano-fenyl, 3-metyl-fenyl, 3-t-butyl-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl, 2-fluor-fenyl, 2-cyano-fenyl, 2-metyl-fenyl, 3,5-di-fluor-fenyl, naft-2-yl, naft-1-yl, pyridin-3-yl, 5-klor-pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-klor-pyridin-2-yl, 2,6-di-metyl-pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-4-yl eller pyridazin-3-yl.

[0049] I visse utførelsesformer er R^2 som beskrevet ovenfor.

[0050] I visse utførelsesformer er R^2 H. Derved, danner enten den frie basen eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt med en uorganisk eller organisk syre så som saltsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, maursyre, fumarsyre, maleinsyre, eddiksyre, ravsyre, vinsyre, metan-sulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

[0051] I visse utførelsesformer er R^2 C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy. I visse utførelsesformer er R^2 C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH.

[0052] I visse utførelsesformer er R^2 er $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter

uavhengig valgt fra A og A er som definert ovenfor og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis I. I visse utførelsesformer er R^2 er $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A og A er halogen, cyano, OH, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy; og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1. I visse utførelsesformer er R^2 er $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1. I visse utførelsesformer er R^2 er $-CH_2$-pyridinyl eller benzyl, fortrinnsvis $-CH_2$-pyridin-2-yl.

[0053] I visse utførelsesformer er R^2 er $-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, hvor alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy. I visse utførelsesformer er R^2 er - $C(O)-C_{1-12-}$alkyl.

[0054] I visse utførelsesformer er R^2 er $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1 og hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H, C_{1-12}-alkyl eller danner sammen med nitrogenet som de er bundet til en 3- til 7-leddet heterocykloalkyl inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S, idet heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra B og B er okso, halogen, OH, C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy. I visse utførelsesformer er R^2 er $C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1 og hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl.

[0055] I visse utførelsesformer er R^2 $-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl, hvor alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy. I visse utførelsesformer er R^2 $-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl.

[0056] I visse utførelsesformer er R^2 $-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl.

[0057] I visse utførelsesformer er R^2 $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H, C_{1-12}-alkyl eller danner sammen med nitrogenet som de er bundet til en 3- til 7-leddet heterocykloalkyl inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S, idet heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra B og B er okso, halogen, OH, C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy. I visse utførelsesformer er R^2 $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl.

[0058] I visse utførelsesformer er R^2

H,

C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH eller F,

$-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1,
$-C(O)-C_{1-12}$-alkl,
$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1,
$-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl,
$-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl, eller
$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl.

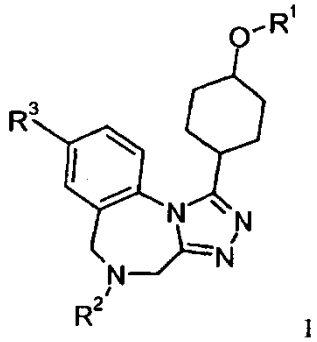
[0059] I visse utførelsesformer er R^2
H,
C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH,
$-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1,
$-C(O)-C_{1-12}$-alkyl,
$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1,
$-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl,
$-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl, eller
$-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl.

[0060] I visse utførelsesformer er R^2 2-hydroksy-etyl, 2-fluor-etyl, 2,2-difluor-etyl, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, -C(O)metyl, $-CH_2$-pyridin-2-yl, -COO-t-butyl, H, i-propyl, metyl, $-S(O)_2$metyl eller $-S(O)_2N(metyl)_2$.

[0061] I visse utførelsesformer er R^2 2-hydroksy-etyl, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, -C(O)metyl, $-CH_2$-pyridin-2-yl, -COO-t-butyl, H, i-propyl, metyl, $-S(O)_2$metyl eller $-S(O)_2N(metyl)_2$.

[0062] I en visse utførelsesform, er R^3 Cl eller F. I en visse utførelsesform, er R^3 Cl.

[0063] I en visse utførelsesform ifølge oppfinnelsen, er forbindelsen med formel I gitt



I

hvor

R^1

er en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono- eller bicyklisk aromatisk ring, en monovalent 5- eller 6-leddet aromatisk monocyklisk eller 9- eller 10-leddet aromatisk bicyklisk ring inneholdende fra én til fire ring-heteroatomer valgt fra N, O eller S, de gjenværende ringatomer er C, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A;

R^2

er H, C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH, $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1, $-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1,

$-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl,

$-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl eller $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl,

R^3 er

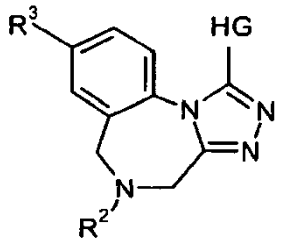
Cl eller F,

A er

halogen, cyano, OH, C_{1-7}-atkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}alkoksy,

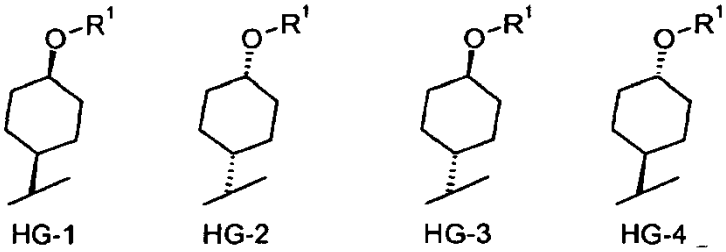
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0064] I en visse utførelsesform ifølge oppfinnelsen, er forbindelsen med formel I gitt som en undergruppe med formel I'



I'

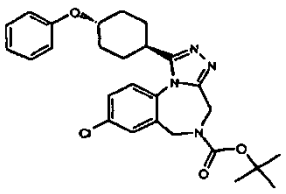
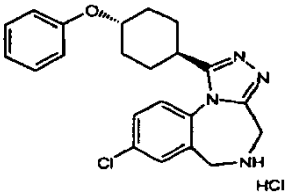
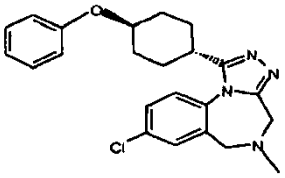
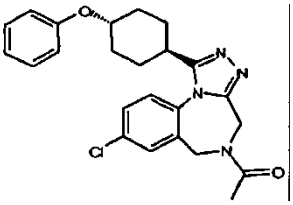
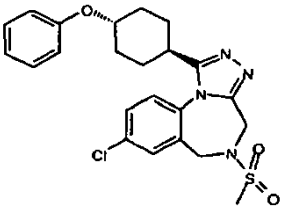
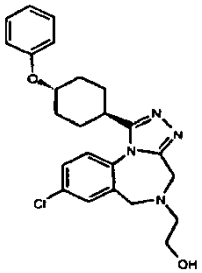
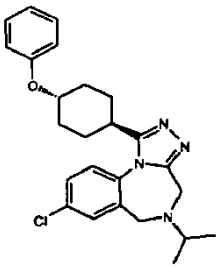
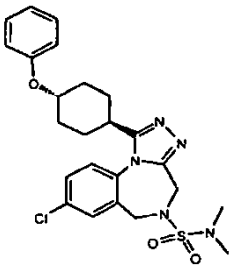
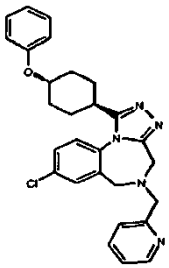
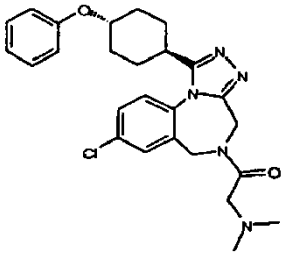
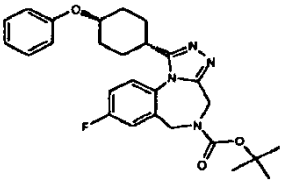
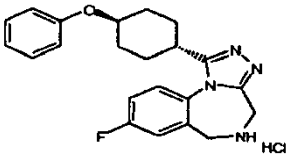
hvor HG er valgt fra

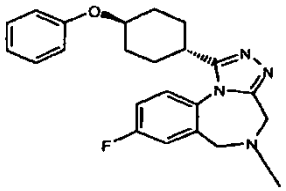
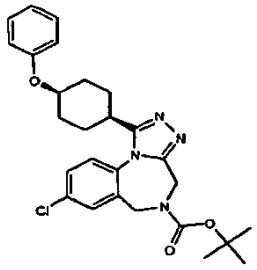
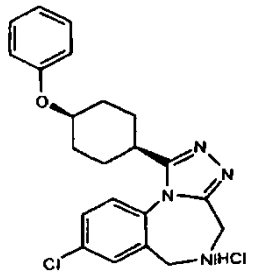
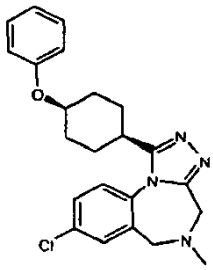
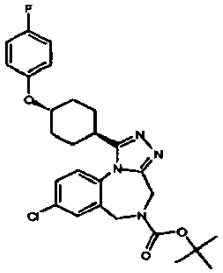
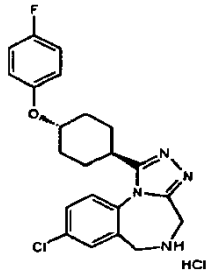
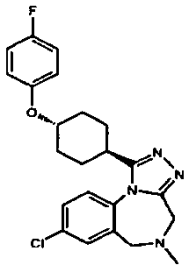
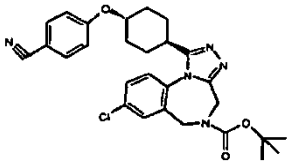
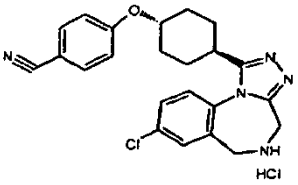
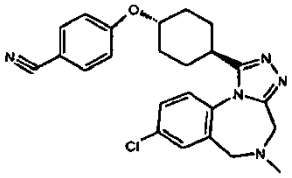
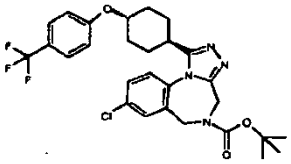
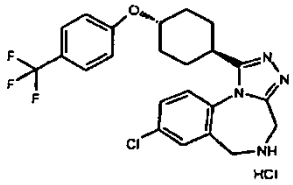
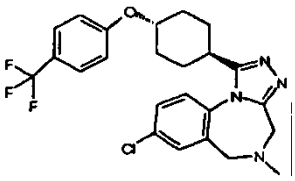
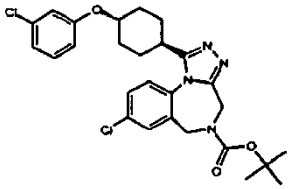
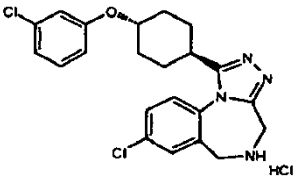
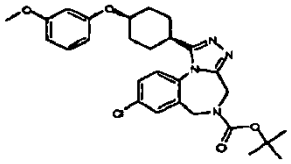
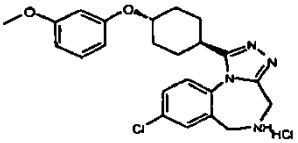


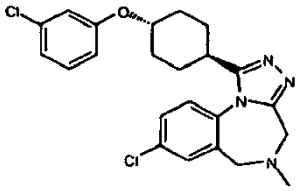
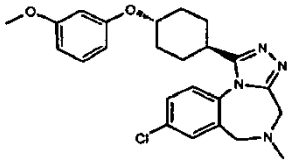
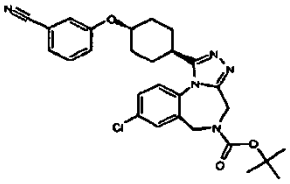
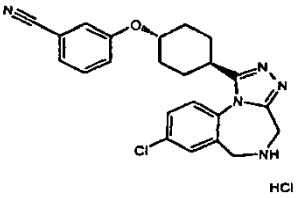
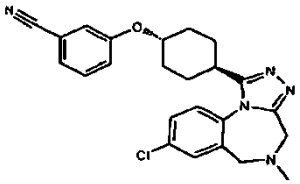
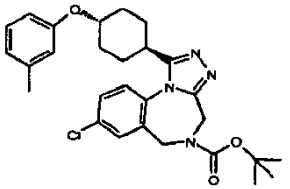
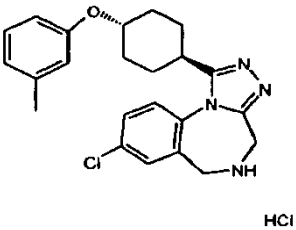
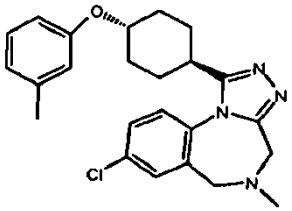
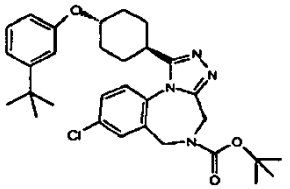
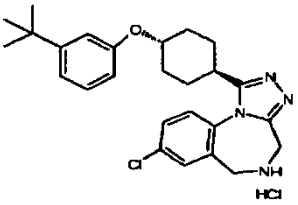
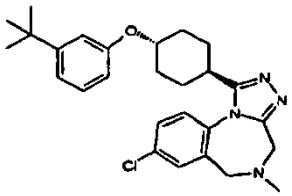
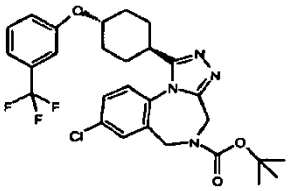
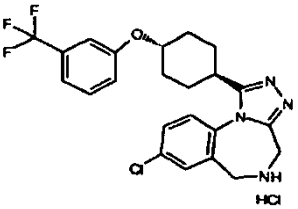
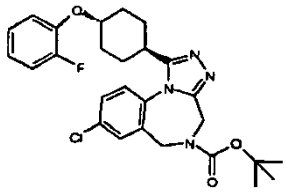
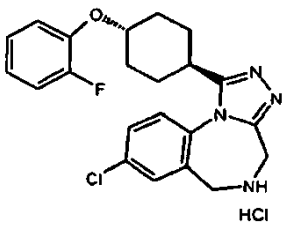
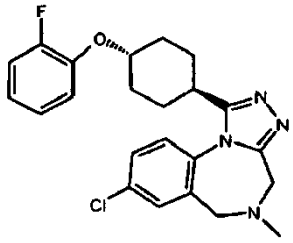
og R^1, R^2 og R^3 er som beskrevet ovenfor, omfattende alle kombinasjoner derav.

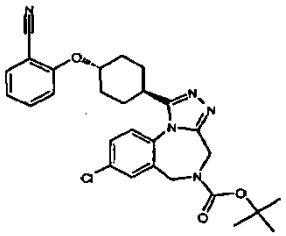
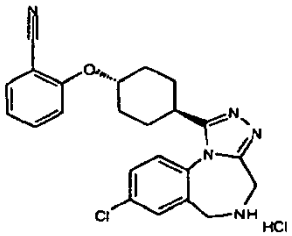
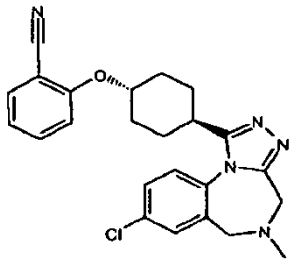
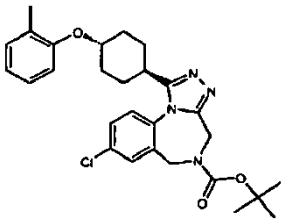
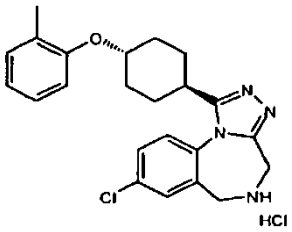
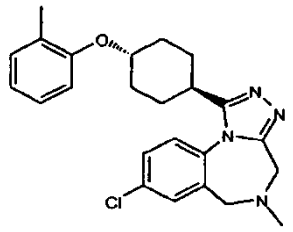
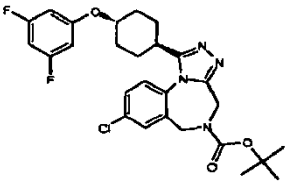
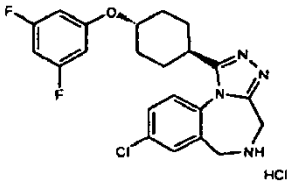
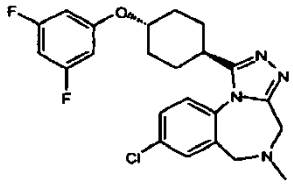
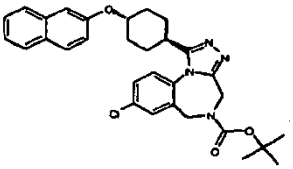
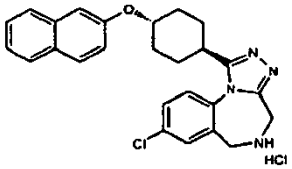
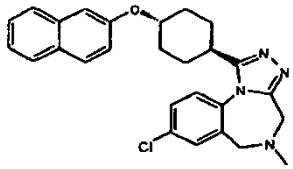
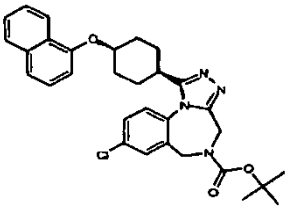
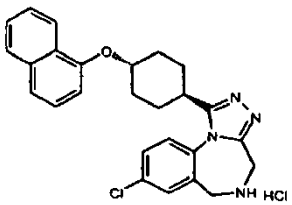
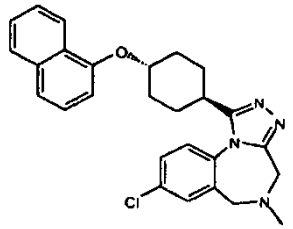
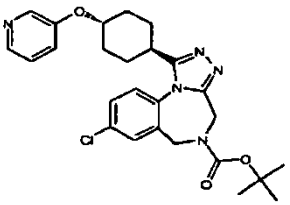
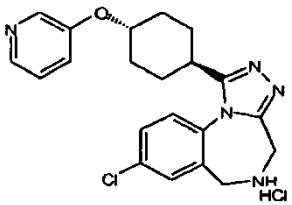
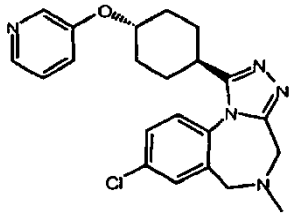
[0065] Eksempler for forbindelsen ifølge oppfinnelsen er vist i eksperimentell del og tabellen nedenfor.

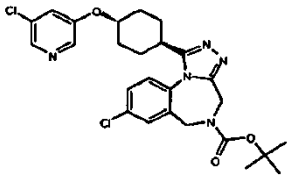
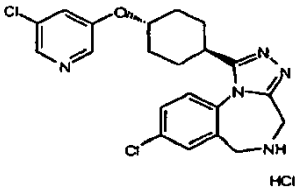
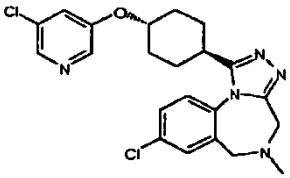
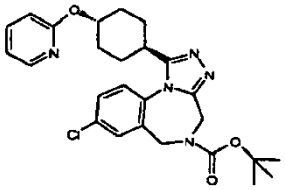
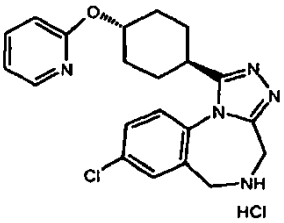
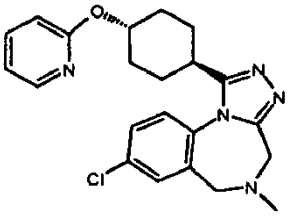
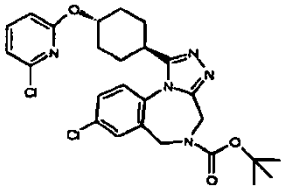
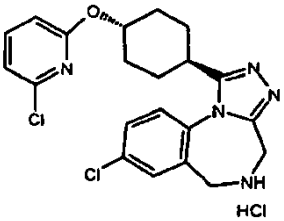
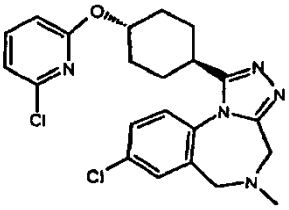
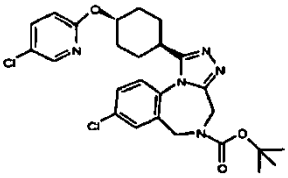
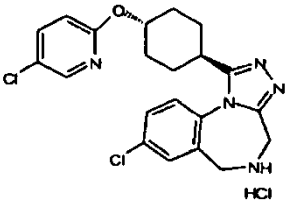
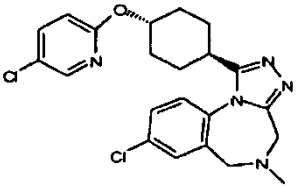
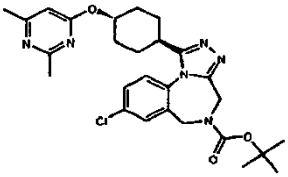
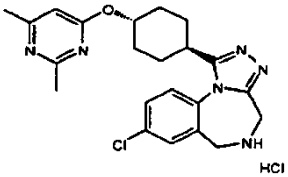
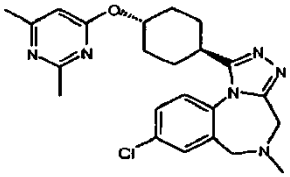
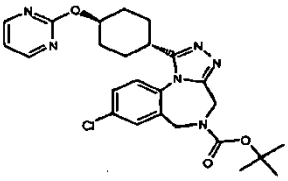
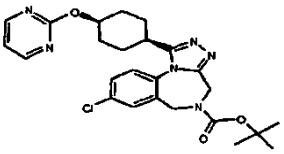
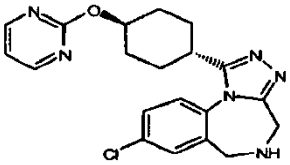
Tabell 2: strukturer av valgt eksempler

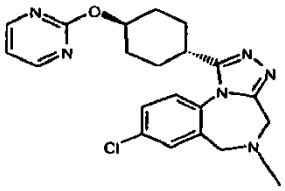
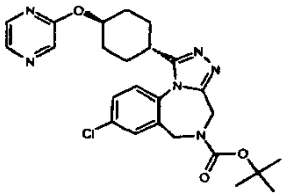
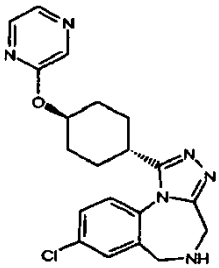
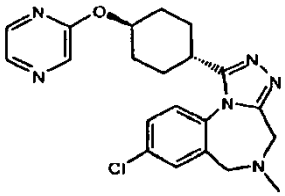
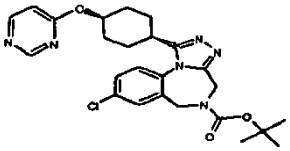
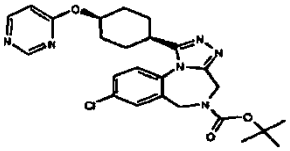
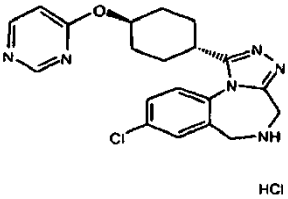
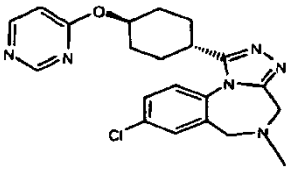
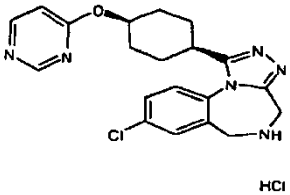
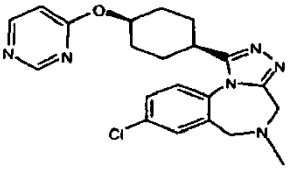
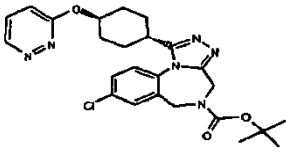
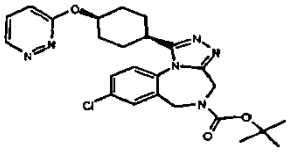
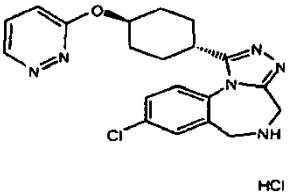
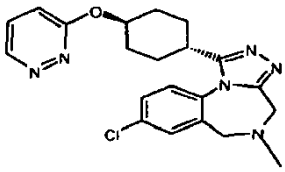
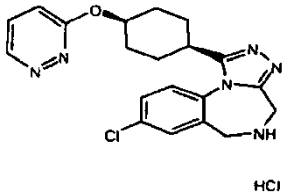
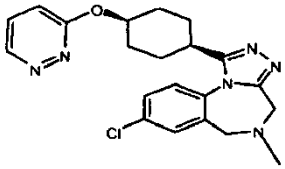
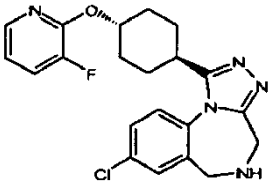
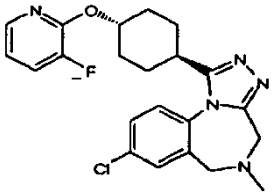
Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

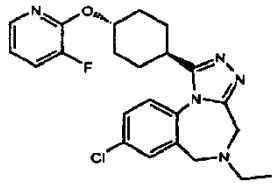
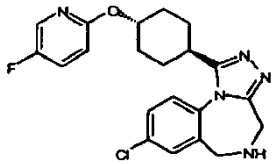
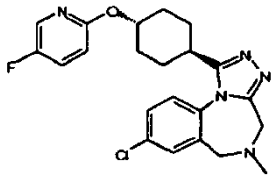
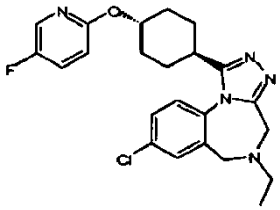
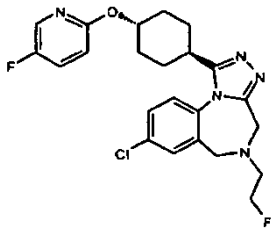
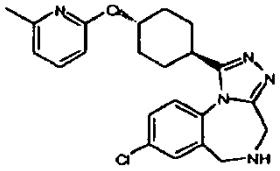
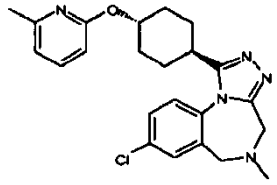
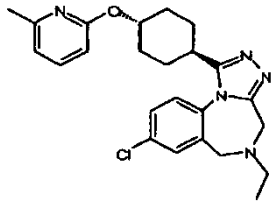
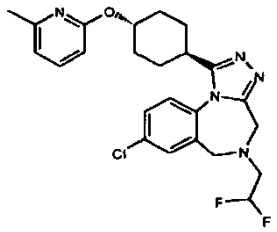
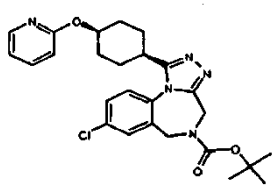
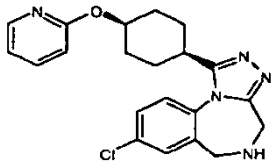
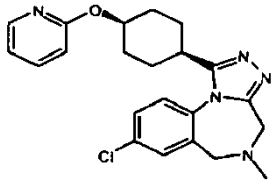
Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	
28		29		30	

Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
					
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
					
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	

Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
					
67		68		69	
70		71		72	
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
					
85		86		87	
88		89		90	
91		92		93	
94		95		96	
97		98		99	
100		101		102	

Eks	Struktur	Eks	Struktur	Eks	Struktur
					
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	

[0066] Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er vist i eksemplene. Spesielt foretrukket er
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-etanon,
trans-8-klor-5-metansulfonyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-2-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-

etanol,
trans-8-klor-5-isopropyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-sulfonsyre dimetylamid,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5-pyridin-2-ylmetyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-2-dimetylamino-etanon,
trans-8-Ftuoro-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-fluor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-4-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuten-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-

tetraaza-benzoazulen,
trans-3-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,510b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azu len,
trans-8-klor-1-[4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-2-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid,
trans-2-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazu len,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-

tetraaza-benzoazu len,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans- 8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cyklohcxyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-

tetraaza-benzo[e]azu len,
cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ,
cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen ,
cis-8-klor-5-metyl-]-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen ,
trans-8-klor-5-(2,2-difluor-etyl)-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-(2-fluor-etyl)-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen ,
trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen ,
trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen , eller
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,1,10b-tetraaza-benzo[e]azulen.

[0067] Mer foretrukne forbindelser er
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid, trans-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-etanon,

trans-8-klor-5-metansulfonyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-2-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazu len-5-yl]-etanol,
trans-8-klor-5-isopropyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-sulfonsyre dimetylamid,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5-pyridin-2-ylmetyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-2-dimetylamino-etanon,
trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-fluor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-4-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-Chtoro-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,

trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-3-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-2-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid,
trans-2-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-l-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,

trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazu len,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cyklohcxyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,

cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester, eller trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen.

[0068] Spesielt foretrukket er trans-8-klor-5-metyl-1-(4-phcnoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen.

[0069] Mest foretrukket er trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen.

[0070] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene som kan oppnås ved en fremgangsmåte som beskrevet her.

[0071] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene, alltid når oppnådd ved en fremgangsmåte som beskrevet her.

[0072] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene for anvendelsen som terapeutisk aktiv substans.

[0073] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er en forbindelse som beskrevet i hvilken som helst av utførelsesformene for en anvendelse ved forebygging eller behandling av dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessive compulsive lidelse, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

[0074] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene.

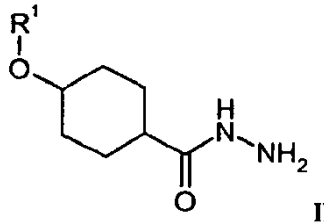
[0075] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene, hvor det er anvendelig for forebygging eller behandling av dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av

vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessive compulsive lidelser, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

[0076] En visse utførelsesform ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse som beskrevet i hvilken som helst av utførelsesformene for fremstilling av et medikament.

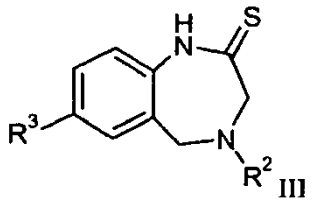
[0077] En viss utførelsesform ifølge oppfinnelsen er anvendelse av en forbindelse som beskrevet i hvilke som helst av utførelsesformene for fremstilling av et medikament, hvor medikamentet er anvendelig for forebygging eller behandling av dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessive compulsive lidelser, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

[0078] I en viss utførelsesform kan forbindelsene med formel (I) ifølge oppfinnelsen fremstilles i henhold til en fremgangsmåte omfattende trinnet av omsetning av en forbindelse med formel (II)



II

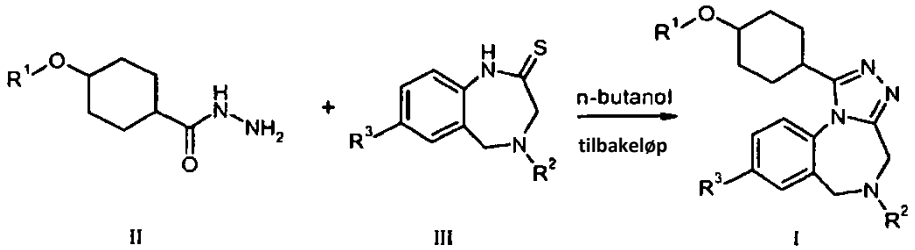
med en forbindelse med formel (III)



III

for å oppnå en forbindelse med formel (I) hvor R^1, R^2 og R^3 er som definert ovenfor for formel (I).

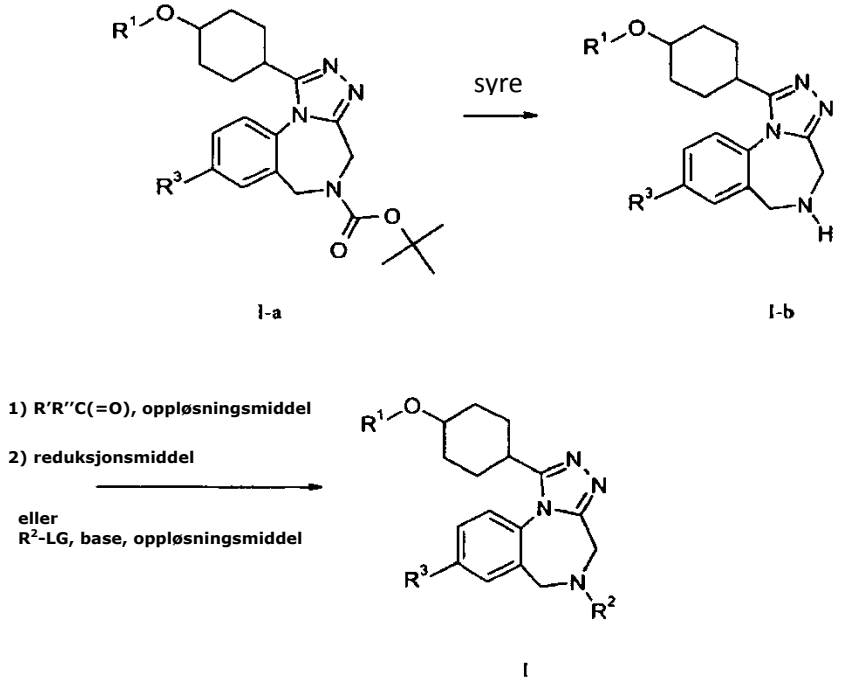
[0079] Prosessene er beskrevet mer detaljert med de følgende generelle skjemaer og prosedyrer A til G.



II III I

Skjema 1: Generelt skjema A

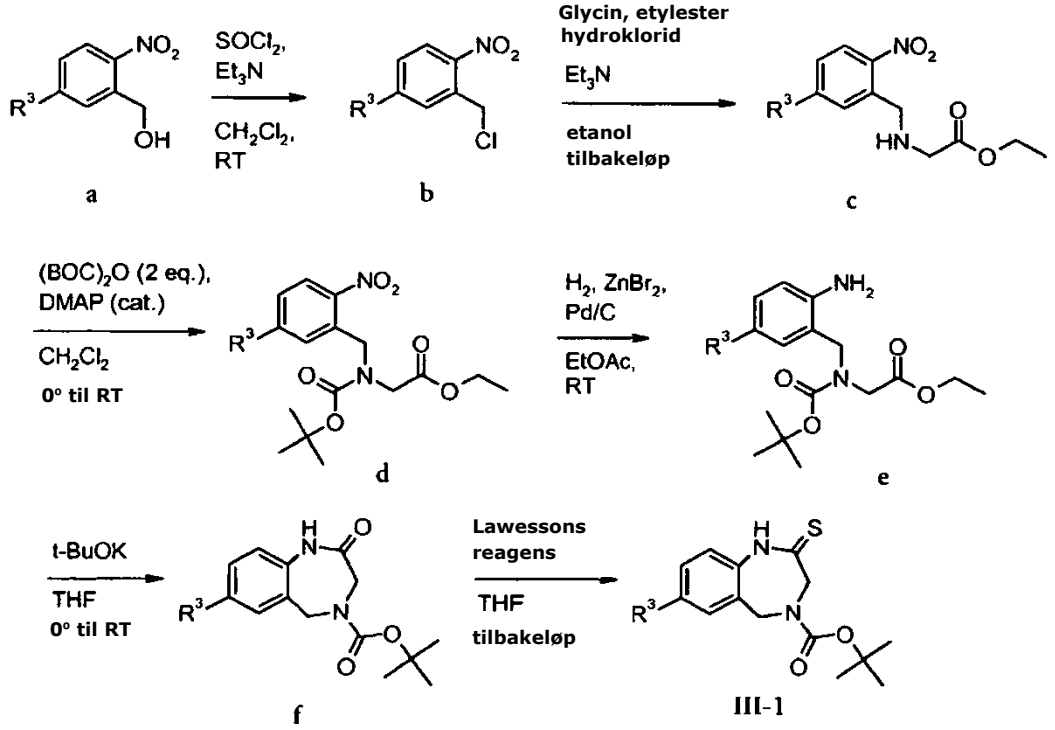
[0080] Forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved termisk kondensering av et hydrazidderivat med formel (II) og et tiolaktamderivat med formel (III). Syntesen av forbindelser med formel (II) er beskrevet generelt i skjemaene D-G nedenfor. Forbindelser med formel (III) kan fremstilles ifølge det generelle skjema C som beskrevet nedenfor. Generelt skjema A er nedenfor videre illustrert med generelle prosedyre V.



Skjema 2: Generelt skjema B

[0081] Forbindelser med formel (I) hvor R^2 er forskjellig fra H kan fremstilles fra forbindelser med formel (I-b) (forbindelser med formel (I) hvor R^2 er H) i henhold til metoder kjent på området, f.eks. ved behandling av en forbindelse med formel (I-b) med en uorganisk base så som et karbonatsalt eller en organisk base så som et tertiært amin og en elektrofil reaktant R^2-LG (hvor LG er en utgående gruppe, f.eks. halogen eller sulfonyl) som enten er kommersielt tilgjengelig eller lett fremstilt i henhold til metoder og utgangsmaterialer velkjent på området. Alternativt kan forbindelser med formel (I) oppnås via reduktiv alkylering ved behandling etter hverandre av en forbindelse med formel (I-b) med et keton eller aldehyd og et egnet reduksjonsmiddel, f.eks. et borhydrid derivat så som natrium-borhydrid, natriumcyanoborhydrid eller natrium triacetoksyborhydrid. Forbindelser med formel (I-b) kan oppnås ved spaltning av substituenten R^2 av forbindelse med formel I ved anvendelse av metoder kjent på

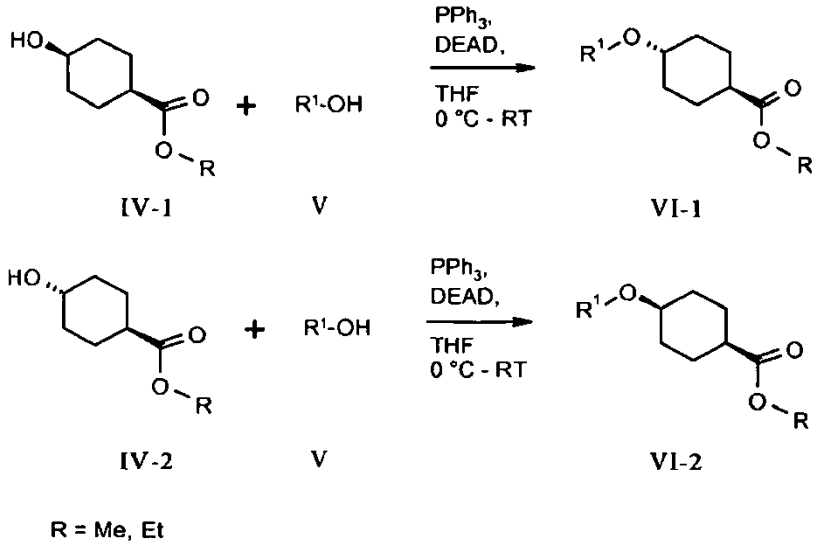
området. Forbindelser med formel (I-b) blir hensiktsmessig oppnådd som saltet eller den frie basen etter basisk vandig opparbeidelse ved behandling av forbindelser med formel (I-en) (forbindelser med formel (I) hvor R^2 er tert-butoksykarbonyl) med en syre i et egnet løsningsmiddel , f.eks. metansulfonsyre i diklormetan eller tetrahydrofuran eller saltsyre i metanol. Generelle skjema C er nedenfor videre illustrert med generelle prosedyrer VI og VII.



Skjema 3: Generelt skjema C

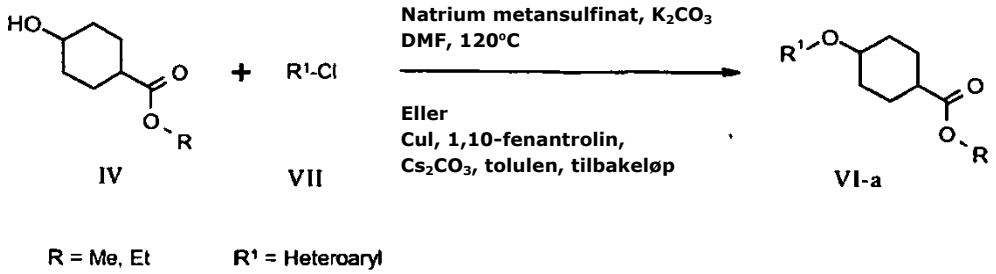
[0082] Tiolaktam derivater med formel (III-1) (forbindelser med formel (III) hvor R^2 er tert-butoksykarbonyl) kan oppnås som følger: Transformasjon av en 2-nitrobenzylalkohol med formel (a) til et benyklorid med formel (b) kan utføres med et klorineringsreagens så som tionylklorid i nærvær av en organisk tertiær amin base. Alkylering av en forbindelse med formel (b) med glycin etylester-hydroklorid i nærvær av en organisk tertiær amin base og N-beskyttelse av den resulterende forbindelsen med formel (c) ved anvendelse av di-tert-butyl dikarbonat og en katalytisk mengde av 4-N,N-dimetylaminopyridin gir forbindelser med formel (d). Nitrogruppen kan reduseres selektivt ved hydrogenering over palladium på trekull, som er forbehandlet med et sink halogenid så som sink bromid, hvilket gir anilin mellomprodukter med formel (e). Cyklisering til laktamer med formel (f) blir oppnådd ved behandling av forbindelser med formel (e) med en egnet base, f.eks. kalium-tert-butoksid, i tetrahydrofuran. Et tiolaktam derivat med formel (III-1) blir oppnådd ved behandling av en forbindelse med formel (f) med Lawesson's reagens (2,4-bis-(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfid)

eller fosforpentasulfid ved forhøyet temperatur.



Skjema 4: Generelt skjema D

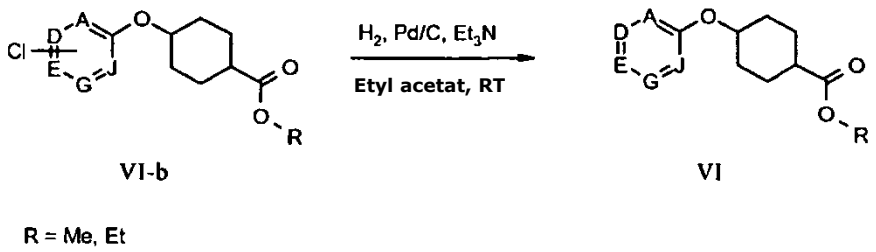
[0083] Foretring av en 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV) med et fenol derivat med formel (V) under Mitsunobu-betingelser fører til en 4-aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI) under inversjon av konfigurasjon. Således blir trans-4-aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreestere med formel (VI-1) oppnådd fra en cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV-1), mens cis-4-aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreestere med formel (VI-2) blir oppnådd fra en trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV-2).



Skjema 5: Generelt skjema E

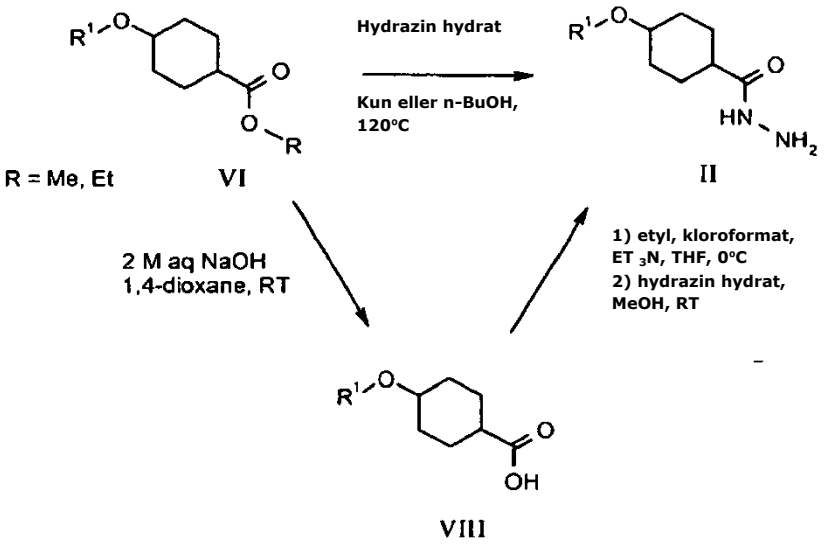
[0084] Forbindelser med formel (VI-a) (forbindelser med formel (VI) hvor R^1 er heteroaryl) kan fremstilles fra en 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV) og et heteroarylklorid med formel (VII) i nærvær av en katalytisk eller støkiometrisk mengde av natrium metansulfinat og en base så som kaliumkarbonat i DMF ved 120°C eller i nærvær av et katalysatorsystem dannet fra kobber(I) jodid og 1,10-

fenantrolin og en base så som cesiumkarbonat i toluen ved tilbakeløp.



Skjema 6: Generelt skjema F

[0085] Forbindelser med formel (VI-b) (forbindelser med formel (VI) hvor R^1 er substituert med Cl) kan bli deklorert under hydrogenolytiske tilstander i nærvær av palladium på trekull og trietylamin i etylacetat ved romtemperatur.



Skjema 7: Generelt skjema G

[0086] En 4-aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI) kan omdannes til et hydrazidderivat med formel (II) ved oppvarmning med hydrazinhydrat. Alternativt, kan et esterderivat med formel (VI) hydrolyseres til et karboksylsyrederivat med formel (VIII) ved anvendelse av en bifasisk blanding av vandig natrium eller kaliumhydroksid-løsning og et eterholdig løsningsmiddel så som dioksan. Et hydrazid derivat med formel (II) kan oppnås ved aktivering av et surt mellomprodukt med formel (VIII), f.eks. med etylklorformiat, tionylklorid, oksalylklorid eller et peptid koblingsreagens og påfølgende kobling med hydrazin.

[0087] De tilsvarende farmasøytisk akseptable salter med syrer kan oppnås ved standard metoder kjent for fagfolk på området, f.eks. ved oppløsning av forbindelsen

med formel I i et egnet løsningsmiddel så som f.eks. dioksan eller THF og tilsetning av en passende mengde av den tilsvarende syre. Produktene kan vanligvis isoleres ved filtrering eller ved kromatografi. Omdannelsen av en forbindelse med formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt med en base kan utføres ved behandling av en slik forbindelse med en slik base. En mulig metode for å danne et slikt salt er f.eks. ved tilsetning av l/n ekvivalenter av et basisk salt så som f.eks. $M(OH)_n$, hvor M = metall eller ammonium kation og n = antall hydroksid anioner, til en løsning av forbindelsen i et egnet løsningsmiddel (f.eks. etanol, etanol-vann blanding, tetrahydrofuran-vann blanding) og for å fjerne løsningsmidlet ved inndampning eller lyofilisering.

[0088] Idet deres fremstilling ikke er beskrevet i eksemplene, kan forbindelsene med formel I så vel som alle mellomprodukter fremstilles i henhold til analoge metoder eller i henhold til metodene angitt her. Utgangsmaterialer er kommersielt tilgjengelige, kjent på området eller kan fremstilles ved metoder kjent på området eller i analogi dertil.

[0089] Det vil forstås at forbindelsene med den generelle formel I i foreliggende oppfinnelse kan bli derivatisert ved funksjonelle grupper for å gi derivater som kan omdannes tilbake til stamforbindelsen in vivo.

Farmakologiske tester

[0090] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser V1a aktivitet. De er selektive inhibitorer av V1a reseptoren og det er derfor sannsynlig at de har et lavt potensiale til å forårsake uønskete off-mål relaterte bivirkninger. V1a aktiviteten kan detekteres som beskrevet nedenfor.

[0091] Den humane V1a reseptoren ble klonet ved RT-PCR fra total human lever RNA. Den kodende sekvensen ble subclonet i en ekspresjonsvektor etter sekvensering for å bekrefte identiteten til den amplifiserte sekvensen. Å demonstrere affiniteten til forbindelsene fra foreliggende oppfinnelse til den humane V1a reseptoren ble bindings undersøkelser utført. Cellemembraner ble fremstilt fra HEK293 celler transient transfektert med ekspresjonsvektoren og dyrket i 20 liter fermentorer med den følgende protokoll.

[0092] 50 g av celler blir resuspendert i 30 ml nyfremstilt iskald Lyse buffer (50mM HEPES, 1mM EDTA, 10mM magnesium diklorid regulert til pH= 7,4 + fullstendig cocktail av proteaseinhibitor (Roche Diagnostikk)). Homogenisert med Polytron i 1min og

ultralydbehandlet på is i 2x 2 minutter ved 80% intensitet (Vibracell sonicator). Fremstillingen blir sentrifugert 20 min ved 500 g ved 4°C, pelleten blir kastet og supernatanten sentrifugert 1time ved 43'000 g ved 4°C (19'000rpm). Pelleten blir resuspendert i 12,5 ml Lyse buffer+12,5 ml Sukrose 20% og homogenisert ved anvendelse av en Polytron i 1-2 min. Proteinkonsentrasjonen blir bestemt ved Bradford metode og aliquoter blir lagret ved -80°C inntil anvendelse. For bindingsundersøkelser blir 60 mg Yttrium silikat SPA kuler (Amersham) blandet med en aliquot av membran i bindingsbuffer (50 mM Tris, 120mM natriumklorid, 5 mM kaliumklorid, 2 mM Kalsium diklorid, 10 mM magnesium diklorid) i 15 minutter med blanding. 50µl av kule/membran blandingen blir deretter satt til hver brønn av en 96-brønn plate, fulgt av 50µl av 4 nM 3H-Vasopressin (American Radiolabeled Chemicals). For total bindingsmåling blir 100µl av bindingsbuffer satt til de respektive brønner, for uspesifikk binding 100µl av 8,4mM kald vasopressin og for forbindelsestesting 100µl av en seriefortynning av hver forbindelse i 2% dimetylsulfoksid. Platen blir innkubert 1 time ved romtemperatur, sentrifugert 1 min ved 1000 g og tellet på en Packard Top-Count. Uspesifikke bindingstellinger blir subtrahert fra hver brønn og data blir normalisert til maksimal spesifikk binding satt til 100%. For å beregne en IC 50 blir kurven tilpasset ved anvendelse av en ikke-lineær regresjonsmodell (XLfit) og Ki blir beregnet ved anvendelse av Cheng-Prussoff ligningen.

[0093] De følgende representative data viser antagonistisk aktivitet mot human V1a reseptor av forbindelser i henhold til oppfinnelsen.

Tabell 3: human V1a pKi av valgte eksempler

Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)
1	8,49	20	8,11	47	8,92	74	7,95
2	8,36	22	8,05	48	9,10	75	8,55
3	8,80	23	8,04	49	8,15	79	8,59
4	8,85	26	8,38	51	8,43	80	7,90
5	8,77	28	8,51	52	8,46	82	8,26
6	8,80	29	8,33	54	8,41	83	8,39
7	8,77	30	8,48	55	8,03	85	8,12
8	8,70	31	8,68	57	8,24	86	8,46
9	8,74	34	8,57	61	8,82	89	7,91
10	8,68	35	8,31	63	8,34	92	8,62

Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)	Eks#	pKi (hV1a)
11	8,26	36	8,12	64	8,02	93	8,10
13	8,27	37	8,77	66	8,04	95	8,04
14	8,03	38	7,74	67	8,48	98	8,52
16	8,54	43	8,21	68	8,21	101	8,04
17	8,43	44	8,47	69	8,96	105	8,24
18	8,02	45	8,44	70	8,04	110	7,29
19	8,51	46	8,54	72	8,62	111	8,48

Farmasøytiske Preparater

[0094] Forbindelsene med formel I så vel som deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter kan anvendes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske preparater. De farmasøytiske preparatene kan administreres oralt, f.eks. i form av tabletter, belagte tabletter, dragéer, harde og myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administreringen kan, imidlertid også utføres rektalt, f.eks. i form av suppositorier eller parenteralt, f.eks. i form av injeksjonsløsninger.

[0095] Forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter kan prosesseres med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske tilsetningsmidler for fremstilling av tabletter, belagte tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler. Laktose, maisstivelse eller derivater derav, talk, stearinsyre eller salter derav etc kan anvendes som sådanne tilsetningsmidler f.eks. for tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler. Egnede tilsetningsmidler for myke gelatinkapsler er f.eks. vegetabilske oljer, vokser, fett, semisolid og væske polyoler etc.

[0096] Egnede tilsetningsmidler for fremstilling av løsninger og siruper er f.eks. vann, polyoler, sakkarose, invert sukker, glukose etc. Egnede tilsetningsmidler for injeksjonsløsninger er f.eks. vann, alkoholer, polyoler, glycerol, vegetabilske oljer etc. Egnede tilsetningsmidler for suppositorier er f.eks. naturlige eller herdede oljer, vokser, fett, semi-væske eller væske polyoler etc..

[0097] Videre, kan de farmasøytiske preparater inneholde konserveringsmidler, solubiliseringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, smaksmidler, salter for å variere det osmotiske trykket,

buffere, maskeringsmidler eller antioksidanter. De kan også inneholde fortsatt andre terapeutisk verdifulle substanser.

[0098] Dosen kan variere innen vide grenser og vil, selvfølgelig, være tilpasset til de individuelle krav i hvert spesielle tilfelle. Generelt, i tilfellet av oral administrering vil en daglig dose på ca. 10 til 1000 mg pr. person av en forbindelse med den generelle formel I være passende, selv om den øvre grense ovenfor også kan bli oversteget når nødvendig.

[0099] De følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse uten å begrense den. Alle temperaturer er gitt i grader Celsius.

[0100] Eksempler på preparater ifølge oppfinnelsen er, men er ikke begrenset til:

Eksempel A

[0101] Tabletter av det følgende preparat er fremstilt på vanlig måte:

Tabell 4: mulig tablett preparat

Bestanddel	mg/tablett			
	5	25	100	500
1. Forbindelse med formel 1	5	25	100	500
2. Laktose	45	105	30	150
3. Maisstivelse	15	6	6	60
4. Mikrokrystallinsk Cellulose	34	30	30	450
5. Magnesiumstearat	1	1	1	1
Totalt	100	167	167	831

Fremgangsmåte for fremstilling

[0102]

1. Bland bestanddelene 1, 2, 3 og 4 og granulat med renset vann.
2. Tørr granulene ved 50°C.
3. Send granulene gjennom egnet malingsutstyr.
4. Tilsett bestanddel 5 og bland i tre minutter; sammenpress på en egnet presse.

Eksempel B-1

[0103] Kapsler av det følgende preparat er fremstilt:

Tabell 5: mulig kapsel bestanddel i preparat

bestanddel	mg/kapsel				
	5	10	25	100	500
1. Forbindelse med formel I	5	10	25	100	500
2. Laktose	159	155	123	148	-
3. Maisstivelse	25	30	35	40	70
4. Talk	10	5	15	10	25
5. Magnesiumstearat	1	-	2	2	5
Totalt	200	200	200	300	600

Fremgangsmåte for fremstilling

[0104]

1. Bland bestanddelene 1,2 og 3 i en egnet blander i 30 minutter.
2. Tilsett bestanddelene 4 og 5 og bland i 3 minutter.
3. Fyll inn i en egnet kapsel.

[0105] Forbindelsen med formel 1. laktose og maisstivelse blir først blandet i en blander og deretter i en finmalemaskin. Blandingen blir returnert til blanderen, talk (og magnesiumstearat) blir tilsatt dertil og blandet grundig. Blandingen blir fylt med maskin inn i egnete kapsler, f.eks. harde gelatinkapsler.

Eksempel B-2

[0106] Myke gelatinkapsler av det følgende preparat blir fremstilt:

Tabell 6: mulig myk gelatin kapsel bestanddel preparat

Bestanddel	mg/kapsel
Forbindelse med formel I	5
Gult voks	8

Bestanddel	mg/kapsel
Hydrogenert Soyabønne olje	8
Delvis hydrogenert plante oljer	34
Soyabønne olje	110
Totalt	165

Tabell 7: mulig myk gelatin kapsel preparat

Bestanddel	mg/kapsel
Gelatin	75
Glycerol 85 %	32
Karion 83	8 (tørrstoff)
Titan dioksid	0,4
Jern oksid gult	1,1
Totalt	116,5

Fremgangsmåte for fremstilling

[0107] Forbindelsen med formel I blir oppløst i en varm smelte av de andre bestanddeler og blandingen blir fylt i myke gelatinkapsler av passende størrelse. De fylte myke gelatinkapsler behandles i henhold til de vanlige prosedyrer.

Eksempel C

[0108] Suppositorier av det følgende preparat blir fremstilt:

Tabell 8: mulig suppositorium preparat

Bestanddel	mg/supp.
Forbindelse med formel I	15
Suppositorium masse	1285
Totalt	1300

Fremgangsmåte for fremstilling

[0109] Suppositorium massen blir smeltet i et glass eller stål kar, blandet grundig og avkjølt til 45°C. Deretter, blir finpulverisert forbindelse med formel I tilsatt dertil og omrørt inntil det har dispergert fullstendig. Blandingen blir hellet i suppositoriumformer med egnet størrelse, latt bli avkjølt, suppositoriene blir deretter fjernet fra formene og pakket individuelt i voks papir eller metall folie.

Eksempel D

[0110] Injeksjonsløsninger av det følgende preparat blir fremstilt:

Tabell 9: mulig injeksjonsløsnings preparat

bestanddel	mg/injeksjonsløsning.
Forbindelse med formel I	3
Polyetylenglykol 400	150
eddiksyre	q.s. ad pH 5,0
vann for injeksjonsløsninger	ad 1,0 ml

Fremgangsmåte for fremstilling

[0111] Forbindelsen med formel I blir oppløst i en blanding av Polyetylenglykol 400 og vann for injeksjon (del). PH blir regulert til 5,0 med eddiksyre. Volumet blir regulert til 1,0 ml ved tilsetning av den gjenværende mengde av vann. Løsningen blir filtrert, fylt i medisinglass ved anvendelse av en passende overage og sterilisert.

Eksempel E

[0112] Doseposer av det følgende preparat blir fremstilt:

Tabell 10: mulig dosepose preparat

bestanddel	mg/dosepose
Forbindelse med formel I	50
Laktose, fint pulver	1015
Mikrokrystallinsk cellulose (AVICEL PH 102)	1400
Natriumkarboksymetylcellulose	14
Polyvinylpyrrolidon K 30	10
Magnesiumstearat	10

bestanddel	mg/dosepose
Smaksstoff additiver	1
Totalt	2500

Fremgangsmåte for fremstilling

[0113] Forbindelsen med formel I blir blandet med laktose, mikrokrystallinsk cellulose og natriumkarboksymetylcellulose og granulert med en blanding av polyvinylpyrrolidon i vann. Granulatet blir blandet med magnesiumstearat og smakstoff additiver og fylt inn i doseposer.

Eksempler

[0114] De følgende eksempler 1-97 er gitt for illustrasjon ifølge oppfinnelsen. De skal ikke betraktes å begrense omfanget ifølge oppfinnelsen, men bare være representativer derav.

4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester mellomprodukter med formel (IV)

4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester 1 cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0115] En løsning av cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre (10,0 g, 69,4 mmol) og en katalytisk mengde av konsentrert svovelsyre i metanol (700 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen nøytralisert ved tilsetning av fast natriumkarbonat. Blandingen ble omrørt i 30 min, filtrert og konsentrert i vakuum. Residuet ble utgnidd i etylacetat (150 ml). De faste stoffene ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir råproduktet (10,3 g, 94%) som fargeløs olje, som ble anvendt i de følgende trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 159 ($M+H^+$).

4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester 2 trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0116] Tittelforbindelsen ble oppnådd som en fargeløs olje i 63% utbytte i henhold til metoden beskrevet for fremstilling av cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester ved anvendelse av trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre istedenfor

cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre. MS (EI) m/e: 159 (M^+, 1%), 140 (M^+-H_2O, 45%)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester mellomprodukter med formel (VI)

Generelle prosedyre I: foretring under Mitsunobu-betingelser

[0117] Til en løsning av trifenylfosfin (1,2 ekv) i tørr tetrahydrofuran (0,1 M) blir det tilsatt dietyl-azodikarboksylat (1,2 ekv) ved 0 °C. Etter 20 min blir et fenol derivat med formel (V) (1,2 ekv) og en løsning av en 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV) i tetrahydrofuran (1-3 M) tilsatt etter hverandre ved 5 °C. Etter fullført tilsetning blir kjølebadet fjernet og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og omrørt i 3-18 timer. Løsningsmidlet blir avdampet og residuet blir oppløst i etylacetat. Etylacetat-løsningen blir vasket med én til to porsjoner av 1 M vandig natriumhydroksid-løsning. Det vandige laget blir ekstrahert med én til to porsjoner av etylacetat. Det samlede organiske lag blir tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi gir en 4-aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI).

Generell prosedyre II: Natrium metansulfinat mediert arylering

[0118] Til en løsning av en 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV) (1 ekv) og et heteroarylklorid derivat (1 ekv) i tørr N,N-dimetylformamid (1 M) blir det tilsatt etter hverandre natrium metansulfinat (85%, 0,25 - 1 ekv) og kaliumkarbonat (1,5 ekv). Etter fullført addisjonsreaksjonsblandingen blir det omrørt ved 120°C i 3-18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur blir reaksjonsblandingen fordelt mellom tert-butyl metyleter og vann. Laget blir separert og det vandige laget blir ekstrahert med én til to porsjoner av tert-butyl metyleter. De samlede organiske lag blir vasket med én til to porsjoner av vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi gir en 4-heteroaryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI-a).

Generell prosedyre III: Kobber katalysert arylering

[0119] Til en blanding av kobber(I) jodid (0,1 ekv), 1,10-fenantrolin (0,2 ekv) og et heteroarylkloridderivat (1 ekv) i toluen (2 M) blir det tilsatt en 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (IV) (1 ekv) og cesiumkarbonat (2 ekv). Reaksjonsblandingen blir oppvarmet ved tilbakeløp i 20 timer. Etter avkjøling til romtemperatur blir reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat og vann. Laget blir separert og det vandige laget blir ekstrahert med én til to porsjoner av etylacetat. De

samlede organiske lag blir vasket med én til to porsjoner av 0,5 vandig hydrogenklorid-løsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi gir en 4-heteroaryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI-en).

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 1 trans-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0120] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 23% utbytte i henhold til generelle prosedyre 1.
Fenol: Fenol

[0121] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester
MS m/e: 234 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 2 cis-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0122] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 54% utbytte i henhold til generelle prosedyre I.
Fenol: Fenol

[0123] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester
MS m/e: 234 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 3 trans-4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0124] Tittelforbindelsen ble oppnådd som rosa olje i 29% utbytte i henhold til generelle prosedyre I.
Fenol: 4-fluorfenol

[0125] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester
MS m/e: 252 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 4 trans-4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0126] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0127] Fenol: 4-hydroksybenzonitril

[0128] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0129] MS m/e: 260 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 5 trans-4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0130] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre 1.

[0131] Fenol: 4-trifluormetyl-fenol 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0132] MS m/e: 303 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 6 trans-4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0133] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 38% utbytte i henhold til generelle prosedyre I Fenol: 3-klorfenol

[0134] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0135] MS m/e: 268 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 7 trans-4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0136] Tittelforbindelsen ble oppnådd som rosa olje i 33% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 3-metoksyfenol

[0137] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0138] MS m/e: 265 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 8 trans-4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0139] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 29% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 3-hydroksypyridin

[0140] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0141] MS m/e: 259 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 9 trans-4-m-Tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0142] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0143] Fenol: 3-metylfenol

[0144] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0145] MS m/e: 248 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 10 trans-4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0146] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0147] Fenol: 3-tert-butylfenol

[0148] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0149] MS m/c: 291 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 11 trans-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0150] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre 1.

[0151] Fenol: 3-trifluormetylfenol

[0152] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0153] MS m/e: 302 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 12 trans-4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0154] Tittelforbindelsen kan oppnås i henhold til generelle prosedyre 1.

[0155] Fenol: 4-fluorfenol

[0156] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 13 trans-4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0157] Tittelforbindelsen ble oppnådd som rosa fast stoff i 34% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 2-hydroksybenzonitril

[0158] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0159] MS m/e: 260 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 14 trans-4-o-Tolyfoksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0160] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 15% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 2-metylfenol

[0161] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0162] MS m/e: 248 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 15 trans-4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0163] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i 22% utbytte i henhold til generelle prosedyre 1.

[0164] Fenol: 3,5-difluorfenol
[0165] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 16 trans-4-(Naftalen-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0166] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 20% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 2-Naftol

[0167] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0168] MS m/e: 284 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 17 trans-4-(Naftalen-1-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0169] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 20% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 1-Naftol

[0170] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0171] MS m/e: 284 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 18 trans-4-(Pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0172] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 25% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 3-hydroksypyridin

[0173] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0174] MS m/e: 236 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 19 trans-4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0175] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i 29% utbytte i henhold til generelle prosedyre I.

[0176] Fenol: 3-klor-5-hydroksypyridin
[0177] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0178] MS m/e: 270 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 20 trans-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0179] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyserødt fast stoff i 36% utbytte i henhold til generelle prosedyre I. Fenol: 2-hydroksypyridin

[0180] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0181] MS m/e: 236 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 21 trans-4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0182] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0183] Fenol: 6-klor-pyridin-2-ol

[0184] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester
[0185] MS m/e: 270 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 22 trans-4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0186] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre 1.

[0187] Fenol: 5-klor-pyridin-2-ol

[0188] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0189] MS m/e: 270 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 23 trans-4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0190] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lysegul olje i 32% utbytte i henhold til generelle prosedyre I.

[0191] Fenol: 2,4-dimetyl-6-hydroksypyrimidin

[0192] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0193] MS m/e: 265 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 24 cis/trans-4-(Pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:2)

[0194] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult amorft fast stoff i 24% utbytte i henhold til generelle prosedyre III.

[0195] Heteroarylklorid: 2-klorpyrimidin 4-hydroksy-cykloheksanckarboksylsyreester: cis/trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (2 :1)

[0196] MS m/e: 251 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 25 cis/trans-4-(Pyrazin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1)

[0197] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 15% utbytte i henhold til generelle prosedyre II. Heteroarylklorid : 2-klorpyrazin

[0198] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis/trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-etylester ester (2 :1)

[0199] MS m/e: 251 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 26 cis/trans-4-(6-klor-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1)

[0200] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 38% utbytte i henhold til generelle prosedyre III. Heteroarylklorid : 4,6-diklorpyrimidin

[0201] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis/trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-etylester ester (2 :1)

[0202] MS m/e: 284 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 27 cis/trans-4-(Pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1)

[0203] Til en argon spylt løsning av cis/trans-4-(6-klor-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1) (1,05 g, 3,69 mmol) og trietylamin (0,52 ml, 3,69 mmol) i etylacetat (37 ml) ble det tilsatt palladium på trekull 10% (0,078 g). Reaksjonsblandingen ble spylt med hydrogengass og omrørt under en atmosfære av hydrogengass i 16 timer ved romtemperatur. Katalysatoren og ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering over Decalite. Filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (0,92 g) som lysegul olje i kvantitativt utbytte. MS m/e: 251 ($M+H^+$).

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 28 cis/trans-4-(6-klor-pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1)

[0204] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 39% utbytte i henhold til generelle prosedyre III. Heteroarylklorid : 3,6-diklorpyridazin

[0205] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis/trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (2 :1)

[0206] MS m/e: 285 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 29 cis/trans-4-(Pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1)

[0207] Til en argon spylt løsning av cis/trans-4-(6-klor-pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1) (1,30 g, 4,57 mmol) og trietylamin (0,64 ml, 4,57 mmol) i etylacetat (46 ml) ble det tilsatt palladium på trekull 10% (0,097 g). Reaksjonsblandingen ble spylt med hydrogengass og omrørt under en atmosfære av hydrogengass i 4 timer ved romtemperatur. Katalysatoren og ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering over Decalite. Filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (1,09 g, 95%) som lysegul olje.

[0208] MS m/e: 251 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 30 trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0209] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0210] Fenol: 3-fluor-2-hydroksypyridin

[0211] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0212] MS mle: 253 (M^+)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 31 trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0213] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0214] Fenol: 5-fluor-2-hydroksypyridin

[0215] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0216] MS m/e: 254 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 32 trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0217] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0218] Fenol: 2-hydroksy-6-metylpyridin
[0219] 4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyreester: cis-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0220] MS m/e: 250 ($M+H^+$)

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyreester 33 cis-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0221] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre I.

[0222] Fenol: 2-hydroksypyridin 4-hydroksy-cyklohcxanckarboksylsyreester: trans-4-hydroksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester

[0223] MS m/e: 236 ($M+H^+$)

<u>4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyre mellomprodukter med formel (VIII)</u>

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyre 1 cis/trans-4-(Pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre (1:2)

[0224] Til en løsning av cis/trans-4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:2) (0,35 g, 1,4 mmol) i 1,4-dioksan (7 ml) ble det tilsatt 2 M vandig natriumhydroksid-løsning (7,0 ml, 14 mmol). Omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble fulgt av surgjøring til pH 2-3 med 0,5 M vandig hydrogenklorid-løsning (50 ml) og ekstraksjon med tre 100-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (0,26 g, 83%) som gul olje.

[0225] MS m/e: 221 ($M-H^+$).

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyre 2 cis/trans-4-(Pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre (1:1)

[0226] Til en løsning av cis/trans4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1) (0,90 g, 3,6 mmol) i 1,4-dioksan (18 ml) ble det tilsatt 2 M vandig natriumhydroksid-løsning (18 ml, 36 mmol). Omrøring ved romtemperatur i 3 timer ble fulgt av surgjøring til pH 2-3 med I M vandig hydrogenklorid-løsning (42 ml) og

ekstraksjon med fire 100-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (0,76 g, 95%) som hvitt fast stoff. MS m/e: 221 ($M-H^+$).

4-Aryloksy-cykloheksanekarboksylsyre 3 cis/trans-4-(Pyridazin-3-yloksyrcykloheksanekarboksylsyre (1:1)

[0227] Til en løsning av cis/trans-4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1:1) (1,05 g, 4,19 mmol) i 1,4-dioksan (21 ml) ble det tilsatt 2 M vandig natriumhydroksid-løsning (21 ml, 42 mmol). Omrøring ved romtemperatur i 16 timer ble fulgt av surgjøring til pH 2-3 med 1 M vandig hydrogenklorid-løsning (44 ml) og ekstraksjon med tre 100-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (0,80 g, 86%) som gråhvitt fast stoff.

[0228] MS m/e: 221 ($M-H^+$).

<u>Hydrazid mellomprodukter med formel (II)</u>

Generell prosedyre IV: Omdannelse av ester til hydrazid

[0229] En blanding av 4-(aryloksy)-cykloheksanekarboksylsyreester med formel (VI) (1 ekv) og hydrazinhydrat (5 ekv) blir oppvarmet ved 120°C i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur blir reaksjonsblandingen fordelt mellom diklormetan og vann. Laget blir separert og det organiske laget blir vasket med vann og saltvann. Det organiske laget blir tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse, som blir anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

Hydrazid 1

trans-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0230] En blanding av trans-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (1,07 g, 4,57 mmol) og hydrazinhydrat (0,22 g, 4,48 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0231] MS mle: 235 ($M+H^+$).

Hydrazid 2

cis-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0232] En blanding av cis-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,55 g, 2,3 mmol) og hydrazinhydrat (0,11 g, 2,3 mmol) ble oppvarmet ved 120°C i 24 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen suspendert i toluen (70 ml). Etter avdampning av løsningsmidlet, ble residuet suspendert i toluen (70 ml) igjen. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble tørket i høy vakuum (1-2 mbar), hvilket gir rå tittelforbindelse (0,50 g, 92%) som lyse gult skum, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0233] MS m/e: 235 ($M+H^+$).

Hydrazid 3

trans-4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0234] En blanding av trans-4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,23 g, 0,93 mmol) og hydrazinhydrat (0,046 g, 0,91 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 3,5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen suspendert i toluen (70 ml). Etter avdampning av løsningsmidlet, ble residuet suspendert i toluen (70 ml) igjen. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble tørket i høy vakuum (1-2 mbar), hvilket gir rå tittelforbindelse (0,22 g, 96%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 253 ($M+H^+$).

Hydrazid 4

trans-4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0235] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV. MS m/e: 260 ($M+H^+$).

Hydrazid 5

trans-4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0236] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

[0237] MS m/e: 303 ($M+H^+$)

Hydrazid 6

trans-4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0238] En blanding av trans-4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,25 g, 0,93 mmol) og hydrazinhydrat (0,044 ml, 0,91 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 22 timer. Tilsetning av videre hydrazinhydrat (0,020 ml, 0,42 mmol) ble fulgt av omrøring ved 120°C i 5 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med en 50-ml porsjon av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,21 g, 86%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 269 ($M+H^+$)

Hydrazid 7

trans-4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0239] En blanding av trans-4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,20 g, 0,75 mmol) og hydrazinhydrat (0,035 ml, 0,73 mmol) ble oppvarmet ved 120°C i 22 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,18 g, 92%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0240] MS m/e: 265 ($M+H^+$)

Hydrazid 8

trans-4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0241] En blanding av trans-4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,277 g, 1,07 mmol) og hydrazinhydrat (0,104 ml, 2,14 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 120°C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med en 50-ml

porsjon av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Residuet ble utgnidd i metanol (7 ml). De faste stoffene ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,15 g, 55%) som lyse rødt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 260 ($M+H^+$)

Hydrazid 9

trans-4-m-Tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0242] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-m-tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV. MS m/e: 249 ($M+H^+$)

Hydrazid 10

trans-4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0243] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

Hydrazid 11

trans-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0244] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

[0245] MS m/e: 303 ($M+H^+$)

Hydrazid 12

trans-4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0246] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

Hydrazid 13

trans-4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0247] En blanding av trans-4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,20 g, 0,77 mmol) og hydrazinhydrat (0,037 ml, 0,76 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 120 °C i 22 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og I M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,18 g, 90%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 260 ($M+H^+$)

Hydrazid 14

trans-4-o-Tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0248] En blanding av trans-4-o-tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,091 g, 0,36 mmol) og hydrazinhydrat (0,02 ml, 0,36 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 22 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen suspendert i toluen. Etter avdampning av løsningsmidlet ble residuet tørket i høy vakuum (1-2 mbar), hvilket gir rå tittelforbindelse (0,73 g, 81 %) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0249] MS m/e: 249 ($M+H^+$)

Hydrazid 15

trans-4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0250] En blanding av trans-4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,148 g, 0,548 mmol) og hydrazinhydrat (0,106 ml, 2,19 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med én porsjon av etylacetat (50 ml). De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,14 g, 96%) som lyse gult fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 271 ($M+H^+$)

Hydrazid 16

trans-4-(Naftalen-2-yloksy)cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0251] En blanding av trans-4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,130 g, 0,457 mmol) og hydrazinhydrat (0,02 ml, 0,45 mmol) i metanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 80 °C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,112 g, 86%) som gult fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 285 ($M+H^+$)

Hydrazid 17

trans-4-(Naftalen-1-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0252] En blanding av trans-4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,130 g, 0,457 mmol) og hydrazinhydrat (0,022 ml, 0,45 mmol) i metanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 80 °C i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med to 50-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir en 3:1 blanding av rå tittelforbindelse og utgangsmateriale. Denne blandingen (0,12 g) og hydrazinhydrat (0,022 ml, 0,45 mmol) ble oppløst i 1,4-dioksan (0,4 ml) og oppvarmet ved tilbakeløp i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og I M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med to 50-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,120 g, 83%) som gult fast stoff med en renhet av 90%, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 285 ($M+H^+$)

Hydrazid 18

trans-4-(Pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0253] En blanding av trans-4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,141 g, 0,599 mmol) og hydrazinhydrat (0,029 ml, 0,59 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 120°C i 22 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml). Det organiske laget ble separert, tørket over vannfritt natriumsulfat og

konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,061 g, 43%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 236 ($M+H^+$)

Hydrazid 19

trans-4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0254] En blanding av trans-4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,19 g, 0,70 mmol) og hydrazinhydrat (0,14 ml, 2,8 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 120 °C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen utgnidd i toluen (100 ml). Produktet ble oppsamlet ved filtrering og tørket i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,15 g, 79%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 270 ($M+H^+$)

Hydrazid 20

trans-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0255] En blanding av trans-4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (1,33 g, 5,66 mmol) og hydrazinhydrat (0,55 ml, 1 mmol) i n-butanol (1 ml) ble oppvarmet ved 120 °C i 68 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen inndampet og tørket i høy vakuum (ca. 1-2 mbar) ved 100 °C i 2 timer, hvilket gir rå tittelforbindelse (1,28 g, 96%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 236 ($M+H^+$)

Hydrazid 21

trans-4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0256] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

[0257] MS m/e: 270 ($M+H^+$)

Hydrazid 22

trans-4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0258] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester i henhold til generelle prosedyre IV.

Hydrazid 23

trans-4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre hydrazin

[0259] En blanding av trans-4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,20 g, 0,76 mmol) og hydrazinhydrat (0,15 ml, 3,0 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp natten over. Reaksjonsblandingen ble inndampet og tørket i høy vakuum (ca. 1-2 mbar), hvilket gir rå tittelforbindelse (0,19 g, 95%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 265 ($M+H^+$)

Hydrazid 24

cis/trans-4-(Pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:2)

[0260] Til en løsning av cis/trans-4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre (1:2) (0,258 g, 1,16 mmol) og trietylamin (0,162 ml, 1,16 mmol) i THF (6 ml) ble det tilsatt etylklorformiat (0,111 ml, 1,16 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble satt til en kald løsning av hydrazinhydrat (0,116 g, 2,32 mmol) i metanol (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter fordelt mellom etylacetat (50 ml) og en blanding av en 1:1 blanding av 1 M vandig natriumhydroksid-løsning og saltvann (50 ml). Lagene ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med fem 50-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,177 g, 65%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning.

[0261] MS m/c: 237 ($M+H^+$)

Hydrazid 25

trans-4-(Pyrazin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0262] En blanding av cis/trans-4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-etylester (1,11 g, 4,41 mmol) og hydrazinhydrat (0442 g, 8,83 mmol) ble oppvarmet ved 120 °C i 72 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt

mellom etylacetat (50 ml) og vann (30 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med to 50 ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble vasket med saltvann (30 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rå cis/trans-hydrazid ble utgnidd i etylacetat (5 ml). Fellingen ble oppsamlet ved filtrering og tørket i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,236 g, 23%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 237 ($M+H^+$)

Hydrazid 26

cis/trans-4-(Pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:1)

[0263] Til en løsning av cis/trans-4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre (1:1) (0,750 g, 3,37 mmol) og trietylamin (0,470 ml, 3,37 mmol) i THF (16 ml) ble det tilsatt etylklorformiat (0,322 ml, 3,37 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble satt til en kald løsning av hydrazinhydrat (0,338 g, 6,75 mmol) i metanol (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet under redusert trykk og residuet ble fordelt mellom etylacetat (100 ml) og en 1:1 blanding av 1 M vandig natriumhydroksid-løsning og saltvann (30 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med tre 100-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,588 g, 74%) som gråhvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 237 ($M+H^+$)

Hydrazid 27

cis/trans-4-(Pyridacin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:1)

[0264] Til en løsning av cis/trans-4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre (1:1) (0,780 g, 3,51 mmol) og trietylamin (0,489 ml, 3,37 mmol) i THF (17 ml) ble det tilsatt etylklorformiat (0,334 ml, 3,51 mmol) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time. Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble satt til en kald løsning av hydrazinhydrat (0,351 g, 7,02 mmol) i metanol (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet under redusert trykk og residuet ble fordelt mellom etylacetat (100 ml) og en 1:1 blanding av I M vandig natriumhydroksid-løsning og saltvann (30 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med fem 75-ml porsjoner av etylacetat. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,580 g, 70%) som gråhvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 237 ($M+H^+$)

Hydrazid 28

trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0265] En blanding av trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,60 g, 2,4 mmol) og hydrazinhydrat (0,53 ml, 11 mmol) i n-butanol (1 ml) ble oppvarmet ved 125 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom diklormetan (75 ml) og vann (75 ml). Det vandige laget ble vasket med diklormetan /75 ml). De samlede organiske lag ble vasket med vann (75 ml) og saltvann (75 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,45 g, 83%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 254 ($M+H^+$)

Hydrazid 29

trans-4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0266] En blanding av trans-4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,92 g, 3,6 mmol) og hydrazinhydrat (0,80 ml, 16 mmol) i n-butanol (1 ml) ble oppvarmet ved 125 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom diklormetan (75 ml) og vann (75 ml). Det vandige laget ble vasket med diklormetan /75 ml). De samlede organiske lag ble vasket med vann (75 ml) og saltvann (75 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,55 g, 67%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 254 ($M+H^+$)

Hydrazid 30

trans-4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0267] En blanding av trans-4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,62 g, 2,5 mmol) og hydrazinhydrat (0,55 ml, 11 mmol) i n-butanol (1 ml) ble oppvarmet ved 125 °C i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom diklormetan (75 ml) og vann (75 ml). Det vandige laget ble vasket med diklormetan /75 ml). De samlede organiske lag ble vasket med vann (75 ml) og saltvann (75 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,48 g, 86%) som hvitt fast stoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 250 ($M+H^+$)

Hydrazid 31

cis-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0268] En blanding av cis-4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyre-metylester (0,39 g, 1,6 mmol) og hydrazinhydrat (0,40 ml, 8,2 mmol) i n-butanol (0,5 ml) ble oppvarmet ved 125°C natten over. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen fordelt mellom diklormetan (75 ml) og vann (75 ml). Det vandige laget ble vasket med diklormetan /75 ml). De samlede organiske lag ble vasket med vann (75 ml) og saltvann (75 ml), tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir rå tittelforbindelse (0,35 g, 91%) som fargeløs olje, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensning. MS m/e: 236 ($M+H^+$)

Tiolaktam mellomprodukter med formel (III) 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

a) 4-klor-2-klormetyl-1-nitro-benzen

[0269] Til en løsning av 5-klor-2-nitrobenzylalkohol (80 g, 0,42 mol) og trietylamin (64 ml, 0,46 mol) i diklormetan (840 ml) ble det tilsatt dråpevis tionylklorid (34 ml, 0,46 mol) under en periode på 30 min mens den indre temperatur ble holdt under 32 °C ved avkjøling med et vannbad. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble utgnidd i varm tert-butyl metyleter (970 ml). Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (85 g, 99%) som brun olje som ble anvendt i neste trinn uten rensning. MS m/e: 205 (M^+).

b) (5-klor-2-nitro-benzylamino)-eddiksyre-metylester

[0270] En blanding av 4-klor-2-klormetyl-1-nitro-benzen (85 g, 0,41 mol), glycin etylester-hydroklorid (70 g, 0,50 mol) og trietylamin (121,4 ml, 0,8665 mol) i etanol (1000 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 8 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble utgnidd i varm tert-butyl metyleter. Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (111 g, 99%) som et amorft brunt fast stoff som ble anvendt i neste trinn uten rensning. MS m/c: 273 ($M+H^+$).

c) [tert-butoksykarbonyl-(5-klor-2-nitro-benzyl)-amino]-eddiksyre-etylester

[0271] En løsning av (5-klor-2-nitro-benzylamino)-eddiksyre-etylester (110 g, 0,403 mol), di-tert-butyl dikarbonat (180 g, 0,807 mol) og 4-N,N-dimetylaminopyridin (2,51 g, 0,0202 mol) i diklormetan (1200 ml) ble omrørt i 2 timer ved 0 °C og videre 16 timer

ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdampet og råproduktet ble renset ved flash kromatografi med en cykloheksan/etylacetat blanding som elueringsmiddel, hvilket gir tittelforbindelsen (76,4 g, 51%) som lyse gul viskøs olje. MS m/e: 373 ($M+H^+$).

d) [(2-amino-5-klor-benzyl)-tert-butoksykarbonyl-amino]-eddiksyre-etylester

[0272] Til en løsning av [tert-butoksykarbonyl-(5-klor-2-nitro-benzyl)-amino]-eddiksyre-etylester (69,0 g, 0,186 mol) i etylacetat (1200 ml) ble det tilsatt sink bromid (8,5 g, 0,037 mol). Reaksjonsblandingen ble spylt med argon etter 15 min. Etter tilsetning av palladium-katalysatoren (10% on aktivert trekull, 7,9 g, 0,0074 mol) ble blandingen hydrogenert ved omgivelsestrykk under en periode på ca. 48 timer inntil ca. 13 l av hydrogengass var forbrukt. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet ble vasket med to porsjoner av mettet vandig natriumbikarbonat-løsning og saltvann, hver. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket gir tittelforbindelsen (60,6 g, 95,5%) som gult voksaktig fast stoff. MS m/e: 343 ($M+H^+$).

e) 7-klor-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0273] Til en løsning av [(2-amino-5-klor-benzyl)-tert-butoksykarbonyl-amino]-eddiksyre-etylester (60 g, 0,18 mol) i tetrahydrofuran (600 ml) ble det tilsatt kalium-tert-butoksid (22 g, 0,19 mol) i små porsjoner ved 5 °C under avkjøling på en is-vann batch. Etter fullført tilsetning ble kjølebadet fjernet og reaksjonsblanding ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur fulgt av tilsetning av vann (400 ml), mettet vandig ammoniumklorid-løsning (280 ml) og etylacetat (800 ml). Etter 10 min ble fellingen oppsamlet ved filtrering. Det organiske laget ble separert fra filtratet, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Residuet ble kombinert med fellingen, som tidligere var blitt oppsamlet ved filtrering og krystallisert fra varm etylacetat, hvilket gir tittelforbindelsen (46 g, 88%) som hvitt fast stoff.

[0274] MS m/e: 295 ($M-H^+$).

f) 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0275] En blanding av 7-klor-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester (41,1 g, 0,139 mol) og 2,4-bis-(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfid (31,5 g, 0,0763 mol) i tetrahydrofuran (1100 ml) ble oppvarmet ved tilbakeløp i 3 timer. Løsningsmidlet ble avdampet og residuet ble utgnidd

i tert-butyl metyleter. Fellingen ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert til tørrhet. Residuet ble krystallisert fra varm etanol, hvilket gir tittelforbindelsen (37,5 g, 86,4%) som lyse gult fast stoff.

[0276] MS m/e: 311 ($M-H^+$).

7-fluor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e] [1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0277] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i sammenlignbare utbytter i henhold til metodene beskrevet ovenfor for syntese av 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester ved anvendelse av 5-fluor-2-nitrobenzylalkohol istedenfor 5-klor-2-nitrobenzylalkohol i trinn en). MS m/e: 297 ($M-H^+$).

<u>Eksempler</u>

Generell prosedyre V: Kondensering av hydrazid og tiolaktam til triazol

[0278] En blanding av en hydrazid derivat med formel (II) (1-1,5 ekv) og en tiolaktam med formel (III) (1 ekv) i n-butanol (0,1-0,2 M) blir oppvarmet ved tilbakeløp i 16-72 timer. Etter avkjøling til romtemperatur blir løsningsmidlet avdampet og residuet blir renset ved flash-kromatografi, hvilket gir en forbindelse med formel (I). Når en tiolaktam med formel (III-1) (forbindelser med formel (III) hvor R^2 er tert-butoksykarbonyl) blir anvendt kan N-tert-butoksykarbonylgruppe med det resulterende triazol produkt med formel (I-a) bli delvis eller fullstendig spaltet termalt og et sekundært aminderivat med formel (I-b) blir oppnådd i tillegg eller som det eneste produkt.

Generell prosedyre VI: Spaltning av N-tert-butoksykarbonyl (N-BOC) gruppe

[0279] En løsning av et N-BOC derivat med den generelle formel (I-en) (1 ekv) i 1,25 M metanolisk eller 1,5 M etanolisk hydrogenklorid-løsning (10 - 20 ekv HCl) blir oppvarmet ved 50 °C i 15-60 min. Etter avkjøling til romtemperatur blir reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum, hvilket gir et sekundært aminderivat med den generelle formel (I-b) som hydrokloridsalt. Eventuelt den frie basen oppnås ved fordeling av hydrokloridsaltet mellom I M vandig natriumhydroksid-løsning og et organisk løsningsmiddel, f.eks. etylacetat eller diklormetan. Laget blir separert og det vandige laget blir ekstrahert med to porsjoner av det organiske løsningsmidlet. De samlede organiske lag blir tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum, hvilket gir den frie basen av en forbindelse med formel (I-b).

Generell prosedyre VII: Reduktiv N-alkylering

[0280] En blanding av en forbindelse med formel (I-b) som fri base eller som hydrokloridsalt (1 ekv, 0,1-0,2 M), trietylamin (1 ekv når hydrokloridsaltet av en forbindelse med formel (I-b) blir anvendt) og et aldehyd eller keton (8 ekv) i metanol blir oppvarmet ved tilbakeløp i 2-6 timer. Etter avkjøling til 0 °C natriumcyanoborhydrid (2-3 ekv) blir det tilsatt. Reaksjonsblandingen blir omrørt i 3-16 timer ved romtemperatur og behandlet med 1 M vandig natriumhydroksid-løsning. Det vandige laget blir ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske lag blir tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Flash kromatografi gir et N-alkyl-derivat med formel (I).

Eksempel 1

trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0281] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 83% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0282] Hydrazid: trans-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0283] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0284] MS m/e: 495 ($M+H^+$)

Eksempel 2

trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0285] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 98% utbytte fra trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 395 ($M+H^+$)

Eksempel 3

trans-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0286] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 64% utbytte fra trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 409 ($M+H^+$).

Eksempel 4

trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cydoheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-etanon

[0287] Til en løsning av trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid (0,071 g, 0,18 mmol) og trietylamin (0,048 ml, 0,35 mmol) i diklormetan ble det tilsatt acetylklorid (0,013 ml, 0,18 mmol) ved romtemperatur. Omrøring i 18 timer ble fulgt av fordeling mellom 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml) og diklormetan (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med én 50-ml porsjon av diklormetan. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi med n-heptan/etylacetat som elueringsmiddel ga tittelforbindelsen (0,039 g, 54%) som hvitt fast stoff.

[0288] MS m/e: 437 ($M+H^+$).

Eksempel 5

trans-8-klor-5-metansulfonyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0289] Til en løsning av trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid (0,065 g, 0,15 mmol) og trietylamin (0,044 ml, 0,32 mmol) i diklormetan (5 ml) ble det tilsatt metansulfonylklorid (0,013 ml, 0,17 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 20 timer ble reaksjonsblandingen overført direkte på en silikagel kromatografi kolonne. Eluering med n-heptan/etylacetat ga tittelforbindelsen (0,051 g, 72%) som hvitt fast stoff. MS m/e: 473 ($M+H^+$).

Eksempel 6

trans-2-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuten-5-yl]-etanol

[0290] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 59% utbytte fra trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og glykolatdehyde i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 439 ($M+H^+$).

Eksempel 7

trans-8-klor-5-isopropyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0291] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 45% utbytte fra trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og aceton i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 437 ($M+H^+$).

Eksempel 8

trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benoazulen-5-sulfonsyre dimetylamid

[0292] Til en løsning av trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid (0,062 g, 0,14 mmol) og trietylamin (0,030 ml, 0,22 mmol) i diklormetan (2,5 ml) ble det tilsatt N,N-dimetylsulfamoylklorid (0,023 ml, 0,22 mmol) ved romtemperatur. Etter omrøring i 72 timer ble reaksjonsblandingen overført direkte på en silikagel kromatografi kolonne. Eluering med n-heptan/etylacetat ga tittelforbindelsen (0,042 g, 58%) som hvitt fast stoff. MS m/e: 502 ($M+H^+$).

Eksempel 9

trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5-pyridin-2-ylmetyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0293] Til en blanding av trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid (0,064 g, 0,15 mmol) og kaliumkarbonat (0,062 ml, 0,45 mmol) i acetonitril (1 ml) ble det tilsatt 2-(brommetyl)pyridin hydrobromid (0,040 ml, 0,16 mmol) ved romtemperatur. Omrøring i 72 timer ved 50 °C ble fulgt av fordeling mellom 1 M vandig natriumhydroksid-løsning (50 ml) og diklormetan (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med to 50-ml porsjoner av diklormetan. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi med n-heptan/etylacetat som elueringsmiddel ga tittelforbindelsen (0,044 g, 63%) som lyse brun fast stoff. MS m/e: 486 ($M+H^+$).

Eksempel 10

trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-2-dimetylamino-etanon

[0294] Til en blanding av trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid (0,179 g, 0,41 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ble det tilsatt trietylamin (0,058 ml, 0,41 mmol). Suspensjonen ble omrørt i 10 minutter. Ammoniumsalter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert i vakuum. Residuet ble gjenoppløst i tetrahydrofuran (3 ml) fulgt av påfølgende tilsetning av N,N-dimetylglycin (0,056 g, 0,54 mmol) og N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,104 g, 0,54 mmol. Omrøring i 18 timer ved 50 °C ble fulgt av fordeling mellom vann (50 ml) og diklormetan (50 ml). Det organiske laget ble separert. Det vandige laget ble ekstrahert med én 50-ml porsjon av diklormetan. De samlede organiske lag ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash-kromatografi med n-heptan/etylacetat som elueringsmiddel ga tittelforbindelsen (0,057 g, 28%) som hvitt fast stoff.

[0295] MS m/e: 480 ($M+H^+$).

Eksempel 11

trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0296] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 54% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0297] Hydrazid: trans-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0298] Tiolaktam: 7-fluor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0299] MS m/e: 479 ($M+H^+$)

Eksempel 12

trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0300] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 379 ($M+H^+$)

Eksempel 13

trans-8-fluor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0301] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 63% utbytte fra trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 393 ($M+H^+$).

Eksempel 14

cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0302] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 69% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0303] Hydrazid: cis-4-fenoksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0304] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0305] MS m/e: 495 ($M+H^+$)

Eksempel 15

cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0306] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 395 ($M+H^+$)

Eksempel 16

cis-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0307] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 73% utbytte fra cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 409 ($M+H^+$)

Eksempel 17

trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0308] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 66% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0309] Hydrazid: trans-4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0310] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0311] MS m/e: 513 ($M+H^+$)

Eksempel 18

trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0312] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 413 ($M+H^+$)

Eksempel 19

trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0313] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 70% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 1 0b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 427 ($M+H^+$)

Eksempel 20

trans-8-klor-1-[4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0314] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0315] Hydrazid: trans-4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0316] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester.

[0317] MS m/e: 520 ($M+H^+$)

Eksempel 21

trans-4-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid

[0318] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 420 ($M+H^+$)

Eksempel 22

trans-4-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril

[0319] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-4-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 434 ($M+H^+$)

Eksempel 23

trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0320] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0321] Hydrazid: trans-4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cyklohcxanekarboksylsyrehydrazid

Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0322] MS m/e: 563 ($M+H^+$)

Eksempel 24

trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0323] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 463 ($M+H^+$)

Eksempel 25

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0324] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 477 ($M+H^+$)

Eksempel 26

trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0325] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 74% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0326] Hydrazid: trans-4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0327] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0328] MS m/e: 529 ($M+H^+$)

Eksempel 27

trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0329] Tittelforbindelsen ble oppnådd i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 429 ($M+H^+$)

Eksempel 28

trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0330] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløs olje i 83% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 1 0b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 443 ($M+H^+$)

Eksempel 29

trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0331] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 75% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0332] Hydrazid: trans-4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0333] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0334] MS m/e: 525,5 ($M+H^+$)

Eksempel 30

trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0335] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 425 ($M+H^+$)

Eksempel 31.

trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0336] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 43% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 439 ($M+H^+$)

Eksempel 32

trans-8-klor-1-[4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0337] Tittelforbindelsen ble oppnådd som brun fast stoff i 18% utbytte med en renhet av omtrent 80% by LC-MS i henhold til generelle prosedyre V.

[0338] Hydrazid trans-4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0339] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0340] MS m/e: 520 ($M+H^+$)

Eksempel 33

trans-3-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid

[0341] Tittelforbindelsen ble oppnådd som brunt fast stoff i 95% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre Vl. MS m/e: 420 ($M+H^+$)

Eksempel 34

trans-3-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksyl-benzonitril

[0342] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 43% utbytte fra trans-3-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 434 ($M+H^+$)

Eksempel 35

trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0343] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0344] Hydrazid: trans-4-m-Tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0345] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0346] MS m/e: 509 ($M+H^+$)

Eksempel 36

trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0347] Tittelforbindelsen ble oppnådd trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 409 ($M+H^+$)

Eksempel 37

trans-8-klor-5-metyl-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0348] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 423,5 ($M+H^+$)

Eksempel 38

trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-4H-1,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzolelazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0349] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0350] Hydrazid: trans-4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester. MS m/e: 551,5 ($M+H^+$)

Eksempel 39

trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0351] Tittelforbindelsen ble oppnådd trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 451 ($M+H^+$)

Eksempel 40

trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0352] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre Vll. MS m/e: 465 ($M+H^+$)

Eksempel 41

trans-8-klor-1-[4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0353] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0354] Hydrazid: trans-4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0355] MS m/e: 563 ($M+H^+$)

Eksempel 42

trans-8-klor-1-[4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0356] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(3-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 463 ($M+H^+$)

Eksempel 43

trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0357] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0358] Hydrazid: trans-4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid
Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0359] MS m/e: 513 ($M+H^+$)

Eksempel 44

trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0360] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5, I 0b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre Vl. MS m/e: 413 ($M+H^+$)

Eksempel 45

trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0361] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre Vll. MS m/e: 427,5 ($M+H^+$)

Eksempel 46

trans-8-klor-1-[4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0362] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 52% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0363] Hydrazid: trans-4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0364] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0365] MS m/e: 520 ($M+H^+$)

Eksempel 47

trans-2-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid

[0366] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 99% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 420 ($M+H^+$)

Eksempel 48

trans-2-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril

[0367] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 50% utbytte fra trans-2-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 434 ($M+H^+$)

Eksempel 49

trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0368] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 52% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0369] Hydrazid: **trans-4-o-Tolyloksy-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid**

[0370] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyreacid tert-butylester

[0371] MS m/e: 509 ($M+H^+$)

Eksempel 50

trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0372] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cyklohcxyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 409 ($M+H^+$)

Eksempel 51

trans-8-klor-5-metyl-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0373] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i 72% utbytte fra trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cyklohcxyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 423 ($M+H^+$)

Eksempel 52

trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0374] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i 58% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0375] Hydrazid: **trans-4-(3,5-difluor-fenoksy)-**

cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

Eksempel 53

trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0376] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 431 ($M+H^+$)

Eksempel 54

trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0377] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 39% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 445 ($M+H^+$)

Eksempel 55

trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0378] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 78% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0379] Hydrazid: **trans-4-(Naftalen-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid**

[0380] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0381] MS m/e: 545 ($M+H^+$)

Eksempel 56

trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0382] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 445 ($M+H^+$)

Eksempel 57

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0383] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 60% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 459 ($M+H^+$)

Eksempel 58

trans-8-klor-1-[4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0384] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 73% utbytte i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: **trans-4-(Naftaten-1-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid** Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[c][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0385] MS m/e: 545 ($M+H^+$)

Eksempel 59

trans-8-klor-1-[4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0386] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 97% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 445 ($M+H^+$)

Eksempel 60

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0387] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 73% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(naftalen-1-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 459 ($M+H^+$)

Eksempel 61

trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0388] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 51% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0389] Hydrazid: trans-4-(Pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0390] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester. MS m/e: 496 ($M+H^+$)

Eksempel 62

trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen dihydroklorid

[0391] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 396 ($M+H^+$)

Eksempel 63

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0392] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 41% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen dihydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 410 ($M+H^+$)

Eksempel 64

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0393] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 71% utbytte i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: trans-4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester. MS m/e: 530 ($M+H^+$)

Eksempel 65

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0394] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 430 ($M+H^+$)

Eksempel 66

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0395] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 65% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 444 ($M+H^+$)

Eksempel 67

trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0396] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 77% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0397] Hydrazid: trans-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0398] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester. MS m/e: 496 ($M+H^+$)

Eksempel 68

trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0399] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 396 ($M+H^+$)

Eksempel 69

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0400] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 41% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 410 ($M+H^+$)

Eksempel 70

trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0401] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0402] Hydrazid: trans-4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0403] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester. MS m/e: 530 ($M+H^+$)

Eksempel 71

trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzolelazulen hydroklorid

[0404] Tittelforbindelsen ble fra trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 430 ($M+H^+$)

Eksempel 72

trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0405] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 444 ($M+H^+$)

Eksempel 73

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0406] Tittelforbindelsen ble oppnådd i henhold til generelle prosedyre V.

[0407] Hydrazid: trans-4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester MS m/e: 530 ($M+H^+$)

Eksempel 74

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0408] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 430 ($M+H^+$)

Eksempel 75

trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0409] Tittelforbindelsen ble oppnådd fra trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 444 ($M+H^+$)

Eksempel 76

trans-8-klor-1-[4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0410] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt skum i 64% utbytte i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: trans-4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester MS m/e: 525,5 MS ($M+H^+$)

Eksempel 77

trans-8-klor-1-[4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid

[0411] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 425 ($M+H^+$)

Eksempel 78

trans-8-klor-1-[4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen

[0412] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 15% utbytte fra trans- 8-klor-1-[4-(2,6-dimetyl-pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 439 ($M+H^+$)

Eksempel 79

trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

og

Eksempel 80

cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0413] trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester og cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd etter separering ved flash-kolonnekromatografi i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: cis/trans-4-(Pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:2) Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0414] trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i 38% utbytte.

[0415] MS m/e: 497 ($M+H^+$)

[0416] cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i 8% utbytte. MS m/e: 497 ($M+H^+$)

Eksempel 81

trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzolelazulen

[0417] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 73% utbytte fra trana-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 82

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cydoheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0418] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 34% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 83

trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0419] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 70% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0420] Hydrazid: trans-4-(Pyrazin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0421] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester MS m/e: 497 ($M+H^+$)

Eksempel 84

trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cydoheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0422] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gult fast stoff i 84% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 85

trans- 8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0423] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 45% utbytte fra trans 8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 86

trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzolelazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

og

Eksempel 87

cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benxo[e]azulen-5-karboksytic syre-tert-butylester

[0424] trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester og cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd etter separering ved flash-kolonnekromatografi i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: cis/trans-4-(Pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:1) Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0425] trans-8-klor-1-[4-(pyrimid i-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som hvitt fast stoff i 24% utbytte. MS m/e: 497 ($M+H^+$)

[0426] cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som hvitt fast stoff i 23% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0427] MS m/e: 497 ($M+H^+$)

Eksempel 88

trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0428] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 89

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0429] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 29% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyrimid i-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 90

cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksil]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0430] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 91

cis-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0431] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 28% utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 92

trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

og

Eksempel 93

cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0432] trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester og cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

ble oppnådd etter separering ved flash-kolonnekromatografi i henhold til generelle prosedyre V. Hydrazid: cis/trans-4-(Pyridazin-3-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid (1:1) Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0433] trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som hvitt fast stoff i 19% utbytte. MS m/e: 497 ($M+H^+$)

[0434] cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ble oppnådd som hvitt fast stoff i 23% utbytte.

[0435] MS m/e: 497 ($M+H^+$)

Eksempel 94

trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0436] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 95

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0437] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 11% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 96

cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid

[0438] Tittelforbindelsen ble oppnådd som gråhvitt fast stoff i kvantitativt utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 397 ($M+H^+$)

Eksempel 97

cis-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0439] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 3% utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 411 ($M+H^+$)

Eksempel 98

trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0440] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 78% utbytte over to trinn i henhold til generelle prosedyre V fulgt av behandling av råproduktet under betingelsene av generelle prosedyre VI.

[0441] Hydrazid: trans-4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

[0442] Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0443] MS m/e: 414 ($M+H^+$)

Eksempel 99

trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0444] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 69% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-fluorpyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 428 ($M+H^+$)

Eksempel 100

trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0445] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 36% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(3-fluorpyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og acetaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 442 ($M+H^+$)

Eksempel 101

trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0446] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 73% utbytte over to trinn i henhold til generelle prosedyre V fulgt av behandling av råproduktet under betingelsene av generelle prosedyre VI.

[0447] Hydrazid: trans-4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid
Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0448] MS m/e: 414 ($M+H^+$)

Eksempel 102

trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0449] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 61% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(5-fluorpyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 428 ($M+H^+$)

Eksempel 103

trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0450] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløst voksaktig fast stoff i 76% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og acetaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 442 ($M+H^+$)

Eksempel 104

trans-8-klor-5-(2-fluor-etyl)-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0451] En blanding av trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen (0,10 g, 0,24 mmol) og kaliumkarbonat (67 mg, 0,48 mmol) i acetonitril (1,2 ml) ble behandlet med 1-brom-2-fluoretan (37 mg, 0,29 mmol) ved 0 °C. Kjølebadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 70 °C natten over. Blandingen ble filtrert og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash kolonnekromatografi ga tittelforbindelsen (17 mg, 15%) som hvitt fast stoff. MS m/e: 460 ($M+H^+$)

Eksempel 105

trans-8-klor-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0452] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 72% utbytte over to trinn i henhold til generelle prosedyre V fulgt av behandling av råproduktet under betingelsene av generelle prosedyre VI.

[0453] Hydrazid: trans-4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0454] MS m/e: 410 ($M+H^+$)

Eksempel 106

trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0455] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 54% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-

benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 424 ($M+H^+$)

Eksempel 107

trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0456] Tittelforbindelsen ble oppnådd som fargeløst voksaktig fast stoff i 62% utbytte fra trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og acetaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 438 ($M+H^+$)

Eksempel 108

trans-8-klor-5-(2,2-difluor-etyl)-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0457] En blanding av trans-8-klor-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen (0,10 g, 0,24 mmol) og N,N-diisopropyletylamin (0,080 ml, 0,49 mmol) i diklormetan (1 ml) ble behandlet med trifluor-metansulfonsyre 2,2-difluor-etylester (63 mg, 0,29 mmol) ved 0 °C. Kjølebadet ble fjernet etter 30 min. og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Blandingen ble fordelt mellom vandig staturated ammoniumklorid-løsning (50 ml) og etylacetat (50 ml). Det vandige laget ble ekstrahert med én 50-ml porsjon av etylacetat. De samlede organiske lag ble vasket med to 50-ml porsjoner av en 1 M vandig løsning av natriumkarbonat. Det vandige laget ble hver ekstrahert med én 50-ml porsjon av etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Rensning ved flash kolonnekromatografi ga tittelforbindelsen (98 mg, 85%) som hvitt fast stoff. MS m/e: 474 ($M+H^+$)

Eksempel 109

cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester

[0458] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i 79% utbytte i henhold til generelle prosedyre V.

[0459] Hydrazid: cis-4-(Pyridin-2-yloksy)-cykloheksanekarboksylsyrehydrazid

Tiolaktam: 7-klor-2-tiokso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-karboksylsyre-tert-butylester

[0460] MS m/e: 496 ($M+H^+$)

Eksempel 110

cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0461] Tittelforbindelsen ble oppnådd som lyse gult fast stoff i 81% utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester-hydroklorid og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VI. MS m/e: 396 ($M+H^+$)

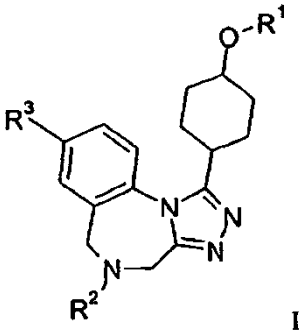
Eksempel 111

cis-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen

[0462] Tittelforbindelsen ble oppnådd som hvitt fast stoff i 51% utbytte fra cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen og paraformaldehyd i henhold til generelle prosedyre VII. MS m/e: 410 ($M+H^+$)

PATENTKRAV

1. Forbindelsen , k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har den generelle formel I



I

hvor

R^1 er aryl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A,

R^2 er H,
C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy,
$-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl, hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A,
$-(CH_2)_rNR^iR^{ii}$,
$-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, hvor C_{1-12}-alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy,
$-C(O)(CH_2)_qOC(O)-C_{1-12}$-alkyl,
$-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,
$-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl, hvor alkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere OH, halogen, cyano eller C_{1-12}-alkoksy,
$-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl,
$-S(O)_2NR^iR^{ii}$,
R^i og R^{ii} er hver uavhengig H, C_{1-12}-alkyl eller danner sammen med nitrogenet som de er bundet til en 3- til 7-leddet heterocykloalkyl inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra N, O eller S, idet heterocykloalkyl er usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra B,

q er 1, 2, 3 eller 4,

r er 2, 3 eller 4,

A er halogen, cyano, OH, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy, halogen-C_{1-7}-alkoksy eller hydroksy-C_{1-7}-alkyl,

B er okso, halogen, OH, C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-alkoksy,

R^3 er Cl eller F,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelsen med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R^1 er en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono- eller bicyklisk aromatisk ring,
en monovalent 5- eller 6-leddet aromatisk monocyklisk eller 9- eller 10-leddet aromatisk bicyklisk ring inneholdende fra én til fire ring-heteroatomer valgt fra N, O eller S, de gjenværende ringatomer er C,
hver usubstituert eller substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra A; og

A er halogen, cyano, OH, C_{1-7}-alkyl, halogen-C_{1-7}-alkyl, C_{1-7}-alkoksy, halogen-C_{1-7}-alkoksy, hydroksy-C_{1-7}-alkyl.

3. Forbindelsen med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er en monovalent cyklisk aromatisk hydrokarbongruppe bestående av en mono-aromatisk ring.

4. Forbindelsen med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er naftyl, fenyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl eller pyrimidinyl.

5. Forbindelsen med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er fenyl, 4-fluor-fenyl, 4-cyanofenyl, 4-trifluormetyl-fenyl, 3-klor-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 3-cyano-fenyl, 3-metyl-fenyl, 3-t-butyl-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl, 2-fluor-fenyl, 2-cyano-fenyl, 2-metyl-fenyl, 3,5-di-fluor-fenyl, naft-2-yl, naft-1-yl, pyridin-3-yl, 5-klor-pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-klor-pyridin-2-yl, 3-fluor-pyridin-2-yl, 5-fluor-pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, 2,6-di-metyl-pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-4-yl eller pyridazin-3-yl.

6. Forbindelsen med formel 1 ifølge hvilket som helst av kravene I eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er fenyl, 4-fluor-fenyl, 4-cyanofenyl, 4-trifluormetyl-fenyl, 3-klor-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 3-cyano-fenyl, 3-metyl-fenyl, 3-t-butyl-fenyl, 3-trifluormetyl-fenyl, 2-fluor-fenyl, 2-cyano-fenyl, 2-metyl-fenyl, 3,5-di-fluor-fenyl, naft-2-yl, naft-1-yl, pyridin-3-yl, 5-klor-pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-klor-pyridin-2-yl, 2,6-di-metyl-pyrimidin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, pyridin-4-yl eller pyridazin-3-yl.

7. Forbindelsen med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^1 er fenyl eller pyridinyl.

8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er H, C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH eller F, $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1, $-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1, $-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl, $-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl eller $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl.

9. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er H, C_{1-12}-alkyl, usubstituert eller substituert med én eller flere OH, $-(CH_2)_q-R^a$, hvor R^a er fenyl eller 5- eller 6-leddet heteroaryl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1, $-C(O)-C_{1-12}$-alkyl, $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-alkyl og q er 1, 2, 3 eller 4, fortrinnsvis 1, $-C(O)O-C_{1-12}$-alkyl, $-S(O)_2-C_{1-12}$-alkyl eller $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, hvor R^i og R^{ii} er hver uavhengig H eller C_{1-12}-alkyl, fortrinnsvis C_{1-12}-akyl.

10. Forbindelsen i henhold til hvilket som helst et av kravene 1 til 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er C_{1-12}-alkyl.

11. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er 2-hydroksy-etyl, 2-fluor-etyl, 2,2-difluor-etyl, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, -C(O)metyl, $-CH_2$-pyridin-2-yl, -COO-t-butyl, H, i-propyl, metyl, $-S(O)_2$metyl eller $-S(O)_2N(metyl)_2$.

12. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 11, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er 2-hydroksy-etyl, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, -C(O)metyl, $-CH_2$-pyridin-2-yl, -COO-t-butyl, H, i-propyl, metyl, $-S(O)_2$metyl eller $-S(O)_2N(metyl)_2$.

13. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^2 er metyl.

14. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^3 er Cl.

15. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er valgt fra
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor- 1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-etanon,
trans-8-klor-5-metansulfonyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-2-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-etanol,
trans-8-klor-5-isopropyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-sulfonsyre dimetylamid,
traus-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5-pyridin-2-ylmetyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-1-[8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-yl]-2-dimetylamino-etanon,
trans-8-fluor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-fluor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
cis-8-klor-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,

trans-8-klor-1-[4-(4-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(4-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-4-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-[4-(4-trifluormetyl-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]aznlen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-klor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(3-metoksy-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-3-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-m-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraazo-benzo[e]azulen,
trans-1-[4-(3-tert-butyl-fenoksy)-cykloheksyl]-8-klor-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(2-fluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(2-cyano-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-2-[4-(8-klor-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril hydroklorid,

trans-2-[4-(8-klor-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-yl)-cykloheksyloksy]-benzonitril,
trans-8-klor-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-(4-o-tolyloksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(3,5-difluor-fenoksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(naftalen-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen hydroklorid,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-1-[4-(6-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen hydroklorid,
trans-8-klor-1-[4-(5-klor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,

cis-8-klor-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans- 8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrazin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre tcrt-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyrimidin-4-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
cis-8-klor-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester,
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridazin-3-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-karboksylsyre-tert-butylester ,
cis-8-klor-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
cis-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen
trans-8-klor-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5-metyl-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-(2,2-difluor-etyl)-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-(2-fluor-etyl)-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,

trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(3-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(5-fluor-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen,
trans-8-klor-5-etyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen, eller
trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(6-metyl-pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen.

16. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 15, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er valgt fra trans-8-klor-5-metyl-1-(4-fenoksy-cykloheksyl)-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen eller trans-8-klor-5-metyl-1 -[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5, 10b-tetraaza-benzoazulen.

17. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 16, k a r a k t e r i s e r t v e d a t forbindelsen er trans-8-klor-5-metyl-1-[4-(pyridin-2-yloksy)-cykloheksyl]-5,6-dihydro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen.

18. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, for anvendelse som terapeutisk aktiv substans.

19. Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, for anvendelse ved forebygging eller behandling av dysmenorré, mannlig eller kvinnelig seksuell dysfunksjon, hypertensjon, kronisk hjertesvikt, upassende sekresjon av vasopressin, lever-cirrhose, nefrotisk syndrom, angst, depressive lidelser, obsessiv compulsiv lidelse, autistisk spektrum lidelser, schizofreni og aggressiv adferd.

20. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det omfatter en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17.