



KORRIGERT UTGAVE / CORRECTED VERSION

(12) Oversettelse av
europeisk patentskrift

(11) NO/EP 2455381 B1

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.28
(86)	Europeisk søknadsnr	10799914.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.23
(30)	Prioritet	2009.07.17, JP, 2009169565 2009.07.30, US, 273127 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	Japan Tobacco, Inc., 2-1, Toranomon 2-chome Minato-ku, Tokyo 105-8422, JP-Japan
(72)	Oppfinner	MITANI, Ikuo, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan OGOSHI, Yosuke, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan MATSUI, Takuya, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan YOKOTA, Masahiro, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan TERASHITA, Masakazu, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan MOTODA, Dai, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan UEYAMA, Kazuhito, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan ABE, Hiroyuki, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan HOTTA, Takahiro, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan ITO, Takashi, c/o Central Pharmaceutical Research Institute of Japan Tobacco Inc.1-1, Murasaki-cho, Takatsuki-shiOsaka 569-1125, JP-Japan
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	TRIAZOLOPYRIDINFORBINDELSE OG VIRKNING DERAU SOM PROLYLHYDROKSYLASEINHIBITOR OG ERYTROPOIETINPRODUKSJONSINDUKTOR
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2007/103905

WO-A2-2007/136990

WO-A2-2007/150011

WO-A2-2008/089052

WO-A2-2008/130600

WO-A2-2009/073497

JP-A- 11 302 257

FROHN M ET AL: "Structure-guided design of substituted aza-benzimidazoles as potent hypoxia inducible factor-1 α prolyl hydroxylase-2 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 18, 15 September 2008 (2008-09-15), pages 5023-5026, XP025407663, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.08.012 [retrieved on 2008-08-09]

**TRIAZOLOPYRIDINFORBINDELSE OG VIRKNING DERAV SOM
PROLYLHYDROKSYLASEINHIBITOR OG
ERYTROPOIETINPRODUKSJONSINDUKTOR**

- 5 Oppfinnelsen i dette dokumentet vedrører en nyskapende triasolpyridinforbindelse med en prolylhydroksylase (heretter også «PHD»)-inhiberende virkning og en erythropoietin (heretter i dette dokumentet også henvist til som en «EPO»)-produksjonsinduserende egenskap. Oppfinnelsen i dette dokumentet vedrører også en prolylhydroksylaseinhibitor (heretter i dette dokumentet også henvist til som
- 10 «PHD-inhibitor») og et erythropoietinproduksjonsinduserende middel (heretter også «EPO-produksjonsinduserende middel»), som begge inneholder triasolpyridinforbindelsen.

KJENT TEKNIKK

15

EPO er et hormon som fremmer vekst av røde blodceller, bestående av 165 aminosyrer. EPO produseres hovedsakelig i nyrene og delvis i leveren, og produksjonen øker under forhold med lite oksygen.

- 20 Anemi viser til en tilstand med lavt nivå av røde blodceller og hemoglobin i blodet. Symptomene derav følger av oksygenmangel på grunn av færre røde blodceller, eller endringer i omløpsdynamikken som følge av hurtigere åndedrett og puls for å kompensere for oksygenmangelen, og inkluderer tilstander som «generell sykdomsfølelse», «lettere utmattelse», «kortpustethet», «hjerterbank»,
- 25 «tunghet i hodet», «svimmelhet», «sykelig ansiktsfarge», «stive skuldre», «vanskeligheter med å våkne om morgenen» og lignende.

- Årsaken til anemi kan i grove trekk inndeles i lav produksjon, akselerert destruksjon og akselerert tap av røde blodceller, og anemi inkluderer anemi
- 30 som følge av hematopoeseseabnormitet i benmargen, anemi som følge av mangel på jern, vitamin B₁₂ eller folinsyre, blødning under ulykke eller operasjon, anemi forbundet med kronisk betennelse (autoimmunsykdom, ondartet svulst, kroniske smittsomme sykdommer, plasmacelledyskrasi osv.), anemi forbundet med endokrine lidelser (hypotyreoidisme, autoimmunt polyglandulært syndrom, diabetes type IA, dysfunksjonell livmorsblødning
- 35 osv.), anemi forbundet med kronisk hjertesvikt, anemi forbundet med ulcus,

anemi forbundet med leversykdom, legemiddelindusert anemi, anemi forbundet med nyresvikt, anemi forbundet med kjemisk behandling og lignende.

I 1989 ble et generekombinant humant EPO-preparat godkjent av U.S. Food og Drug Administration (FDA) for anvendelse ved anemi forbundet med nyresvikt, anemi forbundet med AZT-behandling av HIV-pasienter, anemi forbundet med kjemisk behandling av kreftpasienter eller til reduksjon av blodoverføringsvolum hos pasienter etter operasjon. Dets anvendelse har i tillegg spredt seg til anemi ved for tidlig fødsel og lignende.

10

Anemi som følge av nyresvikt behandles med et erythropoiesisstimulerende middel (ESA). Anemi ved nyresvikt forårsakes hovedsakelig av redusert EPO-produksjon i interstitialceller i periferien av nyretubuli. Dette er en anvendelse hvor generekombinant humant erythropoietin svært ofte brukes som supplement til EPO. Generekombinant humant erythropoietin har i påfallende grad redusert antall pasienter med behov for regelmessig blodoverføring, forbedret ulike symptomer forbundet med anemi og i betydelig grad bidratt til forbedret ADL (dagliglivsaktiviteter) og QOL (livskvalitet). På den andre siden er det, som et biologisk preparat, dyrt og medfører høye medisinske utgifter. I tillegg har det kort halveringstid i blod, og krever 2-3 ganger intravenøs tilførsel i uken fra dialysekreten hos hemodialysepasienter. Det er følgelig ønskelig å redusere injeksjonshyppigheten for å hindre medisinske uhell, og også med hensyn til mengden medisinsk praksis og avfall. For peritonealdialysepasienter og pasienter med nyresvikt i fordialyseperioden, for hvilke subkutan administrering med en lengre varighetsperiode har vært anvendt, vil videre administrering én gang per ukentlige administrering eller administrering annenhver uke fortsatt være nødvendig. I dette tilfellet vil pasientene ofte måtte dra til sykehuset kun for administrering av generekombinant humant erythropoietin, noe som medfører belastning for pasientene.

30

Det har videre blitt utviklet et langtidsvirkende EPO-medikament med forlenget halveringstid i blod ved intravenøs eller subkutan injeksjon, ved modifisering av EPO ved tilføyning av en ny sukker- eller PEG-kjede. Da kun injeksjonspreparater har blitt utviklet, er imidlertid en ESA for oral administrering ønskelig for å hindre medisinske uhell og redusere belastning på pasientene.

35

En ESA som kan administreres oralt forventes i tillegg å være anvendbar i et bredere spekter av behandlinger, ikke bare for anemi ved nyresvikt, men også anemi forårsaket av forskjellige årsaker.

- 5 Hypoksiinduserbar faktor (som herreter i dette dokumentet også vil bli henvist som «HIF»), kan også nevnes som et representativt molekyl som fremmer EPO-transkripsjon. HIF er et protein bestående av en heterodimer med en oksygenregulerende α -underenhet og en konstitusjonelt uttrykt β -underenhet, hvor prolin i α -underenheten hydroksyleres av prolylhydroksylase (PHD) i nærvær av
- 10 oksygen og den resulterende α -underenheten bindes til von Hippel-Lindau (VHL)-protein og fordeles. Da α -underenheten ikke gjennomgår hydroksylering av PHD under forhold med lite oksygen, er den imidlertid ikke fordelt, men bundet til et intranukleært hypoksirespons (HRE)-element for fremme av EPO-transkripsjon forekommende nedstrøms for HIF. Inhibering av PHD-aktiviteten medfører derfor
- 15 hindring av fordeling av HIF og stabilisering derav. Følgelig øker EPO-produksjonen.

- Eksempler på sykdommer som forventes å forbedres ved inhibering av PHD for stabilisering av HIF, inkluderer iskemiske hjertesykdommer (angina pectoris, hjerteinfarkt osv.), iskemisk cerebrovaskulær svikt (hjerneslag, hjerneemboli,
- 20 transient iskemisk hjerneslag osv.), kronisk nyresvikt (iskemisk nefropati, interstitial nyretubulisykdom osv.), komplikasjoner rundt diabetes (diabetiske sår osv.), kognitive svekkelser (demens, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom osv.) og lignende.

25 **KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Problemer som løses av oppfinnelsen

- Fra funnene innhentet fra hittil utførte undersøkelser, har det blitt klarlagt at et prolylhydroksylase (PHD)-inhiberende medikament fremmer erythropoietin
- 30 (EPO)-produksjon og er effektivt i forebyggingen eller behandlingen av ulike sykdommer og patologier (lidelser) forårsaket av redusert EPO-produksjon, spesielt ved behandling av anemi.

- Oppfinnelsen i dette dokumentet har følgelig som målsetting å gi et
- 35 medikament med en prolylhydroksylase (PHD)-inhibitorvirkning. I tillegg har oppfinnelsen i dette dokumentet som målsetting å gi et medikament med EPO-produksjonsinduserende egenskap.

Prolylhydroksylaseinhibitorer har blitt offentliggjort i JP11302257, WO2007/103905, WO2007/136990, WO2007/150011, WO2008/089052, WO2008/130600, WO2009/073497.

5

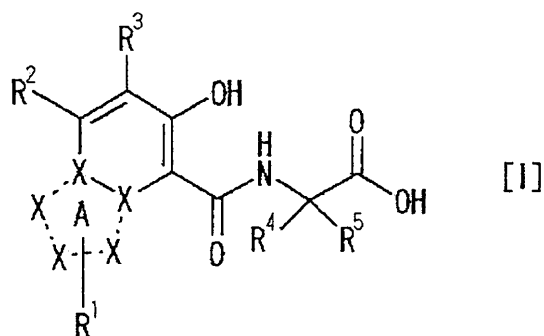
Midler til løsning av problemene

Herværende oppfinnere har funnet en forbindelse med prolylhydroksylase (PHD)-inhiberende virkning og EPO-produksjonsinduserende egenskap, og fullført oppfinnelsen i dette dokumentet.

10

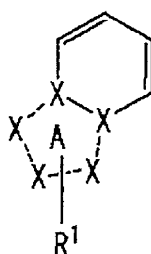
Mer bestemt gir oppfinnelsen i dette dokumentet følgende.

[1] En forbindelse representert av den følgende formelen [I] (i dette dokumentet heretter også henvist til som «forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet»), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav:



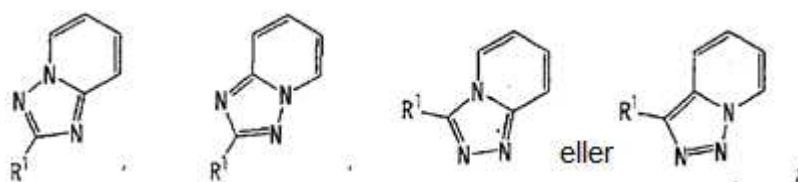
20 hvori

den delvis strukturelle formelen:



25 er en gruppe representert av en av følgende formler:

5



R^1 er

- (1) et hydrogenatom,
- 5 (2) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
- (5) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe, eller
- (6) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe;

10 R^2 er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-10} -alkylgruppe,
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- 15 (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- (5) en C_{3-8} -sykloalkenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- (6) en heteroarylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B (hvor heteroarylet, i tillegg til karbonatom, har 1 til 6 heteroatomer valgt fra nitrogenatom, oksygenatom og
- 20 svovelatom),
- (7) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B), eller
- 25 (8) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{3-8} -sykloalkyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B);

R^3 er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) et halogenatom,
- 30 (3) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (4) en C_{6-14} -arylgruppe,
- (5) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe, eller
- (6) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe; og

R^4 og R^5 hver er uavhengig

- 35 (1) et hydrogenatom, eller

6

(2) en C₁₋₆-alkylgruppe,
 gruppe B:

(a) et halogenatom,

(b) en C₁₋₆-alkylgruppe,

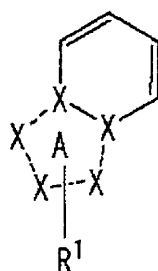
5 (c) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe,

(d) en cyangruppe, og

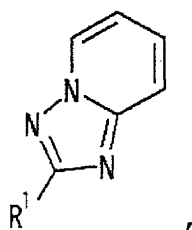
(e) en halo-C₁₋₆-alkylgruppe.

[2] Forbindelsen beskrevet i den ovennevnte [1], hvori den delvise strukturelle formelen:

10



er en gruppe representert av den følgende formelen

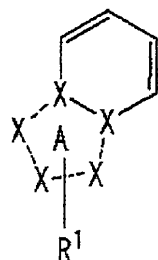


15

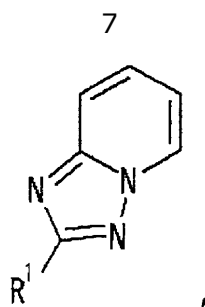
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[3] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [1], hvori den delvise strukturelle formelen:

20



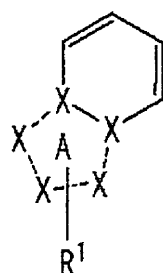
er en gruppe representert av den følgende formelen



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

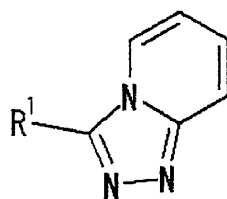
[4] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [1], hvori den delvise strukturelle

5 formelen:



er en gruppe representert av den følgende formelen

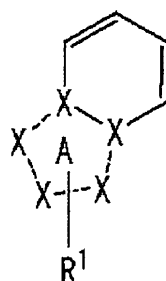
10



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

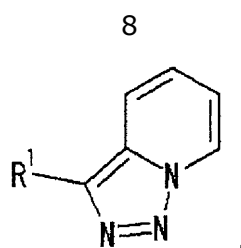
[5] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [1], hvori den delvise strukturelle

15 formelen:



er en gruppe representert av den følgende formelen

20



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[6] Forbindelsen beskrevet i hvilken som helst av ovennevnte [1] til [5], hvori
5 både R^4 og R^5 er hydrogenatomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
eller en oppløsning derav.

[7] Forbindelsen beskrevet i hvilken som helst av ovennevnte [1] til [5], hvori
 R^3 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en
oppløsning derav.

10 [8] Forbindelsen beskrevet i hvilken som helst av ovennevnte [1] til [5], hvori
 R^1 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en
oppløsning derav.

[9] Forbindelsen beskrevet i hvilken som helst av ovennevnte [1] til [5], hvori R^2 er
(1) en C_{1-10} -alkylgruppe,

15 (2) en C_{6-14} -arylgruppe valgfritt substituert med de samme eller ulike 1 til 5
substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,

(3) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvori C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av
samme eller ulike 1 til 5 substituenten valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller

(4) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvori C_{3-8} -sykloalkyl valgfritt substitueres
20 av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen
B), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[10] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [2], hvori både R^4 og R^5 er
hydrogenatomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en
oppløsning derav.

25 [11] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [10], hvori R^3 er et hydrogenatom,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

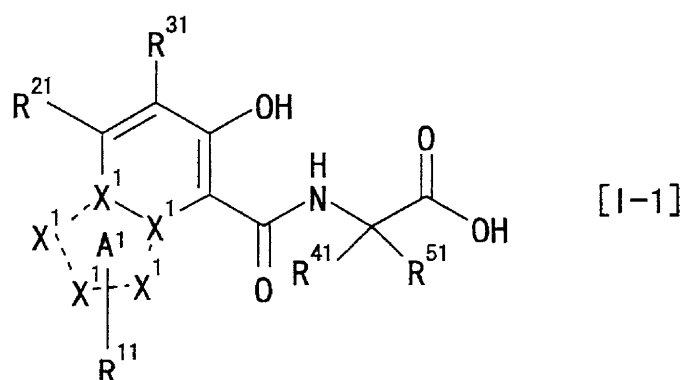
[12] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [11], hvori R^1 er et hydrogenatom,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[13] Forbindelsen beskrevet i ovennevnte [12], hvori R^2 er

30 (1) en C_{1-10} -alkylgruppe, eller

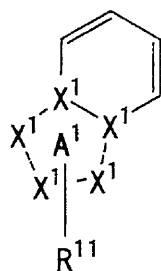
(2) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvori C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av de
samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B),
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[14] En forbindelse representert av den følgende formelen [I-1], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav:

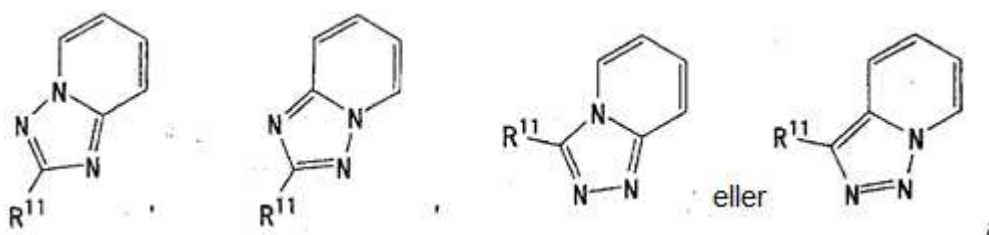


5

hvor den delvis strukturelle formelen:



10 er en gruppe representert av en av følgende formler:

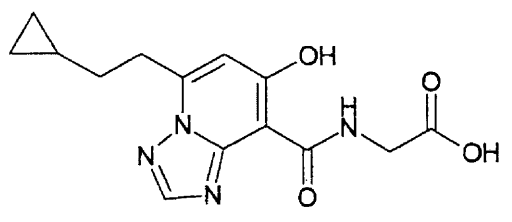


R^{11} er

- 15 (1) et hydrogenatom,
 (2) en C_{1-6} -alkylgruppe,
 (3) en fenylgruppe,
 (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
 (5) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, eller
 20 (6) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe,
 R^{21} er
 (1) et hydrogenatom,

- (2) en C_{1-10} -alkylgruppe,
 (3) en fenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
 (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
 5 (5) en C_{3-8} -sykloalkenylgruppe,
 (6) en tienylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
 (7) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor fenyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B), eller
 10 (8) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe,
 R^{31} er
 (1) et hydrogenatom,
 (2) et halogenatom,
 (3) en C_{1-6} -alkylgruppe,
 15 (4) en fenylgruppe,
 (5) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe, eller
 (6) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, og
 R^{41} og R^{51} hver er uavhengig
 (1) et hydrogenatom, eller
 20 (2) en C_{1-6} -alkylgruppe, gruppe B:
 (a) et halogenatom,
 (b) en C_{1-6} -alkylgruppe,
 (c) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
 (d) en cyangruppe, og
 25 (e) en halo- C_{1-6} -alkylgruppe.

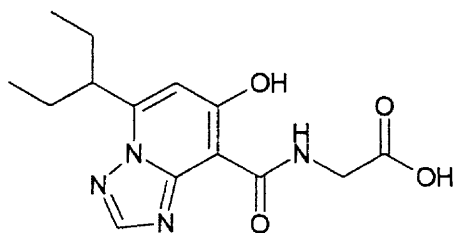
[15] En forbindelse representert av den følgende formelen:



- 30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[16] en forbindelse representert av den følgende formelen:

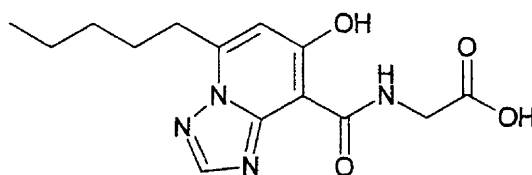
11



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[17] En forbindelse representert av den følgende formelen:

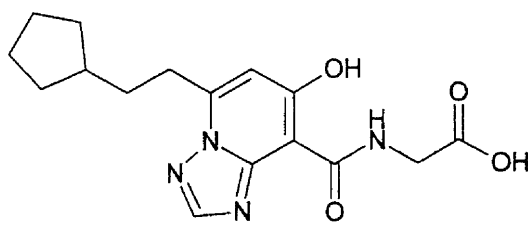
5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[18] En forbindelse representert av den følgende formelen:

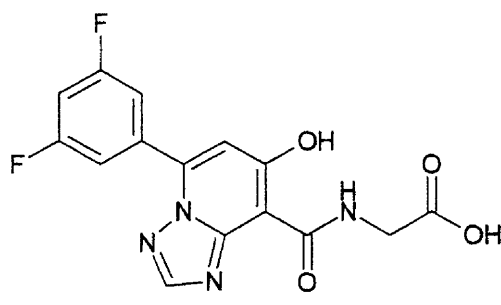
10



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[19] En forbindelse representert av den følgende formelen:

15

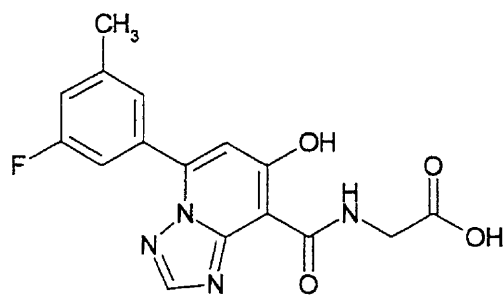


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[20] En forbindelse representert av den følgende formelen:

20

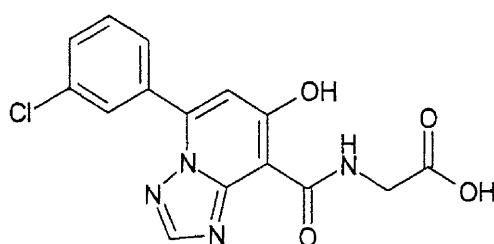
12



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[21] En forbindelse representert av den følgende formelen:

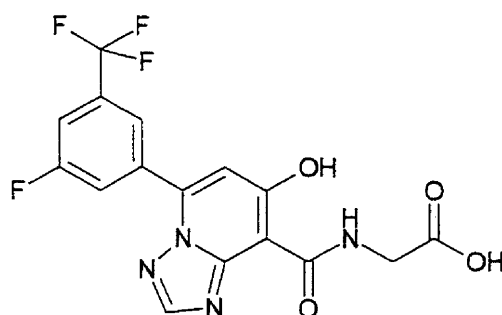
5



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[22] En forbindelse representert av den følgende formelen:

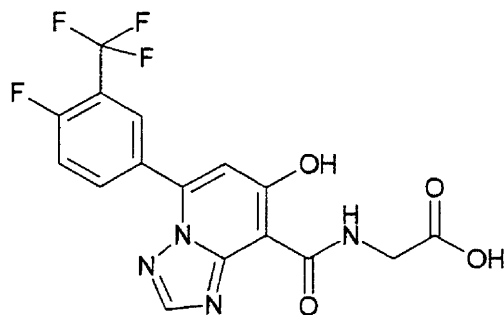
10



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

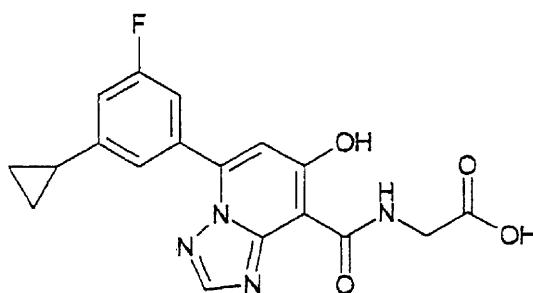
[23] En forbindelse representert av den følgende formelen:

15



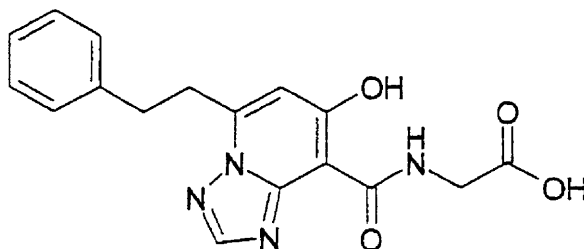
[24] En forbindelse representert av den følgende formelen:

5



[25] En forbindelse representert av følgende

10



[26] En farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen beskrevet i en av ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en oppløsning derav og et farmasøytisk akseptabelt bærestoff (som heretter i dette dokumentet også vil bli henvist til som «den farmasøytiske sammensetningen i henhold til oppfinnelsen i dette dokumentet»).

[27] Et terapeutisk middel for anvendelse i behandling av anemi, omfattende
20 forbindelsen beskrevet i en av ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

[28] Et terapeutisk middel for anvendelse i behandling av nyrebetinget anemi, omfattende forbindelsen beskrevet i en av ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

5 [29] Anvendelse av forbindelsen beskrevet i en av ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, til produksjon av et behandlingsmiddel for anemi.

[30] Anvendelse av forbindelsen beskrevet i en av de ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, til produksjon av et behandlingsmiddel for nyrebetinget anemi

10 [31] En forbindelsen beskrevet i en av de ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, for anvendelse i behandling av anemi.

[32] En forbindelsen beskrevet i en av de ovennevnte [1] til [25], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, for anvendelse i
15 behandling av nyrebetinget anemi.

[33] En kommersiell pakke omfattende den farmasøytiske sammensetningen beskrevet i ovennevnte [26] og et skriftlig materiale forbundet med denne, hvor det skriftlige materialet oppgir at den farmasøytiske sammensetningen kan eller bør anvendes for behandling eller profylakse av en sykdom valgt fra
20 anemi eller nyrebetinget anemi.

[34] Et kit omfatende av den farmasøytiske sammensetningen beskrevet i ovennevnte [26] og et skriftlig materiale forbundet med denne, hvor det skriftlige materialet oppgir at den farmasøytiske sammensetningen kan eller bør anvendes for behandling eller profylakse av en sykdom valgt fra anemi
25 eller nyrebetinget anemi.

Utførelsesform for praktisering av oppfinnelsen

Definisjonen av hver substituent eller moietet for anvendelse i denne
30 spesifikasjonen, er som følger.

«Halogenatomet» er et fluoratom, et kloratom, et bromatom eller et jodatom.

«C₁₋₁₀-alkylgruppen» er en rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgruppe med et
35 karbonnummer på 1 til 10, fortrinnsvis en rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgruppe med et karbonnummer på 1 til 7. En metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en isobutylgruppe, en

sek-butylgruppe, en tert-butylgruppe, en pentylgruppe, en isopentylgruppe, en tert-pentylgruppe, en 1-etylpropylgruppe, en neoptentylgruppe, en heksylgruppe, en 2-etylbutylgruppe, en 3,3-dimetylbutylgruppe, en 3,3-dimetylpentylgruppe, en heptylgruppe, en oktylgruppe, en nonylgruppe, en
5 dekylgruppe og lignende kan f.eks. nevnes.

«C₁₋₆-alkylgruppen» er en rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgruppe med et karbonnummer på 1 til 6, fortrinnsvis en rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgruppe med et karbonnummer på 1 til 3. Eksempelene, som ovennevnte
10 «C₁₋₁₀-alkylgruppe» og med et karbonnummer på fra 1 til 6, kan f.eks. nevnes.

«C₁₋₃-alkylgruppe» er en rettkjedet eller forgrenet kjede alkylgruppe med et karbonnummer på fra 1 til 3. Eksempelene, som ovennevnte alkylgruppe og med et karbonnummer fra 1 til 3, kan f.eks. nevnes.

15

«C₆₋₁₄-arylgruppen» er en aromatisk hydrokarbongruppe med et karbonnummer på 6 til 14. En fenylgruppe, en naftylgruppe, en antrylgruppe, en indenylgruppe, en azulenylgruppe, en fluorenylgruppe, fenantrylgruppe, pentalenylgruppe og lignende kan f.eks. nevnes, hvor det gis fortrinnsvis til en fenylgruppe.

20

«C₃₋₈-sykloalkylgruppen» er en mettet sykloalkylgruppe med et karbonnummer på 3 til 8, fortrinnsvis 3 til 5, og f.eks. en syklopropylgruppe, en syklobutylgruppe, en syklopentylgruppe, en sykloheksylgruppe, en sykloheptylgruppe, en syklooktylgruppe og lignende kan nevnes.

25

«C₃₋₅-sykloalkylgruppen» er en mettet sykloalkylgruppe med et karbonnummer på 3 til 5. Eksempelene, som ovennevnte «C₃₋₈-sykloalkylgruppe» og med et karbonnummer på 3 til 5 kan f.eks. nevnes.

30 «C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppen» er en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe, hvori C₆₋₁₄-arylmoieteten derav er «C₆₋₁₄-arylgruppen» definert ovenfor og C₁₋₆-alkylmoieteten derav er «C₁₋₆-alkylgruppen» definert ovenfor, fortrinnsvis en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe hvori C₁₋₆-alkylmoieteten er en rettkjedet C₁₋₆-alkylgruppe. Eksempler på C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppen inkluderer en fenylmetylgruppe, en
35 fenyletylgruppe, en fenylpropylgruppe, en fenylbutylgruppe, en fenylpentylgruppe, en fenylheksylgruppe, en naftylmetylgruppe, en naftyletylgruppe, en naftylpropylgruppe, en naftylbutylgruppe, en naftylpentylgruppe, en

naftylheksylgruppe, en antrylmetylgruppe, en indenylmetylgruppe, en azulenylmetylgruppe, en fluorenylmetylgruppe, en fenantrylmetylgruppe, en pentalenylmetylgruppe og lignende.

- 5 «C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylgruppen» er en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylgruppe, hvori C₃₋₈-sykloalkylmoieteten« derav er «C₃₋₈-sykloalkylgruppen» definert ovenfor og C₁₋₆-alkylmoieteten derav er «C₁₋₆-alkylgruppen» definert ovenfor. Eksempler derav inkluderer en syklopropylmetylgruppe, en syklopropyletylgruppe, en syklopropylpropylgruppe, en syklopropylbutylgruppe, en syklopropylpentylgruppe, 10 en syklopropylheksylgruppe, en syklobutylmetylgruppe, en syklobutyletylgruppe, en syklobutylpropylgruppe, en syklobutylbutylgruppe, en syklobutylpentylgruppe, en syklobutylheksylgruppe, en syklopentylmetylgruppe, en syklopentyletylgruppe, en syklopentylpropylgruppe, en syklopentylbutylgruppe, en syklopentylpentylgruppe, en syklopentylheksylgruppe, en sykloheksylmetylgruppe, en sykloheksyletylgruppe, 15 en sykloheksylpropylgruppe, en sykloheksylbutylgruppe, en sykloheksylpentylgruppe, en sykloheksylheksylgruppe, en sykloheptylmetylgruppe, en sykloheptyletylgruppe, en sykloheptylpropylgruppe, en sykloheptylbutylgruppe, en sykloheptylpentylgruppe, en sykloheptylheksylgruppe, en syklooktylmetylgruppe, en syklooktyletylgruppe, en syklooktylpropylgruppe, en syklooktylbutylgruppe, en 20 syklooktylpentylgruppe, en syklooktylheksylgruppe og lignende.

- «C₃₋₈-sykloalkenylgruppen» er en sykloalkenylgruppe med et karbonnummer på 3 til 8 som inneholder minst én, fortrinnsvis 1 eller 2 doble bindinger. En syklopropenylgruppe, syklobutenylgruppe, syklopentylgruppe, 25 syklopentadienylgruppe, sykloheksylgruppe, sykloheksadienylgruppe (en 2,4-sykloheksadien-1-yl-gruppe, en 2,5-sykloheksadien-1-yl-gruppe osv.), en sykloheptenylgruppe, en syklooktenylgruppe og lignende kan f.eks. nevnes.

- «Heteroarylgruppen» er en aromatisk heterosyklisk forbindelse med ringatom i tillegg til karbonatom, 1 til 6 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, 30 oksygenatom og svovelatom, hvori antall ring-konstituerende atom er 3 til 14, inkludert monosyklisk og sammenføydd ring.

- Den «monosykliske heteroarylgruppen» er en monosyklisk heteroarylgruppe 35 som fortrinnsvis har 1 til 4 heteroatomer og f.eks. en tienylgruppe (f.eks. tiofen-2-yl, tiofen-3-yl), en furylgruppe (f.eks. furan-2-yl, furan-3-yl osv.), en pyrrolylgruppe (f.eks. 2-pyrrolin-1-yl-gruppe, 3-pyrroline-3-yl osv.), en

- oksasolylgruppe (f.eks. oksasol-2-yl, oksasol-4-yl, oksasol-5-yl osv.), en isoksasolylgruppe (f.eks. isoksasol-3-yl, isoksasol-4-yl, isoksasol-5-yl osv.), en isotiasolylgruppe (f.eks. tiasol-2-yl, tiasol-4-yl, tiasol-5-yl osv.), en isotiasolylgruppe (f.eks. isotiasol-3-yl, isotiasol-4-yl, isotiasol-5-yl osv.), en
- 5 imidasolylgruppe (f.eks. imidasol-1-yl, 1H-imidasol-2-yl, 1H-imidasol-4-yl osv.), en pyrasolylgruppe (f.eks. pyrasol-1-yl, 1H-pyrasol-3-yl, 2H-pyrasol-3-yl, 1H-pyrasol-4-yl osv.), en oksadiazolylgruppe (f.eks. 1,3,4-oksadiazol-2-yl, 1,2,3-oksadiazol-4-yl, 1,2,3-oksadiazol-5-yl, 1,2,4-oksadiazol-3-yl, 1,2,4-oksadiazol-5-yl, 1,2,5-oksadiazol-3-yl osv.), en tiadiazolylgruppe (f.eks., 1,3,4-
- 10 tiadiazol-2-yl, 1,2,3-tiadiazol-4-yl, 1,2,3-tiadiazol-5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,2,5-tiadiazol-3-yl osv.), en triazolylgruppe (f.eks. 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,3,4-triazol-1-yl osv.), en tetrazolylgruppe (f.eks. tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, 1H-tetrazol-5-yl, 2H-tetrazol-5-yl osv.), en pyridylgruppe (f.eks. pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl osv.), en pyrimidinylgruppe (f.eks. pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl osv.), en pyridasinyllgruppe (f.eks. pyridasin-3-yl, pyridasin-4-yl osv.), en pyrasinyllgruppe (f.eks., pyrasin-2-yl osv.), en triasinyllgruppe (f.eks., 1,3,5-triasin-2-yl osv.) og lignende.
- 20 Eksempler på den «fusjonerte heteroarylgruppen» inkluderer en kinolylgruppe, en isokinolylgruppe, en kinasolinyllgruppe, en kinoksalylgruppe, en ftalasinyllgruppe, en cinnolinyllgruppe, en nafthydrinyllgruppe, en indolylgruppe, en benzimidazolylgruppe, en indolinyllgruppe, en benzofuranyllgruppe, en benzotienylgruppe en benzoksasolylgruppe, en benzotiasolylgruppe, en benzodioksinyllgruppe, en
- 25 benzotiasolylgruppe, en tetrahydrokinolylgruppe, en dihydrobenzofuranyllgruppe, en dihydrobenzotienylgruppe, en dihydrobenzodioksinyllgruppe, en indenotiasolylgruppe, en tetrahydrobenzotiasolylgruppe, en 5,7-dihydropyrrolo[3,4-d]pyrimidinylgruppe, en 6,7-dihydro-5H-syklopentapyrimidinylgruppe, en imidazo[2,1-b]tiasolylgruppe, en pteridinylgruppe, en purinylgruppe og lignende.
- 30 «Halo-C₁₋₆-alkylgruppen» er en «C₁₋₆-alkylgruppe» definert ovenfor, som substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 halogenatomene, og f.eks. kan klorometyl, fluorometyl, difluorometyl, trifluorometyl, bromometyl, kloroetyl, fluoroetyl, bromoetyl, kloropropyl, fluoropropyl, bromopropyl og lignende nevnes.
- 35 «Gruppen B» inkluderer de følgende substituentgruppene (a) til (e).
(a) «halogenatomet» definert ovenfor,

- (b) «C₁₋₆"-alkylgruppen» definert ovenfor,
- (c) «C₃₋₈-sykloalkylgruppen» definert ovenfor,
- (d) en cyangruppe, og
- (e) «halo-C₁₋₆-alkylgruppen» definert ovenfor.

5 «C₆₋₁₄-arylgruppen» valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituenten valgt fra gruppen B" er «C₆₋₁₄-arylgruppen» definert ovenfor, som valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituenten, og inkluderer ikke-erstattet C₆₋₁₄-arylgruppe. Substituentene er de samme eller ulike og valgt fra «gruppen B» definert ovenfor.

10

«C₃₋₈-sykloalkylgruppen valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene fra gruppen B», er «C₃₋₈-sykloalkylgruppen» definert ovenfor, som valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene, og inkluderer den ikke-substituerte C₃₋₈-sykloalkylgruppen. Substituentene er de samme eller ulike og valgt fra «gruppen B» definert ovenfor.

15

«C₃₋₈-sykloalkenylgruppen valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra gruppen B», er «C₃₋₈-sykloalkenylgruppen» definert ovenfor, som valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene, og inkluderer den ikke-substituerte C₃₋₈-sykloalkenylgruppen. Substituentene er de samme eller ulike og valgt fra «gruppen B» definert ovenfor.

20

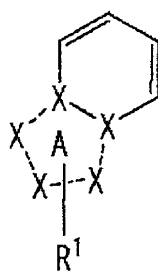
«Heteroarylgruppen valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra gruppen B», er «heteroarylgruppen» definert ovenfor, som valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene og inkluderer den ikke-substituerte heteroarylgruppen. Substituentene er de samme eller ulike og valgt fra «gruppen B» definert ovenfor.

25

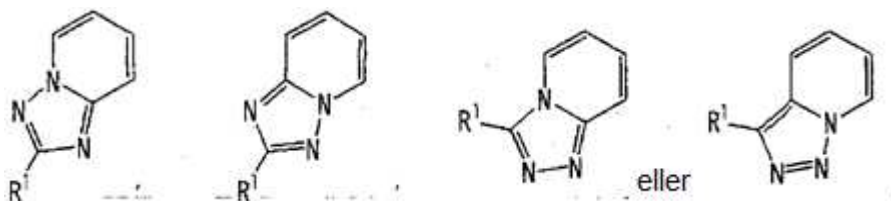
I den ovennevnte formelen [I] er foretrukne grupper som beskrevet nedenfor.

30

Den delvise strukturelle formelen:

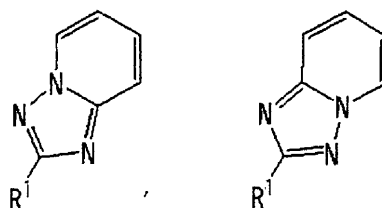


er en gruppe representert av en av følgende formler:



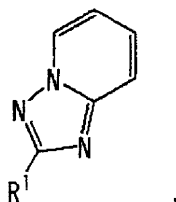
5

Som den delvise strukturelle formelen, representeres foretrukne grupper av



10 og lignende.

Som den delvise strukturelle formelen, representeres en mer foretrukket gruppe av



15 R^1 er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
- 20 (5) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe, eller
- (6) en C_{3-8} sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe.

R^1 er fortrinnsvis

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-3} -alkylgruppe (f.eks. metyl),
- 25 (3) en C_{6-14} -arylgruppe (f.eks. fenyl),
- (4) en C_{3-5} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl),

(5) en C₆₋₁₄-aryl (f.eks. fenyl)-C₁₋₃-alkyl (fortrinnsvis rettkjedet C₁₋₃-alkyl, f.eks. etyl)-gruppe,

(6) en C₃₋₈-sykloalkyl (f.eks. sykloheksyl)-C₁₋₃ alkyl (f.eks. etyl)-gruppe eller lignende.

5 R¹ er mer fortrinnsvis et hydrogenatom.

 R² er

(1) et hydrogenatom,

(2) en C₁₋₁₀-alkylgruppe,

(3) en C₆₋₁₄-arylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
10 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,

(4) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,

(5) en C₃₋₈-sykloalkenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra ovennevnte gruppe B,

15 (6) en heteroarylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B (hvor heteroaryl, i tillegg til karbonatom, har 1 til 6 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom),

(7) en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe (hvor C₆₋₁₄-aryl valgfritt substitueres av de samme
20 eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller

(8) en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylgruppe (hvor C₃₋₈-sykloalkyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B).

 R² er fortrinnsvis

(1) et hydrogenatom,

25 (2) en C₁₋₁₀-alkylgruppe,

(3) en C₆₋₁₄-arylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,

(4) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl),

(5) en C₃₋₈ sykloalkenylgruppe (f.eks. sykloheksenyl),

30 (6) en heteroarylgruppe (fortrinnsvis monosyklisk heteroarylgruppe, f.eks. tienyl) valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 (f.eks. 1) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B (f.eks.

(a) et halogenatom (f.eks. kloratom), og

35 (b) en C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. metyl))

(hvor heteroarylet, i tillegg til karbonatom, har 1 til 6 (f.eks. 1 til 4) heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom (f.eks. et svovelatom)),

- (7) en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe (hvor C₆₋₁₄-aryl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller
 (8) en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe (hvor C₃₋₈-sykloalkyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B).

5 R² er mer fortrinnsvis

(1) en C₁₋₁₀-alkylgruppe (f.eks. etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, heksyl, 1-etylpropyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),

(2) en C₆₋₁₄-arylgruppe (f.eks. fenyl) valgfritt substituert av de samme eller
 10 ulike 1 til 5 (f.eks. 1 til 3) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B (f.eks.

(a) et halogenatom (f.eks. kloratom, fluoratom),

(b) en C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. metyl),

(c) en C₃₋₅-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl),

15 (d) en cyangruppe, og

(e) en halo-C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. trifluorometyl)),

(3) en C₆₋₁₄-aryl (f.eks. fenyl) -C₁₋₆-alkyl (fortrinnsvis rettkjedet C₁₋₆-alkyl, f.eks. metyl, etyl, propyl)-gruppe (aryl C₆₋₁₄ valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 (f.eks. 1 til 3) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B

20 (f.eks.

(a) et halogenatom (f.eks. kloratom, fluoratom),

(b) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl), og

(c) en halo-C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. trifluorometyl)), eller

(4) en C₃₋₈-sykloalkyl (f.eks. syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl)-
 25 C₁₋₃-alkyl (f.eks. metyl, etyl)-gruppe (C₃₋₈-sykloalkyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B).

R² er enda mer fortrinnsvis

(1) en C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. butyl, pentyl, 1-etylpropyl),

(2) fenyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 3 substituentene valgt fra

30 (a) et halogenatom (f.eks. kloratom, fluoratom),

(b) en C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. metyl),

(c) en C₃₋₅-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl), og

(d) en halo-C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. trifluorometyl),

(3) fenyletyl, eller

35 (4) syklopentyletyl.

R² er særlig fortrinnsvis butyl, fenyletyl eller 4-fluoro-3-trifluorometylfenyl.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen i dette dokumentet, er R^2 fortrinnsvis

- (1) en C_{1-10} -alkylgruppe, eller
- (2) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B).

5 R^3 er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) et halogenatom,
- (3) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (4) en C_{6-14} -arylgruppe,
- 10 (5) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe, eller
- (6) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe.

R^3 er fortrinnsvis

- (1) et hydrogenatom,
- (2) et halogenatom (f.eks. kloratom),
- 15 (3) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. etyl, pentyl),
- (4) en C_{6-14} -arylgruppe (f.eks. fenyl), eller
- (5) en C_{6-14} -aryl (f.eks. fenyl) - C_{1-6} -alkyl (fortrinnsvis rettkjede C_{1-6} -alkyl, f.eks. etyl)-gruppe.

R^3 er mer fortrinnsvis et hydrogenatom.

20 R^4 og R^5 er hver uavhengig

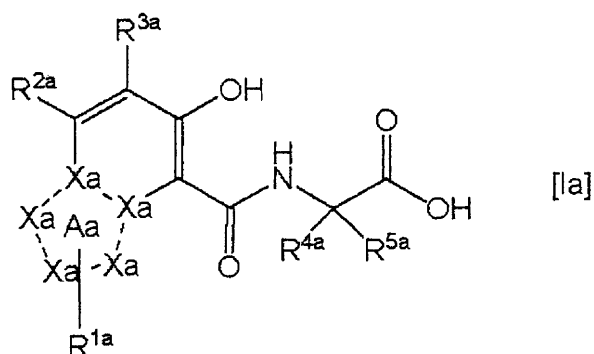
- (1) et hydrogenatom, eller
- (2) en C_{1-6} -alkylgruppe.

R^4 og R^5 er hver fortrinnsvis uavhengig

- (1) et hydrogenatom, eller
- 25 (2) en C_{1-3} -alkylgruppe (f.eks. metyl).

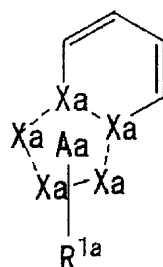
R^4 og R^5 er mer fortrinnsvis begge hydrogenatomer.

I formelen [I], en forbindelse representert av følgende formel [Ia]



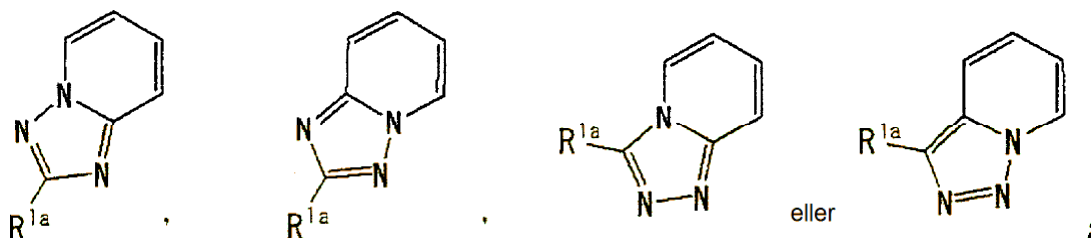
hvor

den delvise strukturelle formelen:



5

er en gruppe representert av



10 R^{1a} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-3} -alkylgruppe (f.eks. metyl),
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe (f.eks. fenyl),
- (4) en C_{3-5} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl),

15 (5) en C_{6-14} -aryl (f.eks. fenyl)- C_{1-3} -alkyl (fortrinnsvis rettkjede C_{1-3} -alkyl, f.eks. etyl)' -gruppe, eller

- (6) en C_{3-8} -sykloalkyl (f.eks., sykloheksyl)- C_{1-3} -alkyl (f.eks. etyl)-gruppe;

R^{2a} er

- (1) et hydrogenatom,
- 20 (2) en C_{1-10} -alkylgruppe,
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl),
- (5) en C_{3-8} sykloalkenylgruppe (f.eks. sykloheksenyl),
- 25 (6) en heteroarylgruppe (fortrinnsvis monosyklisk heteroarylgruppe, f.eks. tienyl) valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 (f.eks. 1) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B

(f.eks. (a) et halogenatom (f.eks. kloratom), og

- (b) en C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. metyl))
 (hvori heteroarylet, i tillegg til karbonatom, har 1 til 6 (f.eks. 1 til 4) heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom (f.eks. et svovelatom)),
 (7) en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe (hvori C₆₋₁₄-aryl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller
 (8) en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe (hvori C₃₋₈-sykloalkyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B);
- R^{3a} er
- (1) et hydrogenatom,
 (2) et halogenatom (f.eks. kloratom),
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. etyl, pentyl),
 (4) en C₆₋₁₄-arylgruppe (f.eks. fenyl), eller
 (5) en C₆₋₁₄-aryl (f.eks. fenyl)-C₁₋₆-alkyl (fortrinnsvis rettkjedet C₁₋₆-alkyl, f.eks. etyl)-gruppe; og
- R^{4a} og R^{5a} hver er uavhengig
- (1) et hydrogenatom, eller
 (2) en C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. metyl)]
 mer fortrinnsvis.
- Som forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, en forbindelse representert av den ovennevnte formelen [Ia], hvori
- R^{1a} er et hydrogenatom,
 R^{2a} er
- (1) en C₁₋₁₀-alkylgruppe (f.eks. etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, heksyl, 1-etylpropyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),
 (2) en C₆₋₁₄-arylgruppe (f.eks. fenyl) valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 (f.eks. 1 til 3) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B (f.eks.
- (a) et halogenatom (f.eks. kloratom, fluoratom),
 (b) en C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. metyl),
 (c) en C₃₋₅-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl),
 (d) en cyangruppe, og
 (e) en halo-C₁₋₃-alkylgruppe (f.eks. trifluorometyl)),
 (3) en C₆₋₁₄-aryl (f.eks. fenyl)-C₁₋₆-alkyl (fortrinnsvis rettkjedet C₁₋₆-alkyl, f.eks. metyl, etyl, propyl)-gruppe (C₆₋₁₄-aryl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 (f.eks. 1 til 3) substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B

(f.eks.

(a) et halogenatom (f.eks. kloratom, fluoratom),

(b) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl), og

(c) en halo-C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. trifluorometyl)), eller

- 5 (4) en C₃₋₈-sykloalkyl (f.eks. syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl sykloheksyl)-C₁₋₃-alkyl (f.eks., metyl, etyl)-gruppe (C₃₋₈- sykloalkyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B);

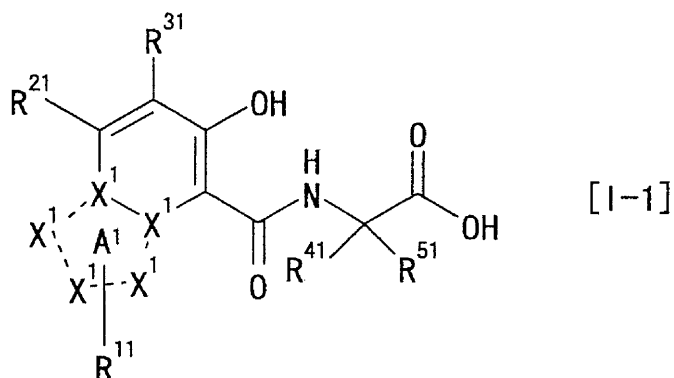
R^{3a} er et hydrogenatom; og

R^{4a} og R^{5a} er begge hydrogenatomer,

10 mer fortrinnsvis

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen i dette dokumentet, fra forbindelser representert av formelen [I], en forbindelse representert av den følgende formelen [I-1]:

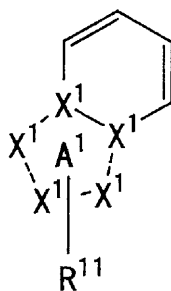
15



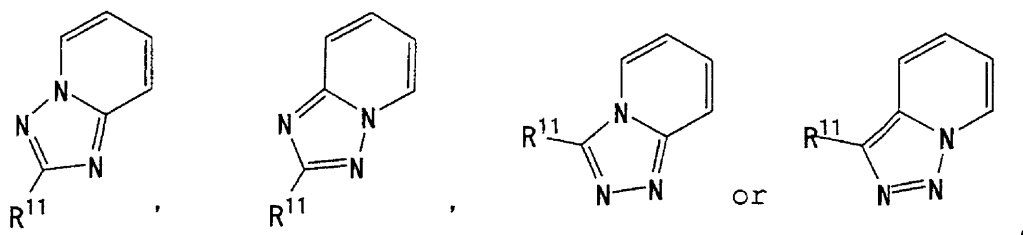
hvor

den delvise strukturelle formelen:

20



er en gruppe representert av en av følgende formler:



R^{11} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. metyl),
- 5 (3) en fenylgruppe,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl),
- (5) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, eller
- (6) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe,

R^{21} er

- 10 (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-10} -alkylgruppe (f.eks. etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, n-heksyl, 1-etylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),
- (3) en fenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- 15 substituentene (f.eks. fluoratom, kloratom, metyl, cyano, syklopropyl, trifluorometyl) valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl),
- (5) en C_{3-8} sykloalkenylgruppe (f.eks. sykloheksenyl),
- (6) en tienylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- 20 substituentene (f.eks. kloratom, metyl) valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- (7) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. fenylmetyl, fenyletyl, fenylpropyl) (hvor fenyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene (f.eks. fluoratom, kloratom, syklopropyl, trifluorometyl) valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller
- 25 (8) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. syklobutylmetyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl, syklopropyletyl, syklobutyletyl, syklopentyletyl, sykloheksyletyl);

R^{31} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) et halogenatom (f.eks. kloratom),
- 30 (3) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. etyl, n-pentyl),
- (4) en fenylgruppe,
- (5) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe, eller
- (6) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. fenyletyl); og

R^{41} og R^{51} hver er uavhengig

- (1) et hydrogenatom, eller
 - (2) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. metyl)
- er å foretrekke.

5

Av forbindelser representert av formelen [I-1], en forbindelse hvori

R^{11} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. metyl),
- 10 (3) en fenylgruppe, eller
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopropyl);

R^{21} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-10} -alkylgruppe (f.eks. etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-
- 15 pentyl, n-heksyl, 1-etylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-
- dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl),
- (3) en fenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- substituentene (f.eks. fluoratom, kloratom, metyl, cyano, syklopropyl,
- trifluorometyl) valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- 20 (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe (f.eks. syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl),
- (5) en C_{3-8} sykloalkenylgruppe (f.eks. sykloheksenyl),
- (6) en tienylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- substituentene (f.eks. kloratom, metyl) valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- (7) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. fenylmetyl, fenyletyl, fenylpropyl) (hvor
- 25 fenyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene (f.eks.
- fluoratom, kloratom, syklopropyl, trifluorometyl) valgt fra den ovennevnte
- gruppen B), eller
- (8) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. syklobutylmetyl, syklopentylmetyl,
- sykloheksylmetyl, syklopropyletyl, syklobutyletyl, syklopentyletyl, sykloheksyletyl);

30

R^{31} er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) et halogenatom (f.eks. kloratom),
- (3) en C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. etyl, n-pentyl),
- (4) en fenylgruppe, eller
- 35 (6) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe (f.eks. fenyletyl);

R^{41} og R^{51} hver er uavhengig

- (1) et hydrogenatom, eller

(2) en C₁₋₆-alkylgruppe (f.eks. metyl),
er å foretrekke,

R¹¹ er et hydrogenatom, metyl, fenyl, eller syklopropyl;

R²¹ er et hydrogenatom, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl,
5 n-heksyl, 1-etylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 3,3-dimetylpentyl; fenyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra fluoratom, kloratom, metyl, cyano, syklopropyl og trifluorometyl; syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl; sykloheksenyl; tienyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra kloratom og
10 metyl; fenylmetyl, fenyletyl, fenylpropyl (fenyl valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra fluoratom, kloratom, syklopropyl og trifluorometyl); syklobutylmetyl, syklopentylmetyl, sykloheksylmetyl, syklopropyletyl, syklobutyletyl, syklopentyletyl, eller sykloheksyletyl;

R³¹ er et kloratom, etyl, n-pentyl, fenyl, eller fenyletyl; og

15 R⁴¹ og R⁵¹ hver for seg uavhengig er et hydrogenatom eller metyl, hvor er mer å foretrekke.

Som forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, foretrekkes forbindelsene
20 beskrevet i eksemplene 1 – 122, forbindelsene beskrevet i eksemplene 1, 2, 21, 31, 40, 44, 47, 52, 60, 74, 79, 116, 118, 119, 120, 121 og 122 er spesielt å foretrekke.

Et farmasøytisk akseptabelt salt av forbindelsen representert av formelen [I] kan være et hvilket som helst salt så lenge det danner et ikke-toksisk salt med
25 forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet. Eksempler derav inkluderer salter med uorganiske syrer, salter med organiske syrer, salter med uorganiske baser, salter med organiske baser, salter med aminosyrer og lignende.

Eksempler på saltet med uorganisk syre inkluderer et salt med hydroklorosyre,
30 salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, hydrobromsyre og lignende.

Eksempler på saltet med organisk syre inkluderer salter med oksalsyre, maleinsyre, sitronsyre, fumarsyre, melkesyre, eplesyre, ravsyre, vinsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, glukonsyre, askorbinsyre, metansulfonsyre,
35 benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

Eksempler på saltet med uorganiske baser inkluderer natriumsalt, kaliumsalt, kalsiumsalt, magnesiumsalt, ammoniumsalt og lignende.

5 Eksempler på saltet med organiske base inkluderer metylamin, dietylamin, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, tris(hydroksymetyl)metylamin, disykloheksylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, guanidin, pyridin, pikolin, klor, cinkonin, meglumin og lignende.

10 Eksempler på saltet med aminosyre inkluderer salter med lysin, arginin, aspartinsyre, glutaminsyre og lignende.

Hvert salt kan fremstilles ved reaksjon av en forbindelse representert av formelen [I] med en uorganisk base, organisk base, uorganisk syre, organisk syre eller aminosyre, ifølge en kjent fremgangsmåte.

15 «Oppløsningen» er en forbindelse representert av formelen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori et av oppløsningens molekyler koordineres, og inkluderer også hydrater. Som oppløsning, er en farmasøytisk akseptabel oppløsning å foretrekke og inkluderer f.eks. hydrat, etanolat, 20 dimetylsulfoksidat og lignende av forbindelsen representert av formelen [I], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Spesifikke eksempler derav inkluderer halvhydrat, monohydrat, dihydrat og monoetanolat av forbindelsen representert av formelen [I], monohydrat av natriumsalt, 2/3 etanolat av dihydroklorid og lignende av forbindelsen representert av formelen [I].

25 Oppløsningen av forbindelsen av oppfinnelsen i dette dokumentet eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan fremstilles ifølge en kjent fremgangsmåte.

I tillegg har forbindelsen representert av formelen [1], eller et farmasøytisk 30 akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav ulike isomer. E og Z-formen forekommer f.eks. som geometriske isomerer, når et asymmetrisk karbonatom er tilstede, enantiomerer og diastereomerer forekommer som stereoisomerer, og når aksial chiralitet forekommer, vil stereoisomer basert derpå være til stede. I tillegg kan det også forekomme tautomerer. Oppfinnelsen i dette 35 dokumentet innebefatter følgelig alle disse isomerene og blandinger derav.

I tillegg kan forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, merkes med en isotop (f.eks. ^3H , ^{14}C , ^{35}S osv.).

- 5 Som forbindelsen representert av formelen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, er en forbindelse representert av formelen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, hvorav alle er hovedsakelig renset, å foretrekke. En forbindelse representert av formelen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning
10 derav, som er renset slik at det har en renhet som gjør det egnet som et farmasøytisk produkt, foretrekkes mer.

- I oppfinnelsen i dette dokumentet, kan et promedikament av forbindelsen representert av formelen [I] også være et nyttig medikament.
15 «Promedikamentet» er et derivat av forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, med en kjemisk eller metabolisk nedbrytbar gruppe som, etter administrering til kroppen, gjenoppretter den opprinnelige forbindelsen gjennom f.eks. hydrolyse, solvolyse eller nedbryting under fysiologiske betingelser, og viser iboende virkeevne. Det inkluderer et ikke-konvalent
20 kompleks og et salt. Promedikamentet anvendes f.eks. til forbedring av opptaket ved oral administrering, eller målretting mot en utpekt moietet.

- Eksempler på den modifiserte moieteten inkluderer, i forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, en høyreaktiv funksjonell gruppe, slik som
25 hydroksylgruppen, karboksylgruppen, en aminogruppe eller lignende.

- Spesifikke eksempler på en hydroksylmodifiserende gruppe inkluderer en acetylgruppe, en propionylgruppe, en isobutyrylgruppe, en pivaloylgruppe, en palmitoylgruppe, en benzoylgruppe, en 4-metylbenzoylgruppe, en
30 dimetylkarbamoylgruppe, en dimetylaminometylkarbonyl gruppe, en svovelgruppe, en alanylgruppe, en fumarylgruppe og lignende. I tillegg kan natriumsalt av 3-karboksybenzoylgruppe, 2-karboksyetylkarbonylgruppe og lignende nevnes.

- Spesifikke eksempler på den karboksylmodifiserende gruppen inkluderer en
35 metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, en isopropylgruppe, en butylgruppe, en isobutylgruppe, en tert-butylgruppe, en pivaloyloksymetylgruppe, en karboksymetylgruppe, en dimetylaminometylgruppe, en 1-(acetyloksy)etylgruppe,

en 1-(etoksykarbonyloksy)etylgruppe, en 1-(isopropylloksykarbonyloksy)etylgruppe, en 1-(sykloheksyloksykarbonyloksy)etylgruppe, en (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metylgruppe, en benzylgruppe, en fenylgruppe, en o-tolylgruppe, a morfolinoetylgruppe, en N,N-dietylkarbamoylmetylgruppe, en
5 ftalidylgruppe og lignende.

Spesifikke eksempler på den aminomodifiserende gruppen inkluderer en tert-butylgruppe, en docosanoylgruppe, en pivaloyloksymetylgruppe, en alanylgruppe, en heksylkarbamoylgruppe, en pentylkarbamoylgruppe, en 3-
10 metylthio-l-(acetylamino)propylkarbonyl gruppe, en 1-svovel-1-(3-etoksy-4-hydroksyfenyl)metylgruppe, en (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metylgruppe, en (5-metyl-2-okso-1,3-dioksol-4-yl)metoksykarbonyl gruppe, en tetrahydrofuranylgruppe, en pyrrolidylmetylgruppe og lignende.

15 Eksempler på den «farmasøytiske sammensetningen» inkluderer orale preparater, slik som tabletter, kapsler, granulater, pulver, pastiller, sirup, emulsjoner, susensjoner og lignende, samt parenterale preparater, slik som stikkpille, injeksjon, øyedråpe, nesedråpe, lungepreparat og lignende.

20 Den farmasøytiske sammensetningen i oppfinnelsen i dette dokumentet fremstilles ifølge en kjent metode i farmasøytiske preparatfremstillingsteknikker, ved blanding av en forbindelse representert av formelen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, med en egnet mengde av minst én type farmasøytisk akseptabelt bærestoff og lignende som egnet. Mens
25 innholdet i forbindelsen representert av formelen [I], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav i den farmasøytiske sammensetningen varierer avhengig av doseringsform, dose og lignende, utgjør det f.eks. 0,1 til 100 vektprosent av hele sammensetningen.

30 Eksempler på det «farmasøytisk akseptable bærestoffet» inkluderer ulike organiske og uorganiske bærestoffer som er vanlige i bruk som preparatmaterialer, f.eks. bæremiddel, desintegreringsmiddel, bindemiddel, glidemiddel, smøremiddel og lignende for faste preparater, og løsemiddel, alkaliseringsmiddel, forsinkelsesmiddel, isotonmiddel, buffermiddel, lindremiddel og lignende for flytende
35 preparater. Der det er påkrevd, anvendes videre tilsetninger, slik som konserveringsmiddel, antioksidant, fargestoff, søtningsmiddel og lignende.

Eksempler på «hjelpemiddel» inkluderer laktose, sakkarose, D-mannitol, D-sorbitol, maismel, dekstrin, mikrokrySTALLincellulose, krySTALLincellulose, karmellose, karmellosekalsium, natriumkarboksymetylstivelse, laverstattet hydroksypropylcellulose, gum arabic og lignende.

5

Eksempler på «desintegreringsmiddel» inkluderer karmellose, karmellosekalsium, karmellosenatrium, natriumkarboksymetyl stivelse, kroskarmellosenatrium, krosopovidone, laverstattet hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, – krySTALLincellulose og lignende.

10

Eksempler på «bindemiddel» inkluderer hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, povidon, krySTALLincellulose, sukkrose, dekstrin, stivelse, gelatin, karmellosenatrium, gum arabic og lignende.

15

Eksempler på «glidemiddel» inkluderer lett vannfri kiselsyre, magnesiumstearat og lignende.

Eksempler på «smøremiddel» inkluderer magnesiumstearat, kalsiumstearat, talkum og lignende.

20

Eksempler på «løsemiddel» inkluderer rensset vann, etanol, propylenglykol, makrogol, sesamolje, maisolje, olivenolje og lignende.

25

Eksempler på «alkaliseringsmiddel» inkluderer propylenglykol, D-mannitol, benzybenzoat, etanol, trietanolamin, natriumkarbonat, natriumcitrat og lignende.

Eksempler på «forsinkelsesmiddel» inkluderer benzalkoniumklorid, karmellose, hydroksypropylcellulose, propylenglykol, povidon, metylcellulose, glyserolmonostearat og lignende.

30

Eksempler på «isotonagent» inkluderer glukose, D-sorbitol, natriumklorid, D-mannitol og lignende.

35

Eksempler på «buffermiddel» inkluderer natrium hydrogenfosfat, natriumacetat, natriumkarbonat, natriumcitrat og lignende.

Eksempler på «lindremiddel» inkluderer benzyalkohol og lignende.

Eksempler på «konserveringsmiddel» inkluderer etylparahydroksybenzoat, klorbutanol, benzylalkohol, natriumdehydroacetat, sorbinsyre og lignende.

- 5 Eksempler på «antioksidant» inkluderer natriumsulfitt, askorbinsyre og lignende.

Eksempler på «fargestoff» inkluderer fargestoffer for mat (f.eks. matfarge rød nr. 2 eller 3, matfarge gul nr. 4 eller 5 osv.), β -karoten og lignende.

- 10 Eksempler på «søtningsmiddel» inkluderer sakkarin natrium, dikalium glycyrrhisinat, aspartam og lignende.

- 15 Forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, har en EPO-produksjonsinduserende aktivitet på grunn av en prolylhydroksylase (PHD)-inhiberende virkning, og kan anvendes til forebygging eller behandling av ulike sykdommer og lidelser forårsaket av redusert EPO-produksjon.

- 20 Som de ulike sykdommene og patologiene (lidelsene) forårsaket av redusert EPO-produksjon, kan anemi og lignende nevnes.

- 25 Anemi inkluderer generelt anemi som følge av hematopoese, abnormitet i beinmargen, anemi grunnet jernmangel, vitamin B₁₂ eller folinsyre, blødning etter ulykke eller operasjon, anemi forbundet med kronisk betennelse (autoimmune sykdommer, ondartet svulst, kroniske smittsomme sykdommer, plasmacelledyskrasi osv.), anemi forbundet med endokrine lidelser (hypotyreoidisme, autoimmunt polyglandulært syndrom, diabetes type IA, dysfunksjonell livmorsblødning osv.), anemi forbundet med kronisk hjertesvikt, anemi forbundet med ulcus, anemi forbundet med leversykdom, legemiddelindusert anemi, anemi 30 forbundet med nyresvikt, anemi forbundet med kjemisk behandling og lignende.

- 35 Eksempler på sykdommer som ventes å forbedres ved PHD-inhibering for stabilisering av HIF, inkluderer iskemiske hjertesykdommer (angina pectoris, hjerteinfarkt osv.), iskemisk cerebrovaskulær lidelser (hjerneslag, hjerneemboli, transient iskemisk hjerneslag osv.), kronisk nyresvikt (iskemisk nefropati, interstitialsykdom i renaltubulus osv.), komplikasjoner rundt

diabetes (diabetiske sår osv.), kognitiv svekkelse (demens, Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons sykdom osv.) og lignende.

5 Prolylhydroksylase (PHD)-inhibitoren og det EPO-produksjonsinduserende midlet i oppfinnelsen i dette dokumentet anvendes fortrinnsvis som et behandlingsmiddel for anemi, mer fortrinnsvis som behandlingsmiddel for nyrebetinget anemi.

10 Den farmasøytiske sammensetningen i oppfinnelsen i dette dokumentet, administreres oralt eller pareneteralt (f.eks. topisk, rektalt, intravenøst osv.) til menneske, samt andre pattedyr enn menneske (f.eks. mus, rotte, hamster, marsvin, kanin, katt, hund, svin, kveg, hest, sau, ape osv.). Dosen avhenger av individet det administreres til, sykdom, symptom, doseringsform, administreringsmåte og lignende. Den daglige dosen ved oral administrering for en voksen pasient (kroppsvekt: ca. 60 kg), er f.eks. generelt innenfor 1 mg. til 15 1 g., basert på forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet som den aktive ingrediensen. Denne mengden kan administreres én til flere porsjoner.

Da forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav inhiberer PHD og induserer 20 EPO-produksjon, kan den anvendes som en aktiv ingrediens i et behandlingsmiddel eller som forebyggende middel ved anemi.

«PDH-inhibering» betyr spesifikt å hemme prolylhydroksylasefunksjonen og eliminere eller svekke aktiviteten. Det betyr f.eks. spesifikt å hemme 25 prolylhydroksylasefunksjonen, basert på betingelsene i eksperimenteksempel 1 nevnt nedenfor. «PHD-inhibering» betyr først og fremst å hemme human PHD. Som en «PHD-inhibitor», foretrekkes en «human PHD-inhibitor».

«EPO-produksjonsinduksjon» betyr at produksjonen av erythropoietin i nyren osv. 30 fremmes. Det betyr f.eks. at produksjonen av erythropoietin fremmes basert på betingelsene i eksperimenteksempel 2 nedenfor. «EPO-produksjonsinduksjon» betyr fortrinnsvis «human EPO-produksjonsinduksjon». Et «EPO-produksjonsinduserende middel» er fortrinnsvis et «humant EPO-produksjonsinduserende middel».

35 Den ovennevnte forbindelsen representert av formelen [I], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, kan anvendes i kombinasjon med ett eller flere andre medikamenter (heretter også

henvist til som «kombinasjonsmedikament»), ifølge en vanlig brukt medisinsk metode (som heretter vil bli henvist til som kombinert anvendelse).

Administreringsperioden for ovennevnte forbindelse representert av formelen
5 [I], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en oppløsning derav og et kombinasjonsmedikament, har ingen begrensning, og de kan administreres til et individ som de administreres til i form av et kombinasjonspreparat, eller begge preparater kan administreres samtidig eller ved gitte intervaller. Den farmasøytiske sammensetningen i oppfinnelsen i dette dokumentet og et
10 kombinasjonsmedikament, kan anvendes som et medikament i form av et kit. Doseringen for kombinasjonsmedikamentet er lignende den klinisk anvendte dosen og kan velges riktig i henhold til individet det administreres til, sykdom, symptom, doseringsform, administrasjonsmåte, administrasjonstid, kombinasjon og lignende. Administrasjonsformen for
15 kombinasjonsmedikamentet har ingen spesiell begrensning, og det trenger bare kombineres med forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

Eksempler på kombinasjonsmedikamentet inkluderer et middel for behandling
20 og/eller forebygging av anemi og lignende, og forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet kan anvendes i kombinasjon.

Eksempler på «behandlingsmiddel og/eller profylaksemiddel ved anemi», inkluderer jerncitrat, jernsulfat og lignende.

25

Som PHD, kan PHD2 og PHD3 nevnes.

Heretter forklares spesifikt produksjonsmetodene for forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
30 eller en oppløsning derav. Det skulle ellers ikke være nødvendig å påpeke at oppfinnelsen i dette dokumentet ikke er begrenset til slike produksjonsmetoder. For produksjon av forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, kan reaksjonsrekkefølgene endres som egnet. Reaksjonen kan startes
35 fra det trinnet eller den substitusjonsmoieteten som synes fornuftig.

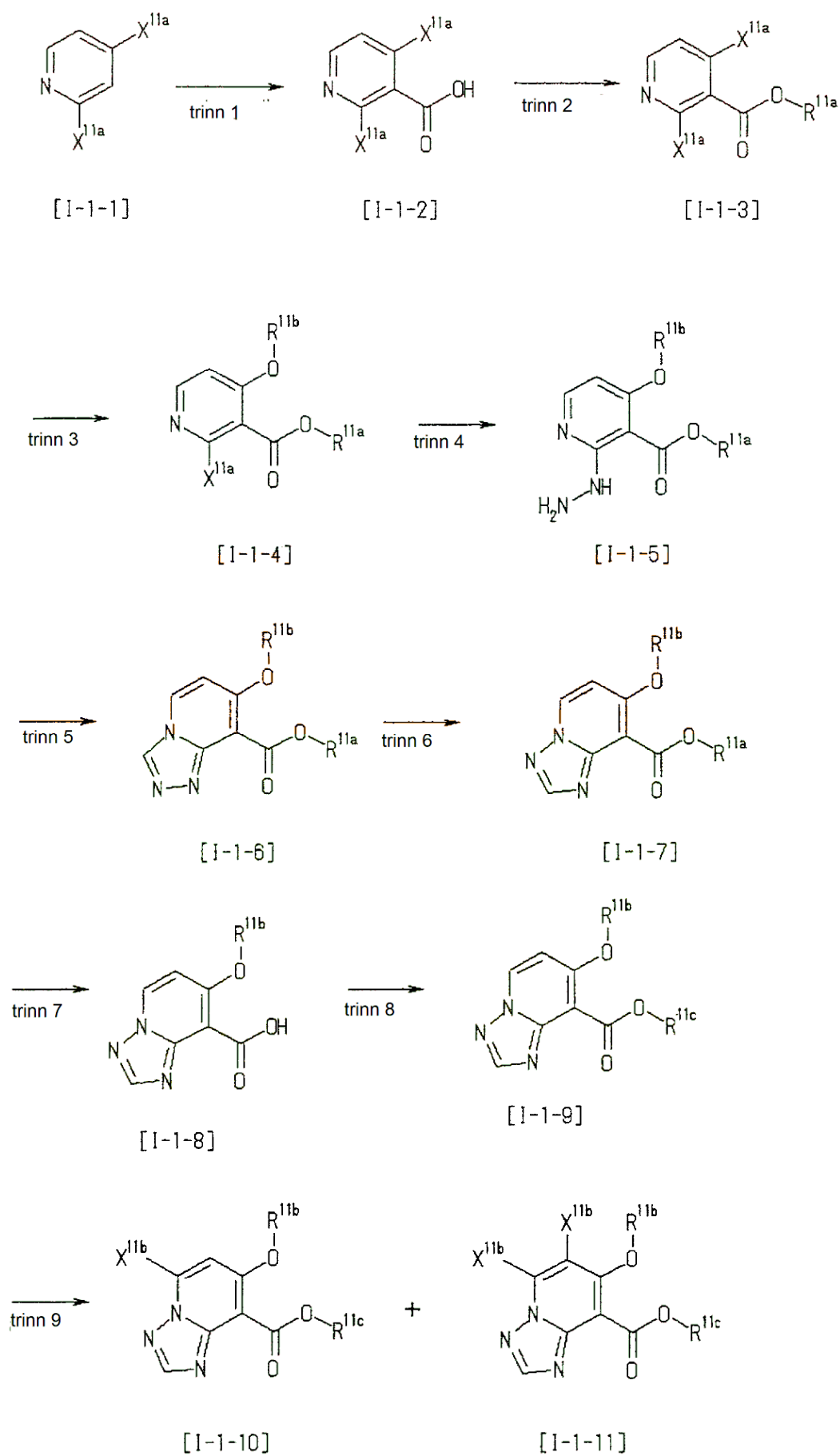
- I tillegg kan egnet substituentkonvertering (konvertering eller ytterligere modifisering av substituent)-trinn settes inn mellom de respektive trinnene. Når en reaktiv funksjonell gruppe er til stede, kan beskyttelse og avbeskyttelse utføres som egnet. For å fremme progresjonen i reaksjonen, kan et
- 5 reagensmiddel forskjellig fra det anvendte reagensmiddeleksemplet anvendes som egnet. Videre er en startforbindelse, hvis produksjonsmetode ikke er beskrevet, enten kommersielt tilgjengelig, eller den kan enkelt fremstilles ved en kombinasjon av kjente syntetiske reaksjoner.
- 10 Forbindelsen oppnådd i hvert trinn kan renses ved en vanlig metode, slik som destillering, rekrystallisering, søylekromatografi og lignende. I visse tilfeller kan forbindelsen anvendes i neste trinn uten isolering eller rensing.

I den følgende produksjonsmetoden betyr «romtemperatur» 1 – 40 °C.

15

Produksjonsmetode I-1

37



hvor R^{11a} og R^{11c} hver er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, R^{11b} er en hydroksylbeskyttende gruppe, slik som en acetylgruppe, en benzylgruppe, en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe, en trimetylsilylgruppe, en trietylsilylgruppe, en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende, X^{11a} og X^{11b} er hver et halogenatom, slik som et kloratom, et bromatom, et jodatom, et fluoratom og lignende, en fraspaltelig gruppe, slik som en p-toluensulfonyloksygruppe, en metansulfonyloksygruppe, en trifluorometansulfonyloksygruppe og lignende.

10

trinn 1

Forbindelse [I-1-2] kan oppnås ved å utsette forbindelse [I-1-1] for metallisering ifølge en konvensjonell metode, og introdusere en karboksylgruppe ved bruk av karbondioksid. Metallisering utføres gjennom reaksjon med en organisk metallreagens, slik som n-butyllitium, sec-butyllitium, litium diisopropylamid, litium bis(trimetylsilyl)amid, natrium bis(trimetylsilyl)amid, kalium bis(trimetylsilyl)amid, litiumamid, natriumamid og lignende, under lave temperaturbetingelser i heksan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, som følges av en reaksjon med karbondioksid for å gi forbindelse [I-1-2].

20

trinn 2

Forbindelse [I-1-3] kan oppnås ved introduksjon av en beskyttende gruppe i karboksylgruppen i forbindelse [I-1-2], ifølge en konvensjonell metode. Når den beskyttende gruppen f.eks. er en tert-butylgruppe, kan forbindelse [I-1-3] oppnås ved reaksjon med tert-butyl 2,2,2-trikloracetimidat under lav temperatur til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en syre, slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, bortrifluor, bortriklorid, bortribromid, aluminiumtriklorid, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoroeddiksyre og lignende i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

30

trinn 3

Forbindelse [I-1-4] kan oppnås ved introduksjon av en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe representert av R^{11b} inn i forbindelse [I-1-3], ifølge en konvensjonell metode. Når f.eks. en hydroksylgruppe beskyttet av en benzylgruppe

35

introduseres, reageres forbindelse [I-1-3] med benzylalkohol under lav temperatur til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en base, slik som trietylamin, kalium tert-butoksid, kaliumkarbonat, natriumhydrid, n-butyllitium, litium diisopropylamid og lignende i heksan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, hvorved forbindelse [I-1-4] kan oppnås.

trinn 4

Forbindelse [I-1-5] kan oppnås ved at forbindelse [I-1-4] reageres med hydrazinmonohydrat under lav temperatur til oppvarmingstilstand i kloroform, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 5

Forbindelse [I-1-6] kan oppnås ved reaksjon av forbindelsen [I-1-5] med en ortoesterforbindelse, slik som trimetylortoformat, trietylortoformat og lignende, eller maursyre, under lav temperatur til oppvarmingstilstand i nærvær av en syre som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, bortrifluor, bortriklorid, bortribromid, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre og lignende, i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel eller uten løsemiddel.

trinn 6

Forbindelse [I-1-7] kan oppnås ved å utføre en endosyklisk omorganiseringsreaksjon av forbindelse [I-1-6] ved romtemperatur til under oppvarmingstilstand i nærvær av en base, slik som natriumhydroksyd, morfolin, piperidin, pyrrolidin og lignende i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 7

Forbindelse [I-1-8] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelsen [I-1-7], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{11a} er en tert-

butylgruppe, kan forbindelse [I-1-8] oppnås ved reaksjon med en syre, slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, bortrifluor, bortriklorid, borttribromid, aluminumtriklorid, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoroeddiksyre og lignende ved lav temperatur til oppvarmingstilstand i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril, vann og lignende, alene eller en et blandet løsemiddel derav. Når R^{11a} er en metylgruppe, etylgruppe eller tert-butylgruppe, kan forbindelse [I-1-8] oppnås ved hydrolyse av forbindelse [I-1-7] under lav temperatur til oppvarmingstilstand i nærvær av en base, slik som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, kaliumkarbonat, natriumkarbonat, litiumhydroksyd og lignende i et blandet løsemiddel av vann og et løsemiddel, slik som metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende.

15

trinn 8

Forbindelse [I-1-9] kan oppnås ved introduksjon av en beskyttende gruppe i karboksylgruppen i forbindelse [I-1-8], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. den beskyttende gruppen er en etylgruppe, kan forbindelsen [I-1-9] oppnås ved at forbindelse [I-1-8] reageres med N,N-dimetylformamiddietylacetal ved lav temperatur til oppvarmingstilstand i kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

25

Trinn 7 og 8 kan utelates. I dette tilfellet, $R^{11a}=R^{11c}$.

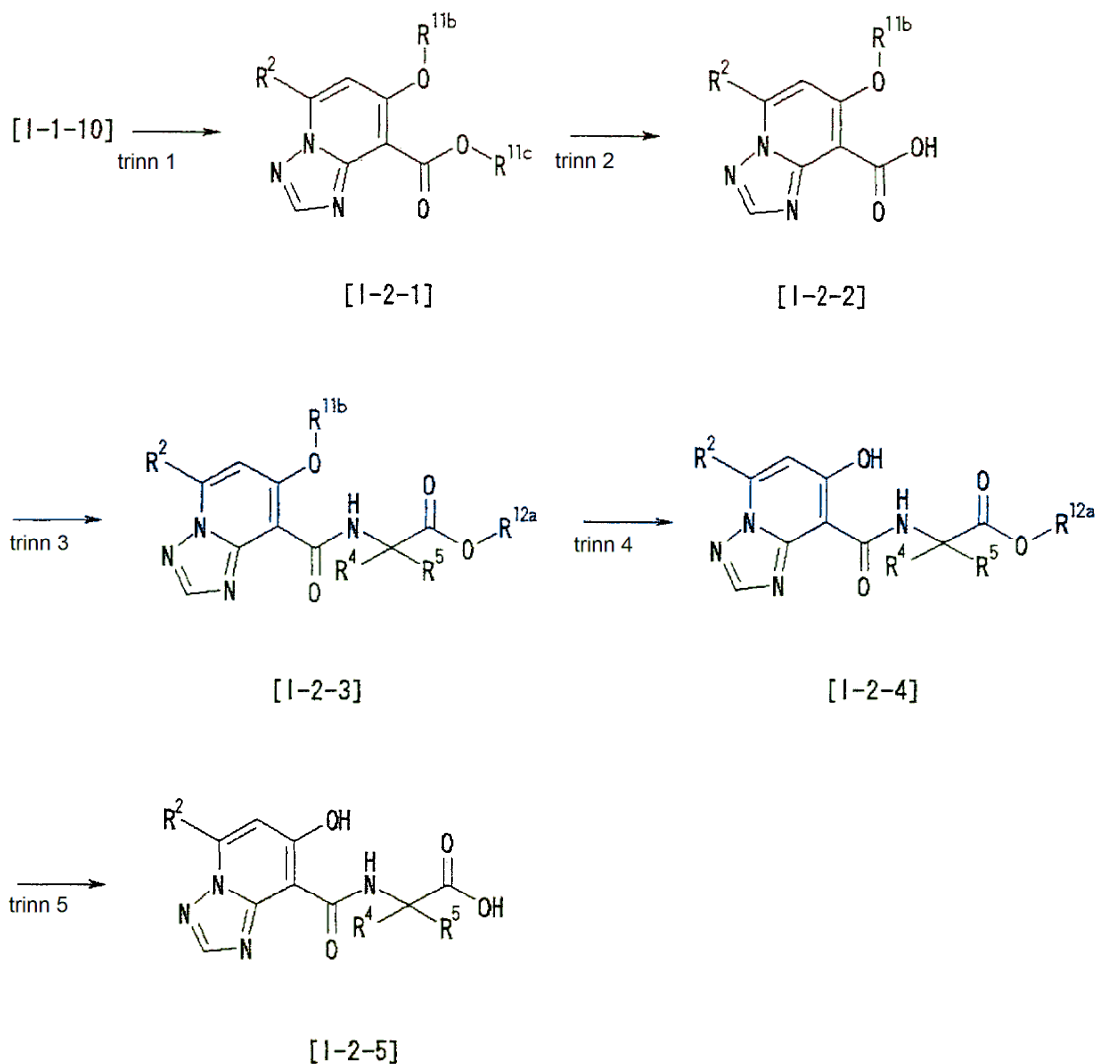
trinn 9

Forbindelse [I-1-10] kan oppnås ved introduksjon av en fraspaltetlig gruppe på pyridinringen i forbindelse [I-1-9], ifølge en vanlig metode. Distribuert forbindelse [I-1-11] kan oppnås. Når den fraspaltelige gruppen er et jodatome, kan forbindelse [I-1-10] og forbindelse [I-1-11] oppnås ved reaksjon med en organisk metallreagens, slik som n-butyllitium, sek-butyllitium, litiumdiisopropylamid, litium bis(trimetylsilyl)amid, natrium bis(trimetylsilyl)amid, kalium bis(trimetylsilyl)amid, litiumamid, natriumamid og lignende ved lavtemperaturbetingelser i heksan, toluen, 1,2-dimetoksyetan,

dietyleter, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav for utføring av metallisering, etterfulgt av reaksjon med jod.

Produksjonsmetode I-2

5



hvor R^{12a} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, og andre symboler er som definert ovenfor. Selv når R^2 av [I-2-1] til [I-2-4] er annet enn de definerte substituentene, kan det anvendes så lenge de definerte substituentene kan endelig oppnås ved egnet substituentkonvertering.

trinn 1

- 15 Forbindelse [I-2-1] kan oppnås ved introduksjon av substituenten R^2 eller et forstadium derav inn i forbindelse [I-1-10], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^2 er

en butylgruppe, kan forbindelse [I-2-1] oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-1-10] med butylboronsyre ved romtemperatur til under oppvarmingstilstand i nærvær av en palladiumkatalysator, slik som [1,1-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, bis(trifenylfosfin)palladium(II)-diklorid, 5 palladiumacetat-trifenylfosfin og lignende, og en base, slik som kaliumacetat, kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumfosfat, trietylamin, diisopropyletylamin, natriumhydrogenfosfat, cesiumkarbonat og lignende, ved tilføring av et sølvsalt etter behov, slik som sølvkarbonat, sølvnitrat, sølv(I)-oksid og lignende i heksan, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, 10 acetonitril, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 2

Forbindelse [I-2-2] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen 15 i forbindelse [I-2-1] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

trinn 3

Forbindelse [I-2-3] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [I-2-2] med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$, ifølge en vanlig metode. 20 Forbindelse [I-2-3] kan f.eks. oppnås ved kondensering av forbindelse [I-2-2] med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{12a}$ ved lavtemperatur-til oppvarmingsbetingelser i nærvær av et kondenseringsmiddel, slik som disykloheksylkarbodiimid, 1,1'-karbonyldiimidazol, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid eller et salt derav, difenylfosforylazid og 25 lignende, og etter behov N-hydroksysuccinimid, 1-hydroksybenzotriazol, dimetylaminopyridin og lignende, og etter behov, ved tilsetning av en base, slik som kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, cesiumkarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, morfolin, pyridin og lignende i et løsemiddel, slik som N,N-dimetylformamid, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, etylacetat, 30 metylenklorid, toluen og lignende.

trinn 4

Forbindelse [I-2-4] kan oppnås ved fjerning av hydroksylbeskyttende gruppe R^{11b} fra forbindelse [I-2-3], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{11b} er en 35 benzylgruppe, kan forbindelse [I-2-4] oppnås ved hydrogenering ved romtemperatur til oppvarmingstilstand i en hydrogenatmosfære ved normalt trykk til under trykksettingstilstand i nærvær av en katalysator, slik som

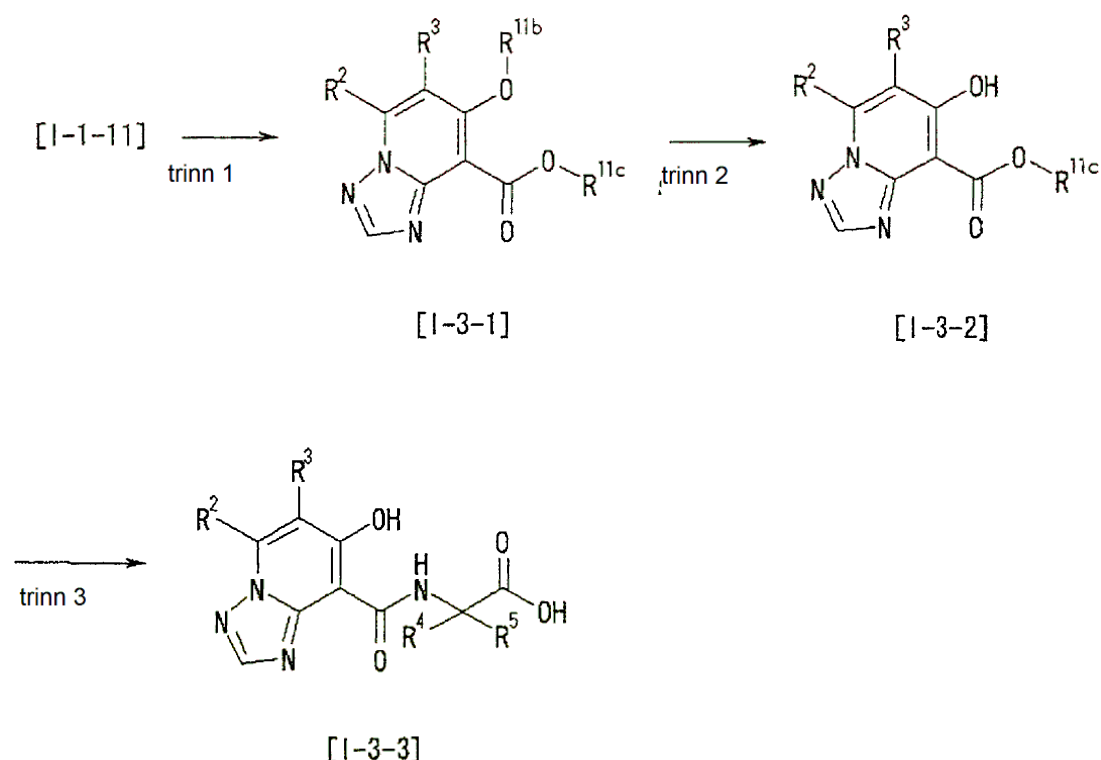
palladiumkarbon, palladiumhydroksyd, platinumoksid, platinakarbon, Raney-nikkel og lignende i heksan, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, etylacetat, eddiksyre, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

5

trinn 5

Forbindelse [I-2-5] kan fremstilles på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7, ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [I-2-4].

10 Produksjonsmetode I-3



15 hvori, selv når R^2 og R^3 i [I-3-1] og [I-3-2] er annet enn de definerte substituentene, kan de anvendes så lenge de definerte substituentene til slutt kan oppnås ved egnet substituentkonvertering, og andre symboler er som definert ovenfor.

trinn 1

20 Forbindelse [I-3-1] kan oppnås ved introduksjon av substituentene R^2 og R^3 eller et forstadium derav inn i forbindelse [I-1-11] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1. Når f.eks. en alkenylgruppe introduseres som

et forstadium til R^2 og R^3 , kan forbindelse [I-3-1] oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-1-11] med alkenylboronsyre, på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1.

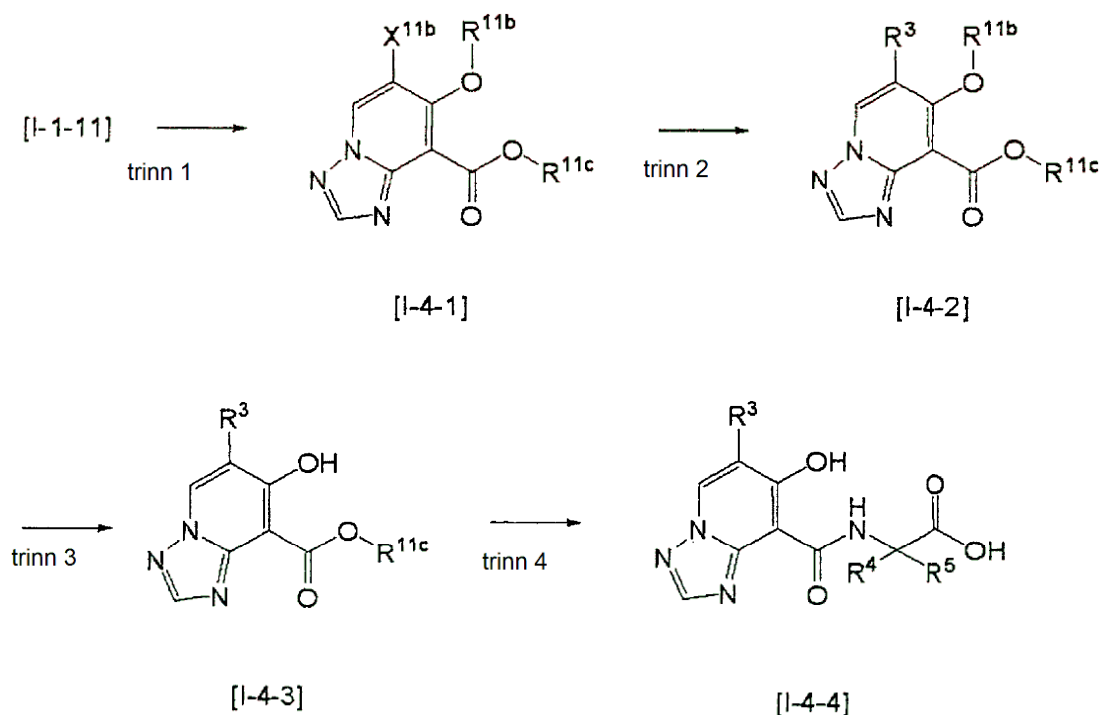
5 trinn 2

Forbindelse [I-3-2] kan oppnås ved avbeskytting av R^{11b} i forbindelse [I-3-1] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 3

- 10 Forbindelse [I-3-3] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-3-2] med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$. Forbindelse [I-3-3] kan f.eks. oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-3-2] med et natriumsalt av glysinderivat ved romtemperatur- til under oppvarmingsbetingelser i heksan, kloroform, metylenklorid, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, 15 etanol, 2-propanol, 2-metoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

Produksjonsmetode I-4



hvor, selv når R^3 av [I-4-2] og [I-4-3] er annet enn de definerte substituentene, det kan anvendes så lenge de definerte substituentene til slutt kan oppnås ved egnet substituentkonvertering, og øvrige symboler er som definert ovenfor.

5 trinn 1

Forbindelse [I-4-1] kan oppnås ved omrøring av forbindelse [I-1-11] ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en palladiumkatalysator, slik som [1,1-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, bis(trifenylfosfin)palladium(II)-diklorid, 10 palladiumacetat-trifenylfosfin og lignende og et reduksjonsmiddel, slik som tri-n-butyltinhydrid og lignende i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, benzen, toluen, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, dietyleter, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

15 trinn 2

Forbindelse [I-4-2] kan oppnås ved substituering av X^{1b} i forbindelse [I-4-1] med R^3 eller et forstadium derav, på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1.

trinn 3

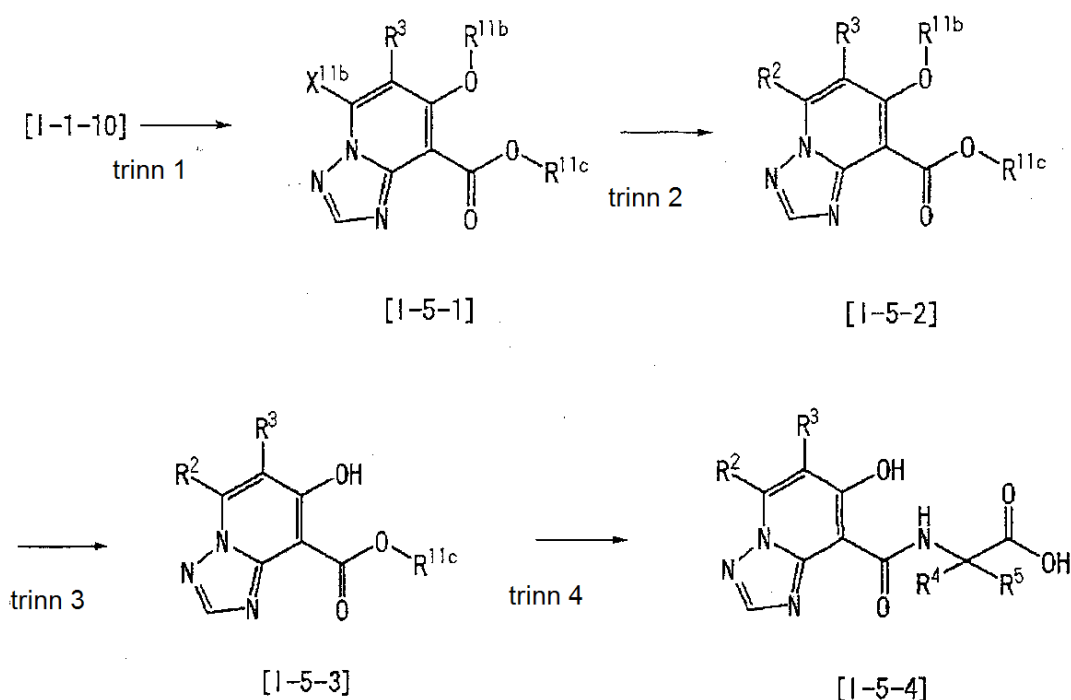
20 Forbindelse [I-4-3] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{1b} i forbindelse [I-4-2] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 4

25 Forbindelse [I-4-4] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-4-3] med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOH$ eller et salt med en metallart derav, på samme måte som i produksjonsmetode I-3, trinn 3.

Produksjonsmetode I-5

46



hvor hvert symbol er som definert ovenfor.

5 trinn 1

Forbindelse [I-5-1] kan oppnås ved introduksjon av substituenten R^3 inn i forbindelse [I-1-10], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^3 er en klorgruppe, kan forbindelse [I-5-1] oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-1-10] med et kloreringsmiddel, slik som heksakloretan og lignende ved lavetemperaturbetingelser i nærvær av en organisk metallreagens, slik som n-butyllitium, litium heksametyldisilazid, natrium bis(trimetylsilyl)amid, kalium heksametyldisilazid, litiumdiisopropylamid, tert-butoksid og lignende, i heksan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

15

trinn 2

Forbindelse [I-5-2] kan oppnås ved substituering av substituenten X^{11b} i forbindelse [I-5-1] med substituenten R^2 eller et forstadium derav, på samme måte som i produksjonsmetode I=2, trinn 1.

20

trinn 3

Forbindelse [I-5-3] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{11b} i forbindelse [I-5-2] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

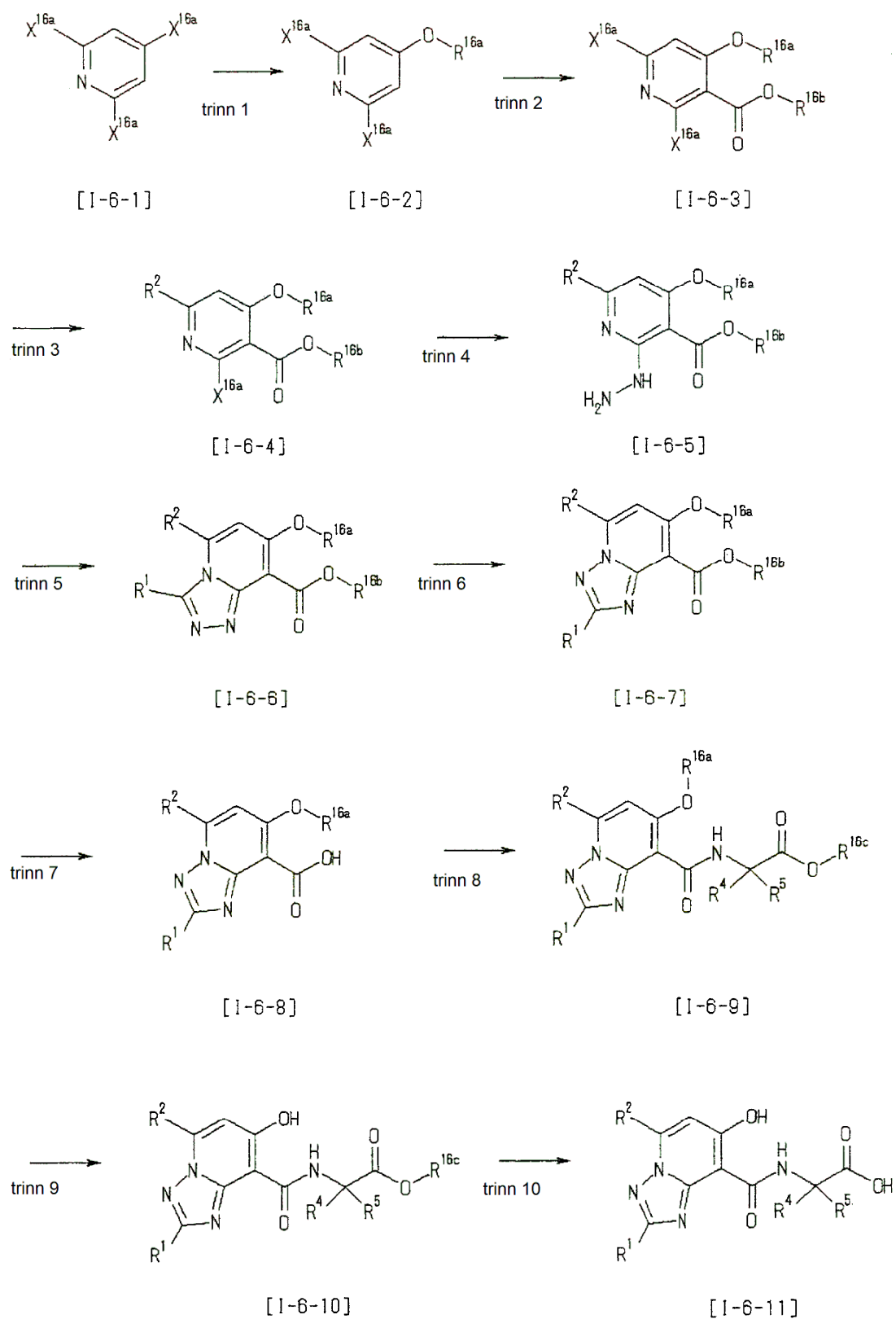
trinn 4

Forbindelse [I-5-4] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-5-3] med et glysinderivat representert av $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOH}$ eller et salt med en metallart derav, på samme måte som i produksjonsmetode I-3, trinn 3.

5

Produksjonsmetode I-6

48



:yl

- hvor R^{16a} er en hydroksylbeskyttende gruppe, slik som en acetylgruppe, en benzylgruppe, en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe, en trimetylsilylgruppe, en trietylsilylgruppe, en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende, R^{16b} og R^{16c} er
- 5 hver en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, X^{16a} er et halogenatom, slik som et fluoratom, et kloratom, et bromatom, et jodatom og lignende, eller en avspaltningsbar gruppe, slik som en p-toluensulfonyloksigruppe, en metansulfonyloksigruppe, en trifluorometansulfonyloksigruppe og lignende, og
- 10 øvrige symboler er som definert ovenfor. Selv når R^2 i [1-6-4] til [1-6-10] er annet enn de definerte substituentene, kan de anvendes så lenge de definerte substituentene til slutt kan oppnås ved egnet substituentkonvertering.

trinn 1

- 15 Forbindelse [I-6-2] kan oppnås ved introduksjon av en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe R^{16a} inn i forbindelse [I-6-1] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 3.

trinn 2

- 20 Forbindelse [I-6-3] kan oppnås ved introduksjon av en karboksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe R^{16b} inn i forbindelse [I-6-2] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 1.

trinn 3

- 25 Forbindelse [I-6-4] kan oppnås ved introduksjon av substituenten R^2 eller et forstadium derav inn i forbindelse [I-6-3] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1.

trinn 4

- 30 Forbindelse [I-6-5] kan oppnås fra forbindelse [I-6-4] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 4.

trinn 5

- Forbindelse [I-6-6] kan oppnås fra forbindelse [I-6-5] på samme måte som i
- 35 produksjonsmetode I-1, trinn 5.

trinn 6

Forbindelse [I-6-7] kan oppnås fra forbindelse [I-6-6] på samme måte som i produksjonsmetoden I-1, trinn 6.

trinn 7

- 5 Forbindelse [I-6-8] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [I-6-7] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

trinn 8

- 10 Forbindelse [I-6-9] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [I-6-8] med et glysinderivat representert av $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOR}^{16c}$, på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 3.

trinn 9

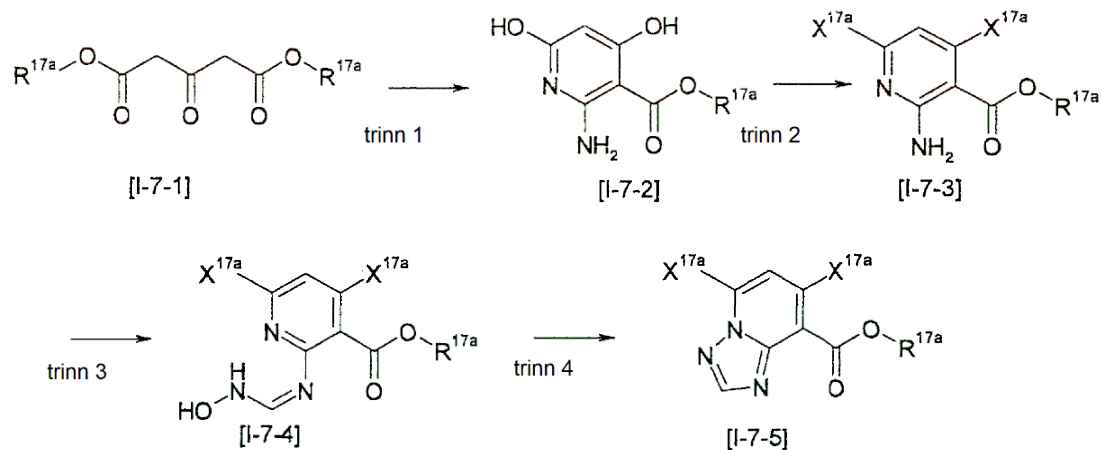
- 15 Forbindelse [I-6-10] kan oppnås ved fjerning av den hydroksylbeskyttende gruppen R^{16a} i forbindelse [I-6-9] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 10

Forbindelse [I-6-11] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [I-6-10] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

20

Produksjonsmetode I-7



- 25 hvori R^{17a} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, X^{17a} er et halogenatom, slik som et fluoratom, et kloratom, et bromatom, et jodatom og lignende, eller en avspaltingsbar gruppe, slik som en p-toluensulfonyloksygruppe, en metansulfonyloksygruppe, en trifluorometansulfonyloksygruppe og lignende.

trinn 1

Forbindelse [I-7-2] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-7-1] med cyanamid i nærvær av en organisk metallreagens, slik som nikkel(II) acetylacetonat og
 5 lignende, ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i heksan, etylacetat, kloroform, metylenklorid, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, N-metyl-2-pyrrolidon, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

10 trinn 2

Forbindelse [I-7-3] kan oppnås ved omdanning av hydroksylgruppen i forbindelse [I-7-2] til en avsplatingsbar gruppe, ifølge en vanlig metode. Når f.eks. den avspaltingsbare gruppen X^{17a} er et kloratom, kan forbindelsen [I-7-3] oppnås ved klorisering av forbindelse [I-7-2] med tionylklorid, oksalyklorid,
 15 trifosgen, fosforpentaklorid, fosforoksyklorid og lignende ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i heksan, etylacetat, aceton, kloroform, metylenklorid, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, 2-pyrrolidon, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, eller uten oppløsning, ved
 20 behov i nærvær av en base, slik som trietylamin, pyridin, 4-(dimetylamino)pyridin, N-metylmorfolin, diisopropyletylamin, tetrametyletylenediamin og lignende, og når påkrevd, N,N-dimetylformamid.

trinn 3

25 Forbindelse [I-7-4] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-7-3] med N,N-dimetylformamid-dialkylacetal ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i etylacetat, kloroform, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, og deretter med
 30 hydroksylamin eller et hydroklorid derav.

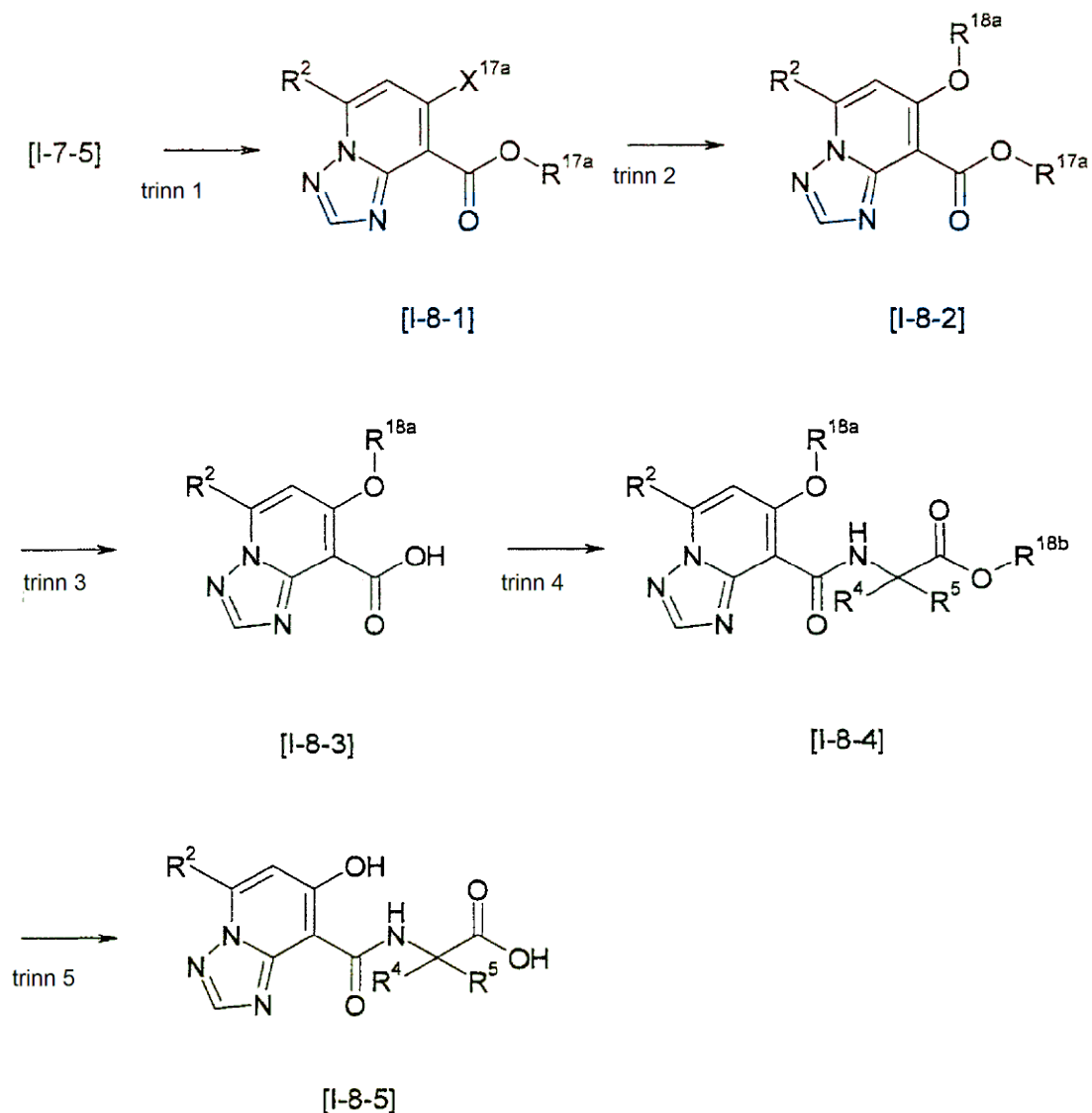
trinn 4

Forbindelse [I-7-5] kan oppnås ved å utsette forbindelse [I-7-4] for en dehydrerende reaksjon ved anvendelse av polyfosforsyre, tionylklorid,
 35 fosforoksyklorid, p-toluensulfonylklorid, eddikanhydrid, acetylklorid, trifluoroeddikanhydrid og lignende under lavtemperatur- til høytemperaturbetingelser i heksan, etylacetat, aceton, kloroform, toluen, 1,4-

dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

Produksjonsmetode I-8

5



hvor R^{18a} er en hydroksylbeskyttende gruppe, slik som en acetylgruppe, en benzylgruppe, en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe, en trimetylsilylgruppe, en trietylsilylgruppe, en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende, R^{18b} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-betylgruppe og lignende, og øvrige symboler er som definert ovenfor.

15

trinn 1

Forbindelse [I-8-1] kan oppnås ved introduksjon av substituenten R^2 eller et forstadium derav inn i forbindelse [I-7-5], ifølge en vanlig metode på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1.

5

trinn 2

Forbindelse [I-8-2] kan oppnås ved introduksjon av en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe representert av R^{18a} inn i forbindelse [I-8-1]. Når f.eks. en hydroksylgruppe beskyttet av en metylgruppe introduseres, kan forbindelse [I-8-2] oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-8-1] med natriummetoksid under lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i heksan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen, metanol, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, eller med en base, slik som trietylamin, kalium-tert-butoksid, natriummetoksid, kaliumkarbonat, natriumhydrid, n-butyllitium, litiumdiisopropylamid og lignende, ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i metanol, alene eller et blandet løsemiddel med heksan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen og lignende.

20 trinn 3

Forbindelse [I-8-3] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [I-8-2] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

trinn 4

25 Forbindelse [I-8-4] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [I-8-3] med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{18b}$, på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 3.

trinn 5

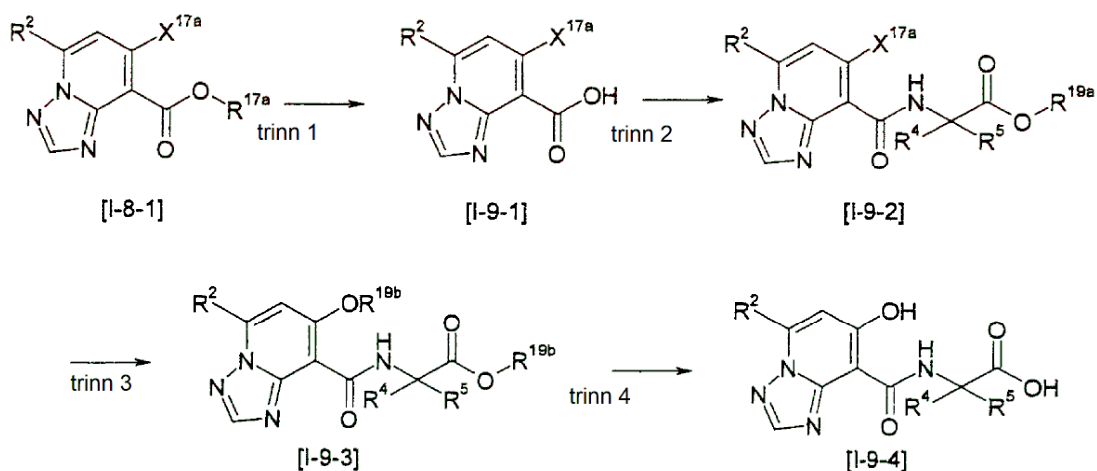
30 Forbindelse [I-8-5] kan oppnås ved fjerning av den hydroksylbeskyttende gruppen R^{18a} og den karboksylbeskyttende gruppen R^{18b} i forbindelse [I-8-4], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{18a} er en metylgruppe og R^{18b} er en tert-butylgruppe, kan forbindelse [I-8-5] oppnås ved omrøring av forbindelse [I-8-4] ved romtemperatur til under oppvarmingsbetingelser i nærvær av en syre, slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, bortrifluor, bortrifluor-dietyleterkompleks, bortriklorid, bortribromid, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoroeddiksyre og lignende i heksan, etylacetat, aceton, kloroform,

35

metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,2-dimetoksyetan, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, isopropanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril, eddiksyre, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

5

Produksjonsmetode I-9



- 10 hvori R^{19a} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, R^{19b} er en metallart som danner et salt med karboksylsyre eller fenol, slik som litium, natrium, kalsium osv., og øvrige symboler er som definert ovenfor.

15 trinn 1

Forbindelse [I-9-1] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [I-8-1] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

trinn 2

- 20 Forbindelse [I-9-2] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [I-9-1] med et glyksinderivat representert av $\text{H}_2\text{NC(R}^4\text{)(R}^5\text{)COOR}^{19a}$, på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 3.

trinn 3

- 25 Forbindelse [I-9-3] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-9-2] med en base. Når f.eks. R^{19b} er natrium, kan forbindelse [I-9-3] oppnås ved reaksjon av forbindelsen [I-9-2] med natriumhydroksyd ved romtemperatur- til under oppvarmingsbetingelser i dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid,

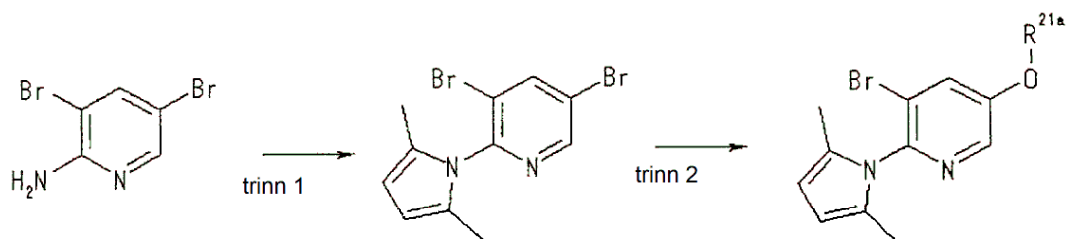
dimetylacetamid, acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen, metanol, etanol, 2-metoksyetanol, 2-etoksyetanol, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

5 trinn 4

Forbindelse [I-9-4] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [I-9-3] med en syre, som eddiksyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, trifluoroeddiksyre, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre og lignende, under lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, aceton, acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 1,2-dimetoksyetan, toluen, metanol, etanol, 2-metoksyetanol, 2-etoksyetanol, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

Produksjonsmetode II-1

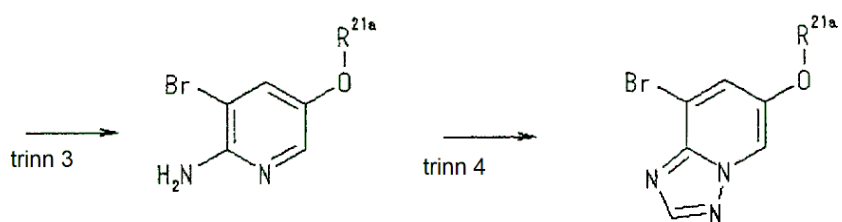
56



[II-1-1]

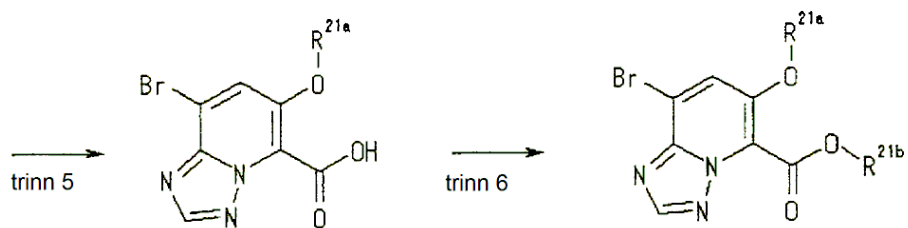
[II-1-2]

[II-1-3]



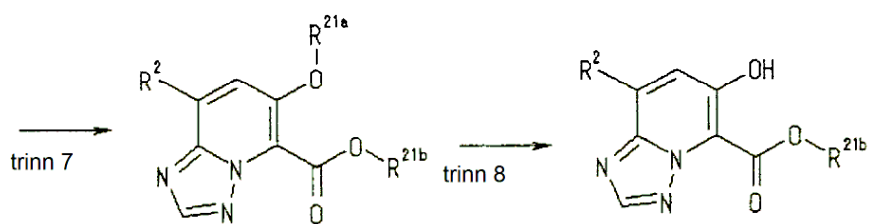
[II-1-4]

[II-1-5]



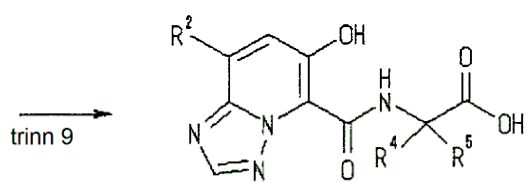
[II-1-6]

[II-1-7]



[II-1-8]

[II-1-9]



[II-1-10]

hvor R^{21a} er en hydroksylbeskyttende gruppe, slik som en benzylgruppe, en acetylgruppe, en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe, en trimetylsilylgruppe, en trietylsilylgruppe, en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende, R^{21b} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-betylgruppe og lignende, og øvrige symboler er som definert ovenfor. Selv når R^2 i [II-1-8] til [II-1-9] er annet enn de definerte substituentene, kan de anvendes så lenge de definerte substituentene til slutt kan oppnås ved egnet substituentkonvertering.

trinn 1

Forbindelse [II-1-2] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [II-1-1] med 2,5-heksandion under lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en syre, slik som p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, bortrifluor, bortriklorid, bortribromid, aluminiumtriklorid, hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, eddiksyre, trifluoroeddiksyre og lignende i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, metanol, etanol, 2-propanol, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 2

Forbindelse [II-1-3] kan oppnås ved introduksjon av en hydroksylgruppe beskyttet av en beskyttende gruppe representert av R^{21a} inn i forbindelsen [II-1-2] på samme måte som i produksjonsmetoden I-1, trinn 3.

trinn 3

Forbindelse [II-1-4] kan oppnås ved omrøring av forbindelse [II-1-3] under lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en base, slik som trietylamin, kalium tert-butoksid, kaliumkarbonat, natriumhydrid, litium diisopropylamid og lignende og hydroksylammoniumklorid i metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 4

Forbindelse [II-1-4] reageres med N,N-dimetylformamid-dimetylacetal ved romtemperatur til under oppvarmingsbetingelser i etylacetat, kloroform,

toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav for å gi en forbindelse som reageres med hydroksylamin eller et salt derav i nærvær av en base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin, morfolin, pyridin og lignende, under lavtemperatur- til høytemperaturbetingelser i heksan, etylacetat, aceton, kloroform, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, 2-propanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, og reageres med polyfosforsyre eller hydroksylamine-O-sulfonsyre, hvorved forbindelse [II-1-5] kan oppnås.

trinn 5

Forbindelse [II-1-6] kan oppnås ved introduksjon av en karboksylgruppe inn i forbindelse [II-1-5] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 1.

trinn 6

Forbindelse [II-1-7] kan oppnås ved introduksjon av en beskyttende gruppe R^{21b} inn i karboksylgruppen i forbindelse [II-1-6], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{21b} er en etylgruppe, kan forbindelse [II-1-7] oppnås ved reaksjon av forbindelse [II-1-6] med N,N-dimetylformamid-dietylacetal ved romtemperatur til under oppvarmingsbetingelser i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 7

Forbindelse [II-1-8] kan oppnås ved introduksjon av substituenten R^2 eller et forstadium til denne i forbindelse [II-1-7], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. en tert-butylacetylengruppe introduseres, kan forbindelse [II-1-8] oppnås reaksjon av forbindelse [II-1-7] med tert-butylacetylen ved romtemperatur til under oppvarmingsbetingelser i nærvær av en palladiumkatalysator, slik som [1,1-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid, tetrakis(trifenylfosfin)palladium, bis(trifenylfosfin)palladium(II)-diklorid, palladiumacetat-trifenylfosfin og lignende, en base, slik som kaliumacetat, kaliumkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumfosfat, trietylamin, diisopropyletylamin, natriumhydrogenfosfat, cesiumkarbonat og lignende, og kobber-jod i heksan, N,N-dimetylformamid,

N,N-dimetylacetamid, acetonitril, 1,2-dimetoksyetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, toluen, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 8

- 5 Forbindelse [II-1-9] kan oppnås ved avbeskyttelse av den hydroksylbeskyttende gruppen R^{21a} i forbindelse [II-1-8] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

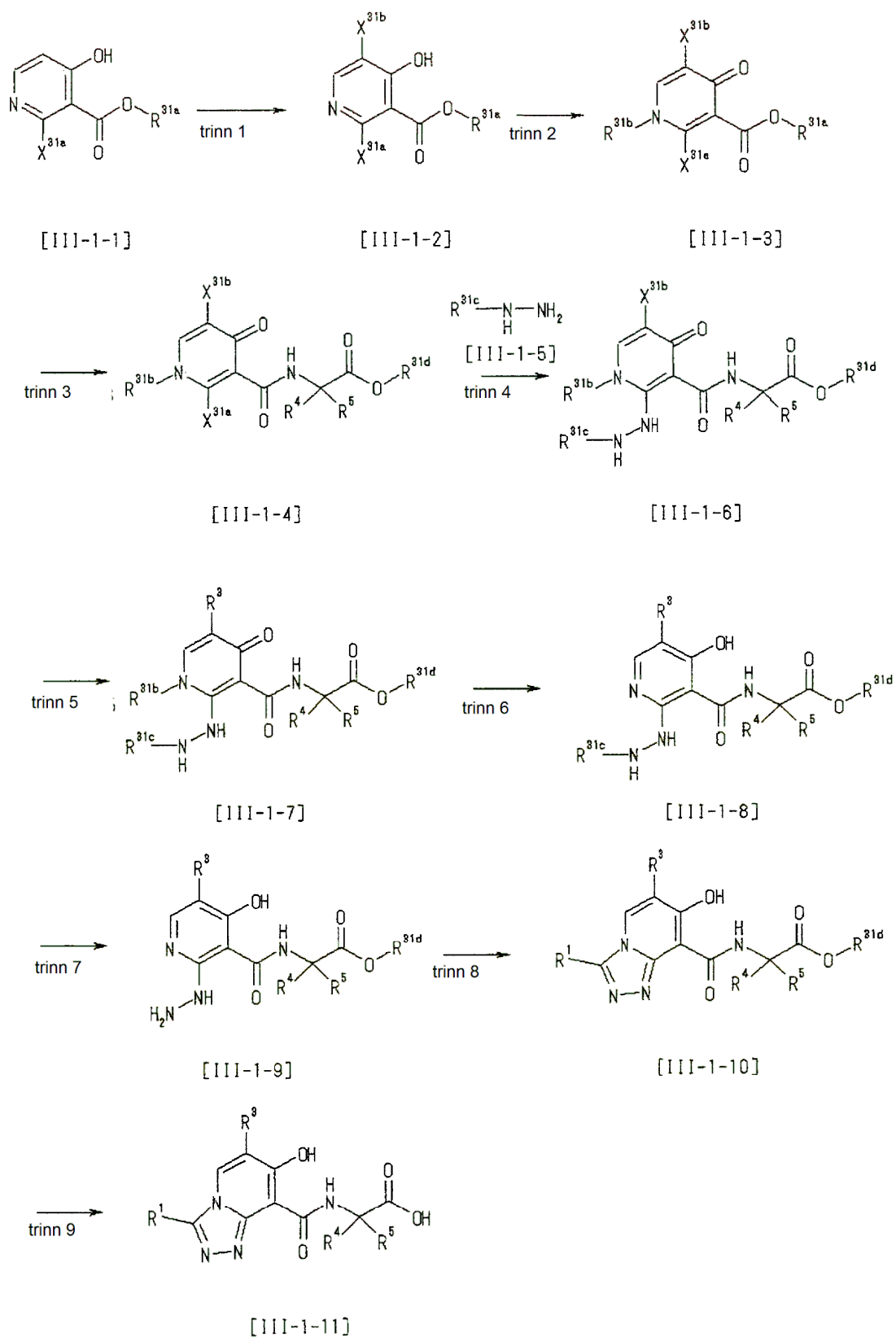
trinn 9

- 10 Forbindelse [II-1-10] kan oppnås fra forbindelse [II-1-9] på samme måte som i produksjonsmetode I-3, trinn 3.

- I denne produksjonsmetoden, har en produksjonsmetode når R^{1e} er et hydrogenatom blitt beskrevet. Når R^1 er den ovennevnte substituenten og ikke et hydrogenatom, kan det anvendes N,N-dimetylformamid-dimetylacetal substituerert av en ønsket substituent istedenfor N,N-dimetylformamid-dimetylacetal i trinn 4 og trinn 5, og følgende kan utføres ved en metode lignende den beskrevet i denne produksjonsmetoden.
- 15

- 20 Produksjonsmetode III-1

60



hvori R^{31a} og R^{31d} hver for seg er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende,

R^{31b} og R^{31c} er hver en aminobeskyttende gruppe, slik som en benzyloksykarbonylgruppe, en tert-butoksykarbonylgruppe, en benzylgruppe og lignende, X^{31a} og X^{31b} er hver et halogenatom, slik som et fluoratom, et kloratom, et bromatom, et jodatom og lignende, en avspaltingsbar gruppe, slik
 5 som en p-toluensulfonyloksigruppe, en metansulfonyloksigruppe, en trifluorometansulfonyloksigruppe og lignende, og øvrige symboler er som beskrevet ovenfor.

trinn 1

Forbindelse [III-1-2] kan oppnås ved introduksjon av en avspaltingsbar gruppe
 10 X^{31b} , ifølge en vanlig metode inn i forbindelse [III-1-1] ved avbeskytting av R^{11b} i forbindelsen [I-1-4] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4. Når f.eks. X^{31b} er et bromatom, kan forbindelse [III-1-2] oppnås ved reaksjon av forbindelse [III-1-1] med brom eller N-bromosukkinimid ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i heksan, kloroform, metylenklorid,
 15 etylacetat, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 2

Forbindelse [III-1-3] kan oppnås ved introduksjon av R^{31b} inn i forbindelse [III-1-2],
 20 ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{31b} er en benzylgruppe, kan forbindelse [III-1-3] oppnås ved reaksjon av forbindelse [III-1-2] med benzyklorid eller benzylbromid i nærvær av en base, slik som kaliumkarbonat, kalium-tert-butoksid, natriumhydrid, cesiumkarbonat og lignende i etylacetat, kloroform, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid,
 25 acetonitril, vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 3 og trinn 4

[III-1-6] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{31a} i forbindelse [III-1-3] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7, som omdanner
 30 forbindelsen til syreklorid ifølge en vanlig metode, og syrekloridet reagerer med et glysinderivat representert av $H_2NC(R^4)(R^5)COOR^{31d}$ i nærvær av en base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin og lignende ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, tetrahydrofuran og lignende, alene eller et blandet
 35 løsemiddel derav for å gi forbindelse [III-1-4], og reaksjon av forbindelsen med forbindelse [III-1-5] ved lavtemperatur- til oppvarmingsbetingelser i nærvær av en base, slik som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin og lignende i

heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

trinn 5

- 5 Forbindelse [III-1-7] kan oppnås fra forbindelse [III-1-6] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 1.

trinn 6

- 10 Forbindelse [III-1-8] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{31b} i forbindelse [III-1-7] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 7

- 15 Forbindelse [III-1-9] kan oppnås ved fjerning av den aminobeskyttende gruppen R^{31c} i forbindelse [III-1-8], ifølge en vanlig metode. Når f.eks. R^{31c} er en tert-butoksykarbonylgruppe, kan forbindelse [III-1-9] oppnås ved omrøring ved lavtemperatur- til romtemperaturbetingelser i nærvær av en syre, slik som hydrogenklorid, svovelsyre, hydrogenbromid, fosforsyre, eddiksyre, trifluoroeddiksyre og lignende i heksan, kloroform, metylenklorid, etylacetat, toluen, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, acetonitril, 20 vann og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav.

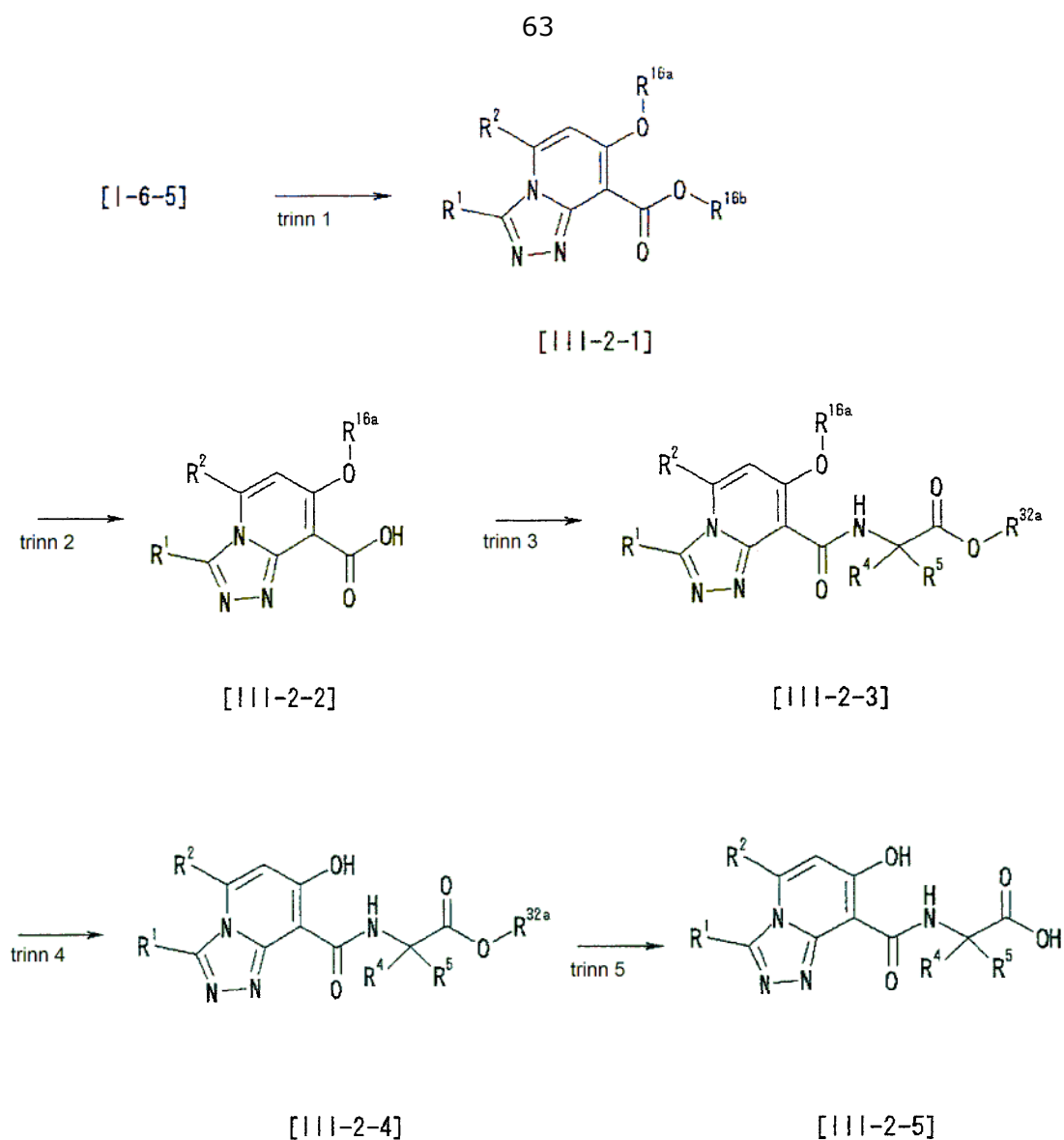
trinn 8.

- 25 Forbindelse [III-1-10] kan oppnås fra forbindelse [III-1-9] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 5.

trinn 9

- 30 Forbindelse [III-1-11] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [III-1-10] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

Produksjonsmetode III-2



hvor R^{32a} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, og øvrige symboler er som definert ovenfor.

trinn 1

Forbindelse [III-2-1] kan oppnås fra forbindelse [I-6-5] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 5.

trinn 2

Forbindelse [III-2-2] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [III-2-1] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

trinn 3

Forbindelse [III-2-3] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [III-2-2] med et glysinderivat representert av $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{COOR}^{32a}$ på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 3.

5 trinn 4

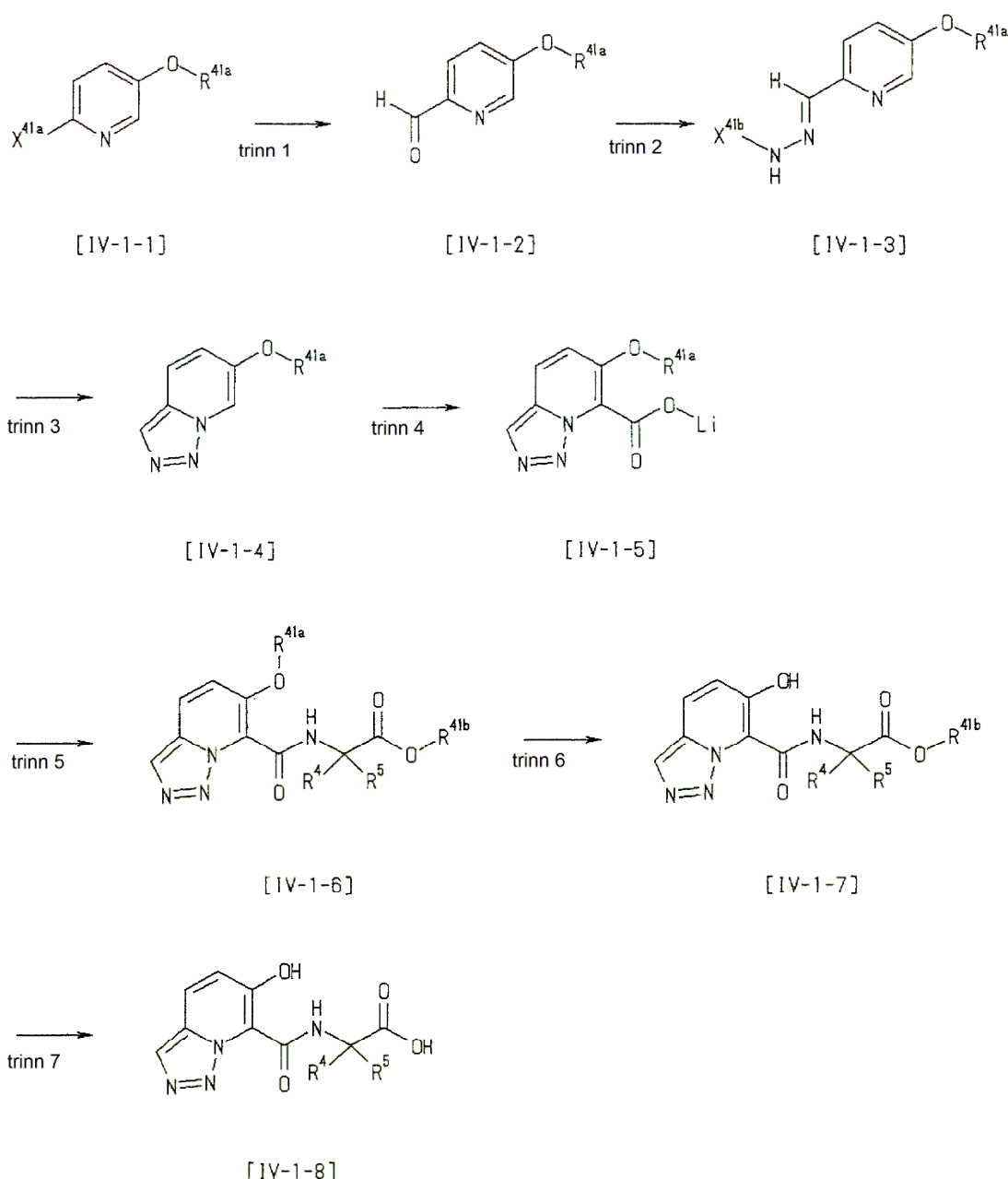
Forbindelse [III-2-4] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{16a} i forbindelse [III-2-3] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 5

- 10 Forbindelse [III-2-5] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelse [III-2-4] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

Produksjonsmetode IV-1

65



hvor R^{41a} er en hydroksylbeskyttende gruppe, slik som en acetylgruppe, en benzylgruppe, en metylgruppe, en etylgruppe, en isopropylgruppe, en
5 trimetylsilylgruppe, en trietylsilylgruppe, en tert-butyldimetylsilylgruppe, en triisopropylsilylgruppe, en tert-butyldifenylsilylgruppe og lignende, R^{41b} er en karboksylbeskyttende gruppe, slik som en metylgruppe, en etylgruppe, en benzylgruppe, en tert-butylgruppe og lignende, X^{41h} og X^{41b} er hver et halogenatom, slik som et kloratom, et bromatom, en jodatom og lignende, en avspaltingsbar
10 gruppe, søl som en p-toluensulfonyloksigruppe, en metansulfonyloksigruppe, en trifluorometansulfonyloksigruppe, en p-toluensulfonylgruppe, en metansulfonylgruppe og lignende, og øvrige symboler er som definert ovenfor.

trinn 1

Forbindelse [IV-1-2] kan oppnås ved konvertering av den avspaltingsbare gruppen X^{41a} i forbindelse [IV-1-1] til en formylgruppe, ifølge en vanlig metode. Forbindelse

5 [IV-1-2] kan oppnås ved reaksjon av forbindelse [IV-1-1] med en organisk metallreagens, slik som n-butyllitium, sek-butyllitium, litiumdiisopropylamid, litium-bis(trimetylsilyl)amid, natrium-bis(trimetylsilyl)amid, kalium-bis(trimetylsilyl)amid, litiumamid, natriumamid og lignende ved lavtemperaturbetingelser i heksan, benzen, toluen, tetrahydrofuran, dietyleter, 1,4-dioksan og lignende, alene eller et

10 blandet løsemiddel derav, og deretter med N,N-dimetylformamid.

trinn 2 og trinn 3

Forbindelse [IV-1-4] kan oppnås ved reaksjon av forbindelsen [IV-1-2] med hydrazin med en avspaltingsbar gruppe X^{41b} ved romtemperatur til under

15 oppvarmingstemperaturbetingelser i etylacetat, kloroform, toluen, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan, metanol, etanol, isopropanol, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid, acetonitril og lignende, alene eller et blandet løsemiddel derav, og tilsetning deretter av en base, slik som morfolin, piperidin, pyrrolidin og lignende, og omrøring av blandingen.

20

trinn 4

Forbindelse [IV-1-5] kan oppnås fra forbindelse [IV-1-4] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 1.

25 trinn 5

Forbindelse [IV-1-6] kan oppnås ved kondensering av forbindelse [IV-1-5] med et glysinderivat på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 3.

trinn 6

30 Forbindelse [IV-1-7] kan oppnås ved avbeskyttelse av R^{41a} i forbindelse [IV-1-6] på samme måte som i produksjonsmetode I-2, trinn 4.

trinn 7

Forbindelse [IV-1-8] kan oppnås ved fjerning av den karboksylbeskyttende gruppen

35 i forbindelse [IV-1-7] på samme måte som i produksjonsmetode I-1, trinn 7.

- I denne produksjonsmetoden beskrives en produksjonsmetode hvor R^1 er et hydrogenatom. Når R^1 er den ovennevnte substituenten og annet en et hydrogenatom, kan N,N-dimetylformamid substituert av en ønsket substituent anvendes istedenfor N,N-dimetylformamid i trinn 1 og trinn 2, og følgende kan utføres ved en metode lignende den beskrevet i denne produksjonsmetoden.

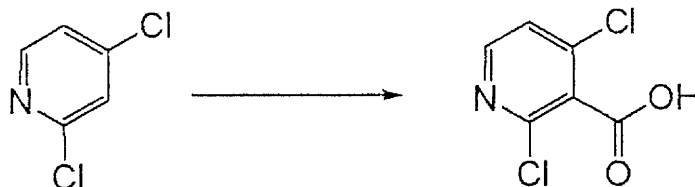
Eksempler

- Nå forklares produksjonsmetoden for forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav spesifikt i form av eksempler. Oppfinnelsen i dette dokumentet begrenses imidlertid ikke av eksemplene.

Eksempel 1

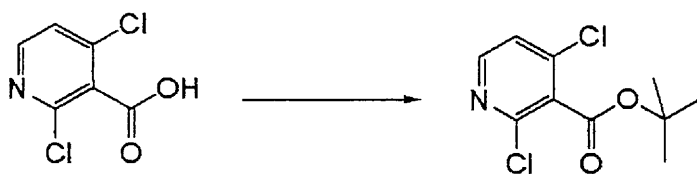
- 15 Fremstilling av {[5-(4-fluoro-3-trifluorometylphenyl)-7-hydroksy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]amino}eddisyrehydroklorid

trinn 1-1



- 20 Diisopropylamin (198 ml) og tetrahydrofuran (1000 ml) ble blandet under en nitrogenstrøm, og n-butyllitium (2,76 M, 500 ml) ble dråpevis tilsatt under nedkjøling i tørris-/heksanbad. Etter omrøring i tørris-/heksanbadet i 1 t, ble 2,4-diklorpyridin dråpevis tilsatt. Etter omrøring under nedkjøling i tørris-/heksanbadet i 1 t., ble det blåst karbondioksid inntil temperaturøkningen stanset mens en
- 25 temperatur på ikke mindre enn -60 °C ble forhindret. Karbondioksid ble ytterligere blåst i 30 min. under nedkjøling i tørris-/heksanbadet, og 4N-saltsyre (1000 ml) ble dråpevis tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat (hver 1000 ml, 500 ml). De organiske sjiktene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde faste stoffet ble blandet i
- 30 heksan for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (243 g, 96 %).
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 7,74 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 14,53 (1H, brs).

trinn 1-2

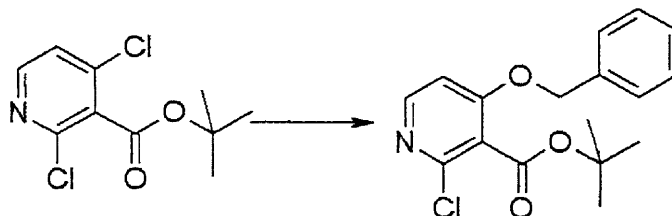


Forbindelsen (234 g) oppnådd i trinn 1-1 og tetrahydrofuran (1200 ml) ble blandet, og bortrifluor-dietyleterkompleks (8 ml) ble tilsatt. Deretter ble tert-butyl 2,2,2-trikloracetimidate (361 ml) tilsatt dråpevis under iskjøling. Til denne reaksjonsblandingen ble det tilsatt en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning (1200 ml) og vann (1200 ml), og det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (1200 ml). Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltopløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Heksan (1800 ml) ble tilsatt den oppnådde resten. Uoppløselig substans ble filtrert av, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (326 g) som et råvareprodukt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,63 (9H, s), 7,31 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 5,2$ Hz).

15

trinn 1-3



Under en nitrogenstrøm ble natriumhydrid (60 % oljesuspensjon) (58 g) og N,N-dimetylformamid (1000 ml) blandet under iskjøling. Forbindelsen (326 g) oppnådd i trinn 1-2 ble oppløst i N,N-dimetylformamid (300 ml) og tilsatt dertil. Til denne blandingen ble det tilsatt en blanding av benzylalkohol (136 ml) og N,N-dimetylformamid (200 ml). Etter omrøring under iskjøling i 15 min., ble natriumhydrid (60 % oljesuspensjon) (5,2 g) tilsatt. Etter omrøring under iskjøling i ytterligere 20 min., ble vann (3000 ml) tilsatt og det utskilte faste stoffet ble filtrert, og filtratet ble tørket under redusert trykk ved 50 °C over natten. Det faste stoffet ble rensset ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=10/1 – etylacetat alene). Det faste stoffet ble oppslemmet i heksan for å gi objektproduktet. Filtratet ble på dette tidspunkt konsentrert, rensset ved søylekromatografi og oppslemmet i

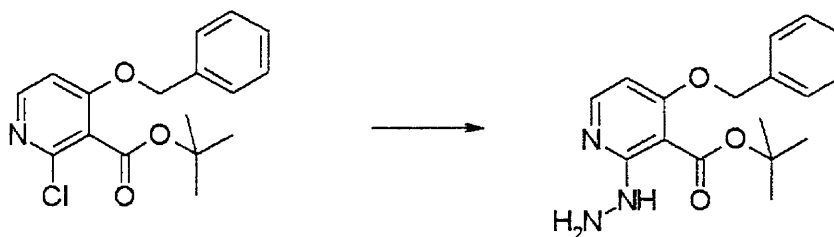
30

heksan for å gi objektproduktet. De ble kombinert for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (334 g, 83 % avkastning).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, s), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,32-7,42 (5H, m), 8,24 (1H, d, $J = 6,0$ Hz).

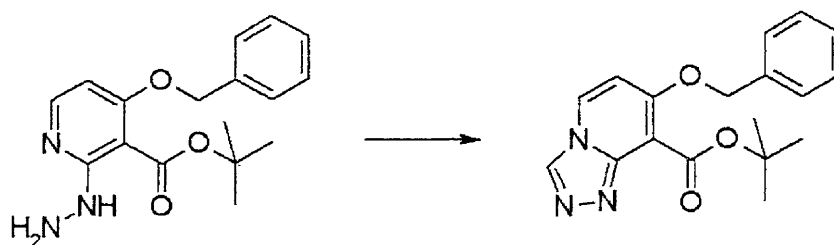
5

trinn 1-4



- 10 Forbindelsen (167 g) oppnådd i trinn 1-3, hydrasinmonohydrat (127 ml) og 1,4-dioksan (1200 ml) ble blandet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 94 °C i 17 t. Etter nedkjøling til romtemperatur, ble etylacetat (1700 ml) tilsatt og blandingen ble vasket suksessivt med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (500 ml)/vann (500 ml), mettet vandig
- 15 natriumhydrogenkarbonatoppløsning (250 ml)/vann (250 ml) og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (200 ml)/vann (200 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Ved gjennomføring av operasjonen to ganger, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (266 g) oppnådd som et råvareprodukt.
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 3,98 (2H, br s), 5,09 (2H, s), 6,32 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,28-7,45 (5H, m), 7,96 (1H, br s), 8,08 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

trinn 1-5



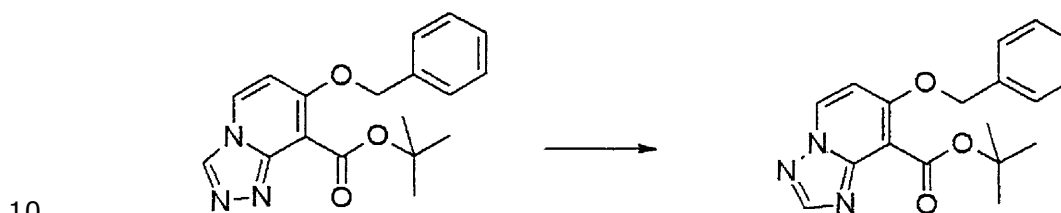
25

Forbindelse (266 g) oppnådd på samme måte som i trinn 1-4 og trimetylorthoformat (1000 ml) ble blandet, p-toluensulfonsyremonohydrat (80 g) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved 56 °C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble

konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde restkonsentrasjonen ble oppslemmet i heksan/etylacetat=2/1. Videre ble restkonsentrasjonen oppslemmet i mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning/vann =1/1 for å gi forbindelsen beskrevet i (209 g, 76 %).

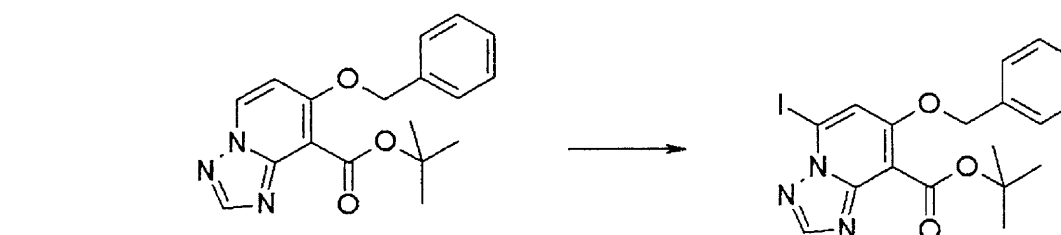
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,49 (9H, s), 5,36 (2H, s), 7,22 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 8,62 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 9,13 (1H, s).

trinn 1-6



- Forbindelse (200 g) oppnådd i trinn 1-5 og etylacetat (600 ml) ble blandet, morfolin (160 ml) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved 74 °C i 3 t. Blandingen fikk kjøle seg ned til romtemperatur og vann (600 ml) ble tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (400 ml), de organiske sjiktene ble kombinert og vasket i rekkefølge med 5 % vandig kaliumhydrogensulfatløsning (600 ml) og mettet saltoppløsning. Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (194 g, 97 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s), 5,28 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 7,6$ Hz).
- 15
- 20

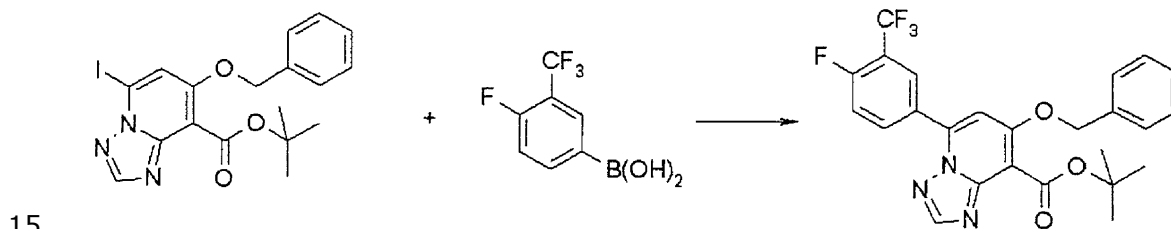
trinn 1-7



- Under en nitrogenstrøm ble forbindelsen (194 g) oppnådd i trinn 1 - 6, og tetrahydrofuran (600 ml) blandet under nedkjøling i et tørris-/heksanbad, og en jodoppløsning (151 g) i tetrahydrofuran (500 ml) ble tilført dråpevis. Til denne blandingen ble tilsatt dråpevis 1,6 M litium bis(trimetylsilyl)amid (788 ml) mens en temperaturen på ikke mindre enn -60 °C ble forhindret. Etter omrøring under
- 30

kjøling i tørris-/heksanbad i 2 t., ble 4N saltsyre-etylacetat (315 ml) tilført dråpevis samtidig som en temperatur på ikke mindre enn -60 °C ble forhindret. Til denne reaksjonsblandingen ble det tilsatt natriumsulfitt (76 g), en mettet vandig ammoniumkloridløsning (1000 ml), vann (800 ml) og
 5 heksan/etylacetat=1/1 (1000 ml). Det organiske sjiktet ble vasket suksessivt med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (500 ml) og mettet saltoppløsning (800 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et råvareprodukt. Råvareproduktet ble oppslemmet i heksan for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (188 g, 70 %).
 10 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,46 (9H, s), 5,39 (2H, s), 7,33-7,51 (5H, m), 7,87 (1H, s), 8,43 (1H, s).

trinn 1-8



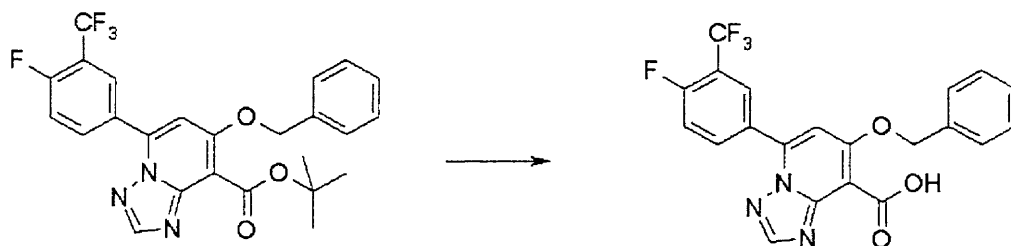
Forbindelsen (60 g) oppnådd i trinn 1-7, 4-fluor-3-(trifluorometyl)fenylborinsyre (29 g), [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid-diklormetankompleks (1:1) (5,4 g), kaliumfosfat (113 g) og 1,2-dimetoksyetan (600 ml) ble blandet, og
 20 blandingen ble rørt om ved 80 °C i 1 t. Vann ble tilsatt reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltoppløsning, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Det oppnådde faste stoffet ble rensset ved søylekromatografi (eluent: kloroform/etylacetat=10/1) for å gi et råvareprodukt
 25 av forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet. Dette ble oppslemmet ut i diisopropyleter/heksan=1/1 (500 ml) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (45 g, 70 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,61 (9H, s), 5,33 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,35-7,48 (6H, m), 8,04 (1H, dd, J= 6,7, 2,1 Hz), 8,11-8,15 (1H, m), 8,31 (1H, s).

30

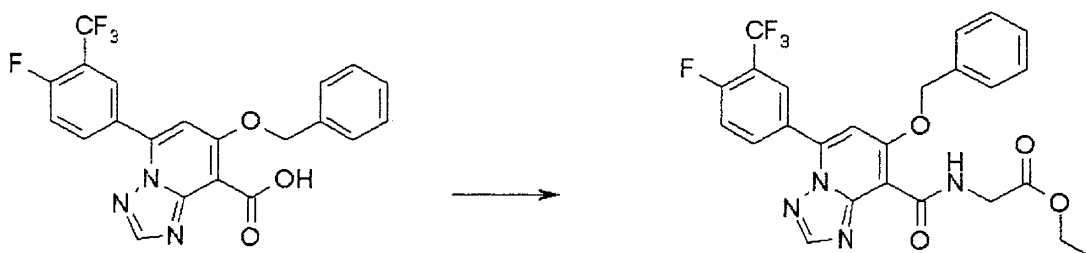
trinn 1-9

72



Forbindelsen (45 g) oppnådd i trinn 1-8 og 1,4-dioksan (450 ml) ble blandet, og 4N vandig natriumhydroksydøsning (116 ml) ble tilsatt ved romtemperatur. Etter omrøring ved 100 °C i 17 t. ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Vann (450 ml) ble tilsatt dertil, og forbindelsen ble nøytralisert med 6N saltsyre (77 ml) under iskjøling, og det utskilte faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (43 g). ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 5,51 (2H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 7,50-7,52 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 10,5, 8,9 Hz), 8,40-8,48 (2H, m), 8,48 (1H, s).

trinn 1-10



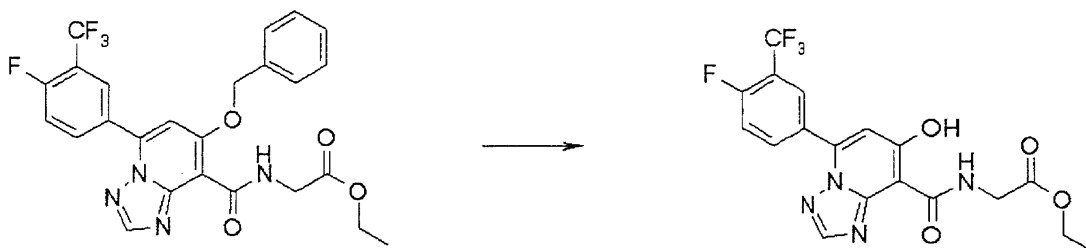
15

Forbindelsen (43 g) oppnådd i trinn 1-9, glysintylesterhydroklorid (15 g), 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (17 g) og N,N-dimetylformamid (430 ml) ble blandet, og trietylamin(15 ml) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (21 g) ble tilsatt ved romtemperatur. Etter omrøring ved romtemperatur i 1 t. ble vann (860 ml) og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning (215 ml) tilsatt, og det utskilte faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (43 g, 84 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,35 (2H, d, J = 4,8 Hz), 5,47 (2H, s), 6,95 (1H, s), 7,32-7,43 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 6,4, 2,0 Hz), 8,10-8,14 (1H, m), 8,31 (1H, s), 9,72 (1H, t, J = 4,8 Hz).

trinn 1-11

73

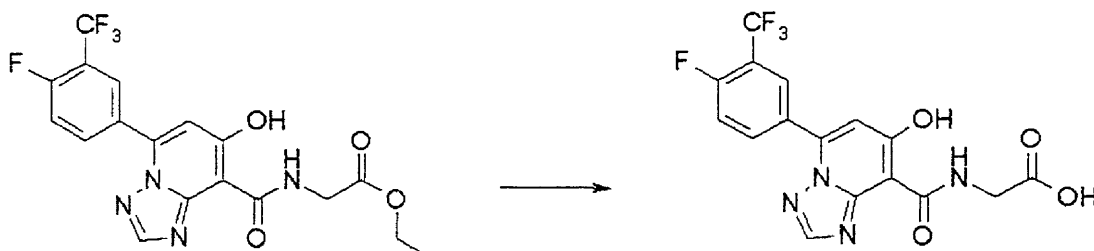


Forbindelse (43 g) oppnådd i trinn 1-10 og trifluoroeddiksyre (430 ml) ble blandet og etter omrøring ved 80 °C i 6 t ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Metanol (86 ml) og vann (430 ml) ble tilsatt restkonsentrasjonen, og forbindelsen ble rørt om ved romtemperatur i 30 min., og det utskilte faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. Dette ble renset ved søylekromatografi (eluent: kloroform/etylacetat=10/1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (28 g, 79 %).

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,30 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,87 (1H, s), 7,41 (1H, dd, J = 9,7, 8,9 Hz), 8,16-8,20 (1H, m), 8,24 (1H, dd, J = 6,9, 2,4 Hz), 8,26 (1H, s), 10,15 (1H, t, J = 5,2 Hz), 14,13 (1H, s).

trinn 1-12

15



Forbindelsen (27 g) oppnådd i trinn 1-11 og 2-propanol (540 ml) ble blandet, og 4N vandig litiumhydroksyd-løsning (64 ml) ble tilsatt ved romtemperatur. Etter omrøring ved 70 °C i 1 t., ble 6N saltsyre (43 ml) tilsatt. Dette fikk gradvis kjøle seg ned ved omrøring, og krystallene ble skilt ut ved 37 °C. Vann (270 ml) ble tilsatt og krystallene ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (22 g, 87 %).

- ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J = 10,5, 9,3 Hz), 8,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,60 (1H, s), 9,97 (1H, br s), 14,38 (1H, br s).

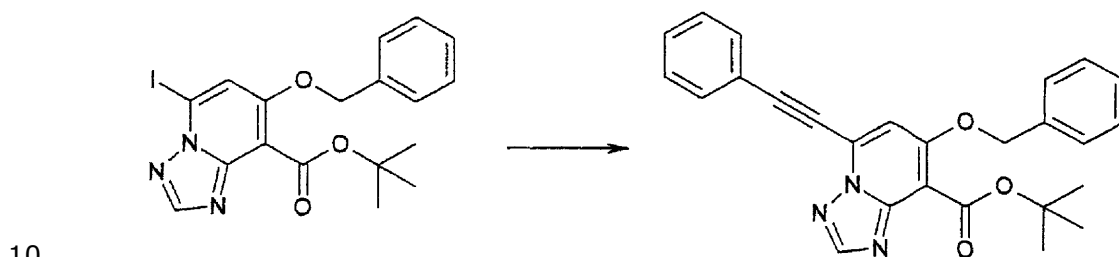
Den oppnådde forbindelsen ble omdannet til hydroklorid ifølge en vanlig metode, for å gi forbindelsen i eksempel 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

Eksempel 2

- 5 Fremstilling av [(7-hydroksy-5-fenetyl[1,2,4]triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

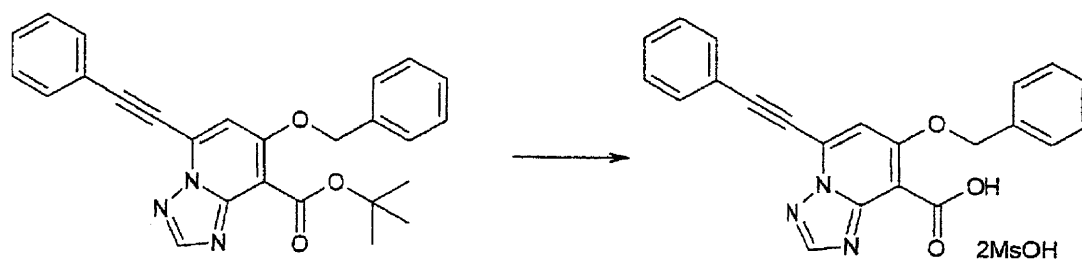
trinn 2-1



- Forbindelsen (5,00 g) oppnådd i trinn 1-7, toluen (35 ml) og fenylacetylen (1,34 ml) ble blandet, og bis(trifenylfosfin)palladiumdiklorid (0,233 g), kobberjod (0,063 g) og trietylamin (1,85 ml) ble tilsatt i rekkefølge under iskjøling. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 t., ble 5 % vandig ammoniakk (35 ml) tilsatt reaksjonsblandingen. Det organiske sjiktet ble videre vasket i rekkefølge, med 5 % vandig ammoniakk, en mettet vandig ammoniumkloridløsning og mettet saltoppløsning, og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter filtrering ble filtratet konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde restkonsentrasjonen ble rensed ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=3/1 – 1/1). Den oppnådde forbindelsen slemmet opp i heksan for å gi forbindelsen i det ovennevnte skjemaet (3,84 g, 82 %).

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,48 (9H, s), 5,42 (2H, s), 7,36 (1H, tt, $J = 7,1, 1,8$ Hz), 7,40-7,45 (2H, m), 7,48 (2H, dt, $J = 7,0, 1,9$ Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,72 (2H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,49 (1H, s).

trinn 2-2

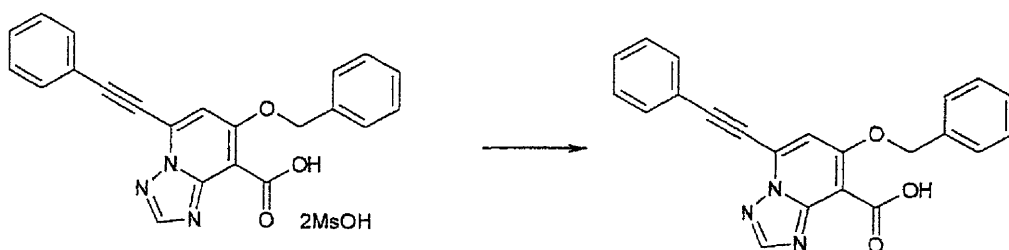


Forbindelsen (3,84 g) oppnådd i trinn 2-1, toluen (29 ml) og etylacetat (9,5 ml) ble blandet, en blanding av metansulfonsyre (2,34 ml) og etylacetat (2,34 ml) ble tilsatt dråpevis over 10 min. ved romtemperatur under omrøring.

- 5 Etter omrøring ved romtemperatur i 3 t., ble etylacetat (9,5 ml) tilsatt reaksjonsblandingen og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (4,94 g, 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2,38 (6H, s), 5,48 (2H, s), 7,37 (1H, tt, $J = 7,2, 1,7$ Hz), 7,41-7,45 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,53-7,62 (3H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,67 (1H, s).

trinn 2-3



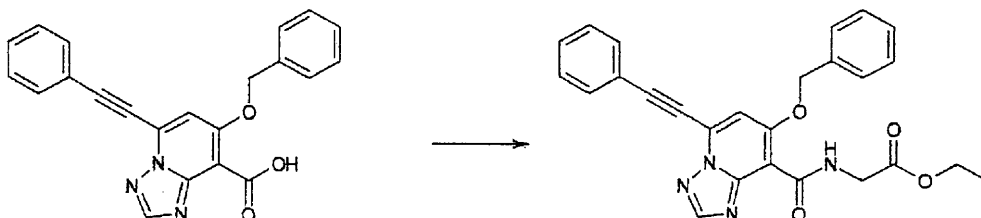
15

Forbindelsen (4,94 g) oppnådd i trinn 2-2 og N,N-dimetylformamid (30 ml) ble blandet ved romtemperatur, og vann (50 ml) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C over 10 min. Det utskilte faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (3,20 g, 98 %).

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 5,45 (2H, s), 7,36 (1H, tt, $J = 7,4, 2:1$ Hz); 7,43 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,72 (2H, dd, $J = 6,7, 1,9$ Hz), 7,78 (1H, s), 8,51 (1H, s), 13,59 (1H, s).

trinn 2-4

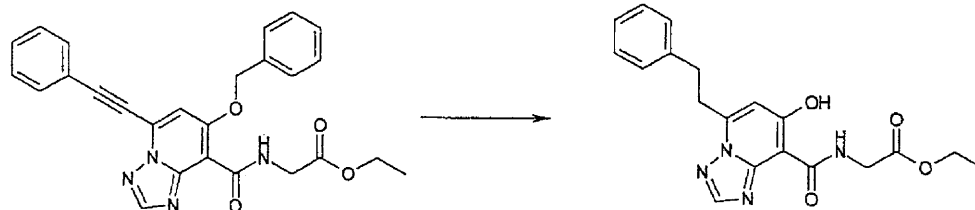
25



Forbindelsen (3,20 g) oppnådd i trinn 2-3 ble reagert med glysinetylsterhydroklorid (1,33 g) ved en metode lignende med eksempel 1, trinn 1-10, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (3,38 g, 81 %).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 5,44 (2H, s), 7,34 (1H, tt, J = 7,2, 1,7 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,52-7,58 (5H, m), 7,71-7,74 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,18 (1H, t, J = 5,8 Hz).

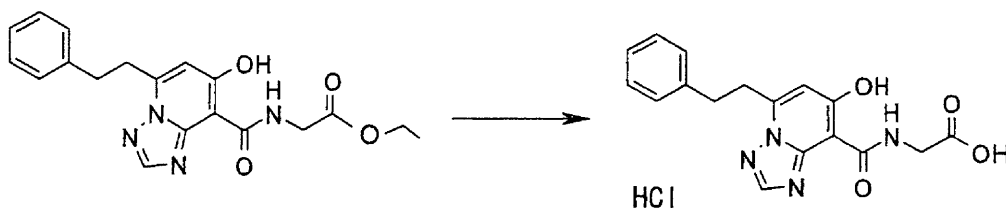
trinn 2-5



Til en oppløsning av forbindelsen (3,38 g) oppnådd i trinn 2-4 i tetrahydrofuran (34 ml) og metanol (17 ml), ble det tilsatt 5 % palladiumkarbon (0,34 g) og forbindelsen ble rørt om i en hydrogenatmosfære og ved normalt trykk i 4 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom kelitt og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde restkonsentrasjonen ble renset ved søylekromatografi (eluent: kloroform/metanol=20/0 – 20/1) og slemmet opp i heksan/diisopropyleter=1/1 for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (2,29 g, 83 %).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 7,9 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,82 (1H, s), 7,18-7,32 (5H, m), 8,58 (1H, s), 9,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 14,12 (1H, s).

trinn 2-6



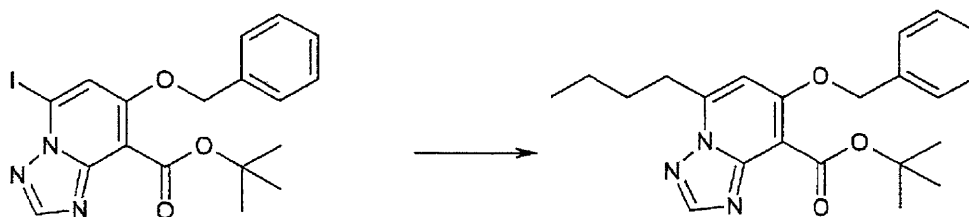
Forbindelsen (2,28 g) oppnådd i trinn 2-5 ble hydrolisert ved en metode lignende den i trinn 1-12, og den oppnådde forbindelsen ble omdannet til hydroklorid ifølge en vanlig metode, for å gi tittelforbindelsen (2,16 g).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3,12 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).

Eksempel 3

fremstilling av [(5-butyl-7-hydroksy[1,2,4]triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

5

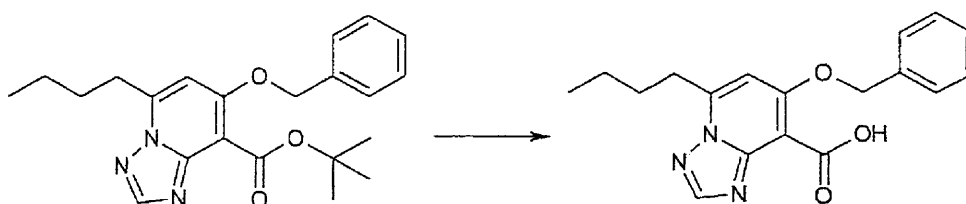
trinn 3-1

10 Forbindelsen (0,2 g) oppnådd i trinn 1-7, [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid-diklormetankompleks (1:1) (0,011 g), butylboronsyre (0,050 g), sølv(I)-oksid (0,12 g), kaliumkarbonat (0,15 g) og tetrahydrofuran (1,6 ml) ble blandet, og forbindelsen ble rørt om ved 80 °C i 40 t. Uoppløselig materiale ble filtrert av og filtratet ble konsentrert

15 under redusert trykk. Restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=8/2 – 6/4) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,13 g, 77 %).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,7 Hz), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 5,38 (s, 2H), 7,23 (s, 1H),

20 7,32-7,51 (m, 5H), 8,39 (s, 1H).

trinn 3-2

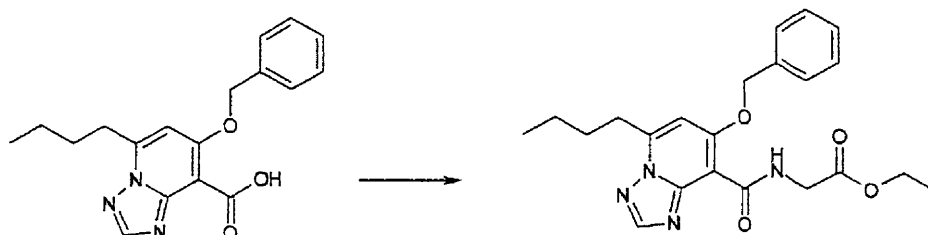
25

Den karboksylbeskyttende gruppen i forbindelsen (53,7 g) oppnådd i trinn 3-1, ble fjernet på samme måte som i trinn 2-2 for å gi en karboksylsyreform som en blanding (69,8 g, 80 %) med metansulfonsyre (290 mol-prosent). Blandingen ble behandlet på samme måte som i trinn 2-3, for å gi forbindelsen

beskrevet i det ovennevnte skjemaet som en blanding (42,8 g, 99 %) med metansulfonsyre (50 mol-prosent).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 0,91 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34 (s, 1,5H), 3,14 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 5,47 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 4H), 7,48-7,53 (m, 2H), 8,73 (s, 1H).

trinn 3-3



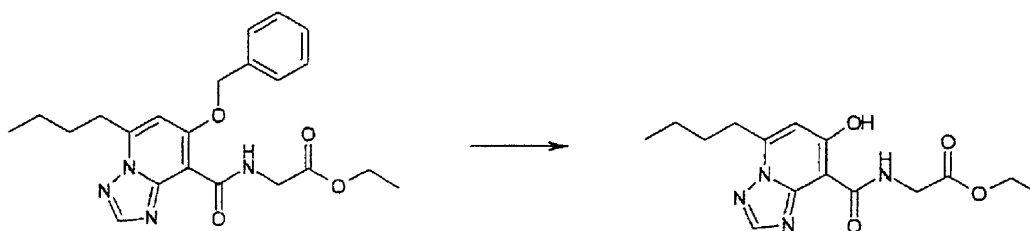
10

Ved en lignende metode som trinn 1-10, ble forbindelsen (42,8 g) oppnådd i trinn 3-2 reagert med glysinetylerhydroklorid (19,3 g) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (43,5 g, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 3,11 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,26 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,33 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 5,41 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,29-7,55 (m, 5H), 8,28 (s, 1H), 9,77 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz).

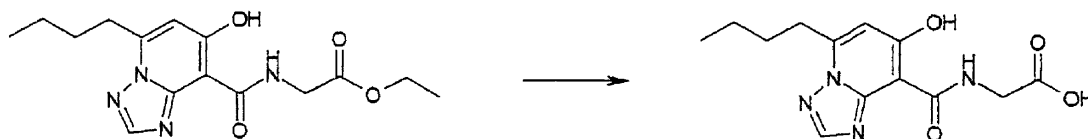
trinn 3-4

20



På samme måte som i trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (5,0 g, 90 %) oppnådd fra forbindelsen (7,2 g) oppnådd i trinn 3-3.

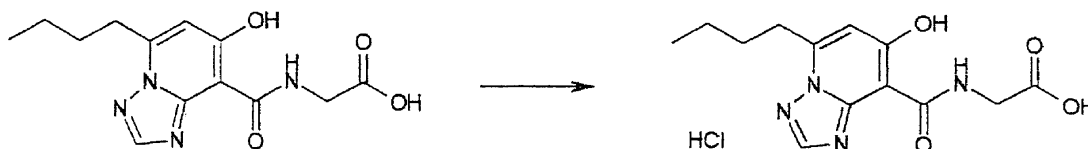
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,16 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,29 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,88 (br s, 1H), 14,14 (s, 1H).

trinn 3-5

- 5 På samme måte som i trinn 1-12, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (4,56 g) oppnådd fra forbindelsen (4,94 g) oppnådd i trinn 3-4.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

10

trinn 3-6

- 15 Forbindelsen (4,56 g) oppnådd i trinn 3-5 og 4N saltsyre/etylacetatoppløsning (91 ml) ble blandet, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1,5 t. Reaksjonssuspensjonen ble konsentrert under redusert trykk, heksan (100 ml) ble tilsatt restkonsentrasjonen og forbindelsen ble konsentrert to ganger under redusert trykk. Til restkonsentrasjonen ble det tilsatt en blandet oppløsning (100 ml) av dietyleter/heksan=1/2, og forbindelsen ble rørt om i 30 min. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen (4,88 g, 96 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

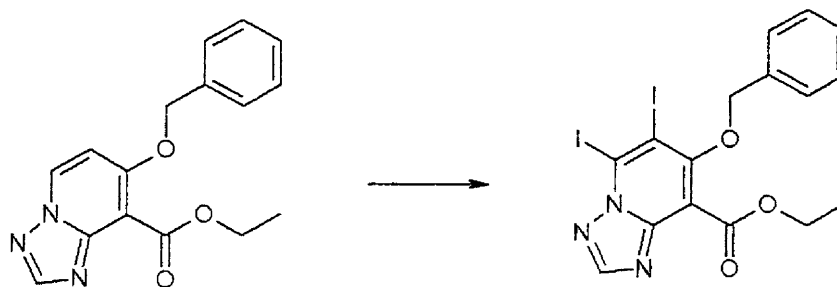
25

Eksempel 4

Fremstilling av [(5,6-dietyl-7-hydroksy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

30 trinn 4-1

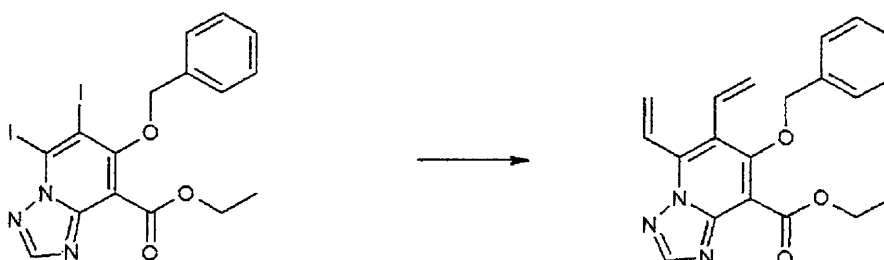
80



Under en nitrogenstrøm ble forbindelsen (3,98 g) oppnådd på samme måte som i trinn 1-6 og tetrahydrofuran (40 ml) blandet, og en jodoppløsning (3,4 g) i tetrahydrofuran (16 ml) tilsatt dråpevis under kjøling med tørris/denaturert etanol. Til denne blandingen ble det dråpevis tilsatt 1 M litium bis(trimetylsilyl)amid (26,8 ml) over 10 min. Etter omrøring i 2,5 t., ble reaksjonsblandingen helt over i en blanding av mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (40 ml) og vann (40 ml) under iskjøling. Til denne blandingen ble det tilsatt natriumsulfitt (1,7 g), og det organiske sjiktet ble separert fra blandingen. Det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk, restkonsentrasjonen ble kombinert med det vandige sjiktet og forbindelsen ekstrahert to ganger med etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltoppløsning (70 ml), tørket over natriumsulfat, natriumsulfat ble filtrert av og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde restkonsentrasjonen ble rensed ved søylekromatografi. Det oppnådde renseproduktet ble rekrySTALLISERT fra heptan/kloroform for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,295 g, 4 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,50 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,22 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,33 (s, 1H).

trinn 4-2



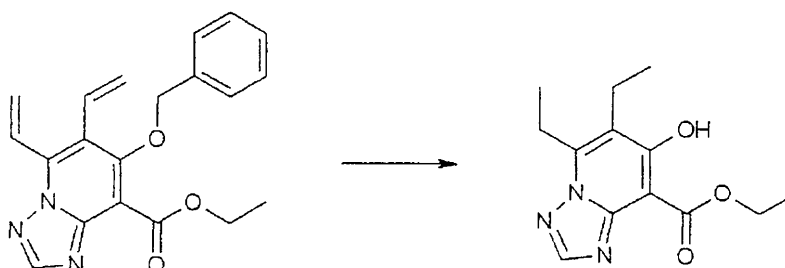
25

På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-8, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,019 g, 30 %) oppnådd fra forbindelsen (0,1 g) oppnådd i trinn 4-1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,50 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,09 (s, 2H), 5,73 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,4$ Hz), 5,76 (dd, 1H, $J = 11,5, 1,4$ Hz), 6,05 (dd, 1H, $J = 11,5, 1,4$ Hz), 6,77 (dd, 1H, $J = 17, 7, 11, 7$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J = 17,7, 1,2$ Hz), 7,14 (dd, 1H, $J = 17,7, 11,5$ Hz), 7,35-7,44 (m, 5H), 8,37 (s, 1H).

5

trinn 4-3

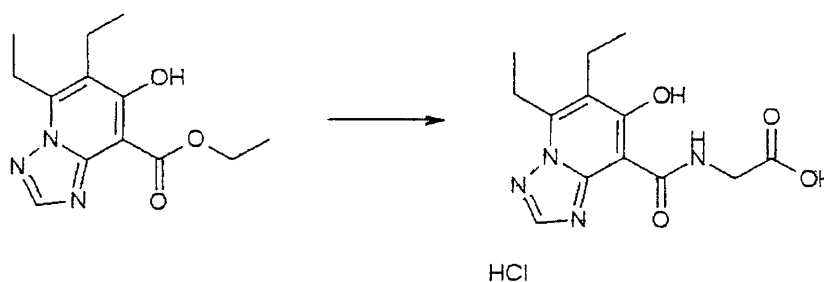


- 10 På samme måte som i eksempel 2, trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,020 g, 75 %) oppnådd fra forbindelsen (0,036 g) oppnådd i trinn 4-2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,36 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,52 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,78 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,25 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,64 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 8,26 (s, 1H), 13,10 (s, 1H).

15

trinn 4-4



20

Forbindelsen (0,020 g) oppnådd i trinn 4-3 og 2-metoksyetanol (2 ml) ble blandet, og glysin-natriumsalt (0,030 g) ble tilsatt. Etter omrøring ved 130 °C i 1,5 t., ble blandingen kjølt ned til romtemperatur. 1N saltsyre (0,34 ml) og vann (10 ml) ble tilsatt reaksjonsblandingen og forbindelsen ble rørt om. Utfellingsproduktet ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk. Til det oppnådde faste stoffet ble det tilsatt etylacetat (1 ml) og 4N saltsyre-etylacetat (0,1 ml), og forbindelsen ble rørt om ved romtemperatur i 20 min. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen (0,052 mg, 67 %).

25

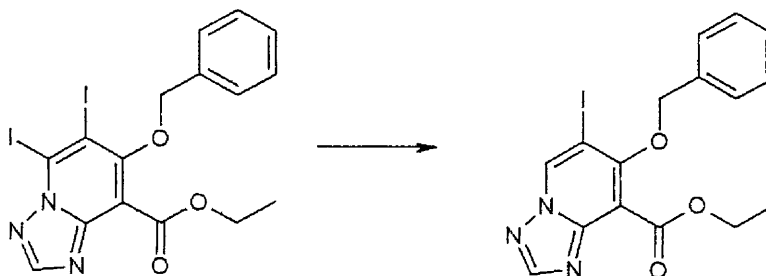
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,15 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,72 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,20 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).

5 Eksempel 5

Fremstilling av [(7-hydroksy-6-fenetyl[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

trinn 5-1

10

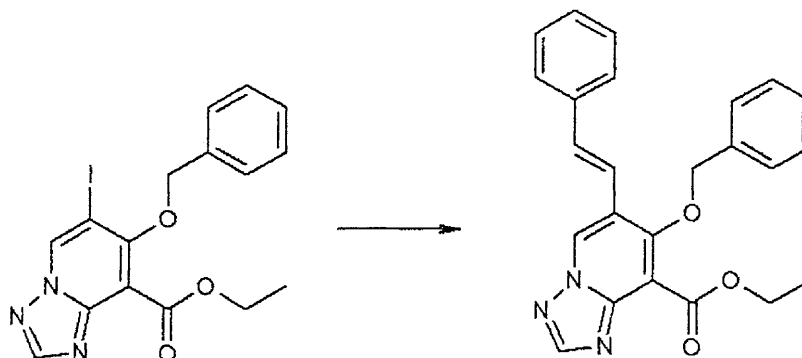


Forbindelsen (1,31 g) oppnådd ved en lignende metode som i eksempel 4, trinn 4-1, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (0,137 g) og tetrahydrofuran (15 ml) ble blandet, og tri-n-butyltinhydrid (0,7 ml) ble tilsatt under iskjøling. Etter omrøring under iskjøling i 20 min., ble blandingen rørt om ved romtemperatur i 20 min. og konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=10/0 - 1/1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,44 g, 44 %).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 4,51 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 5,23 (s, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,31 (s, 1H), 8,99 (s, 1H).

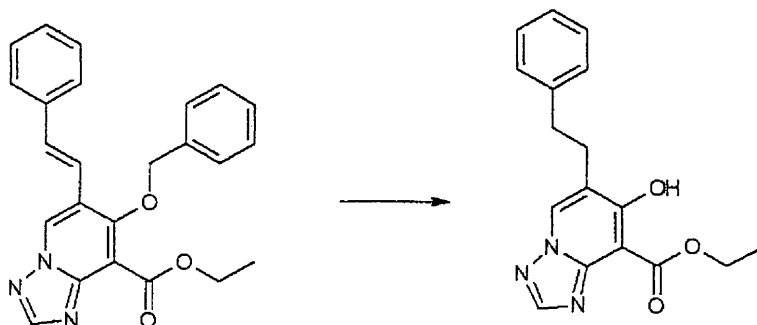
trinn 5-2

25



På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-8, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,078 g, 109 %) oppnådd fra forbindelsen (0,070 g) oppnådd i trinn 5-1. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,54 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,17 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,29-7,45 (m, 11H), 8,34 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

trinn 5-3



10

På samme måte som i eksempel 2, trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,037 g, 72 %) oppnådd fra forbindelsen (0,070 g) oppnådd i trinn 5-2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,54 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 3,00 (s, 4H), 4,66 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,16-7,31 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 13,17 (s, 1H).

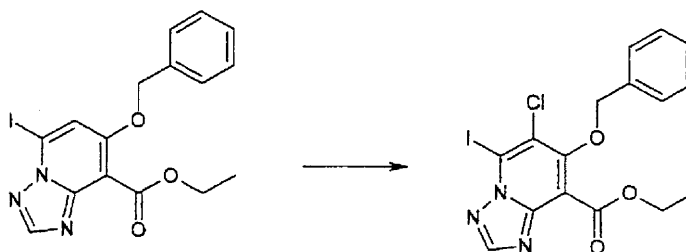
Forbindelsen oppnådd i dette trinnet ble omdannet til hydroklorid på samme måte som i eksempel 4, trinn 4-4 og ifølge en vanlig metode for å gi tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,19 (tt, 1H, $J = 7,1, 1,8$ Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

20

Eksempel 6

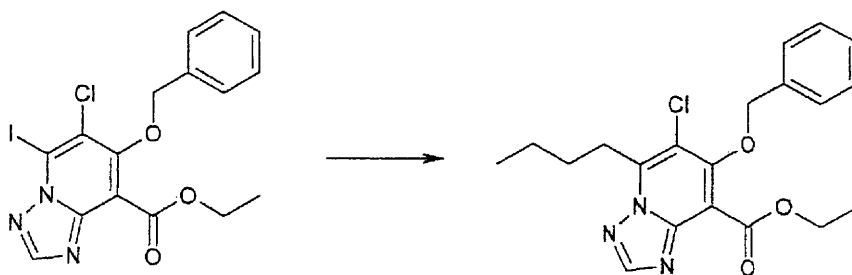
Fremstilling av [(5-butyl-6-klor-7-hydroksy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

25 trinn 6-1



Forbindelsen (200 mg) oppnådd ved en lignende metode som i eksempel 4, trinn 4-1, heksakloretan (224 mg) og tetrahydrofuran (4,0 ml) ble blandet, og litium bis(trimetylsilyl)amid (0,473 ml) ble tilsatt ved -78 °C. Etter omrøring ved -78 °C i 2 t., ble blandingen sakte varmet opp til -40 °C. Blandingene ble deretter dråpevis tilsatt en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, og etylacetat ble tilsatt. Det organiske sjiktet ble skilt fra blandingen og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De organiske sjiktene ble kombinert, vasket to ganger med mettet saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Den konsentrerte restkonsentrasjonen ble rensert ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=3/1 – 2/1) for å gi et råvareprodukt (180 mg) inneholdende forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet som hovedkomponent.

15 trinn 6-2

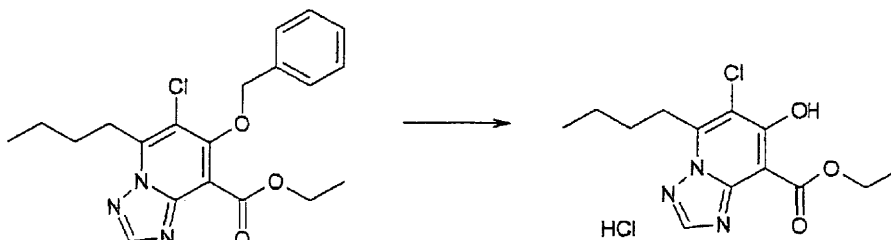


På samme måte som i eksempel 3, trinn 3-1, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (71 mg) oppnådd fra forbindelsen (180 mg) oppnådd i trinn 6-1.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,32-3,37 (2H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 7,37-7,52 (5H, m), 8,57 (1H, s).

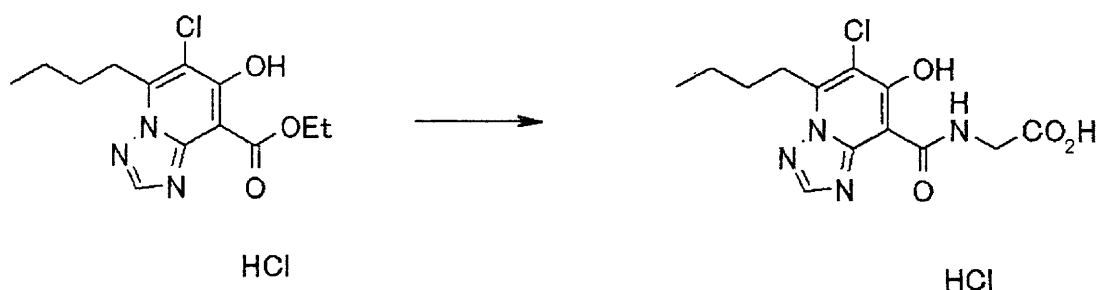
25

trinn 6-3



Forbindelsen (70 mg) oppnådd i trinn 6-2 og trifluoroeddiksyre (1 ml) ble blandet, og forbindelsen ble rørt om ved romtemperatur i 3 t. Til denne reaksjonsblandingen ble det tilføyd kloroform og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Til den konsentrerte resten ble det tilføyd 4N saltsyre-etylacetat (1 ml) og blandingen ble rørt om. Heksan (3 ml) ble tilsatt og blandingen rørt om. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (50 mg, 83 %). ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,45 (2H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 3,17 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 8,69 (1H, s).

trinn 6-4



15

På samme måte som i eksempel 4, trinn 4-4, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (48 mg, 88 %) oppnådd fra forbindelsen (50 mg) oppnådd i trinn 6-3.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, J = 2,8 Hz), 8,74 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H).

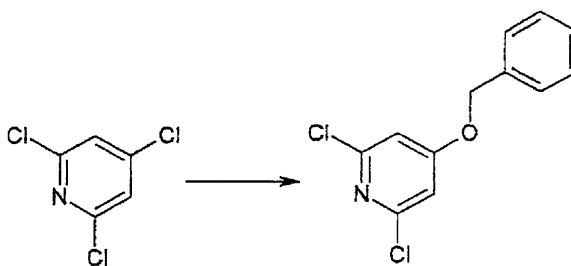
20

Eksempel 7

Fremstilling av [(7-hydroksy-2-metyl-5-fenetyl[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

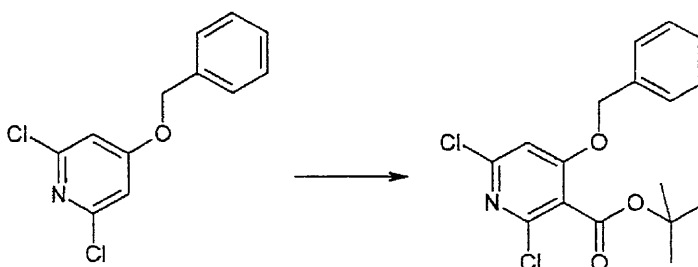
25

trinn 7-1



- 2,4,6-triklorpyridin (50 g) og N,N-dimetylformamid (400 ml) ble blandet, og natriumhydrid (60 % oljesuspensjon) (11,5 g) ble tilsatt porsjonsvis under iskjøling. Til denne blandingen ble det dråpevis under iskjøling tilsatt benzylalkohol (28 ml) over 40 min., og blandingen ble rørt om under samme temperatur i 3 t. Vann (550 ml) ble tilsatt dråpevis under iskjøling og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (50 g, 72 %).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,36-7,46 (m, 5H).

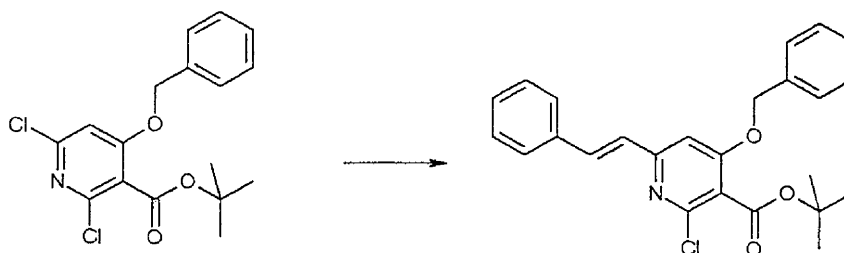
10 trinn 7-2



- Under nedkjøling i tørris-/acetonbad ble tetrahydrofuran (250 ml) og n-butyllitium (1,65 M, 119 ml) blandet, en oppløsning av forbindelsen (50 g) oppnådd i trinn 7-1 i tetrahydrofuran (110 ml) ble tilført dråpevis over 30 min. Til denne blandingen ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av di-tert-butyldikarbonat (45 ml) i tetrahydrofuran (100 ml) over 1 t., og forbindelsen ble rørt om under samme temperatur i 30 min. Vann (450 ml) ble tilsatt for bråkjøling av reaksjonen, etylacetat (200 ml) ble tilsatt for å skille ut det organiske sjiktet og det organiske sjiktet ble vasket med vann (200 ml) og mettet saltoppløsning (200 ml). Det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensed ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=50/0 – 11/1) og det oppnådde faste stoffet ble videre slemmet opp i heksan (100 ml) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (15,7 g, 31 %).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,53 (s, 9H), 5,11 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H).

trinn 7-3

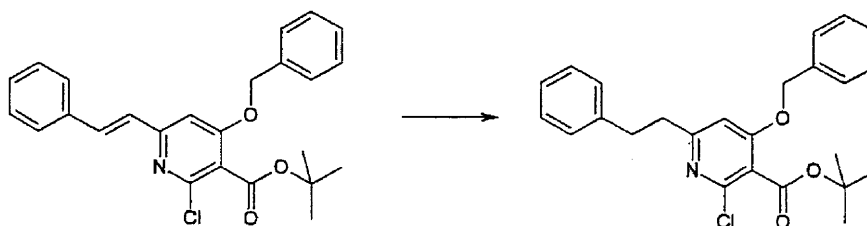
87



Forbindelsen (15 g) oppnådd i trinn 7-2 og 1,4-dioksan (150 ml) ble blandet, kaliumkarbonat (18 g),

- 5 fenylnvinylborsyre (7,1 g), [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid-diklormetankompleks (1:1) (1,8 g) og vann (45 ml) ble tilsatt og forbindelsen ble rørt om ved 80 °C i 1,5 t med oppvarming. Fenylnvinylborsyre (0,64 g) ble tilsatt og forbindelsen ble rørt om i 1,5 t. Blandingen ble kjølt ned til romtemperatur, og vann, etylacetat og mettet saltoppløsning ble tilsatt for å skille ut det organiske
- 10 sjiktet. Det organiske sjiktet ble konsentrert under redusert trykk og de oppnådde restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent: kloroform). Til det oppnådde faste stoffet ble det tilsatt isopropylalkohol (100 ml) og blandingen ble slemmet opp ved 70 °C i 0,5 t og under iskjøling for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (11,5 g, 62 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55 (s, 9H), 5,21 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,30-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 2H, J = 7,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 16,1 Hz).
- 15

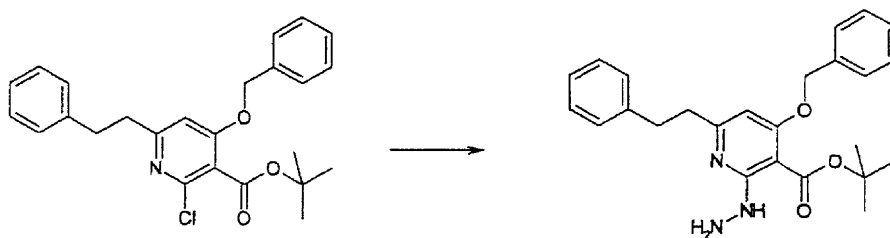
trinn 7-4



20

- Forbindelsen (11,5 g) oppnådd i trinn 7-3, etylacetat (120 ml) og 2 % platinum-karbon (2,5 g) ble blandet, og forbindelsen ble rørt om i en hydrogenatmosfære (3,8 kgf /cm²) ved romtemperatur i 23 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom
- 25 kelitt, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (11,5 g, 100 %).

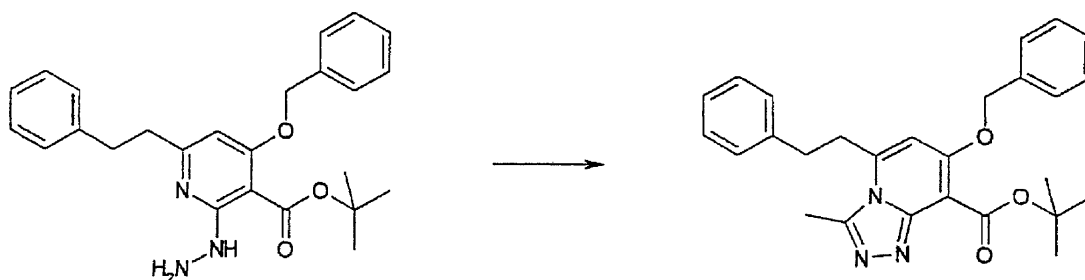
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,55 (s, 9H), 3,02 (br s, 4H), 5,05 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,16-7,41 (m, 10H).

trinn 7-5

- 5 På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-4, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (11,9 g, 104 %) oppnådd fra forbindelsen (11,5 g) oppnådd i trinn 7-4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (s, 9H), 2,92 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 3,03 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,05 (br s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 10H), 8,10 (s, 1H).

10

trinn 7-6

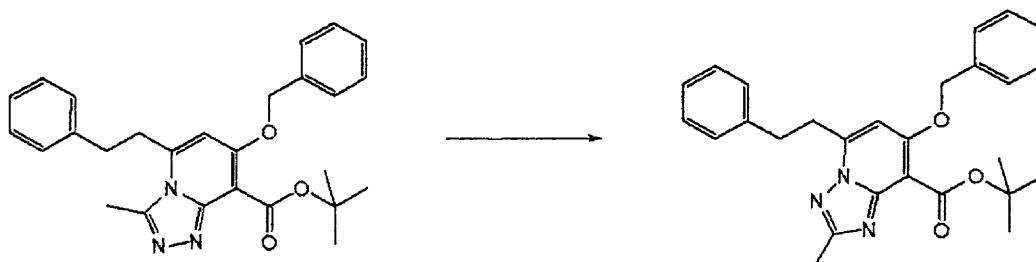
- 15 Forbindelsen (126 mg) oppnådd i trinn 7-5, p-toluensulfonsyremonohydrat (50 mg) og trimetylortoformat (1 ml) ble blandet, toluen (1 ml) ble tilsatt og blandingen ble varmet opp til 60 °C i 1 t. Reaksjonsblandingen ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og etylacetat ble tilsatt for å skille ut det organiske sjiktet. Det organiske sjiktet
- 20 ble konsentrert under redusert trykk og det konsentrerte restkonsentrasjonen ble rensset på tynnsjikt-kromatografi (eluent: kloroform/metanol=9:1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (32 mg, 24 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,51 (9H, s), 2,93 (3H, s), 3,06 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,52 (2H, -t, $J = 7,6$ Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,14-7,48 (10H, m).

25

trinn 7-7

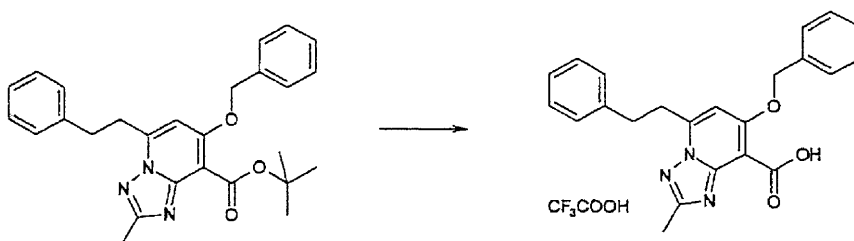
89



- På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-6, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (29 mg, 53 %) oppnådd fra forbindelsen (55 mg) oppnådd i trinn 7-6. ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,49 (9H, s), 2,52 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, s), 7,15-7,19 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m).

trinn 7-8

10



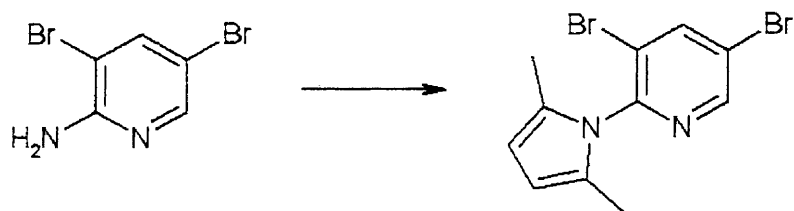
- Forbindelsen (54 mg) oppnådd i trinn 7-7 og kloroform (0,5 ml) ble blandet, trifluoreddiksyre (0,22 ml) ble tilsatt, og forbindelsen ble rørt om ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og restkonsentrasjonen ble azeotropisk destillert med toluen for å gi et råvareprodukt (69 mg) inneholdende forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet som hovedkomponent.

- Forbindelsen fremstilt i dette trinnet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1, trinn 1-10 til trinn 1-12, og den oppnådde forbindelsen ble omdannet til hydroklorid ved en vanlig metode for å gi tittelforbindelsen.

- ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,35 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,19 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, J = 5,5 Hz).

Eksempel 8

Fremstilling av {[8-(3,3-dimetyl-butyl)-6-hydroksy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]amino}eddiksyrehydroklorid

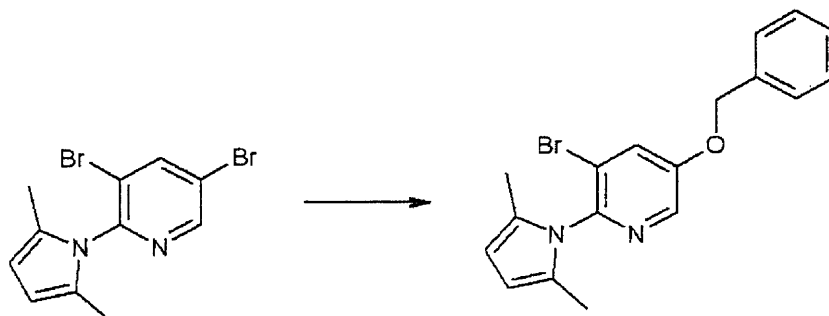
trinn 8-1

5

2-Amino-3,5-dibromopyridin (50,4 g), 2,5-heksandione (23,5 g) og p-toluensulfonsyremonohydrat (2,7 g) ble oppløst i toluen (300 ml), og blandingen ble varmet opp under reflux i 5 t. mens vann ble fjernet. Blandingen ble nedkjølt til romtemperatur, etylacetat ble tilsatt, og blandingen ble vasket i rekkefølge med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, vann og mettet saltoppløsning (én hver). Det organiske sjiktet ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et råvareprodukt (66,6 g) av forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (6H, s), 5,92 (2H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

15

trinn 8-2

20

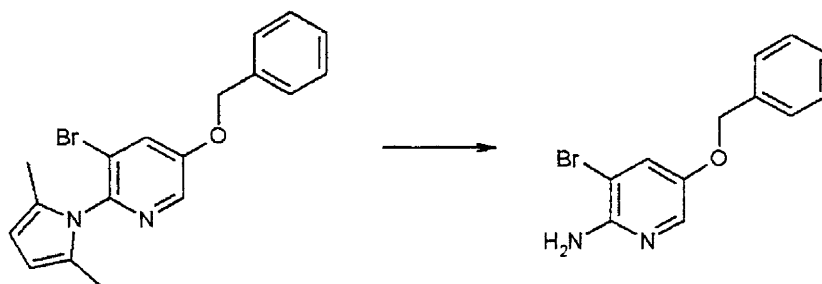
På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-3, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (58,4 g, 82 %) oppnådd fra forbindelsen (66,6 g) oppnådd i trinn 8-1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,99 (6H, s), 5,15 (2H, s), 5,89 (2H, s), 7,37-7,48 (5H, m), 7,64 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

25

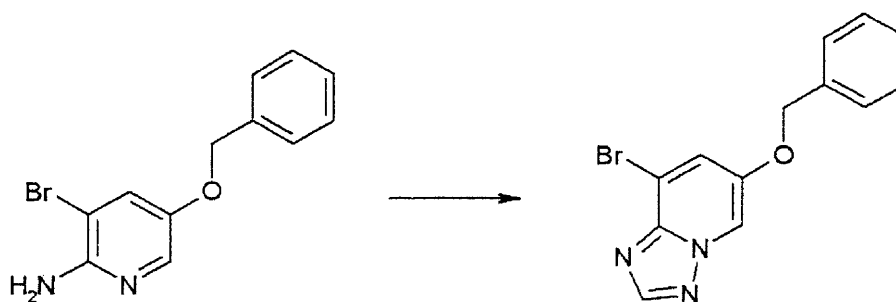
trinn 8-3

91



Forbindelsen (58,4 g) oppnådd i trinn 8-2, hydroksylammoniumklorid (233 g),
 etanol (600 ml) og vann (350 ml) ble blandet. Til denne blandingen ble det dråpevis
 5 tilsatt trietylamin (46 ml) ved romtemperatur, etanol (100 ml) ble tilsatt og
 blandingen ble varmet opp under reflux i et bad ved en temperatur på 95 °C i 89 t.
 Reaksjonsblandingen ble iskjølt og 50 % vandig natriumhydroksydløsning (96 ml),
 8N vandig natriumhydroksydløsning (134 ml) og mettet vandig
 natriumhydrogenkarbonatløsning (50 ml) ble tilsatt i rekkefølge. Vann (1800 ml) ble
 10 tilsatt ved romtemperatur, blandingen ble rørt om i 1 t., og et utskilt fast stoff ble
 oppsamlet ved filtrering. Det utskilte faste stoffet ble tørket under redusert trykk
 over natten og råvareproduktet (49 g) ble blandet ut i 2-propanol (120 ml) for å gi
 forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (34,3 g, 75 %).
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,60 (2H, br s), 5,00 (2H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,41 (1H,
 15 d, J = 2,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,8 Hz).

trinn 8-4

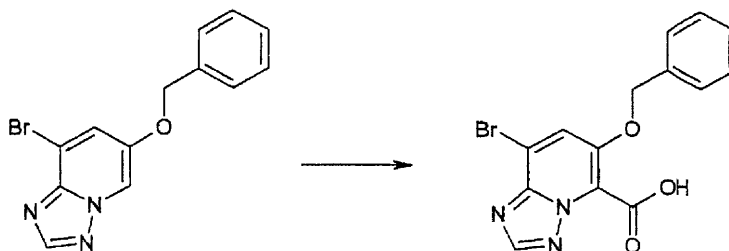


20

Forbindelsen (7,25 g) oppnådd i trinn 8-3, N,N-dimetylformamid (11 ml) og
 N,N-dimetylformamid-dimetylacetal (11 ml) ble blandet, og blandingen ble rørt
 om med oppvarming ved 130 °C i 15 min. Etter omrøring ved romtemperatur i
 20 min., ble blandingen konsentrert under redusert trykk. Til den oppnådde
 25 restkonsentrasjonen ble det tilsatt metanol (58 ml) og pyridin (4,2 ml), og
 hydroksylamin-O-sulfonsyre (4,1 g) ble tilsatt blandingen under iskjøling. Etter
 omrøring ved romtemperatur over natten ble vann (29 ml) og mettet vandig

natriumhydrogenkarbonatoppløsning (58 ml) tilsatt under iskjøling, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1 t. Det oppnådde faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (6,13 g, 78 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,09 (s, 2H), 7,36-7,45 (m, 5H), 7,66 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,19 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,29 (s, 1H).

trinn 8-5



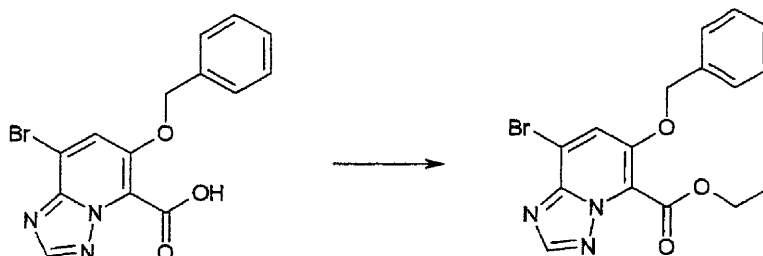
10

På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-1, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (5,67 g, 49 %) oppnådd fra forbindelsen (10 g) oppnådd i trinn 8-4.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 5,33 (s, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

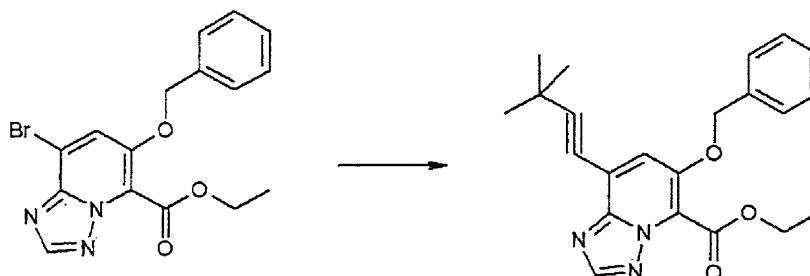
15

trinn 8-6



Til forbindelsen (5,68 g) oppnådd i trinn 8-5 ble det tilsatt toluen (57 ml), og N,N-dimetylformamid-dietylacetal (4,5 ml) ble tilsatt i 3 porsjoner ved 80 °C. Etter fullføring av reaksjonen, ble blandingen konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensert ved søylekromatografi (eluent: kloroform/etylacetat=10/1 – 4/1). Heksan ble tilsatt det oppnådde produktet, og det utskilte faste stoffet ble blandet ut for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (4,68 g, 69 %).

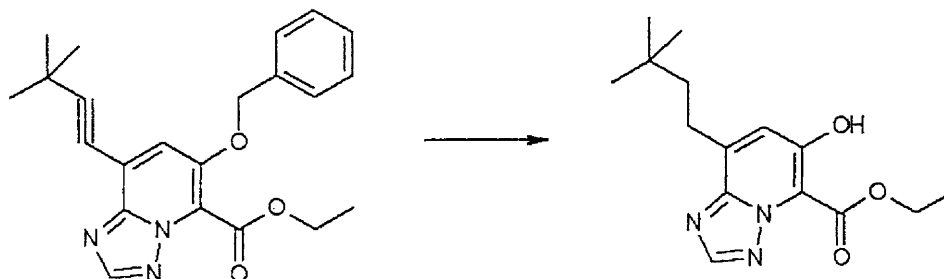
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,53 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,21 (s, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

trinn 8-7

5

Forbindelsen (100 mg) oppnådd i trinn 8-6, tert-butylacetylen (0,1 ml), bis(trifenylfosfin)palladium(II)-diklorid (18 mg) og kobber-jod(I) (5 mg), ble tilsatt en flaske med skrukork. Til denne blandingen ble det tilsatt tetrahydrofuran (0,4 ml) og trietylamin (0,8 ml) og flasken ble lukket tett.

10 Blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1 t., ledet gjennom en liten mengde silikagel og konsentrert under redusert trykk. Restmaterialet ble renset to ganger på tynnsjikt-kromatografi (eluent: heksan/etylacetat=2/1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (85 mg, 85 %).

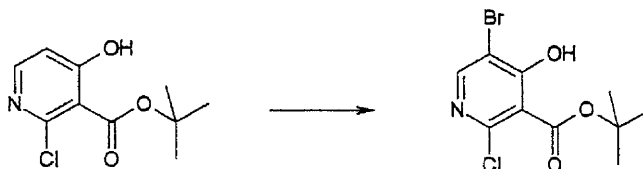
15 trinn 8-8

20 På samme måte som i eksempel 2, trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (62 mg, 94 %) oppnådd fra forbindelsen (85 mg) oppnådd i trinn 8-7.

På samme måte som i eksempel 4, trinn 4-4, ble tittelforbindelsen oppnådd fra forbindelsen oppnådd i dette trinnet. ¹H-NMR δ: 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 13,28 (s, 1H).

Eksempel 9

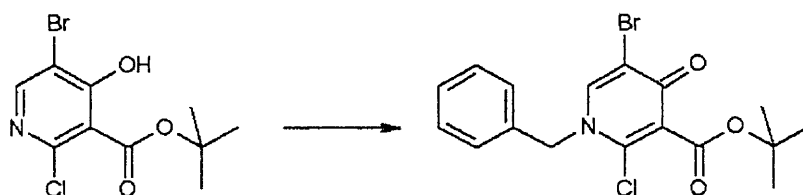
Fremstilling av [(7-hydroksy-6-fenyl[1,2,4]triazol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyre

5 trinn 9-1

Den hydroksylbeskyttende gruppen i forbindelsen oppnådd i eksempel 1, trinn 10 1-3 ble fjernet på samme måten som i eksempel 2, trinn 2-5. Til en oppløsning av den oppnådde forbindelsen (3,30 g) i kloroform (30 ml), ble det tilsatt N-bromosukkinimid (2,82 g) under iskjøling. Etter omrøring ved romtemperatur i 5 t., ble reaksjonsblandingen separert ved tilsetning av mettet vandig natriumhydrogenkarbonatopløsning (20 ml). Det organiske sjiktet ble videre 15 vasket med vandig natriumsulfittopløsning og mettet saltopløsning, og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter filtrering ble blandingen konsentrert under redusert trykk, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (5,37 g) som et råvareprodukt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66 (9H, s), 8,39 (1H, s), 12,77 (1H, s).

20

trinn 9-2

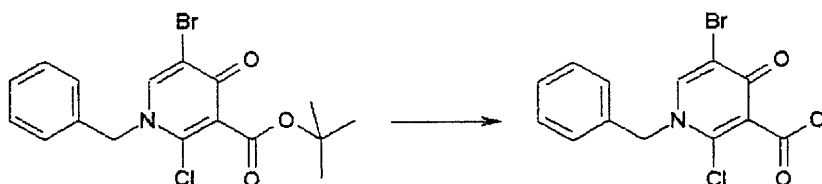
25 Til en oppløsning av forbindelsen (5,37 g) oppnådd i trinn 9-1 i N,N-dimetylformamid, ble det under iskjøling tilsatt kaliumkarbonat (2,19 g) og benzylbromid (1,88 ml) og blandingen ble rørt om i romtemperatur i 20 t. Reaksjonsblandingen ble separert ved tilsetning av vann (50 ml) og etylacetat (50 ml). Det organiske sjiktet ble ytterligere vasket med mettet saltopløsning, 30 tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent:

heksan/etylacetat=3/1 – 1/2) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (3,73 g, 2 trinn 65 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58 (9H, s), 5,21 (2H, s), 7,19-7,21 (2H, m), 7,37-7,46 (3H,m), 7,76 (1H, s).

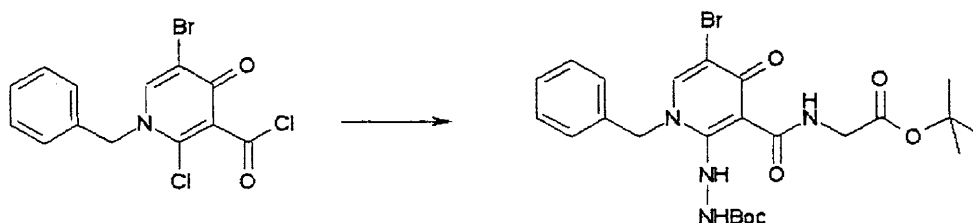
5

trinn 9-3



- 10 Til forbindelsen (610 mg) oppnådd i trinn 9-2, ble det tilsatt trifluoreddiksyre (180 ml) under iskjøling, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med kloroform (6 ml) og konsentrert under redusert trykk. Kloroform (6 ml) ble tilsatt restkonsentrasjonen på nytt, tonylklorid (0,18 ml) og N,N-dimetylformamid (én dråpe) ble tilsatt, og blandingen ble varmet opp ved 70 °C i 30 min. Den oppnådde løsningen ble konsentrert under redusert trykk, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (540 mg, 98 %).
- 15

trinn 9-4

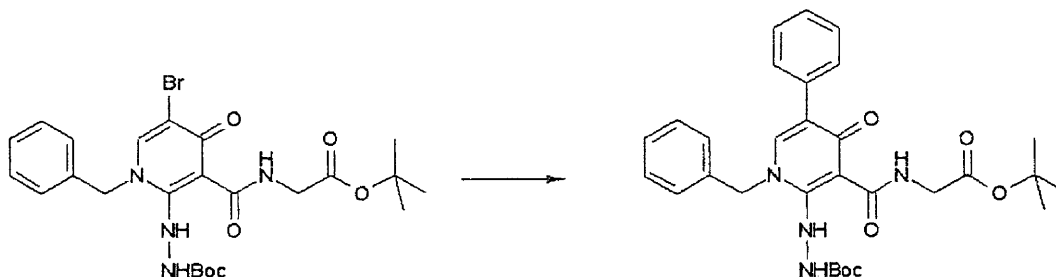


20

- Til en oppløsning av forbindelsen (540 mg) oppnådd i trinn 9-3 i tetrahydrofuran (6 ml), ble det under iskjøling tilsatt diisopropyletylamin (0,29 ml) og glysin-tert-butylester (0,21 ml) og blandingen ble rørt om i 2 t. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt diisopropyletylamin (0,29 ml) og tert-butylkarbazat og blandingen ble varmet opp ved 70 °C i 3 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=3/1 – 3/2) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (790 mg, 92 %).
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,05 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,24 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,14 (2H, t, $J = 4,1$ Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,47 (1H, s), 11,50 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 11,83 (1H, s).

5 trinn 9-5

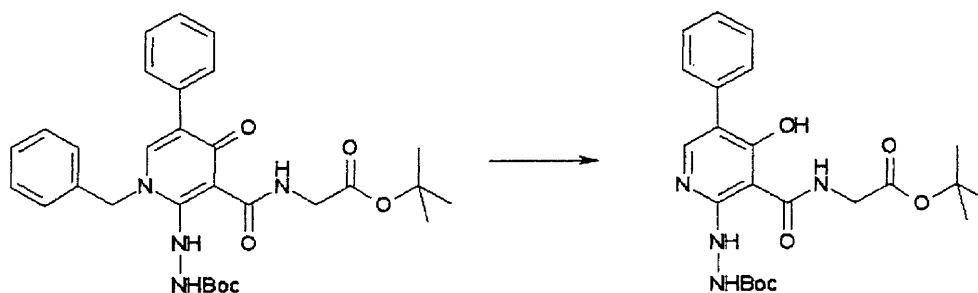


På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-8, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (280 g, 84 %) oppnådd fra forbindelsen (330 mg) oppnådd i trinn 9-4.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (9H, s), 1,48 (9H, s), 4,06 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,30 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,28-7,40 (6H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 11,79 (1H, s), 11,85 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).

15

trinn 9-6



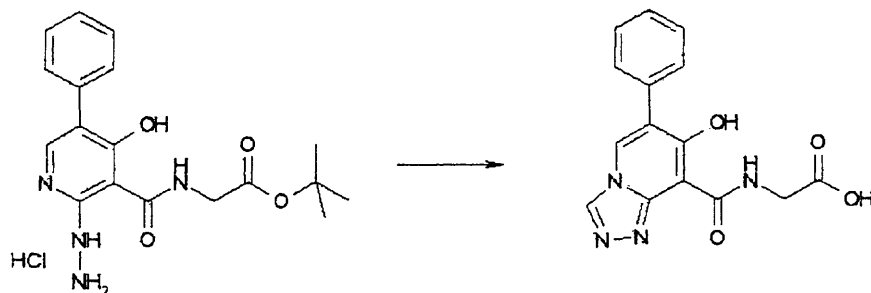
På samme måte som i eksempel 2, trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (86 mg, 87 %) oppnådd fra forbindelsen (120 mg) oppnådd i trinn 9-5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 1,49 (9H, s), 4,15 (2H, s), 7,06-7,29 (8H, m), 10,40 (1H, s), 10,95 (1H, s).

25

trinn 9-7

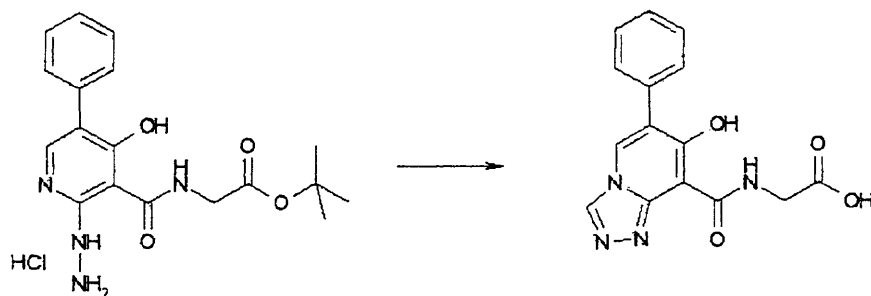
97



- Til en oppløsning av forbindelsen (110 mg) oppnådd i trinn 9-6 i kloroform (0,3 ml), ble det tilsatt 4N saltsyre-dioksanløsning (1 ml) og blandingen ble rørt om under iskjøling i 2 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (84 mg, 87 %).
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1,49 (9H, s), 4,04 (2H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 7,57 (1H, s).

trinn 9-8

10



- Til forbindelsen (41 mg) oppnådd i trinn 9-7, ble det tilsatt trimetylorctoformat (0,41 ml) og blandingen ble varmet opp til 100 °C i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble oppløst i kloroform (1 ml). Trifluoroeddiksyre (2 ml) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, 4N saltsyre-dioksanløsning (1 ml) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble slemmet opp i vann for å gi tittelforbindelsen (29 mg, 89 %).
- ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4,06 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,60 (2H, dd, J = 8,3, 1,4 Hz), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,50 (1H, t, J = 5,7 Hz), 12,59 (1H, s), 13,75 (1H, s).

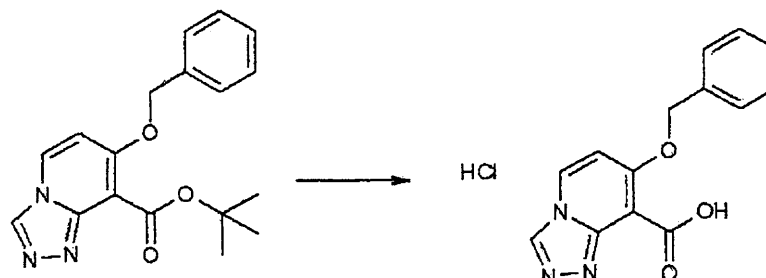
25

Eksempel 10

Fremstilling av [(7-hydroksy[1,2,4]triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyrehydroklorid

trinn 10-1

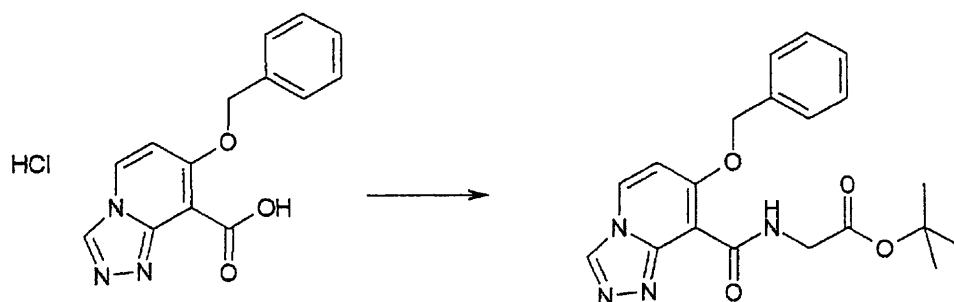
5



På samme måte som i den karboksylbeskyttende gruppens avbeskyttelsesreaksjon i eksempel 9, trinn 9-8, ble et råvareprodukt som inneholdt forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet som hovedkomponent, oppnådd fra forbindelsen (0,050 g) oppnådd i eksempel 1, trinn 1-5.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 5,60 (s, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,69 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 9,03 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 9,48 (s, 1H).

15 trinn 10-2



På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-10, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,024 g, 41 %) oppnådd fra forbindelsen oppnådd i trinn 10-1. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (s, 9H), 4,23 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 5,35 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,26-7,51 (m, 5H), 8,10 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,67 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H).

25 Forbindelsen oppnådd i dette trinnet gjennomgikk fjerning av den hydroksylbeskyttende gruppen og den karboksylbeskyttende gruppen, på

samme måte som ovenfor, og den oppnådde forbindelsen ble omdannet til hydroklorid ved en vanlig metode for å gi tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).

5

Eksempel 11

Fremstilling av [(6-hydroksy[1,2,3]triasol[1,5-a]pyridin-7-karbonyl)amino]eddiksyre

trinn 11-1

10



15

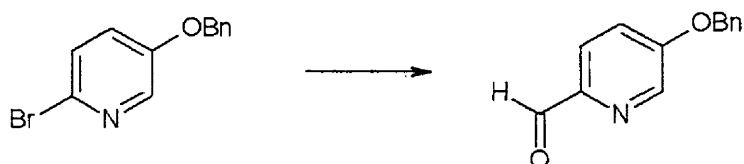
2-brom-5-hydroksypyridin (5,8 g), N,N-dimetylformamid (58 ml) og kaliumkarbonat (5,1 g) ble blandet, benzylbromid (4,4 ml) ble tilsatt under iskjøling og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 13 t. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt etylacetat (58 ml) og vann (87 ml), og det organiske sjiktet ble separert fra blandingen og vasket i rekkefølge med vann (60 ml, 30 ml) to ganger og med mettet saltoppløsning (30 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde restkonsentrasjonen ble rensed ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=10/1 – 7/1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (7,4 g, 83 %).

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,09 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,1, 3,2$ Hz), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,40-7,41 (m, 4H), 8,13 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz).

25

trinn 11-2



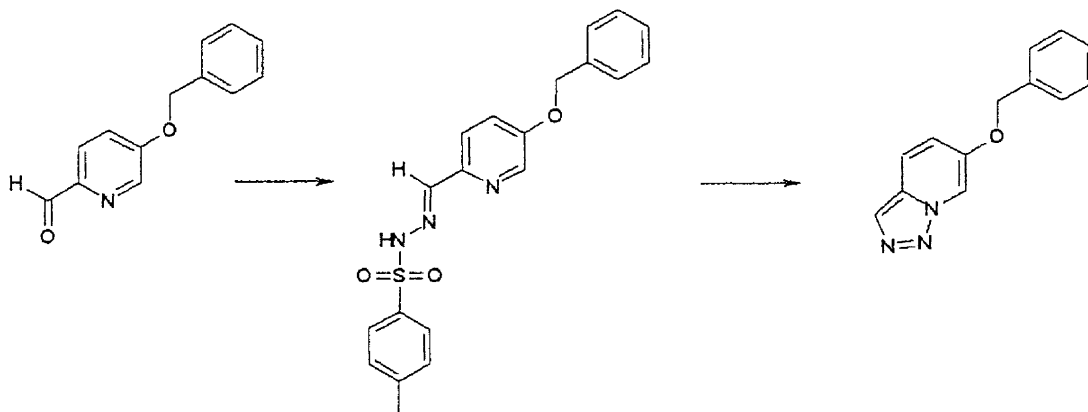
30

Til n-butyllitium (1,54 mol/l heksan-løsningen 25 ml) ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av forbindelsen (1 g) oppnådd i trinn 11-1 i toluen (4 ml) ved -78 °C over 7 min. Reaksjonsblandingen ble rørt om ved -78 °C i 50 min og en oppløsning av N,N-dimetylformamid (0,352 ml) i toluen (4 ml) ble tilsatt

dråpevis. Reaksjonsblandingen ble videre rørt om ved -78 °C i 1 t, vann (6 ml) ble tilsatt ved -10 °C, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 2 t. Det organiske sjiktet og det vandige sjiktet ble ekstrahert, det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med toluen (5 ml). De organiske sjiktene ble kombinert og vasket med mettet saltoppløsning (10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og blandingen ble filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensert ved søylekromatografi (eluent: heksan/etylacetat=10/1 – 7/1) for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (641 mg, 79 %).

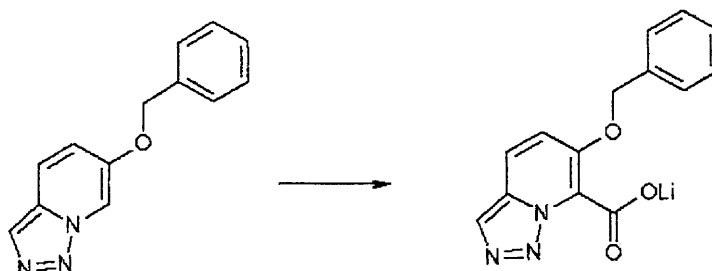
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,21 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,95 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 9,99 (s, 1H).

trinn 11-3



Forbindelsen (637 mg) oppnådd i trinn 11-2, metanol (6,4 ml) og tosylhydrazid (574 mg) ble blandet, og blandingen ble varmet opp under reflux i 10 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, morfolin (6,4 ml) ble tilsatt og blandingen ble varmet opp under reflux i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og etylacetat (12 ml), 2 M vandig natriumkarbonat-løsning (6 ml) og vann (5 ml) ble tilsatt. Det ble videre tilsatt tetrahydrofuran (6 ml), og det organiske sjiktet ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat (5 ml), og de organiske sjiktene ble kombinert og vasket med mettet saltoppløsning (10 ml). Det organiske sjiktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og det oppnådde faste stoffet ble blandet ut i diisopropyleter for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (566 mg, 84 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,12 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 9,7, 2,0 Hz), 7,36-7,47 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H, J = 9,7, 0,8 Hz), 7,99 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

trinn 11-4

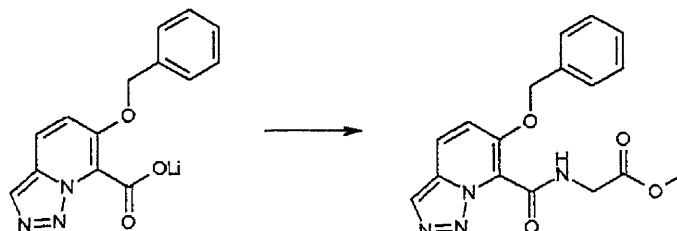
5

Forbindelsen (200 mg) oppnådd i trinn 11-3 og tetrahydrofuran (2 ml) ble blandet, og litium-diisopropylamid (2 M tetrahydrofuran-, heptan-, etylbenzenoppløsning, 0,45 ml) ble tilsatt ved -40 °C. Etter omrøring ved -40 °C i 1 t, ble tørris tilsatt, og blandingen ble varmet opp til romtemperatur under omrøring i 1 t. Deretter ble metanol (2 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet som et råvareprodukt. Dette ble anvendt direkte i neste trinn.

10

trinn 11-5

15



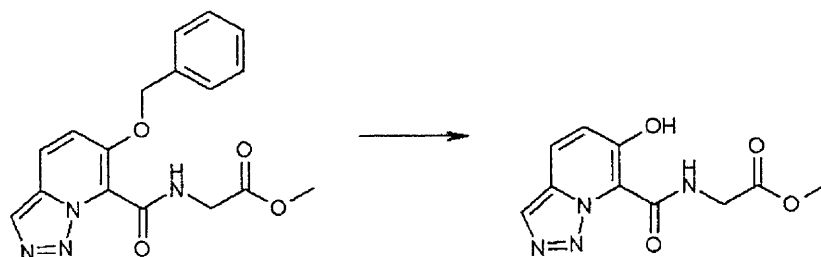
På samme måte som i eksempel 1, trinn 1-10, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (85 mg, 28 % (2 trinn)) oppnådd fra råvareproduktet oppnådd i trinn 11-4. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,80 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, J = 5,2 Hz), 5,32 (s, 2H), 7,24 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 8,11 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H).

20

trinn 11-6

25

102



På samme måte som i eksempel 2, trinn 2-5, ble forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (40 mg, 76 %) oppnådd fra forbindelsen (72 mg) oppnådd i trinn 11-5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,83 (s, 3H), 4,37 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,12 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 13,56 (s, 1H).

Forbindelsen oppnådd i dette trinnet fikk fjernet karboksylgruppen på samme måte som ovenfor, for å gi tittelforbindelsen.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8:20 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 13,82 (s, 1H).

Eksempel 116

Fremstilling av [(7-hydroksy-5-fenetyl[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyre

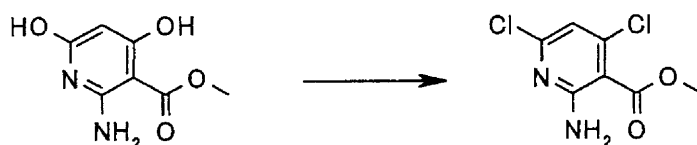
trinn 116-1



20

Cyanamid (1,4 g) og 1,4-dioksan (20 ml) ble blandet, og dimetyl 1,3-acetondikarboksylat (2,0 g) og nikkel(II) acetylacetonat (0,30 g) ble tilsatt. Blandingen ble varmet opp under reflux i 16 t. Blandingen ble kjølt ned til romtemperatur, rørt om i 1 t. og det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering. Til det oppnådde faste stoffet ble det tilsatt metanol (6,0 ml) og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1,5 t. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (1,4 g, 64 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,29 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

trinn 116-2

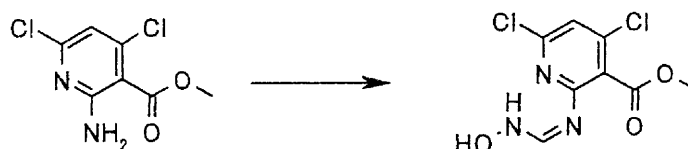
5

Forbindelsen (30 g) oppnådd i trinn 116-1, fosfor-oksyklorid (150 ml) og N,N-diisopropyletylamin (30 ml) ble blandet, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 3 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og azeotropisk destillert 3 ganger med toluen. Under iskjøling ble det tilsatt metanol (30 ml) og vann (150 ml), og blandingen ble rørt om i romtemperatur i 1 t. Det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, og kombinert med det faste stoffet resulterende fra filtratet. Metanol (50 ml) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1 t. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi primærkrystaller. Filtratet ble konsentrert og metanol (10 ml) ble tilsatt restkonsentrasjonen, og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi et sekundærkrystall. Primær- og sekundærkrystallene ble kombinert for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (21 g, 59 %).

10

15

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3,84 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,16 (br s, 2H).

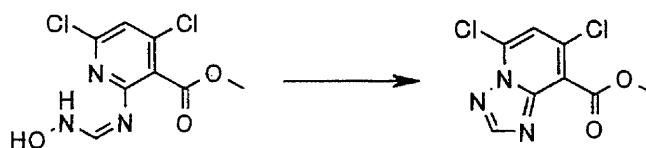
20 trinn 116-3

Forbindelsen (2,2 g) oppnådd i trinn 116-2 og 2-propanol (31 ml) ble blandet, og N,N-dimetylformamid-dimetylacetal (2,9 ml) ble tilsatt. Blandingen ble varmet opp under reflux i 30 min. Reaksjonsblandingen ble kjølt ned til romtemperatur, hydroksylaminhydroklorid (1,4 g) ble tilsatt og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til omtrent halv mengde, og vann (40 ml) og 2-propanol (6,6 ml) ble tilsatt. Blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 30 min, og det resulterende faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (2,2 g, 84 %).

25

30

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3,92 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 10,12 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 10,83 (s, 1H).

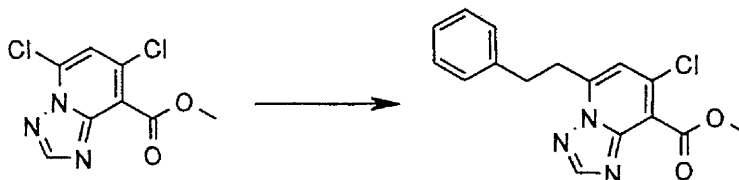
trinn 116-4

5

Forbindelsen (0,66 g) oppnådd i trinn 116-3 og tetrahydrofuran (6,6 ml) ble blandet og trifluoroeddikanhydrid (0,37 ml) ble tilsatt. Blandingen ble varmet opp under reflux i 22 t. Reaksjonsblandingen ble kjølt ned til romtemperatur, etylacetat og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning ble tilsatt og det organiske sjiktet ble ekstrahert. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet saltoppløsning og tørket over natriumsulfat. Etter filtrering ble filtratet konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensset ved søylekromatografi (eluent: kloroform/etylacetat=4/1), for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,32 g, 51 %).

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3,99 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H).

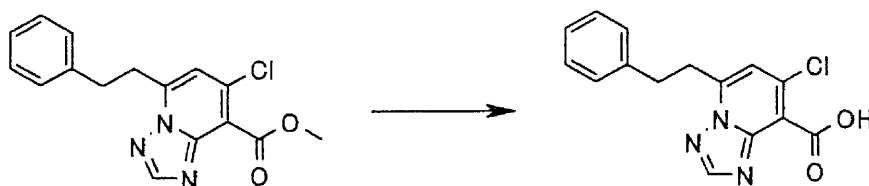
15

trinn 116-5

20

Forbindelsen (1,0 g) oppnådd i trinn 116-4, fenetylborisyre (1,2 g), kaliumkarbonat (1,7 g), [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II) diklorid-diklormetankompleks (1:1) (0,083 g), syklopentylmetyleter (6,0 ml) og vann (0,15 ml) ble blandet og blandingen ble rørt om med oppvarming ved 50 °C i 6 t. Reaksjonsblandingen ble kjølt ned til romtemperatur og det organiske sjiktet ble vasket to ganger med 3 % vandig dietylenetriaminoppløsning (10 ml) og mettet saltoppløsning (5 ml). Natriumsulfat og metallutvaskende silikagel (1 g) ble tilsatt, og blandingen ble rørt om i romtemperatur i 1 t. og filtrert gjennom en Kiriyaama-trakt med silikagel (1 g). Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (1,87 g) som et grovrenset produkt. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,17 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 4,08 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 5H), 8,42 (s, 1H).

30

trinn 116-6

5

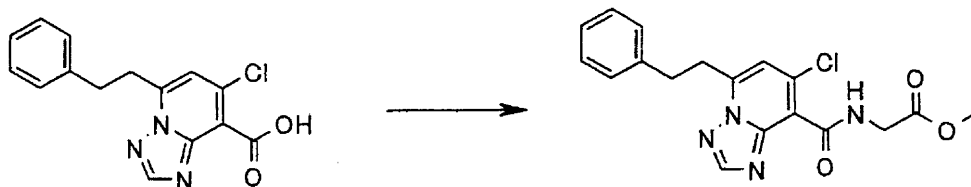
Forbindelsen (1,87 g) oppnådd i trinn 116-5 og tetrahydrofuran ble blandet, og 4N vandig natriumhydroksydoppløsning (4,0 ml) ble tilsatt under iskjøling. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 t., ble reaksjonsblandingen nøytralisert med konsentrert saltsyre (1,4 ml) under iskjøling. Til suspensjonen ble det

10

tilsatt etanol (5 ml) og vann (1,3 ml) og blandingen ble rørt om i 1 t. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,847 g, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3,13 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,45 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 7,23-7,31 (m, 5H), 8,65 (s, 1H), 14,19 (s, 1H).

15

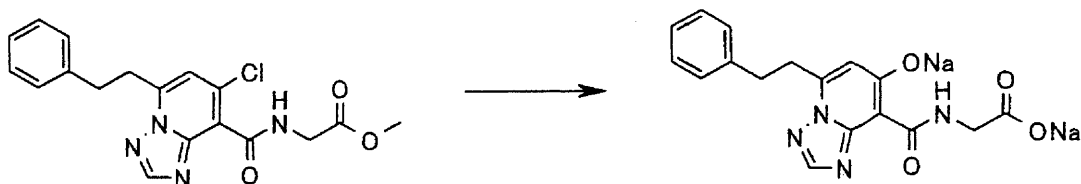
trinn 116-7

20 Forbindelsen (0,200 g) oppnådd i trinn 116-6, acetonitril (1,0 ml), 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,122 g) og glysinmetylesterhydroklorid (0,100 g) ble blandet, og trietylamin (0,111 ml) og 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl)karbodiimidhydroklorid (0,153 g) ble tilsatt under iskjøling. Blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 2 t. Mettet vandig

25 natriumhydrogenkarbonatoppløsning (2 ml) ble tilsatt reaksjonsblandingen og det utskilte faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,194 g, 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,18 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,48 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,81 (s, 3H), 4,34 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H), 8,42 (s, 1H),

30 9,90 (s, 1H).

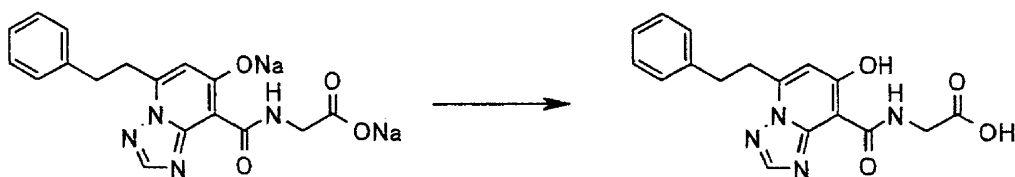
trinn 116-8

- 5 Forbindelsen (0,150 g) oppnådd i trinn 116-7, 2-etoksyetanol (0,75 ml) og 8N vandig natriumhydroksydløsning (0,23 ml) ble blandet og blandingen ble rørt om ved 90 °C i 18 t. Til denne blandingen ble det tilsatt etanol (0,75 ml) og vann (0,23 ml) og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1 t. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi et grovrenset produkt av
- 10 forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,19 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2,99-3,11 (m, 4H), 3,58 (d, 2H, $J = 4,4$ Hz), 6,01 (s, 1H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,86 (s, 1H), 11,23 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz).

trinn 116-9

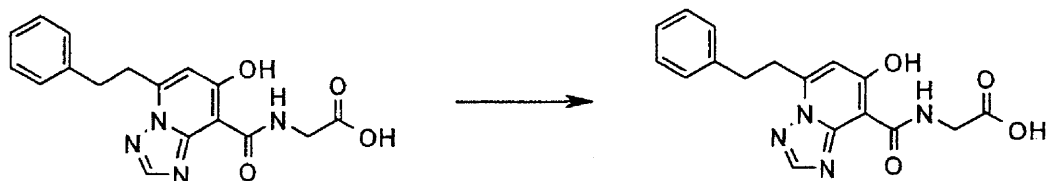
15



- Forbindelsen (0,19 g) oppnådd i trinn 116-8 og vann (0,63 ml) ble blandet og blandingen ble varmet opp til 50 °C. Aceton (0,78 ml) og 6N saltsyre (0,2 ml)
- 20 ble tilsatt, og blandingen ble rørt om ved samme temperatur i 1 t. Etter omrøring under iskjøling i 1 t. ble det faste stoffet oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,11 g, 80 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

25

trinn 116-10

Forbindelsen (0,050 g) oppnådd i trinn 116-9 og metanol (3 ml) ble blandet og blandingen ble varmet opp til 60 °C. Oppløsningen ble kjølt ned til romtemperatur og rørt om i én dag. Det faste stoffet ble oppsamlet ved

5 filtrering for å gi tittelforbindelsen (0,031 g, 61 %).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).

10 Eksempel 117

Fremstilling av [(5-butyl-7-hydroksy[1,2,4]triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)amino]eddiksyre

trinn 117-1

15



Forbindelsen (0,050 g) oppnådd i trinn 116-4, butylborsyre (0,042 g), sølv(I)-oksid (0,071 g), kaliumkarbonat (0,084 g), [1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocen]palladium(II)-diklorid-diklormetankompleks (1:1) (0,008 g) og tetrahydrofuran (1,0 ml) ble blandet og blandingen ble varmet opp under refluks i 10 t. Uoppløselig substans ble filtrert av gjennom kelitt, og mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og etylacetat ble tilsatt. Det organiske sjiktet ble skilt fra blandingen. Det organiske sjiktet ble vasket to ganger med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning

20

25

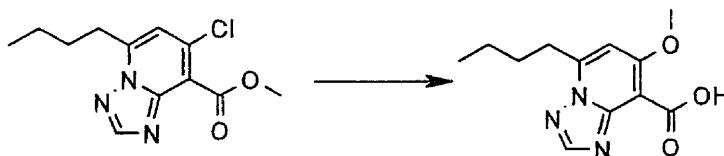
og mettet saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og restkonsentrasjonen ble rensset ved tynnsjikt-kromatografi (eluent: heksan/etylacetat=1/1), for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,046 g, 77 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,08 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 8. 38 (s, 1H).

30

trinn 117-2

108

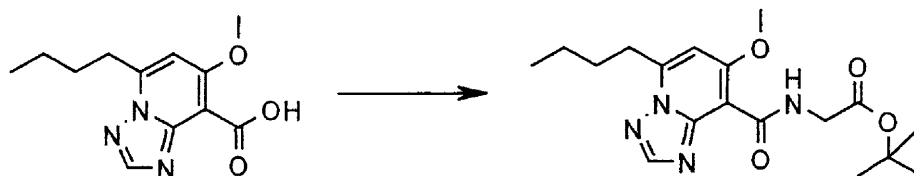


Forbindelsen (0,043 g) oppnådd i trinn 117-1 og metanol (0,22 ml) ble blandet, og 28 % natriummetoksidmetanoloppløsning (0,014 ml) ble tilsatt.

- 5 Blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 4 t. Vann (0,22 ml) ble tilsatt, og blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1 t. 1N saltsyre (0,16 ml) ble tilsatt reaksjonsblandingen og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,026 g, 66 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,01 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 3,21 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 4,15 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

trinn 117-3

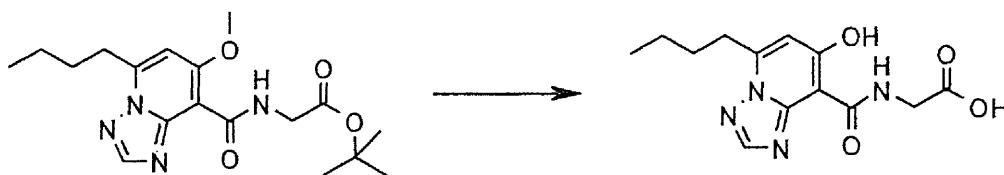


15

Forbindelsen (0,025 g) oppnådd i trinn 117-2 og N,N-dimetylformamid (0,50 ml) ble blandet, og 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (0,016 g) og glysin-tert-butylester (0,015 ml) og 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimidhydroklorid (0,020 g) ble tilsatt. Blandingen ble rørt om ved romtemperatur i 1,5 t. Under iskjøling ble 5 % vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og vann tilsatt reaksjonsblandingen og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,033 g, 94 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,00 (t, 4H, *J* = 7,3 Hz), 1,51 (s, 9H), 1,80-1,90 (m, 2H), 3,18 (t, 2H, *J* = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz), 6,72 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,72 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz).

trinn 117-4

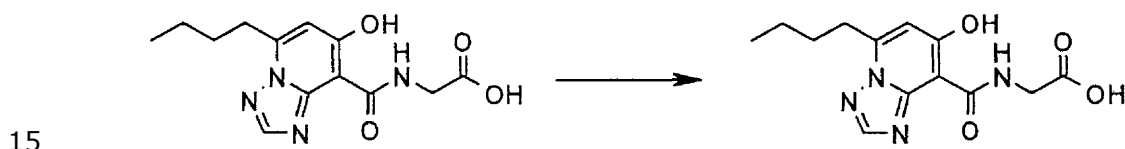


Forbindelsen (0,030 g) oppnådd i trinn 117-3 og 25 % hydrogenbromeddiksyreoppløsning (0,60 ml) ble blandet, og blandingen ble varmet opp under reflux i 3 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk.

- 5 Til den oppnådde restkonsentrasjonen ble det tilsatt vann (0,60 ml) og 4N vandig natriumhydroksydoppløsning (0,23 ml) under iskjøling. Deretter ble 2N saltsyre (0,23 ml) tilsatt under iskjøling og det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering, for å gi forbindelsen beskrevet i det ovennevnte skjemaet (0,010 g, 42 %).

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

trinn 117-5



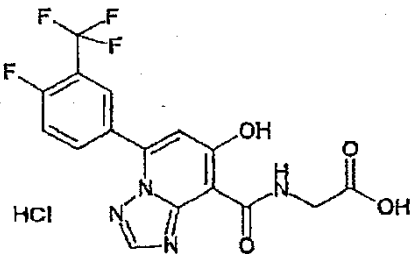
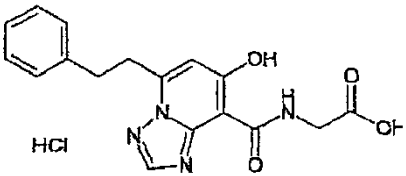
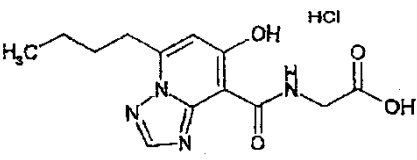
Forbindelsen (0,100 g) oppnådd i trinn 117-4 og metyletylketon (1,0 ml) ble blandet og varmet opp til 80 °C. Heptan (1,0 ml) ble tilsatt oppløsningen og blandingen ble rørt om ved romtemperatur over natten. Det faste stoffet ble oppsamlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen (0,089 g, 89 %).

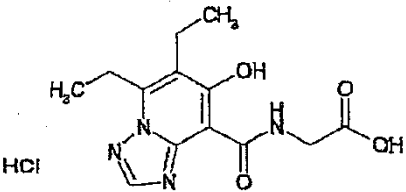
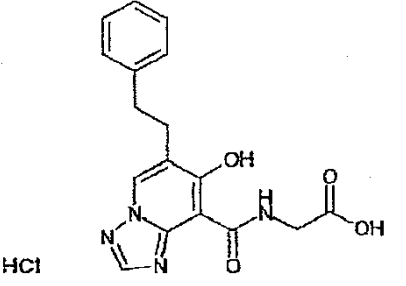
20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).

- 25 På samme måte som i ovennevnte eksempel 1 til 11, eksempel 116 eller 117, eller andre vanlige metoder, ble forbindelsene i eksempel 12 til 115 og eksempel 118 til 122 vist i følgende tabeller 3 til 24 fremstilt.

30 De strukturelle formlene og egenskapsdataene for forbindelsene i eksempel 1 til 122, vises i følgende tabell 1 til 24.

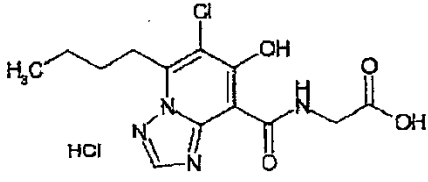
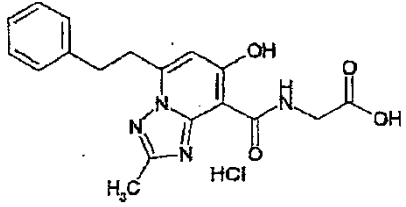
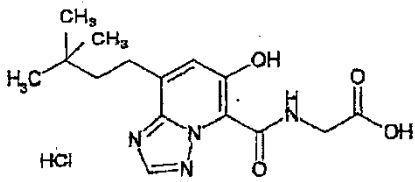
[Tabell 1]

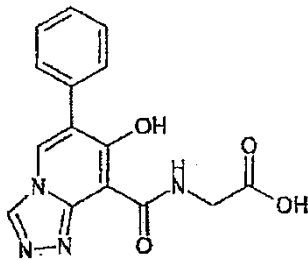
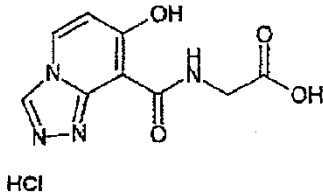
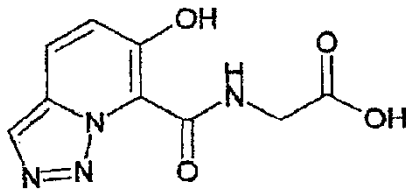
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
1	{[5-(4-fluoro-3-trifluorometylfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino} eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,34-8,43 (m, 1H), 8,43-8,51 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	399	397
2	[(7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 3,12 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,41 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,81 (s, 1H), 7,14-7,33 (m, 5H), 8,60 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, $J=5,6$ Hz).	341	339
3	[(5-butyl-7-hydroksy[1,2,4]triasol[1,5 - a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,93 (t, 3H, $J=7,4$ Hz), 1,39 (td, 2H, $J = 14,8, 7,4$ Hz), 1,72-1,79 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,25$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J=5,6$ Hz).	293	291

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
4	[(5,6-dietyl-7-hydroksy[1,2,4]triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,15 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,72 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,20 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 8,52 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	293	291
5	[(7-hydroksy-6-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,93 (s, 4H), 4,22 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,19 (tt, 1H, $J = 7,1, 1,8$ Hz), 7,23-7,31 (m, 4H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	341	339

[Tabell 2]

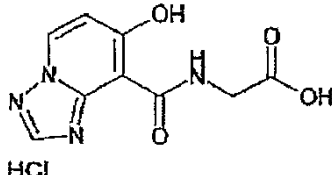
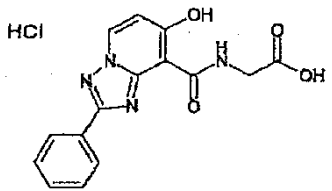
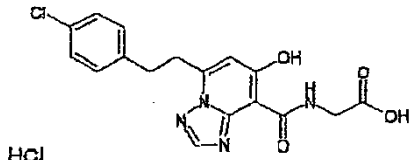
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

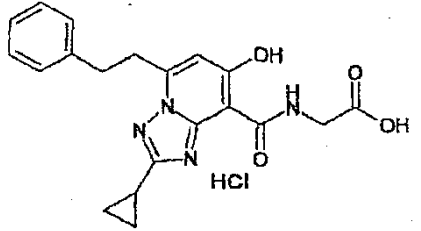
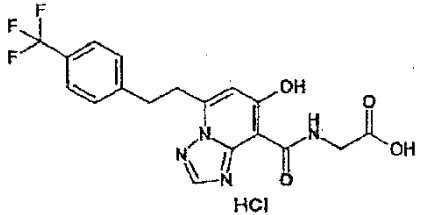
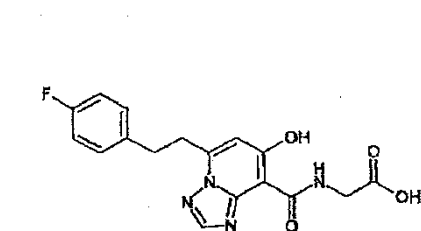
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
6	[(5-butyl-6-klor-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 2H), 4,15 (d, 2H, $J = 2,8$ Hz), 8,74 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H).	327	325
7	[(7-hydroksy-2-metyl-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,52 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,35 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,19 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,31 (m, 5H), 9,81 (t, 1H, $J = 5,25$ Hz).	355	353
8	{[8-(3,3-dimetylbutyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,98 (s, 9H), 1,57-1,66 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 7,42 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 13,28 (s, 1H).	321	319

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
9	[(7-hydroksy-6-fenyl-[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,06 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,60 (dd, 2H, $J = 8,3, 1,4$ Hz), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 12,59 (s, 1H), 13,75 (s, 1H).	313	311
10	[(7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,07 (s, 2H), 6,65 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,32 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,99 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).	237	235
11	[(6-hydroksy-[1,2,3]-triasol[1,5-a]pyridin-7-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,39 (s, 1H), 10,36 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 13,82 (s, 1H).	237	235

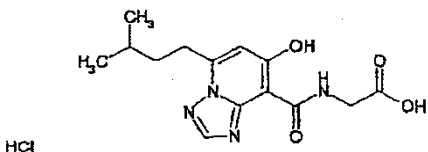
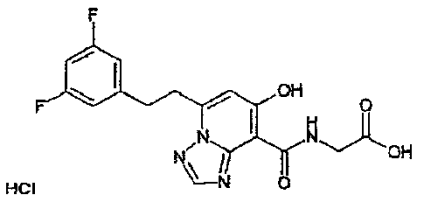
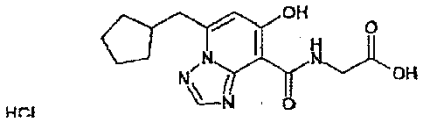
[Tabell 3]

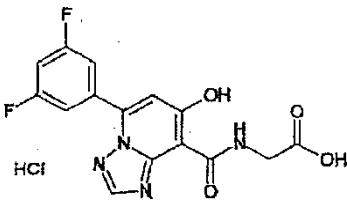
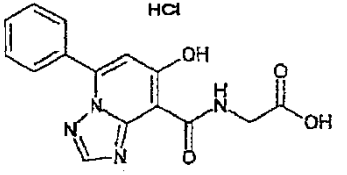
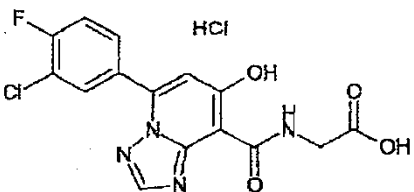
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-MMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	^1H -MMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
12	[(7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,22 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,56 (s, 1H), 8,96 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 9,81-9,91 (m, 1H).	237	235
13	[(7-hydroksy-2-fenyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,27 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,55-7,58 (m, 3H), 8,31-8,33 (m, 2H), 9,00 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 10,11 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz).	313	311
14	({5-[2-(4-klorfenyl) etyl]-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		^1H -NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,12 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,80 (1H, s), 7,27 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,59 (1H, s), 9,85 (1H, t, $J = 5,6$ Hz).	375	373

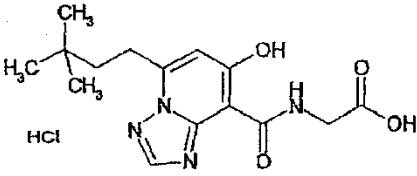
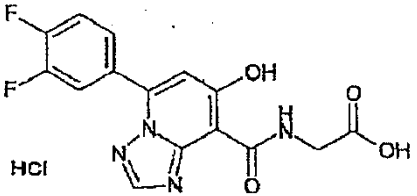
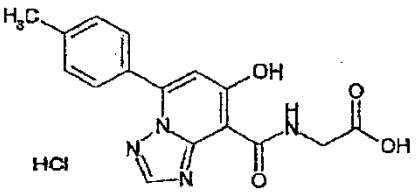
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	¹ H-MMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
15	[(2-syklopropyl-7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,04-1,12 (m, 4H), 2,17-2,23 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,18 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 9,84 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 14,10 (s, 1H).	381	379
16	({7-hydroksy-5-[2-(4-trifluoro-metylphenyl)etyl][1,2,4] triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,83 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,59 (1H, s), 9,81-9,88 (1H, m).	409	407
17	({5-[2-(4-fluorofenyl)etyl]-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,11 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,39 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,80 (1H, s), 7,07-7,16 (2H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 8,60 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,4 Hz).	359	357

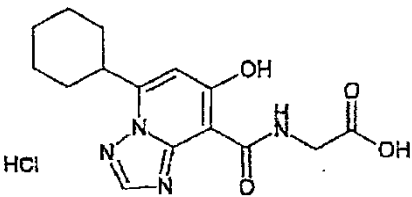
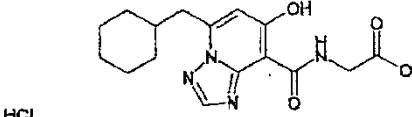
[Tabell 4]

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	¹ H-NMR, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
18	{[7-hydroksy-5-(3-metylbutyl)-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,95 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,58-1,70 (3H, m), 3,07-3,13 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,87 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	307	305
19	({5-[2-(3,5-difluorofenyl)etyl]-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 3,15 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,83 (1H, s), 6,97-7,11 (3H, m), 8,58-8,61 (1H, m), 9,79-9,89 (1H, m).	377	375
20	[(5-syklopentylmetyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,21-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 1,59-1,74 (4H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,88 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).	319	317

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
21	{[5-(3,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,56 (tt, 1H, $J = 9,3, 2,3$ Hz), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, $J = 5,8$ Hz).	349	347
22	[(7-hydroksy-5-fenyl[1,2,4]triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,12 (s, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	313	311
23	{[5-(3-klor-4-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,23 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H, $J = 8,9, 8,9$ Hz), 8,05 (ddd, 1H, $J = 8,9, 2,4, 4,8$ Hz), 8,30 (dd, 1H, $J = 7,3, 2,4$ Hz), 8,60 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz).	365	363

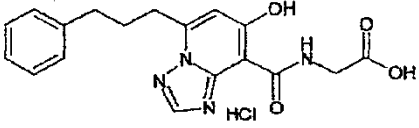
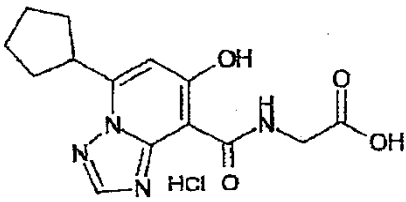
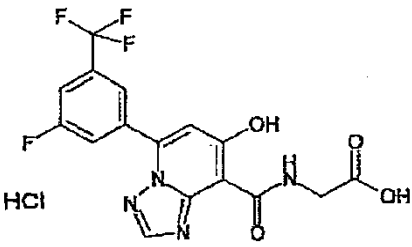
[Tabell 5]

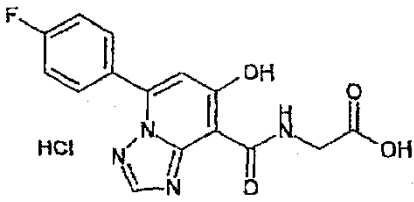
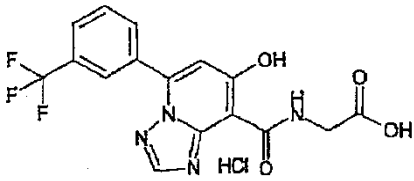
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
24	{[5-(3,3-dimetylbutyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,98 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	321	319
25	{[5-(3,4-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25(d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,22(s, 1H), 7,69 (dt, 1H, $J = 15,0, 5,3$ Hz), 7,92-7,94(m, 1H), 8,17(ddd, 1H, $J = 11,9, 7,7, 2,2$ Hz), 8,60(s, 1H), 9,98(t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	349	347
26	{[7-hydroksy-5-(p-tolyl)[1,2,4] triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 4,24(d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,09(s, 1H), 7,40(d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,93(d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 8,58(s, 1H), 9,97(t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	327	325

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
27	[(5-sykloheksyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[2,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,21-1,62 (5H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 3,31-3,43 (1H, m), 4,20 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 6,76 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,80-9,87 (1H, m).	319	317
28	[(5-sykloheksylmetyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,98-1,23 (5H, m), 1,56-1,70 (5H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 3,00 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,21 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,85 (1H, t, $J = 5,6$ Hz).	333	331

[Tabell 6]

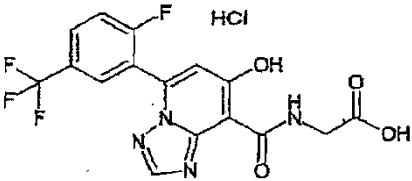
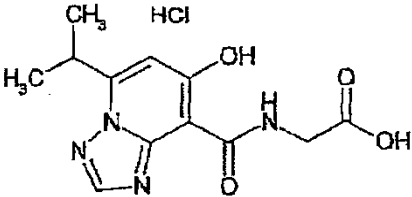
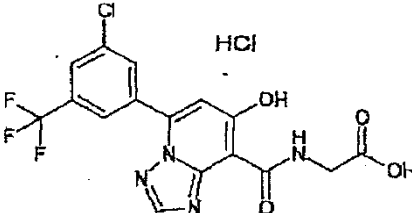
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

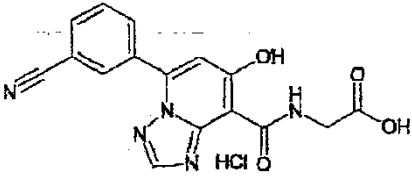
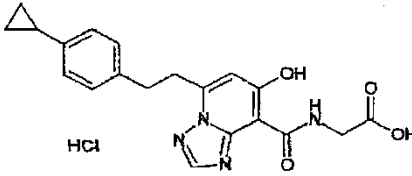
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
29	{[7-hydroksy-5-(3-fenylpropyl) [1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 2,07-2,15 (m, 2H), 2,71 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,12 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 6,85 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	355	353
30	[(5-syklopentyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,68-1,84 (m, 6H), 2,14-2,21 (m, 2H), 3,69-3,76 (m, 1H), 4,21 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 6,83 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, $J = 5, 6$ Hz).	305	303
31	{[5-(3-fluoro-5-trifluorometylfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,37 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,30 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	399	397

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
32	{[5-(4-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz).	331	329
33	{[7-hydroksy-5-(3-trifluorometylfenyl) [1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,84 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,28 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,00 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz).	381	379

[Tabell 7]

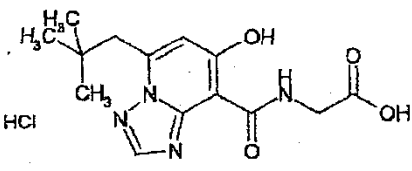
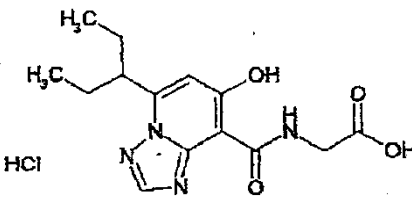
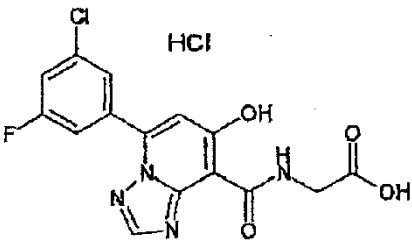
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

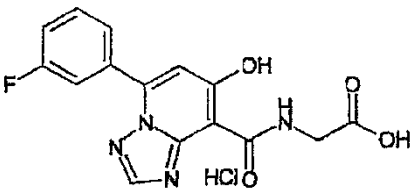
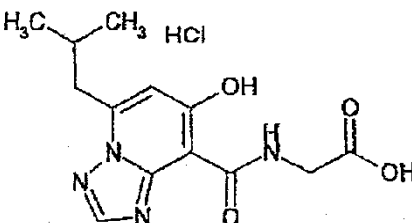
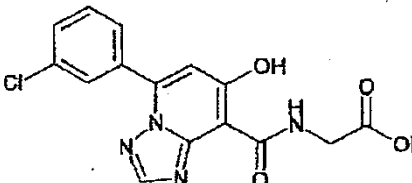
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
34	{[5-(2-fluoro-5-trifluorometylphenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, $J = 9,1, 9,1$ Hz), 8,10 (ddd, 1H, $J = 9,1, 4,25, 2,0$ Hz), 8,24 (dd, 1H, $J = 6,4, 2,0$ Hz), 8,57 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	39.9	397
35	[(7-hydroksy-5-isopropyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,37 (d, 6H, $J = 7,3$ Hz), 3,67 (sept, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	279	277
36	{[5-(3-klor-5-trifluorometylphenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	415	413

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
37	{[5-(3-cyanofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 8,08 (dt, 1H, J = 7,9, 1,0 Hz), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,48 (t, 1H, J = 1,3 Hz), 8,61 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,7 Hz).	338	336
38	((5-[2-(4-syklopropyl-fenyl)etyl] -7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,59-0,64 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 3,06 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,11 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	381	379

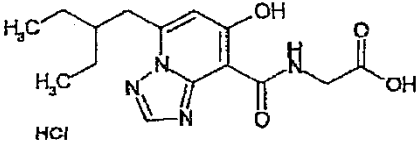
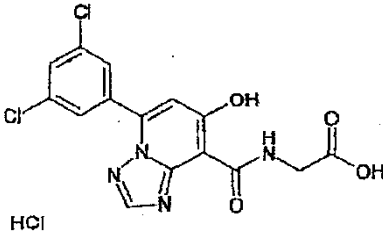
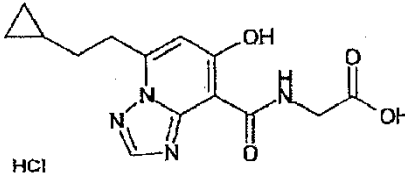
[Tabell 8]

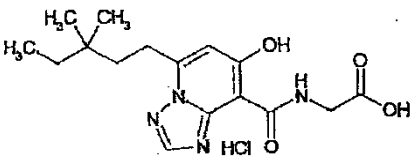
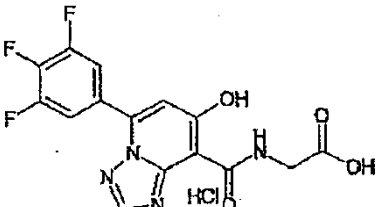
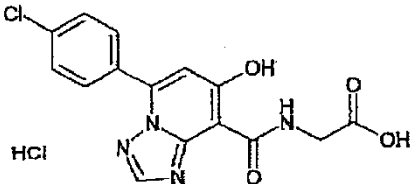
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
39	{[5-(2,2-dimetyl-propyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddihsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,97 (s, 9H), 3,12 (s, 2H), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
40	{[5-(1-etylpropyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddihsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,78 (t, 6H, J = 7,3 Hz), 1,72-1,94 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,1 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,88 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	307	305
41	{[5-(3-klor-5-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddihsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,73 (dt, 1H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,97 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	365	363

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
42	{[5-(3-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,47 (tdd, 1H, J = 8,6, 2,6, 0,7 Hz), 7,64 (td, 1H, J = 8,1, 6,0 Hz), 7,87 (dt, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,90 (dt, 1H, J = 10,1, 2,1 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,99 (t, 1H, J = 5,4 Hz).	331	329
43	[(7-hydroksy-5-isobutyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,94 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,28 (tsept, 1H, J = 6,9, 7,3 Hz), 2,98 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	293	291
44	{[5-(3-klorfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,22 (s, 1H), 7,59-7,71(m, 2H), 7,96(d, 1H, J = 7,7 Hz), 8,11(s, 1H), 8,59(s, 1H), 9,98(br s, 1H), 12,99(br s, 1H), 14,38(br s, 1H).	347, 349	345, 347

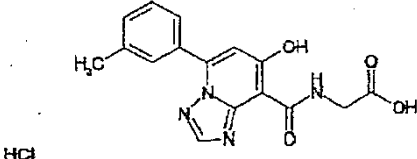
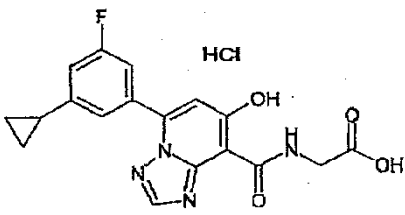
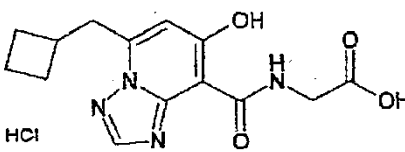
[Tabell 9]

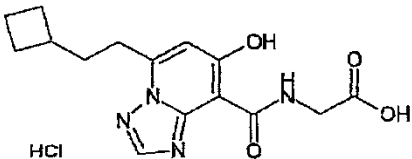
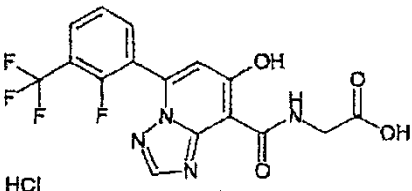
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
45	{[5-(2-etylbutyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,85 (t, 6H, $J = 7,4$ Hz), 1,25-1,39(m, 4H), 1,94-2,02(m, 1H), 3,03(d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,21(d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 6,87(s, 1H), 8,56(s, 1H), 9,85(t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	321	319
46	{[5-(3,5-diklorfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25(d, 3H, $J = 5,6$ Hz), 7,30(s, 1H), 7,89(t, 1H, $J = 3,5$ Hz), 8,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,61(s, 1H), 9,99(t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	381, 383	379, 381
47	{[5-(2-syklopropyletyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,00-0,05 (2H, m), 0,35-0,42 (2H, m), 0,72-0,81 (1H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 4,20 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,86 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,79-9,87 (1H, m).	305	303

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
48	{[5-(3,3-dimethylpentyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,91 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 0,98 (s, 6H), L.39 (q, 2H, $J = 7,5$ Hz), L.70 (ddd, 2H, $J = 8,7, 4,7, 3,8$ Hz), 3,08-3,14 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,54 (s, 1H).	335	333
49	{[7-hydroksy-5-(3,4,5-trifluorofenyl)-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karboksyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,28 (s, 1H), 3,09 (dd, 2H, $J = 9,0, 6,8$ Hz), 8,62 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz).	367	365
50	{[5-(4-klorfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,05 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	347	345

[Tabell 10]

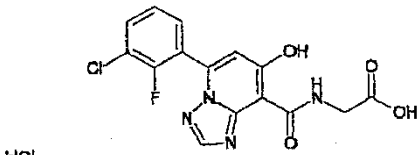
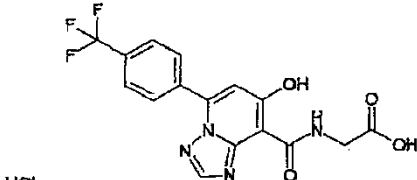
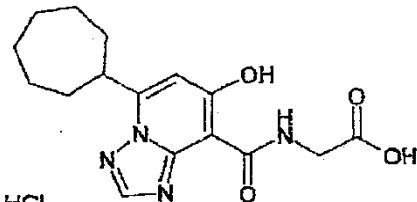
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

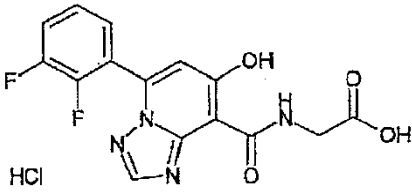
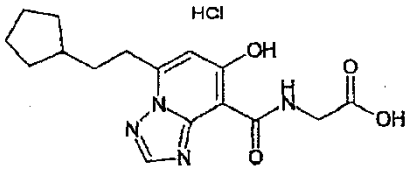
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	¹ H-NMR, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
51	[(7-hydroksy-5-(m-tolyl)[1,2,4] triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 2,42 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,58 (1H, s), 9,98 (1H, t, J = 5,6 Hz).	327	325
52	{[5-(3-syklopropyl-5-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triazol[1,5-triazol[1,5-a] pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 0,82-0,86 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 1,4, 1,4 Hz), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	371	369
53	[(5-syklobutylmetyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triazol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 400 MHz) δ: 1,72-1,90 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,20 (d, 2H, J = 7,4 Hz), 4,20 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	305	303

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
54	{[5-(2-syklobutyl-etyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,54-1,67 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 4H), 1,95-2,06 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 1H), 3,00 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 4,21 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,85 (t, 1H, J = 5,6 Hz).	319	317
55	{[5-(2-fluoro-3-trifluorometylphenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7,61-7,68 (1H, m), 8,03-8,13 (2H, m), 8,57 (1H, s), 9,87-10,01 (1H, m).	399	397

[Tabell 11]

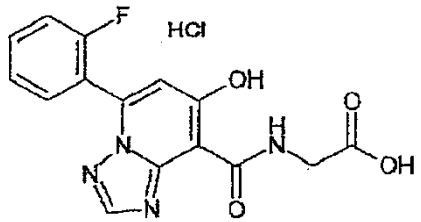
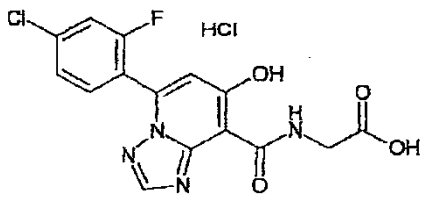
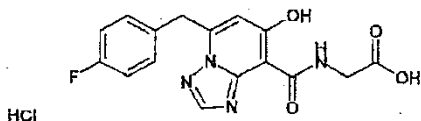
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------------	----------	----------

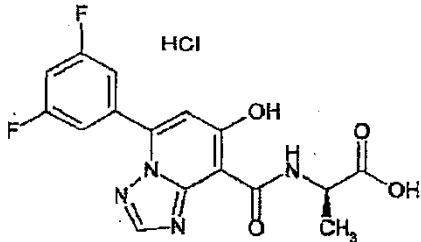
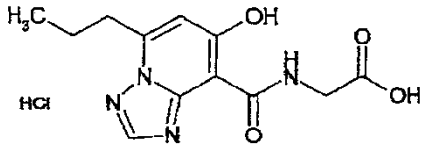
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
56	{[5-(3-klor-2-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 7,9, 3,9$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 7,1, 3,5$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 7,7, 3,8$ Hz), 8,56 (1H, s), 9,95 (1H, t, $J = 5,0$ Hz).	365	363
57	{[7-hydroksy-5-(4-trifluorometylfenyl)-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,96 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,59 (1H, s), 9,99 (1H, t, $J = 5,3$ Hz).	381	379
58	[(5-sykloheptyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,52-1,86(m, 10H), 1,96-2,04 (m, 2H), 3,50-3,59(m, 1H), 4,21(d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 6,78(s, 1H), 8,56(s, 1H), 9,86(t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	333	331

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
59	{[5-(2,3-difluoro-fenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 7,20 (s, 1H), 7,45 (tdd, 1H, $J = 8,2, 4,9, 1,4$ Hz), 7,59 (ddt, 1H, $J = 8,3, 5,4, 1,2$ Hz), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	349	347
60	{[5-(2-syklopentyletyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,11-1,19 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 5H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 6,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	333	331

[Tabell 12]

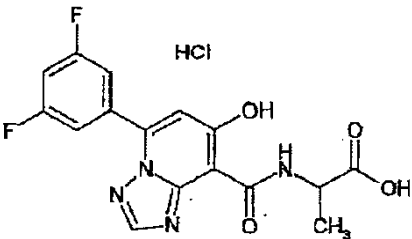
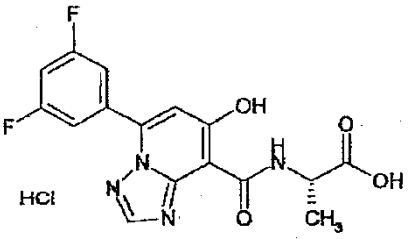
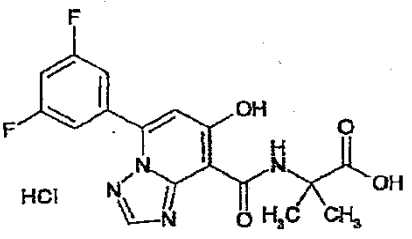
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

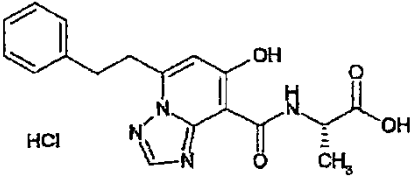
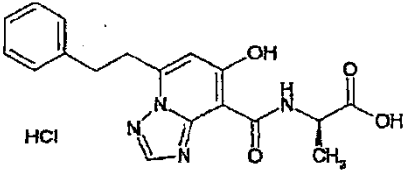
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
61	{[5-(2-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,13 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	331	329
62	{[5-(4-klor-2-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$, (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,16 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,4$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 10,0, 1,4$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J = 8,1, 8,1$ Hz), 8,56 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz).	365	363
63	{[5-(4-fluorobenzyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,20 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,46 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,16 (2H, dd, $J = 8,9, 4,5$ Hz), 7,45 (2H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, t, $J = 5,4$ Hz).	345	343

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
64	(R)-2-{[5-(3,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,52 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361
65	[(7-hydroksy-5-propyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,97 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,80 (tq, 2H, $J = 7,4$, 7,4 Hz), 3,07 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,21 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz).	279	277

[Tabell 13]

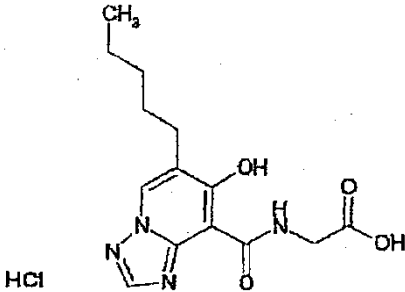
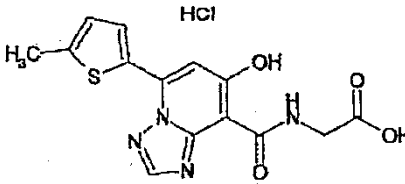
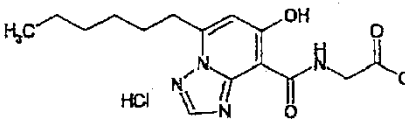
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

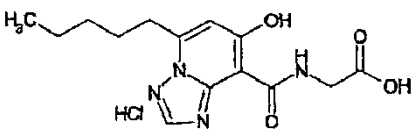
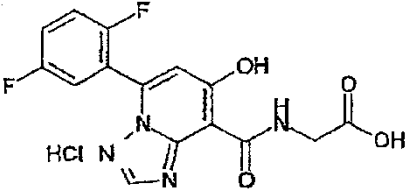
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
66	2-{[5-(3,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,52 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,81 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 8,62 (s, 1H), 10,08-10,15 (br m, 1H).	363	361
67	(S)-2-{[5-(3,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,52 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 4,60-4,67 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,82 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 8,61 (s, 1H), 10,10 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 13,16 (br s, 1H), 14,32 (s, 1H).	363	361
68	2-{[5-(3,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}-2-metyl-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,63 (s, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).	377	375

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
69	(S)-2-[(7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,49 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz), 3,12 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,41 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz).	355	353
70	(R)-2-[7(7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]-propionsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,49 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz), 3,12 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,41 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 8,61 (s, 1H), 9,97 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz).	355	353

[Tabell 14]

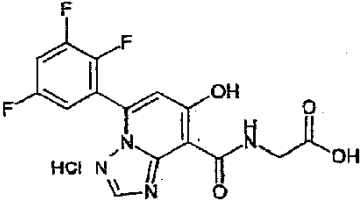
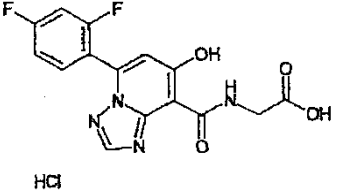
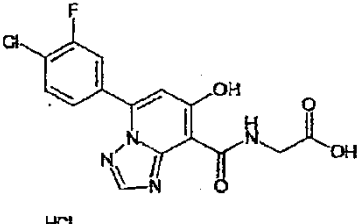
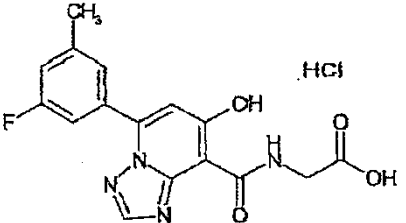
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

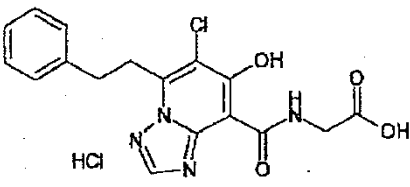
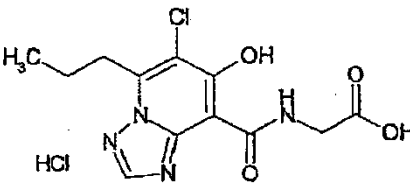
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
71	[(7-hydroksy-6-pentyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,87 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,28-1,36 (m, 4H), 1,61 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,62 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 14,81 (s, 1H).	307	305
72	{[7-hydroksy-5-(5-metyltiofen-2-yl)[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,58 (s, 3H), 4,23 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 3,7$ Hz), 7,50 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,67 (s, 1H), 9,85-9,90 (br m, 1H).	333	331
73	[(5-heksyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,85 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,23-1,41 (6H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 3,08 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,20 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,85 (1H, s), 8,56 (1H, s), 9,79-9,86 (1H, m).	321	319

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
74	[(7-hydroksy-5-pentyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,84-0,91 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 4H), 1,72-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 6,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,83 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz).	307	305
75	{[5-(2,5-difluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,19 (s, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	349	347

[Tabell 15]

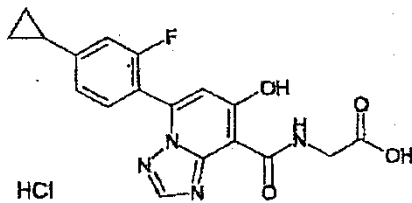
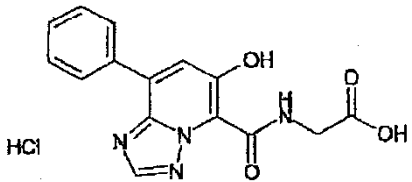
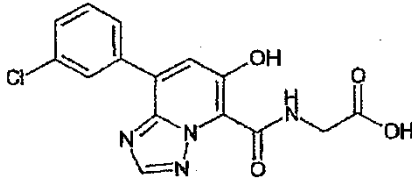
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------------	----------	----------

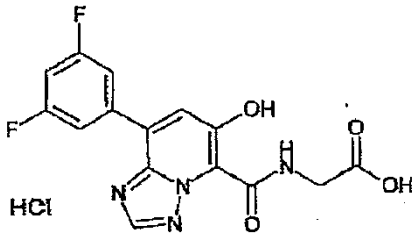
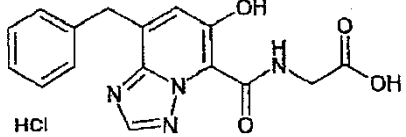
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
76	{[7-hydroksy-5-(2,3,5-trifluorofenyl)-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,25 (s, 1H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,95 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz).	367	365
77	{[5-(2,4-difluoro-fenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,14 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz).	349	347
78	{[5-(4-klor-3-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,26 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,93 (dd, 1H, $J = 8,5, 1,6$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 10,5, 2,0$ Hz), 8,61 (s, 1H), 9,98 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz).	365	363
79	{[5-(3-fluor-5-metylphenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,43 (s, 3H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 7,18 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 7,70 (d, 2H, $J = 10,4$ Hz), 3,60 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz), 9,99 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz).	345	343

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
80	[(6-klor-7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,05 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,56 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,17 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,16-7,22 (m, 3H), 7,23-7,29 (m, 2H), 8,60 (s, 1H).	375	373
81	[(6-klor-7-hydroksy-5-propyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,09 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,28 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,26 (s, 1H).	313	311

[Tabell 16]

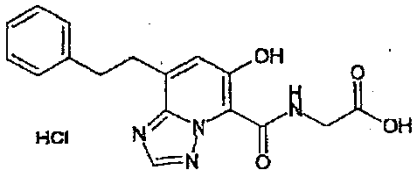
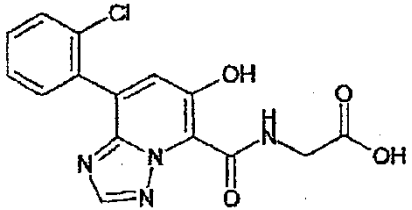
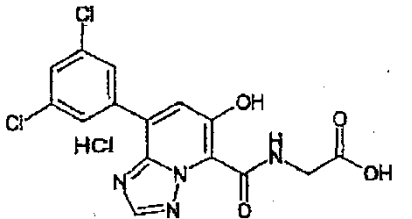
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

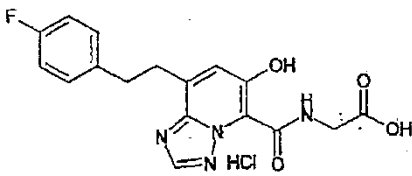
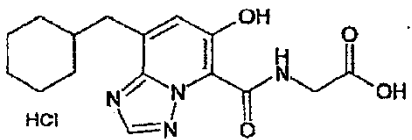
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
82	{[5-(4-syklopropyl-2-fluorfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,82-0,86 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 1H), 4,24 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,06 (s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 7,7, 7,7$ Hz), 8,53 (s, 1H), 9,94 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz).	371	369
83	[(6-hydroksy-8-fenyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,36 (s, 1H).	313	311
84	{[8-(3-klorfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,15-8,21 (m, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 13,06 (s, 1H), 13,36 (s, 1H).	347	345

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
85	{[8-(3,5-difluorofenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,47 (tt, 1H, $J = 9,3, 2,3$ Hz), 8,03 (s, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 13,35 (s, 1H).	349	347
86	[(8-benzyl-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,33 (s, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,40 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,27 (s, 1H).	327	325

[Tabell 17]

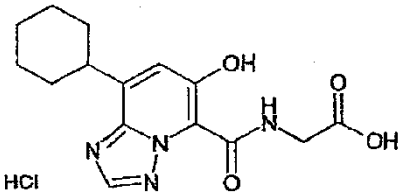
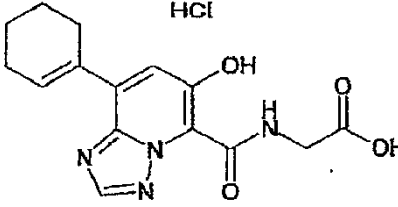
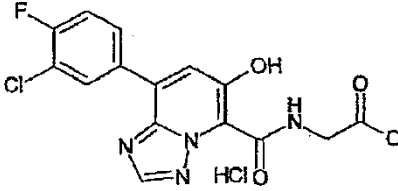
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

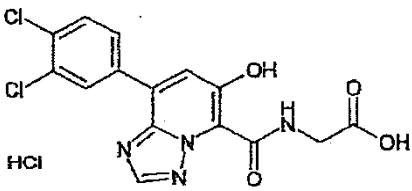
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
87	[(6-hydroksy-8-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,09 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 3,28 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,26 (s, 1H).	341	339
88	{[8-(2-klorfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,4$ Hz), 8,66 (s, 1H), 10,50 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,06 (s, 1H), 13,37 (s, 1H).	347	345
89	{[8-(3,5-diklorfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 7,80 (t, 1H, $J = 1,9$ Hz), 8,03 (s, 1H), 8,36 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz), 8,77 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 13,34 (s, 1H).	381	379

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
90	({8-[2-(4-fluorofenyl)-etyl]-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl}-amino)eddikeyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,09 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,27 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,10 (t, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,26 (dd, 2H, $J = 8,7, 5,8$ Hz), 7,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J=5,3$ Hz), 13,26 (s, 1H).	359	357
91	[(8-sykloheksylmetyl-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddikeyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,94-1,23 (m, 5H), 1,53-1,70 (m, 5H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,86 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331

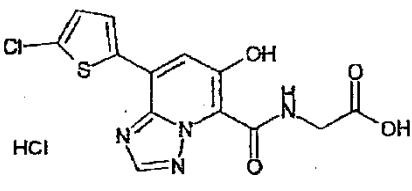
[Tabell 18]

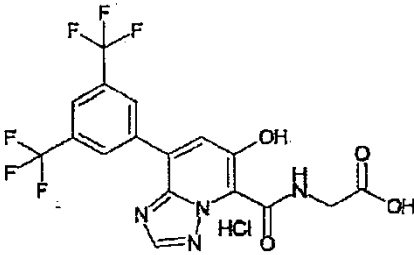
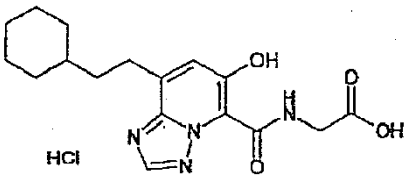
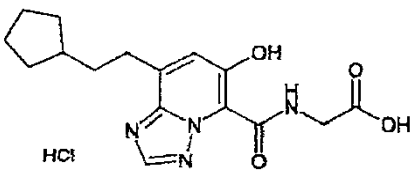
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
----------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------	----------

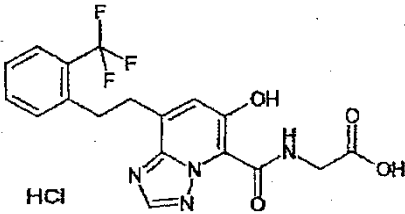
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
92	[(8-sykloheksyl-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddikeyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,23-1,34 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 4,25 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 7,33 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 13,29 (s, 1H).	319	317
93	[(8-syklohex-1-enyl-6-hydroksyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddikeyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,62-1,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,33 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,48 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,28 (s, 1H).	317	315
94	{[8-(3-klor-4-fluorofenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddikeyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,64 (t, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,94 (s, 1H), 8,29 (dq, 1H, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 8,57 (dd, 1H, $J = 7,2, 2,3$ Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,36 (s, 1H).	365	363

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
95	{[8-(3,4-diklorfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddihsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,97 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 8,77 (s, 1H), 10,52 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,35 (s, 1H).	381	379

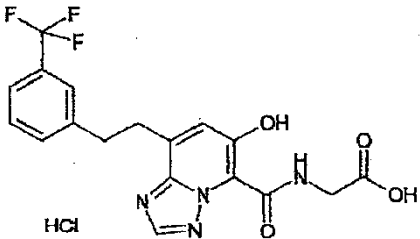
[Tabell 19]

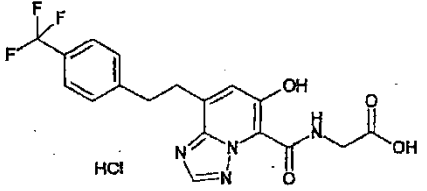
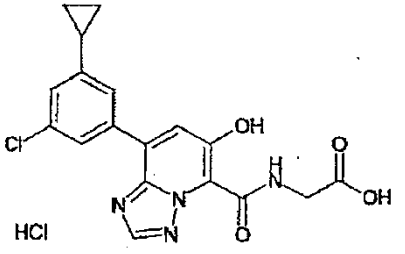
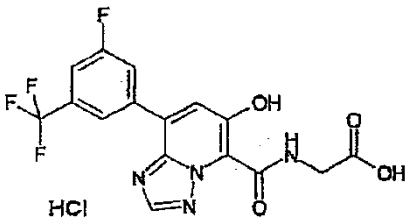
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
96	{[8-(5-klortiofen-2-yl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddihsyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,26 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 8,78 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,35 (s, 1H).	353	351

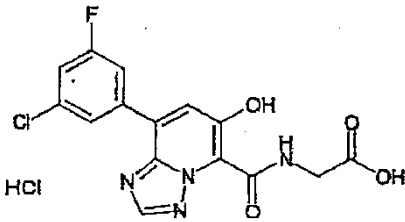
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δppm	MS (M+H)	MS (M-H)
97	{[8-(3,5-bis-trifluorometylphenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,29 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 8,24 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 10,55 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,36 (s, 1H).	449	447
98	{[8-(2-sykloheksyletyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,85-1,34 (m, 6H), 1,53-1,82 (m, 7H), 2,94-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,28 (s, 1H).	347	345
99	{[8-(2-syklopentyletyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 1,07-1,22 (m, 2H), 1,41-1,65 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 5H), 2,93-3,02 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,41 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,28 (s, 1H).	333	331

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
100	({6-hydroksy-8-[2-(2-trifluorometylfenyl)-etyl][1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,21-3,35 (m, 4H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,38 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,63 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,68 (s, 1H), 10,43 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,28 (s, 1H).	409	407

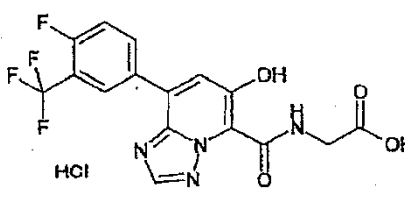
[Tabell 20]

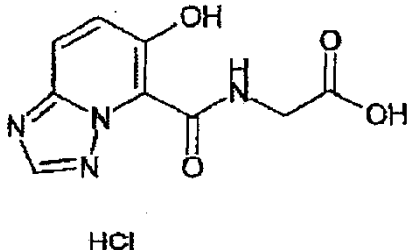
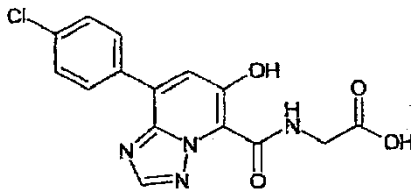
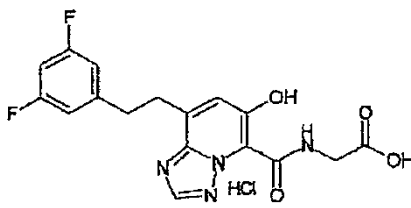
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
101	({6-hydroksy-8-[2-(3-trifluorometylfenyl)-etyl][1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,20 (dd, 2H, $J = 9,4, 6,5$ Hz), 3,32 (dd, 2H, $J = 9,4, 6,5$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407

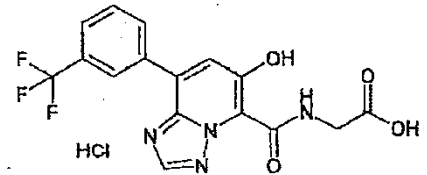
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
102	({6-hydroksy-8-[2-(4-trifluorometylfenyl)-etyl][1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,17-3,24 (m, 2H), 3,28-3,36 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz), 8,68 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,27 (s, 1H).	409	407
103	{[8-(3-klor-5-syklopropyl-fenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,84-0,90 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,93 (s, 1H), 8,13 (dd, 1H, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 8,75 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 13,35 (s, 1H).	387	385
104	{[8-(3-fluoro-5-trifluorometylfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,29 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,12 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,63 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,36 (s, 1H).	399	397

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
105	{[8-(3-klor-5-fluorofenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,28 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,13-8,19 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 13,35 (s, 1H).	365	363

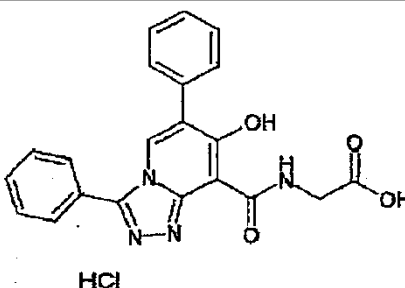
[Tabell 21]

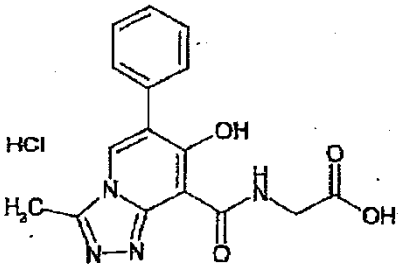
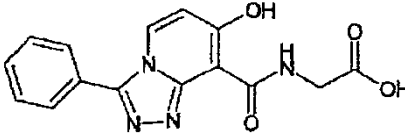
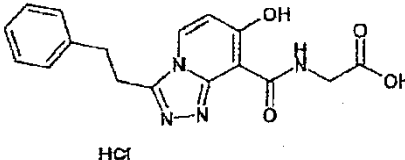
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
106	{[8-(4-fluoro-3-trifluorometylfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,29 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,71-7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,56-8,63 (m, 1H), 8,73-8,82 (m, 2H), 10,53 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 13,37 (s, 1H).	399	397

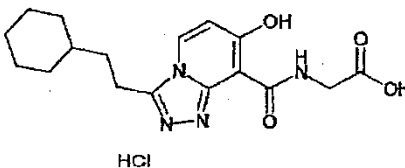
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
107	[(6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,27 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz), 8,68 (s, 1H), 10,49 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 13,29 (br s, 1H).	237	235
108	{[8-(4-klorfenyl)-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,26-8,31 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 10,53 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 13,31 (br s, 1H).	347	345
109	({8-[2-(3,5-difluoro-fenyl)etyl]-6-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl}-amino)eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,13 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,30 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,25 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,98-7,08 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,42 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 13,27 (br s, 1H).	377	375

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
110	{[6-hydroksy-8-(3-trifluorometylfenyl)-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-5-karbonyl]-amino}eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,29 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,82 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 8,70 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 13,36 (br s, 1H).	381	379

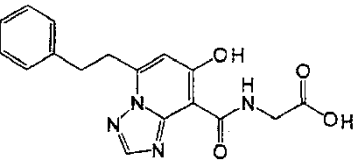
[Tabell 22]

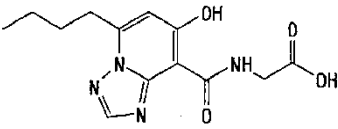
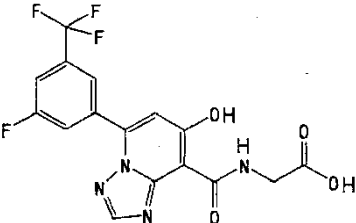
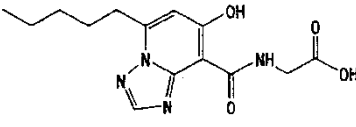
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
111	[(7-hydroksy-3,6-difenyl-[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,09 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 5H), 7,90 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 8,00 (s, 1H), 10,56 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 12,61 (s, 1H), 13,95 (s, 1H).	389	387

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
112	[(7-hydroksy-3-metyl-6-fenyl[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 2,62 (s, 3H), 4,05 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,63 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 8,21 (s, 1H), 10,54 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz), 12,58 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).	327	325
113	[(7-hydroksy-3-fenyl[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,06-4,24 (m, 2H), 6,47-6,74 (m, 1H), 7,58-7,71 (m, 3H), 7,78-7,89 (m, 2H), 7,99-8,42 (m, 1H), 9,99-10,43 (m, 1H).	313	311
114	[(7-hydroksy-3-fenetyl-[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyrehydroklorid		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,08 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,28 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 4,05 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 4H), 8,19 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 10,33 (br s, 1H), 13,52 (br s, 1H).	341	339

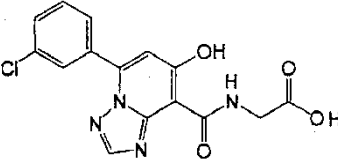
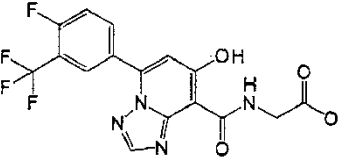
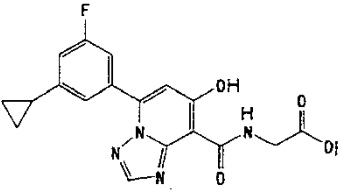
Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
115	{[3-(2-sykloheksyletyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[4,3-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddijsyrehydroklorid	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,90-0,98 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,40 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 5H), 1,75-1,78 (m, 2H), 2,96 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 4,04 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,52 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 10,28 (br s, 1H).	347	345

[Tabell 23]

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
116	[(7-hydroksy-5-fenetyl-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddijsyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 3,12 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,40 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 4,22 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,79 (s, 1H), 7,21-7,29 (m, 5H), 8,58 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 12,97 (s, 1H), 14,22 (s, 1H).	341	339

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
117	[(5-butyl-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 4,20 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,84 (br s, 1H), 14,26 (br s, 1H).	293	291
118	{[5-(3-fluor-5-trifluorometylfenyl)--7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,25 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 7,39 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 8,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 13,01 (s, 1H), 14,41 (s, 1H).	399	397
119	[(7-hydroksy-5-pentyl[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl)-amino]eddiksyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,88 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 2H), 3,09 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,21 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz), 6,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,84 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz), 12,94 (s, 1H), 14,25 (s, 1H).	307	305

[Tabell 24]

Eks. Nr.	navn på forbindelse	strukturell formel	$^1\text{H-NMR}$, δ ppm	MS (M+H)	MS (M-H)
120	{[5-(3-klorfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddijsyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 7,22 (s, 1H), 7,58-7,70 (m, 2H), 7,96 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 8,11 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 14,38 (s, 1H).	347	345
121	{[5-(4-fluoro-3-trifluorometylfenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddijsyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 4,24 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, $J = 10,5, 9,3$ Hz), 3,36-8,40 (1H, m), 8,47 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,60 (1H, s), 9,97 (1H, br s), 14,38 (1H, br s).	399	397
122	{[5-(3-syklopropyl-5-fluorofenyl)-7-hydroksy-[1,2,4]-triasol[1,5-a]pyridin-8-karbonyl]-amino}eddijsyre		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0,81-0,87 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 1H), 4,22 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 7,13-7,23 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,58 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 14,36 (s, 1H).	371	369

Eksempler på formuleringseksemplet i oppfinnelsen i dette dokumentet inkluderer de følgende formuleringene. Oppfinnelsen i dette dokumentet er imidlertid ikke begrenset av slike formuleringseksempler.

5 Formuleringseksempel 1 (fremstilling av kapsel)

1) forbindelse ifølge eksempel 1	30 mg
2) mikrokrySTALLcellulose	10 mg
3) laktose	19 mg
4) magnesiumstearat	1 mg

1), 2), 3) og 4) blandes og fylles i en gelatinkapsel.

10 Formuleringseksempel 2 (fremstilling av tablett)

1) forbindelse ifølge eksempel 1	10 g
2) laktose	50 g
3) maisstivelse	15 g
4) karmellosekalsium	44 g
5) magnesiumstearat	1 g

Den samlede mengden av 1), 2), 3) og 30 g av 4) eltes med vann, vakuumtørkes og siles. Det siktede pulveret blandes med 14 g av 4) og 1 g av 5), og blandingen tabletteres i en tablettmaskin. På denne måten oppnås 1000 tabletter inneholdende 10 mg per tablett av forbindelsen i eksempel 1.

Evalueringsmetodene for human PHD-inhiberende aktivitet og human EPO-produksjonsinduserende aktivitet av forbindelsen i oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt herav eller en oppløsning herav forklares i det kommende.

Ekspérimentelt eksempel 1 – Måling av human PHD-inhiberende aktivitet

i) Ekspresjon og rensing av humant PHD2

Humant PHD2 ble ekspresjonert i insektcelle (Sf9-celle). FLAG-merking ble introdusert inn i N-terminalen i omformingsregionen i human PHD2-registrert sekvens (NM_022051), og sekvensen ble introdusert i en pVL1393-vektor og

5 sekvensen ble bekreftet. Vektor og baculovirus ble kotransfisert til Sf9, og humant PHD2-ekspresjonsbaculovirus ble isolert i Sf9. Ved avendelse av viruset ble human PHD2-ekspresjonert celle tilberedt. Etter kultivering av cellen ved 27 °C i 72 t., ble celledelingsoppløsning inneholdende ulike proteaseinhibitorer tilsatt og cellen ble løst opp ved sonikering. Celledelingsoppløsningen ble strømmet inn i en søyle fylt

10 med ANTI-FLAG M2 Affinity Gel Freezer Safe (SIGMA), vasket og N-terminal FLAG-merket-tilsatt humant PHD2 ble eluert og oppsamlet. Renseproduktet ble bekreftet å være humant PHD2-enzym ved Western-Blotting ved anvendelse av et anti-FLAG-antistoff og et anti-PHD2-antistoff.

15 ii) Ekspresjon og rensing av VBC-kompleks

VBC-kompleks (VHL/Elongin B/Elongin C) ble ekspresjonert i Escherichia coli (BL21(DE3)). GST-fusjon ble satt inn i N-terminal i omdanningsregionen i human VHL-registrert sekvens (NM_000551). FLAG-merking ble satt inn i N-terminal i omdanningsregionen i human Elongin B-registrert sekvens (NM_207013) og

20 sekvensene ble satt inn i en pETDuet-1-vektor, og sekvensene ble bekreftet. His-tag ble satt inn i N-terminal i omdanningsregionen i human Elongin C-registrert sekvens (NM_005648) og sekvensen ble satt inn i en pRSFDuet-1-vektor, og sekvensen ble bekreftet. Etter at disse ekspresjonsvektorene ble transfeksjonert inn i Escherichia coli (BL21(DE3)), Escherichia coli ble kultivert ved 37 °C i mediet inneholdende

25 IPTG. Innsamlet Escherichia coli ble løst opp ved sonikering og strømmet inn i en søyle fylt med Ni-NTA-overflyt (QIAGEN) og vasket før produktet ble eluert og oppsamlet. Eluatet ble strømmet inn i en søyle fylt med Glutathione Sepharose 4B, vasket og produktet ble eluert og oppsamlet. Renselsesproduktet ble bekreftet å være human VHL-human Elongin B og human Elongin C ved Western-Blotting ved

30 anvendelse av et anti-GST-antistoff, anti-FLAG-antistoff og et anti-His-antistoff.

iii) Bindingsaktivitet for VBC-kompleks

Bindingsaktiviteten til VBC-komplekset oppnådd i ovennevnte ii) til 19 restkonsentrasjoner av Biotin-merket partialpeptid (HIF-1 α -C19) basert på

35 sekvensen for HIF-1 α eller Biotin-merket partialpeptid (HIF-1 α -C19 (Hyp)) hvori prolinrester i sekvensen hydroksyleres, ble målt på streptavidinbelagt

plate. Til deteksjon ble ELISA med et anti-GST-antistoff og binding av VBC-kompleks kun til hydroksylert HIF-1 α utført, partialpeptid ble bekreftet.

iv) Måling av human PHD-inhiberende aktivitet

- 5 Med hensyn til human PHD2-enzymaktivitet, ble hydroksylering av prolinrester i partialpeptidets 19 rester basert på partialpetited basert på sekvensen HIF-1 α som substrat målt med TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer)-metoden.
- 10 Både enzymet og substratet ble tynnet ut med 50 mM tris-hydrokloridbuffer (pH 7,5) inneholdende 50 μ M jernsulfat, 120 mM NaCl, 0,1 % BSA, 0,1 mM-askorbinsyre, 10 μ M 2-oksoglutarisk syre, 0,2 mM CHAPS, og testforbindelsen ble fortynnet med dimetylsulfoksid (DMSO).
- 15 En testforbindelse og substratoppløsning ble tilsatt en 96-brønnplate. Reaksjonen ble starte ved tilsetning av en human PHD2-enzymoppløsning (endelig konsentrasjon 1 nM) til reaksjonssystemet. Etter inkubering ved 25 °C i 30 min., ble det tilsatt en stoppoppløsning inneholdende EDTA, og en VBC-kompleksoppløsning inneholdende europium (Eu) og Xlent ble tilsatt, og mengden
- 20 hydroksylert prolinskonsentrasjon ble kvantifisert ved fluoriseringspektrometri. Tidsoppløst fluorisering i hver brønn ble målt, og human PHD-inhiberingsaktivitet (%) i testforbindelsen ble beregnet basert på verdiene fra brønner uten enzymtilsetning og fra brønner uten tilsetning av testforbindelsen. Human PHD-inhiberende aktivitet for hver forbindelse vises ved IC₅₀ (μ M) eller som human
- 25 PHD-inhiberende aktivitet (%) ved 30 μ M i følgende tabell 25 til 29. I disse tabellene viser verdiene som består kun av tall IC₅₀ (μ M) og de som inneholder prosenter viser human PHD-inhiberende aktivitet (%) ved 30 μ m.

[Tabell 25]

30

Eks. Nr.	IC ₅₀ (μ M) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 μ M in vitro
1	0,42
2	0,22
3	0,45

159

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
4	7,15
5	1,17
6	0,87
7	1,59
8	0,49
9	1,57
10	1,33
11	0,29
12	0,82
13	1,31
14	0,23
15	1,80
16	0,32
17	0,29
18	0,48
19	0,26
20	0,59
21	0,25
22	0,21
23	0,19
24	0,57

160

Eks. Nr.	IC ₅₀ (μM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 μM in vitro
25	0,25
26	0,33
27	0,74
28	1,38
29	0,92

[Tabell 26]

Eks. Nr.	IC ₅₀ (μM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 μM in vitro
30	0,98
31	0,80
32	0,38
33	0,46
34	0,43
35	0,88
36	0,72
37	0,20
38	0,59
39	1,25
40	0,87
41	0,26
42	0,24

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
43	0,93
44	0,20
45	0,92
46	0,29
47	0,56
48	0,59
49	0,24
50	0,18
51	0,26
52	0,89
53	0,50
54	0,44
55	0,23
56	0,19
57	0,20
58	0,55

[Tabell 27]

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
59	0,26
60	0,74

162

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
61	0,22
62	0,28
63	0,36
64	6,88
65	0,72
66	1,50
67	0,90
68	5,94
69	1,62
70	38 %
71	2,47
72	0,40
73	7,09
74	0,85
75	0,21
76	0,22
77	0,24
78	0,15
79	0,23
80	0,71
81	6,09

163

Eks. Nr.	IC ₅₀ (μM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 μM in vitro
82	0,15
83	0,19
84	0,11
85	0,16
86	0,83
87	0,37

[Tabell 28]

Eks. Nr.	IC ₅₀ (μM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 μM in vitro
88	0,16
89	0,12
90	0,29
91	1,53
92	0,69
93	0,51
94	0,11
95	0,12
96	0,29
97	0,13
98	1,13
99	0,87

164

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
100	0,82
101	0,37
102	0,51
103	0,18
104	0,19
105	0,10
106	0,23
107	0,65
108	0,16
109	0,17
110	0,15
111	1,10
112	3,09
113	0,56
114	1,20
115	1,80

[Tabell 29]

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
116	0,18
117	0,39

165

Eks. Nr.	IC ₅₀ (µM) eller inhiberende aktivitet (%) ved 30 µM in vitro
118	0,64
119	0,64
120	0,12
121	0,33
122	0,96

Eksperimentelt eksempel 2 – human EPO-produksjonsaktivitet

Testforbindelsens aktivitet på human EPO-produksjon ble målt ved bruk av Hep3B (ATCC), etablert fra en menneskelig leverderivert cellelinje.

5

Hep3B-celler ble kultivert i Eagle-MEM-medium inneholdende 10 % bovinfosterserum, og testforbindelsen ble tynnet ut med dimetylsulfoksid (DMSO).

10

Hep3B-celler ble kultivert i en 96-brønnplate, og en testforbindelse ble tilsatt hver konsentrasjon 24 t. senere. Etter inkubasjon ved 37 °C i 24 t., ble kulturens supernatant oppsamlet. Konsentrasjonen av human EPO produsert i kulturens supernatant, ble målt ved anvendelse av en human EPO-ELISA-kit (produsert av StemCell Technologies, 01630) ifølge produsentens forklaring, og human EPO-produksjonsaktivitet (%) for testforbindelsen ble beregnet basert på maksimal

15 produksjonsverdi under betingelsene ovenfor og verdien uten tilsetning av testforbindelsen. Human EPO-produksjonsaktivitet for hver forbindelse vises av EC₅₀ (µM) eller som human EPO-produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM i følgende tabell 30 til 34. I disse tabellene viser verdier som består av rene tall EC₅₀ (µM) og de som inneholder % viser human EPO-produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM.

20

[Tabell 30]

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
1	9,9
2	10,9

166

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
3	12,4
4	38 %
5	11,5
6	20,8
7	18,4
8	13,4
9	1 %
10	0 %
11	1 %
12	5 %
13	1 %
14	5,1
15	29,1
16	7,0
17	8,8
18	6,1
19	6,6
20	6,6
21	12,0
22	13,7
23	7,8

167

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
24	5,4
25	14,1
26	7,5
27	7,7
28	13,9
29	11,3

[Tabell 31]

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
30	15,4
31	12,1
32	15,6
33	10,1
34	15,0
35	43 %
36	10,5
37	11 %
38	8,7
39	22,3
40	17,7
41	9,1

168

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
42	14,2
43	23,6
44	10,4
45	9,9
46	4,8
47	12,0
48	4,5
49	11,7
50	5,6
51	9,1
52	10,4
53	8,9
54	4,5
55	8,9
56	8,4
57	4,7
58	4,7

[Tabell 32]

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
59	49 %

169

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produktjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
60	8,4
61	28,8
62	10,1
63	19,7
64	0 %
65	49 %
66	21,1
67	14,3
68	0 %
69	12,0
70	1 %
71	15,8
72	4,0
73	34 %
74	8,3
75	23,7
76	18,0
77	18,7
78	6,6
79	7,8
80	23,3

170

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
81	33 %
82	5,4
83	20,7
84	11,0
85	20,6
86	6 %
87	18,5

[Tabell 33]

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
88	14 %
89	4,2
90	16,6
91	43 %
92	18,5
93	16,0
94	9,7
95	4,3
96	5,9
97	3,5
98	25,6

171

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
99	20,2
100	18,0
101	6 %
102	16,0
103	6,9
104	6,3
105	5,9
106	6,0
107	4 %
108	8,9
109	13,7
110	6,5
111	0 %
112	0 %
113	0 %
114	0 %
115	0 %

[Tabell 34]

Eks. Nr.	EC ₅₀ (µM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 µM in vitro
116	5,6

Eks. Nr.	EC ₅₀ (μM) eller produksjonsaktivitet (%) ved 30 μM in vitro
117	7,7

- Som det fremgår fra de ovennevnte resultatene, har forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, en human PHD-inhiberende aktivitet og en human EPO-produksjonsaktivitet.

Industriell anvendbarhet

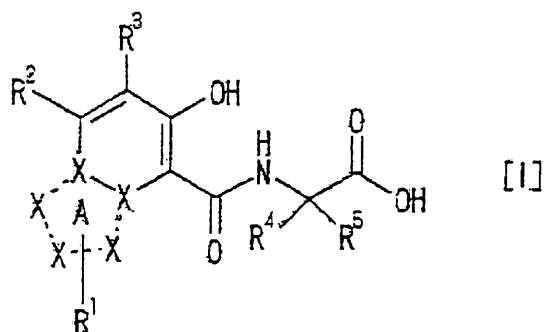
- Forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, hindrer binding av HIF og PHD basert på dens PHD-inhiberende aktivitet og stabiliserer HIF, hvilket muliggjør fremme av EPO-produksjon.

- Forbindelsen ifølge oppfinnelsen i dette dokumentet, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, kan følgelig være et medikament effektivt i profylakse eller behandling av ulike sykdommer og patologier (lidelser) forårsaket av redusert EPO-produksjon og kan effektivt anvendes for behandling av anemi.

PATENTKRAV

1. Forbindelse representert av den følgende formelen [I], eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav:

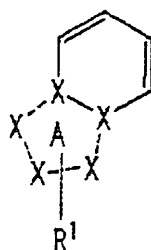
5



hvor

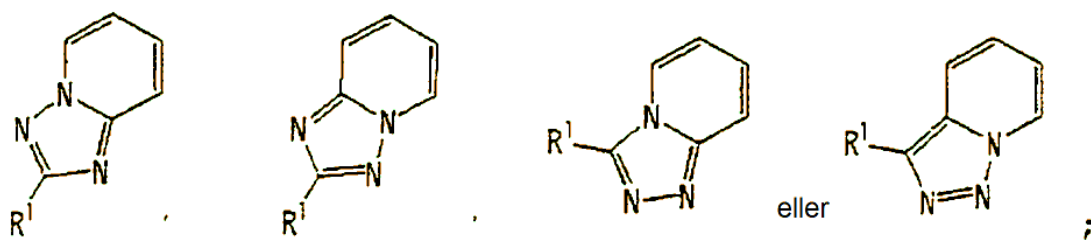
den delvise strukturelle formelen:

10



er en gruppe representert av en av de følgende formlene:

15



R¹ er

(1) et hydrogenatom,

(2) en C₁₋₆-alkylgruppe,

20

(3) en C₆₋₁₄-arylgruppe,

(4) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe,

(5) en C₆₋₁₄-aryl-C₁₋₆-alkylgruppe, eller

(6) en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylgruppe,

R^2 er

- (1) et hydrogenatom,
- (2) en C_{1-10} -alkylgruppe,
- (3) en C_{6-14} -arylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- (5) en C_{3-8} -sykloalkenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
- 10 (6) en heteroarylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5
- substituentene valgt fra den følgende gruppen B (hvor heteroarylet, i tillegg til
- karbonatom, har 1 til 6 heteroatomer valgt fra nitrogenatom, oksygenatom og
- svovelatom),
- (7) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av de
- 15 samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B), eller
- (8) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{3-8} sykloalkyl valgfritt substitueres
- av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B);

R^3 er

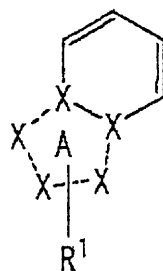
- (1) et hydrogenatom,
- 20 (2) et halogenatom,
- (3) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (4) en C_{6-14} -arylgruppe,
- (5) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe, eller
- (6) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe; og

25 R^4 og R^5 hver er uavhengig

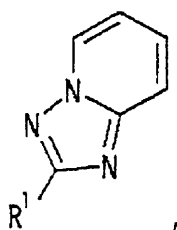
- (1) et hydrogenatom, eller
- (2) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- gruppe B:
- (a) et halogenatom,
- 30 (b) en C_{1-6} -alkylgruppe,
- (c) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,
- (d) en cyangruppe, og
- (e) en halo- C_{1-6} -alkylgruppe.

35 2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvor den delvise strukturelle formelen:

175



er en gruppe representert av den følgende formelen

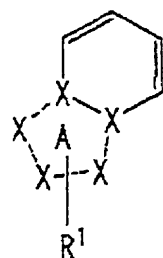


5

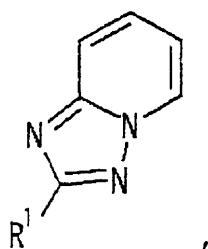
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori den delvise strukturelle formelen:

10



er en gruppe representert av den følgende formelen



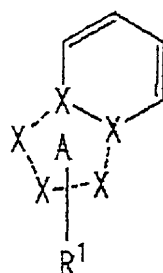
15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

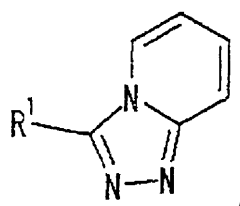
4. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori den delvise strukturelle formelen:

20

176



er en gruppe representert av den følgende formelen

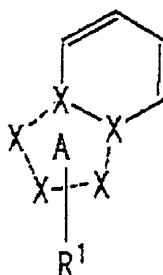


5

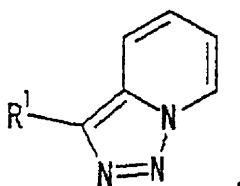
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

5. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori den delvise strukturelle formelen:

10



er en gruppe representert av den følgende formelen



15

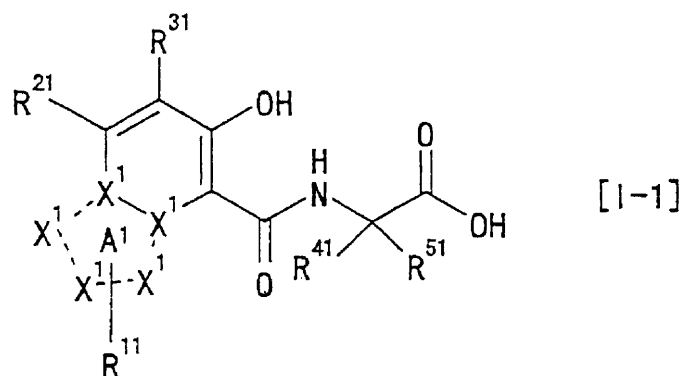
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, hvori både R^4 og R^5 er hydrogenatomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

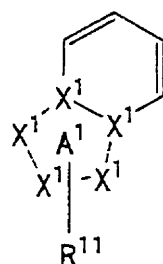
20

7. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^3 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 5
8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^1 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 10
9. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori R^2 er
- (1) en C_{1-10} -alkylgruppe,
- (2) en C_{6-14} -arylgruppe valgfritt substituert med de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B,
- (3) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av
- 15 samme eller ulike 1 til 5 substituenten valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller
- (4) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{3-8} -sykloalkyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 20
10. Forbindelsen ifølge krav 2, hvori både R^4 og R^5 er hydrogenatomer, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
11. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori R^3 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 25
12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvori R^1 er et hydrogenatom, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
13. Forbindelsen ifølge krav 12, hvori R^2 er
- 30 (1) en C_{1-10} -alkylgruppe, eller
- (2) en C_{6-14} -aryl- C_{1-6} -alkylgruppe (hvor C_{6-14} -aryl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den ovennevnte gruppen B), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 35
14. Forbindelse ifølge krav 1, representert av den følgende formelen [I-1] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav:

178

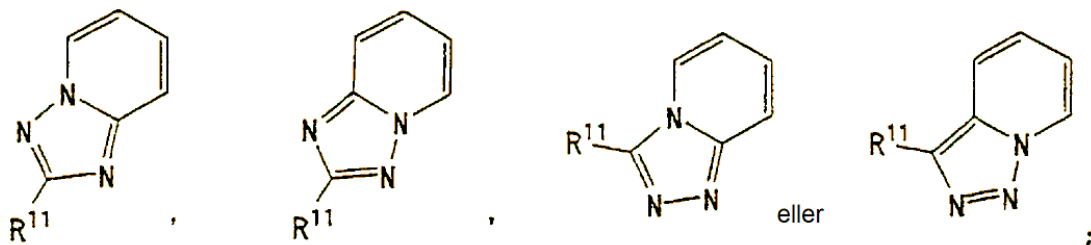


hvor den delvise strukturelle formelen:



5

er en gruppe representert av en av de følgende formlene:



10

R^{11} er

(1) et hydrogenatom,

(2) en C_{1-6} -alkylgruppe,

(3) en fenylgruppe,

15 (4) en C_{3-8} -sykloalkylgruppe,

(5) en fenyl- C_{1-6} -alkylgruppe, eller

(6) en C_{3-8} -sykloalkyl- C_{1-6} -alkylgruppe,

R^{21} er

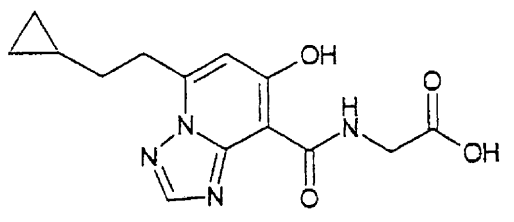
(1) et hydrogenatom,

20 (2) en C_{1-10} -alkylgruppe,

(3) en fenylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,

- (4) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe,
 (5) en C₃₋₈-sykloalkenylgruppe,
 (6) en tienylgruppe valgfritt substituert av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B,
 5 (7) en fenyl-C₁₋₆-alkylgruppe (hvor fenyl valgfritt substitueres av de samme eller ulike 1 til 5 substituentene valgt fra den følgende gruppen B), eller
 (8) en C₃₋₈-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylgruppe,
 R³¹ er
 (1) et hydrogenatom,
 10 (2) et halogenatom,
 (3) en C₁₋₆-alkylgruppe,
 (4) en fenylgruppe,
 (5) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe, eller
 (6) en fenyl-C₁₋₆-alkylgruppe, og
 15 R⁴¹ og R⁵¹ hver er uavhengig
 (1) et hydrogenatom, eller
 (2) en C₁₋₆-alkylgruppe
 gruppe B:
 (a) et halogenatom,
 20 (b) en C₁₋₆-alkylgruppe,
 (c) en C₃₋₈-sykloalkylgruppe,
 (d) en cyangruppe, og
 (e) en halo-C₁₋₆-alkylgruppe.

- 25 15. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:

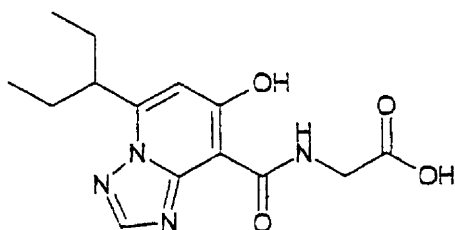


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

30

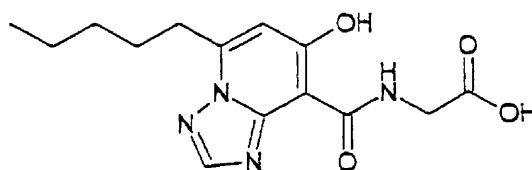
16. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:

180



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

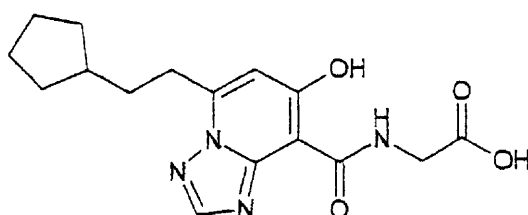
- 5 17. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

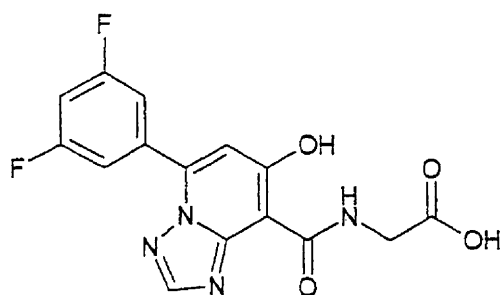
10

18. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

19. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:

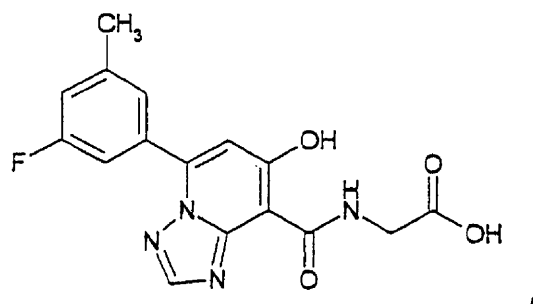


20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

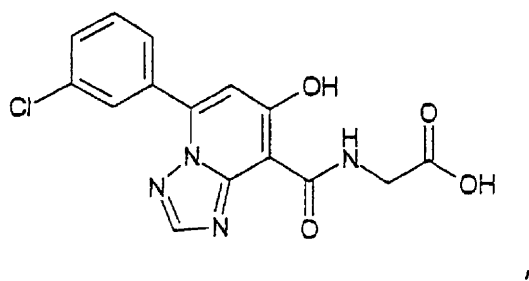
181

20. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

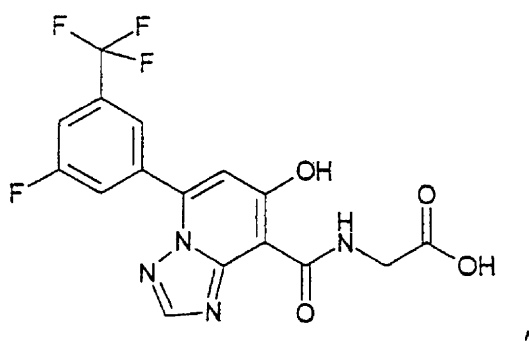
21. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

22. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



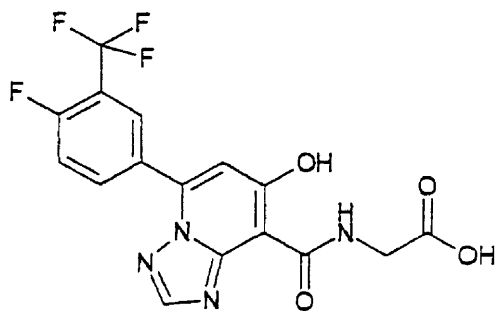
15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

23. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:

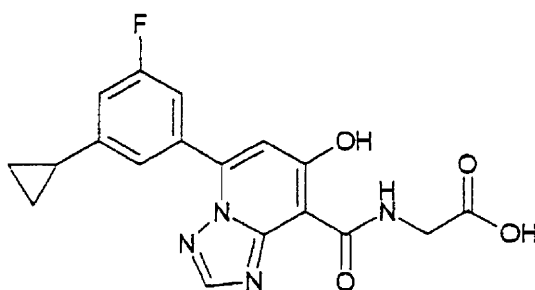
20

182



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

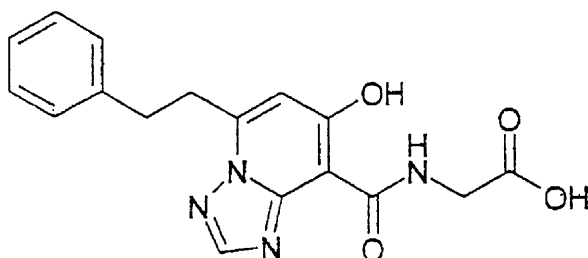
- 5 24. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

- 10

25. Forbindelse ifølge krav 1, representert av følgende formel:



15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.

26. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge et av kravene 1 til 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en oppløsning derav og et farmasøytisk akseptabelt bærerstoff.

20

27. Terapeutisk middel for anvendelse i behandling av anemi, omfattende forbindelsen ifølge et av kravene 1 til 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 5 28. Terapeutisk middel for anvendelse i behandling av nyrebetinget anemi, omfattende forbindelsen ifølge et av kravene 1 til 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav.
- 10 29. Anvendelse av forbindelsen ifølge et som helst av kravene 1 til 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt herav eller en oppløsning herav, til fremstillingen av et behandlingsmiddel for anemi.
- 15 30. Anvendelse av forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt herav eller en oppløsning herav, til fremstillingen av et behandlingsmiddel for nyrebetinget anemi.
- 20 31. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 to 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, for anvendelse i behandling av anemi.
- 25 32. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 to 25, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller en oppløsning derav, for anvendelse i behandling av nyrebetinget anemi.
- 30 33. Kommersiell pakke omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 26 og et skriftlig materiale forbundet med denne, hvor det skriftlige materialet oppgir at den farmasøytiske sammensetningen kan eller bør anvendes for behandling eller profylakse av en sykdom valgt fra anemi og nyrebetinget anemi.
34. Kit omfattende den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 26 og et skriftlig materiale forbundet med denne, hvor det skriftlige materialet oppgir at den farmasøytiske sammensetningen kan eller bør brukes for behandling eller profylakse av en sykdom valgt fra anemi eller nyrebetinget anemi.