



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2610258 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

Patentstyret

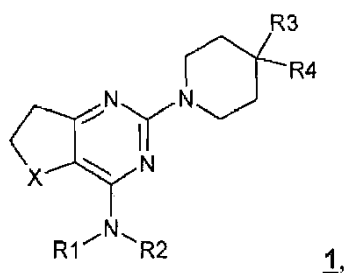
- | | | |
|------|---|--|
| (21) | Oversettelse publisert | 2015.01.12 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2014.08.27 |
| (86) | Europeisk søknadsnr | 13154790.3 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2008.10.16 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2013.07.03 |
| (30) | Prioritet | 2007.10.19, EP, 07118901 |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR |
| (73) | Innehaver | BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE-Tyskland |
| (72) | Oppfinner | Pouzet, Pascale, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Klinder, Klaus, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Anderskewitz, Ralf, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Dollinger, Horst, Boehringer Ingelheim GmbH, Coporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Fiegen, Dennis, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Fox, Thomas, Boehringer Ingelheim GmbH, Coporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Goeggel, Rolf, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Hoenke, Christoph, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Martyres, Domnic, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland
Nickolaus, Peter, Boehringer Ingelheim GmbH, Corporate PatentsBinger Str. 173, 55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE-Tyskland |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | Substituerte piperidinodihydrotienopyrimidiner |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 1 847 543
EP-B1- 2 215 092
WO-A-2006/111549
CHAKRABORTI ET AL.: "3D-QSAR Studies on thieno[3,2-d]pyrimidines as Phosphodiesterase IV Inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 13, Nr. 8, 2003, Seiten 1403-1408, XP002392463, ISSN: 0960-894X |

SUBSTITUERT PIPERIDINO-DIHYDROTIENOPYRIMIDIN

Beskrivelse

- 5 **[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører nye piperidino-dihydrotienopyrimidinsulfoksider med formel 1 og deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alfa-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt



der X er SO eller SO₂, men fortrinnsvis SO, og der R¹, R², R³ og R⁴ har de verdiene som er angitt i krav 1.

- 15 **[0002]** Disse nye piperidino-dihydrotienopyrimidinsulfoksider er egnet for behandling av sykdommer i ledd, hud og øyne, sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet eller kreftsykdommer.

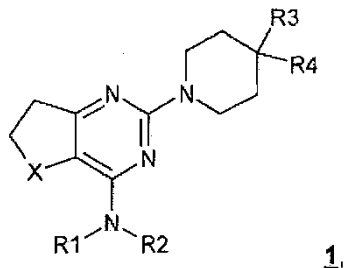
KJENT TEKNIKK

- 20 **[0003]** US 3 318 881 og BE 663 693 beskriver fremstilling av piperazino-dihydrotieno-[3,2-d]pyrimidiner som har kardiovaskulære og beroligende egenskaper. WO 2006/111549 og EP06112779.1 (EP1847543) beskriver videre dihydrotienopyrimidinsulfoksider som er substituert med piperazin i stedet for piperidin.
- 25

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

- 30 **[0004]** Formålet med foreliggende oppfinnelse er definert i kravene. Følgende beskrivelse er underlagt denne begrensningen. Overraskende har det nå blitt funnet at, i tillegg til piperazino-dihydrotienopyrimidinsulfoksider er også piperidinodihydrotienopyrimidinsulfoksider med formel **1**, der R³ og R⁴ har de betydningene som er definert i krav 1, særlig der X betyr SO, særlig egnet for

behandling av inflammatoriske sykdommer og er overlegne i forhold til de tilsvarende piperazindihydrotienopyrimidinsulfoksidene fra teknikkens stand. Gjenstanden for foreliggende oppfinnelse er derfor forbindelser med formel **1**



der

X er SO eller SO₂,

R¹ er H, C₁₋₆-alkyl,

R² er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₁₀-alkyl og C₂₋₆-alkenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant halogen og C₁₋₃-fluoralkyl eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, -Het, Hetaryl, et mono- eller bisyklisk -C₃₋₁₀-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant gruppen bestående av OH, halogen, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, hvorved

Het er en tre- til elleveleddet, mono- eller bisyklisk, mettet eller delvis mettet, eventuelt annelert eller brodannet heterosyklus som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

Hetaryl er et fem- til ti-leddet, mono- eller bisyklisk, eventuelt annelert heteroaryl som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, der **R^{2.1}** er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-haloalkyl, mono- eller bisyklisk, -C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen-, Het-C₁₋₆-alkylen-, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen-, et mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-aryl, heteroaryl og et -Het,

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, O-(C₁₋₃-alkyl), halogen, C₁₋₆-alkyl og C₆₋₁₀-aryl, der **R^{2.2}** og **R^{2.3}**

uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, 5 mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-aryl, Het, Hetaryl, CO-NH₂, CO-NHCH₃, -CO-N(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og COOR^{2.1},

10 eller

R² er et mono- eller polysyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, som eventuelt kan være brodannet med én eller flere C₁₋₃-alkylgrupper og som eventuelt kan være substituert med én rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, -SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, Het, -NH-CO-O-(C₁₋₆-alkyl), 15 -NH-CO-(C₁₋₆-alkyl), -NH-CO-O-(C₆₋₁₀-aryl), -NH-CO-(C₆₋₁₀-aryl), -NH-CO-O-Hetaryl, -NH-CO-Hetaryl, -NH-CO-O-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₆-alkyl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-O-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-O-Hetaryl, -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-Hetaryl, -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-O-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), C₆₋ 20 ₁₀-aryl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og NR^{2.2}R^{2.3},

25 eller

R² er et mono- eller polysyklisk C₆₋₁₀-aryl, som eventuelt er substituert med OH, SH eller halogen eller med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, C₃₋₁₀-sykloalkyl Het, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Het- 30 C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, C₆₋₁₀-aryl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

35 **R²** er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt er valgt fra én eller flere rester fra gruppen halogen, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F eller av én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}SO-R^{2.1},

SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, Het, Hetaryl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1} og NR^{2.2}R^{2.3} som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og NR^{2.2}R^{2.3},
 5 eller der

NR¹R² sammen betyr en heterosyklisk C₄₋₇-ring som eventuelt kan være broslått og eventuelt inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
 10 bestående av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, okso, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
 og der

R³ er C₆₋₁₀-aryl,
 som eventuelt er substituert i orto-, para- eller metaposisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}; SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-NH-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Het, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₂-alkylen, Het-C₁₋₂-alkylen, -Het, -CO-Het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og Hetaryl,
 20

25 hvorved disse restene eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant gruppen bestående av OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl, eller der

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het og Hetaryl som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), C₆₋₁₀-aryl, Het, C₃₋₇-sykloalkyl og Hetaryl,
 30

som i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl) eller
 35 der

R³ er -O-R^{3.1},

der **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl, -C₆₋₁₀-aryl, -C₁₋₃-alkylen-C₆₋₁₀-aryl, Hetaryl og Het,

som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom,

5 hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl), -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(C₁₋₃-alkyl)-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(C₁₋₃-alkyl)-Het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}-NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(C₁₋₄-alkyl), -O-C₁₋₃-alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₂-alkylen, Het-C₁₋₂-alkylen,

10 alkylen, -CO-Het, Het, -CO-C₃₋₇-sykloalkyl, -CO-N(C₁₋₃-alkyl)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og Hetaryl,

som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

15 og der

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, -O-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-OH, -COO(C₁₋₃-alkyl), -CO-Het, -(C₁₋₂-alkylen)-NH-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₂-alkylen)-C₆₋₁₀-aryl, -C₁₋₃-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₂-alkyl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)₂, -O-(C₁₋₂-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -CO-(C₆₋₁₀-aryl), -(C₁₋₂-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl),

20 hvorved aryl i de ovennevnte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -O-syklopropyl, -OH og CF₃, eller der

R³ og **R⁴** sammen danner en mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av

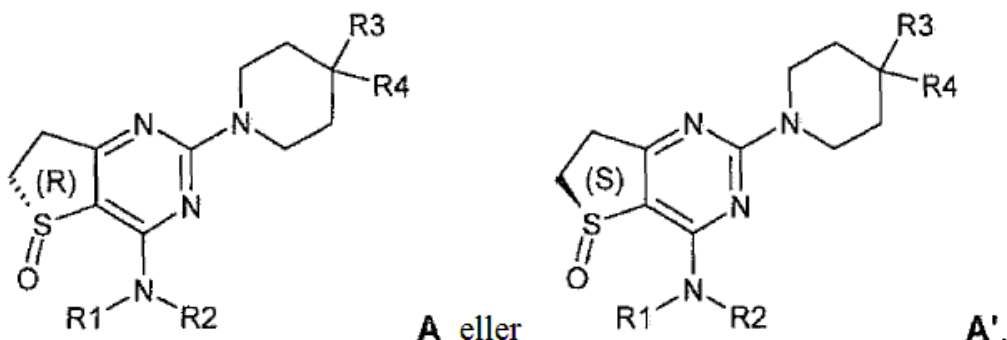
30 N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, C₁₋₆-alkyl, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, C₆₋₁₀-aryl, C₃₋₇-sykloalkyl, Het og Hetaryl,

så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater,

35 hydrater eller solvater av disse.

[0005] En gjenstand for den foreliggende oppfinnelsen er både R-enantiomerene med

formel A og også S-enantiomerene med formel A' med hensyn til stereosentre på sulfoksid-svovelatomet i forbindelsene med formel **1**,



5

[0006] Foretrukket er videre de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der **X** er SO eller SO₂,

R¹ er H

10 **R²** er H eller C₁₋₁₀-alkyl, som eventuelt kan være substituert med ett eller flere halogener og C₁₋₃-fluoralkyl og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenyl, Het, Hetaryl, ett monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3} som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
15 bestående av OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
hvorved

Het er et tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus som
20 inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

Hetaryl er et fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, aromatisk heteroaryl, som eventuelt inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,
25 og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

der **R^{2.1}** er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-haloalkyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, Het-C₁₋₆-alkylen, -C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen, fenyl, Hetaryl og en Het,
30 som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, -O-(C₁₋₃-alkyl) og fenyl,

hvorved **R^{2.2}** og **R^{2.3}** uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, Hetaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, Het, Hetaryl, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1},

5 som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl og COOR^{2.1},
eller

R² er et monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl,
10 OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenyl), fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, monosyklisk C₃₋₇ sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3},

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og -NR^{2.2}R^{2.3},
15 eller

R² er ett fenyl som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen eller med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-heterosyklus, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -Het-C₁₋₆-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3} som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra
20 gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F eller valgt fra én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, -Het, -Hetaryl, og NR^{2.2}R^{2.3} og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
30 bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},
eller der

NR¹R² sammen betyr en heterosyklisk C₄₋₇-ring som eventuelt kan være broslått og som kan inneholde 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående
35 av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, okso, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

og der

R³ er ett naftalen eller fenyl,

som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én eller flere rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom,

5 hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3},
-NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}; SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-NH-
Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₆-alkylen)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-
Hetaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Het, -NR^{2.2}-
CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -Het-C₁₋₂-alkylen, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het,
10 CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₂-
alkylen og -Hetaryl,

hvorved dette radikalet eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl, eller der

15 **R³** er en rest valgt fra gruppen bestående av Het, og Hetaryl som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, C₁₋₃-
fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-
R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, Het, C₃₋₇-sykloalkyl og
Hetaryl,

20 som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
OH, F, Cl, Br, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),
eller der

R³ er -O-R^{3.1},

hvorved **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-
25 alkylen-fenyl, Hetaryl, og Het,

som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl),
-CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl,

30 -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-
NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}; SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(C₁₋₄-alkyl), -O-C₁₋₃-
alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, Het-C₁₋₂-
alkylen, -CO-Het, Het, -CO-C₃₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl C₃₋₇-sykloalkyl,
C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og Hetaryl,

35 som i sin tur kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

og hvorved

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, -C₁₋₃-alkylen-OH, -COO(C₁₋₃-alkyl), -CO-Het, -(C₁₋₂-alkylen)-NH-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl, -C₁₋₃-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkyl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)₂, -O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl-C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -CO-fenyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), der fenyl i de ovennevnte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, eller der

R³ og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, C₁₋₆-alkyl, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, fenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, Het og Hetaryl, så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0007] Mer foretrukket er også de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der

X er SO,

R¹ er H

R² er H eller C₁₋₆-alkyl,

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant F, Cl, CF₃, CHF₂ eller CH₂F og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenyl, Het, Hetaryl, ett monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},

som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, hvorved

Het er et 3-7-leddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

Hetaryl er ett fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,

5 og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

hvorved $R^{2.1}$ er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, monosyklisk C_{3-7} sykloalkyl, fenyl- C_{1-2} -alkylen, -Hetaryl- C_{1-2} -alkylen, -Het- C_{1-2} -alkylen, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, fenyl, Hetaryl og ett Het, som
10 eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl-, O-iso-propyl og fenyl,

hvorved $R^{2.2}$ og $R^{2.3}$ uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, fenyl- C_{1-3} -alkylen, Hetaryl- C_{1-3} -alkylen, fenyl, -Het, -Hetaryl, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂,
15 SO₂-(C_{1-2} -alkyl), CO- $R^{2.1}$ og COOR^{2.1},

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og COOR^{2.1},
eller

20 R^2 er ett monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest fra gruppen bestående av C_{1-2} -alkanol, C_{1-3} -fluoralkyl, C_{1-3} -alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1} COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenyl), metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, fenyl- C_{1-2} -alkylen, -Hetaryl- C_{1-2} -alkylen, monosyklisk C_{3-7} sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående
25 av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3}

eller

R^2 er ett fenyl som eventuelt kan være substituert med OH, SH, F, Cl eller Br, eller med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3},
30 CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, -Het, metyl, etyl, propyl, isopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenyl- C_{1-2} -alkylen, Het- C_{1-2} -alkylen, Hetaryl- C_{1-2} -alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3} som eventuelt i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

35 eller

R^2 er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, OH,

okso, CF_3 , CHF_2 og CH_2F eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av $\text{OR}^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $\text{OR}^{2.1}$, $\text{SR}^{2.1}$, $\text{SO-R}^{2.1}$, $\text{SO}_2\text{-R}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, $\text{COR}^{2.1}$, metanol, etanol, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, fenyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl- C_{1-2} -alkylen, Hetaryl- C_{1-2} -alkylen, -Het, -Hetaryl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$,

5 som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, fenyl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$ og der

R³ er ett naftalen eller fenyl,

10 som eventuelt er substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én eller to rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , - OCH_3 , OCH_2CH_3 ; $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, SO-CH_3 , COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-NH-Hetaryl, -CO-N(CH_3)-Het, -CO-N(CH_3)-(metylen)-Het, -CO-N(CH_3)-(etylen)-Het, -CO-N(CH_3)-(metylen)-Hetaryl, -CO-N(CH_3)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(syklopropyl)-Het, CO-NH₂, $\text{CONH}(\text{CH}_3)$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, -CO-NH-(metylen)-Het, -CO-NH-(etylen)-Het, -NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, -NH-CO-propyl, NCH₃-CO-propyl, -NH-CO-isopropyl, NCH₃-CO-isopropyl, fenyl, fenyl-metylen, fenyl-etylen, Het-metylen, Het-etylen, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH_3)-Het, CO-N(CH_3)-syklopropyl, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl-metylen, C_{3-7} -sykloalkyl-etylen, Hetaryl-metylen, Hetaryl-etylen, -Hetaryl, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, -NH₂, -NH(CH_3) og -N(CH_3)₂ hvorved denne resten eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, - CF_3 , CHF_2 , CH_2F , okso, metyl og fenyl, eller der

25 **R³** er en rest valgt fra gruppen som består av et Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO-(CH_3), SO-($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), $\text{SO}_2\text{-(CH}_3\text{)}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_3\text{)}$, fenyl, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, $\text{CH}_2\text{-NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, -NH₂, -NH(CH_3), -N(CH_3)₂, Het og Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl, eller der

35 **R³** er -O- $\text{R}^{3.1}$, hvorved **R^{3.1}**

er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₃-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, Hetaryl og Het,

som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med en, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom,

5 hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-Hetaryl, CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(syklopropyl)-Het, -CO-N(C₅₋₇-sykloalkyl)-Het, -metylen-O-
10 metyl, -etylen-O-metyl, -propylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -propylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃, -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-NH₂, -etylen-NHCH₃, -etylen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, -O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, O-butyl, O-isobutyl, -SO-CH₃, SO-etyl, -SO-propyl, -SO-isopropyl, SO₂-metyl, -SO₂-etyl, SO₂-propyl, SO₂-isopropyl, COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-
15 (propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metyl, -NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, Het-metylen-, Het-etylen-, -CO-Het, Het, -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₅₋₇-
20 sykloalkyl-metylen, C₅₋₇-sykloalkyl-etylen, syklopropyl-metylen, syklopropyl-etylen, Hetaryl-metylen, Hetaryl-etylen og Hetaryl,

som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso, og CF₃,

25 og der

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl), -COO(isopropyl), -CO-Het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl),
30 -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-(metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-metyl -etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl) -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-
35 (metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-

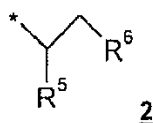
NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O(etyl), -O(metylen)-fenyl, -O(etylen)-fenyl, -CO-fenyl,

hvorved fenyl i de ovennevnte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, eller hvorved

R³ og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenyl, C₅₋₇-sykloalkyl, Het og Hetaryl, så vel som deres farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0008] En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er videre forbindelser med formel 1, der

R² er en rest med formel 2



og

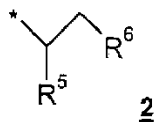
der **R⁶** er OH eller NH, og

der **R⁵** er en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, ett fem- til seksleddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer fra gruppen S, O og N og fenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Br, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}, så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0009] En ytterligere foretrukket gjenstand med den foreliggende oppfinnelsen er videre de ovennevnte forbindelsene med formel 1, der

R^2 er en rest med formel 2

5



der R^6 er OH eller NH_2 , og

der R^5 er metyl, etyl, propyl eller isopropyl

10 så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0010] En ytterligere foretrukket gjenstand med den foreliggende oppfinnelsen er videre de ovennevnte forbindelsene med formel 1, der

15 R^2 er en monosyklisk tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet sykloalkylring, som eventuelt kan substitueres i spiroposisjon med en rest valgt fra gruppen bestående av $-CH_2-OR^{2.1}$, forgrenet eller uforgrenet C_{2-5} -alkylen- $OR^{2.1}$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, $-CF_3$, CHF_2 , CH_2F og C_{2-4} -fluoralkyl, hvorved $R^{2.1}$ er valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, 20 så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0011] Ytterligere foretrukket er de ovennevnte forbindelsene med formel 1, der

25 R^2 er ett syklopropyl som eventuelt kan være substituert med en annen rest valgt fra gruppen bestående av $-NH_2$, CH_2-NH_2 , $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, metyl, etyl, propyl, isopropyl, $-NH-CO-(tert-butyl)$, $-NH-CO-O-(tert-butyl)$, $-N(CH_3)-CO-(tert-butyl)$, $-N(CH_3)-CO-O-(tert-butyl)$, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F , F, Cl og Br, så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

30

[0012] Også foretrukket er de ovennevnte forbindelsene med formel 1, der

R^2 er ett fenyl som eventuelt kan være substituert i én eller begge metaposisjonene med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, F, Cl, Br, OH, $OR^{2.1}$, $COOR^{2.1}$, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NH_2 , $NH(CH_3)$ 35 og $N(CH_3)_2$, hvorved $R^{2.1}$ kan være H, metyl eller etyl,

så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0013] Også foretrukket er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der **R²** er en rest valgt fra en gruppe bestående av et monosyklisk mettet tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet heterosyklus med 1, 2 eller 3 heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen av fluor, klor, brom, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH og okso eller der én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, C₃₋₁₀-sykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, C₅₋₁₀-heteroaryl-C₁₋₆-alkylen, C₅₋₁₀-heterosyklus, C₅₋₁₀-heteroaryl og NR^{2.2}R^{2.3} kan være substituert, der eventuelt videre én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3} kan være substituert, og der **R^{2.1}**, **R^{2.2}** og **R^{2.3}** er definert som ovenfor, samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0014] Ytterligere foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som nevnt ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der **R²** er en rest valgt fra en gruppe bestående av et monosyklisk, mettet seksleddet heterosyklus inneholdende ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, O og S, eventuelt substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, okso, NH₂, NHCH₃ og N(CH₃)₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, metoksy og etoksy, så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0015] Ytterligere foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som angitt tidligere er forbindelser som angitt ovenfor med formel **1**, der **R²** er en rest valgt fra en gruppe bestående av piperidin eller tetrahydropyran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, okso, metyl og metoksy, så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0016] Ytterligere foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som angitt ovenfor er de ovenfor angitte forbindelsene med formel 1, der

R³ er ett naftalen eller fenyl,

5 som eventuelt er substituert i enhver posisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, - OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, COOCH₃ og CO-O-CH₂CH₃,
så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater,
10 hydrater eller solvater av disse.

[0017] Ytterligere foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som angitt ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het, og Hetaryl som eventuelt kan være
15 substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, Het og Hetaryl, og
20 som i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl og O-metyl, O-etyl, O-propyl og O-isopropyl,
og der

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl,
25 hvorved

Het er et tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, annelert, mettet eller delvis mettet heterosyklus inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,
30 og hvorved

Hetaryl er et fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, annelert, aromatisk heteroaryl, som i hvert tilfelle inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,
35 og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,

så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0018] Ytterligere spesielt foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som angitt

5 ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der

R³ er en rest valgt fra et bisyklisk, syv- til elleveleddet, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et bisyklisk, syv- til elleveleddet heteroaryl valgt fra gruppen bestående av indol, dihydroindol, kinazolin, dihydrokinazolin, tetrahydrokinazolin, benzoisoksazol, dihydrobenzoisoksazol, benzooksazin, dihydrobenzooksazin,

10 benzotiazol, dihydrobenzotiazol, triazolopyridin, dihydrotriazolopyridin, benzofuran, dihydrobenzofuran, isobenzofuran og dihydroisobenzofuran,

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen

bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl,

15 -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

20 så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0019] Ytterligere, spesielt foretrukne gjenstander for oppfinnelsens oppfinnelse som angitt ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der

25 **R³** er en rest valgt fra et monosyklisk, mettet eller delvis mettet, 3-7-leddet heterosyklus eller et monosyklisk fem- til seksleddet heteroaryl,

som er valgt fra gruppen bestående av imidazol, dihydroimidazol, oksadiazol,

oksadiazolidin, pyrazol, pyridin og dihydropyrazol, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F,

30 CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-

isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, og som i sin tur kan

være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl,

35 Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl,

så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0020] Ytterligere spesielt, foretrukne gjenstander for oppfinnelsen som angitt ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der **R³** og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet eller delvis umettet, tre- til elleveleddet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), -SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, et mettet eller delvis mettet, fem- til seksleddet heterosyklus og ett fem- til seksleddet heteroaryl, så vel som deres farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0021] Ytterligere spesielt foretrukne aspekter for oppfinnelsen som angitt ovenfor er de ovennevnte forbindelsene med formel **1**, der **R³** og **R⁴** sammen danner ett bisyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av tetrahydrokinazolin, tetrahydrobenzoksazin og dihydroindol, dihydroisobenzofuranform, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, et mettet eller delvis mettet, fem- eller seksleddet heterosyklus og et fem- eller seksleddet heteroaryl, som kan være substituert, så vel som deres farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0022] Oppfinnelsen vedrører videre fortrinnsvis slike forbindelser med formel **1**, der **R³** er -O-R^{3.1}, hvorved **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, -fenyl, -metylen-fenyl, -etylen-fenyl, -propylen-fenyl, -isopropylen-fenyl, Hetaryl og Het, som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med en, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-

(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), CO-(butyl), CO-(isobutyl), -CO-(CF₃),
 -CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-
 NH-(propylen)-Hetaryl, -CO-NH-(isopropylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Hetaryl,
 -CO-N(CH₃)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-
 5 (isopropylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(C₃₋₇sykloalkyl)-Het, -metylen-O-metyl,
 -etylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -etylen-NH₂,
 -metylen-NHCH₃, -etylen-NHCH₃, -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃,
 -N(CH₃)₂, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-
 CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl),
 10 -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂,
 CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, NH-CO-etyl, N(CH₃)-
 CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, Het-metylen-, Het-etylen-, -CO-Het, Het,
 -CO-C₄₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₄₋₇-
 sykloalkyl, C₄₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₄₋₇-sykloalkyl-metylen-, syklopropyl-metylen-,
 15 C₄₋₇-sykloalkyl-etylen-, syklopropyl-etylen-, Hetaryl-metylen-, Hetaryl-etylen- og
 Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester
 uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl,
 etyl, O-etyl, OH, okso, og CF₃,
 og der de øvrige variablene er som definert ovenfor, så vel som farmakologisk
 20 akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av
 disse.

[0023] Ytterligere foretrukket innenfor rammen av oppfinnelsen som beskrevet
 ovenfor er forbindelsene med formel **1**, der

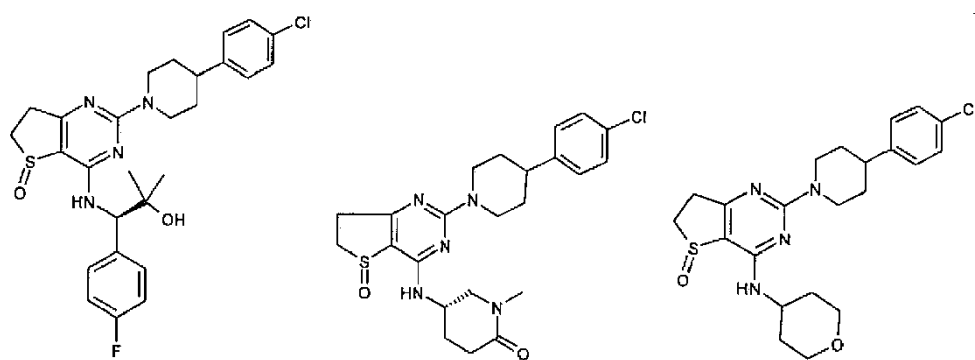
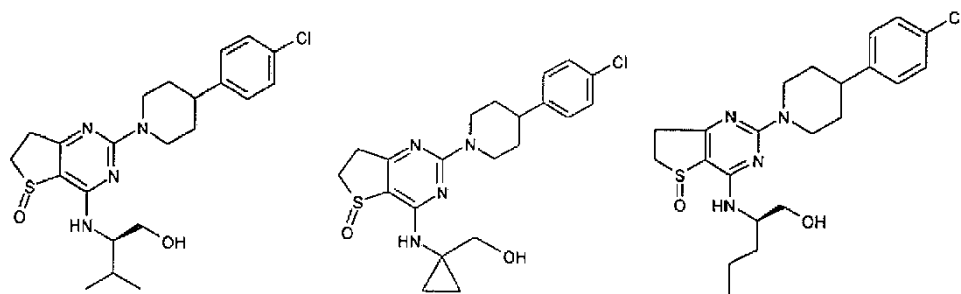
25 **R⁴** er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH,
 -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl),
 -COO(isopropyl), -CO-Het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl),
 -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl),
 -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-
 30 (etyl), -(metylen)-O-(metylen)fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-
 (metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl,
 -etylen-O-metyl -etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-
 CO-(etyl) -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-
 (metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-
 35 CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-
 CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-
 NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-

(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl),
 5 - (etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl,
 hvorved fenyl i de ovennevnte restene kan være substituert med én eller flere
 ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl,
 10 -O-propyl, -OH og CF₃,
 og der de øvrige variablene er som definert ovenfor,
 så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

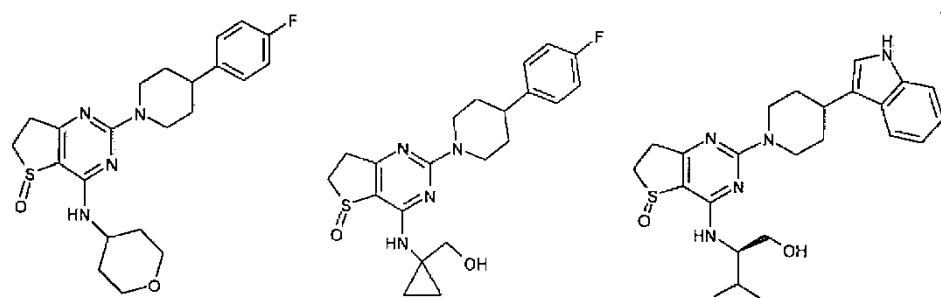
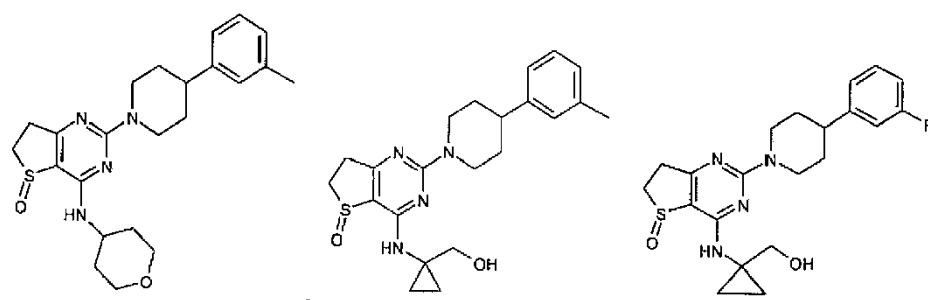
15 **[0024]** Videre er slike forbindelser med formel **1** innenfor rammen av det ovenfor angitte foretrukket, der
R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av oksazol, imidazol og tiazol, hvorved denne resten eventuelt kan være substituert med én, to eller tre ytterligere rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl,
 20 O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenyl, Hetaryl og C₃₋₆-sykloalkyl,
 og der de ytterligere variablene er som angitt ovenfor,
 så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

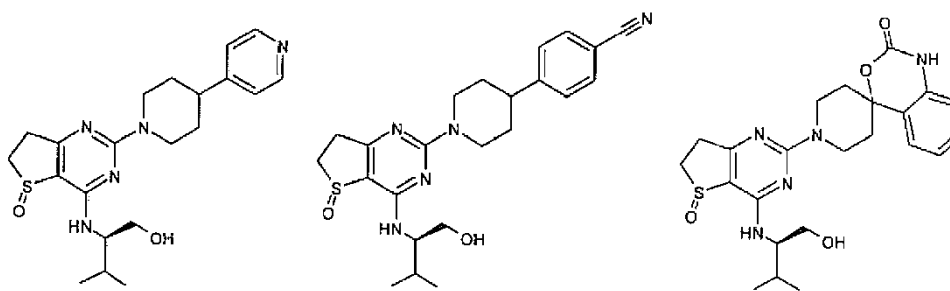
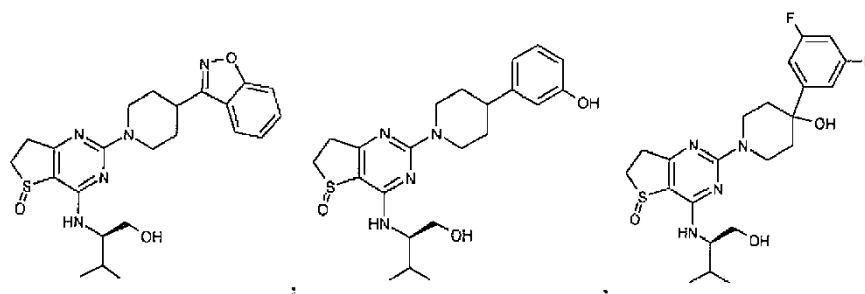
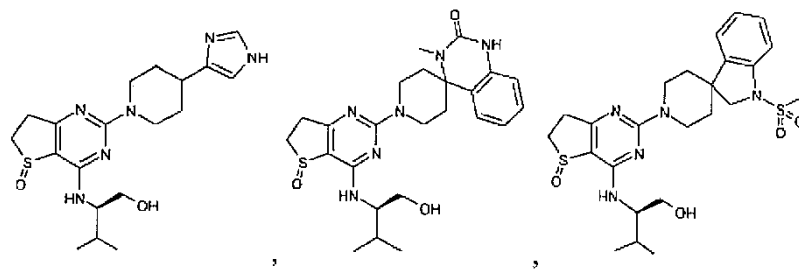
25 **[0025]** En ytterligere foretrukket gjenstand for den foreliggende oppfinnelsen som angitt ovenfor er de ovenfor angitte forbindelsene med formel **1**, der **X** er SO₂, og
 der de øvrige variablene er som angitt ovenfor,
 30 samt farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse.

[0026] Oppfinnelsen som angitt ovenfor angår videre forbindelser med formel **1**, som er valgt fra gruppen bestående av:

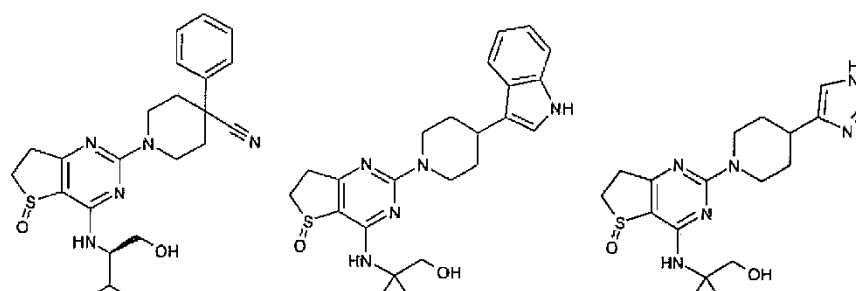
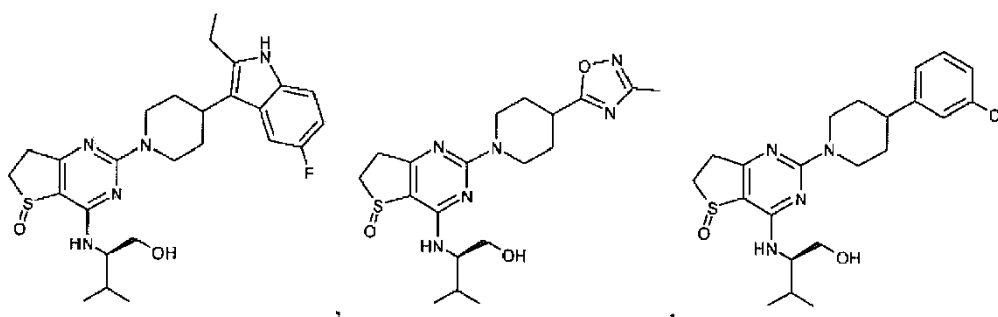


5

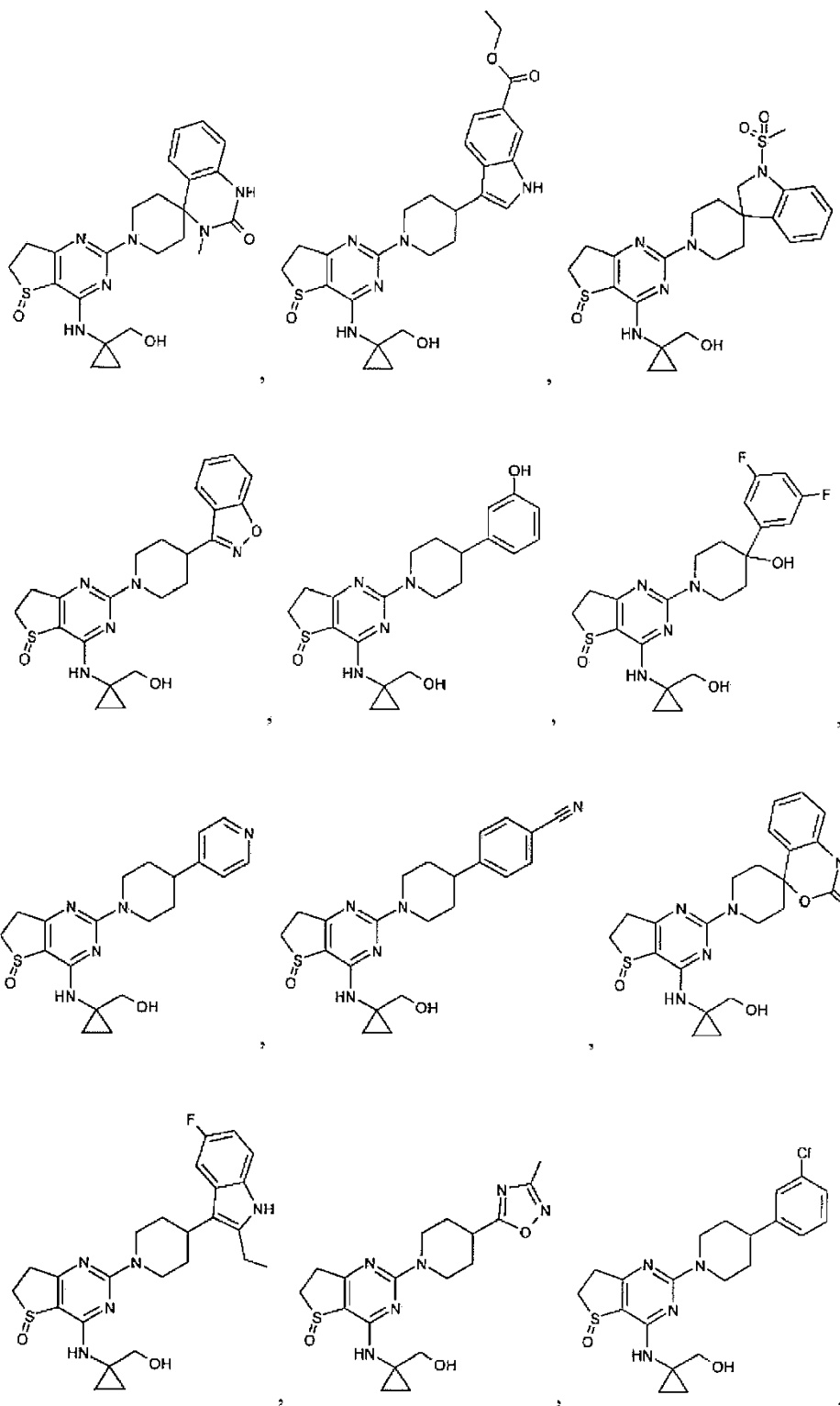




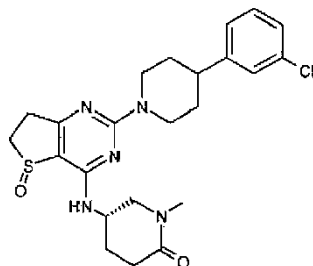
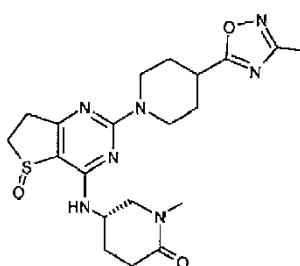
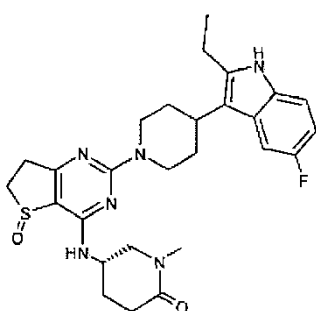
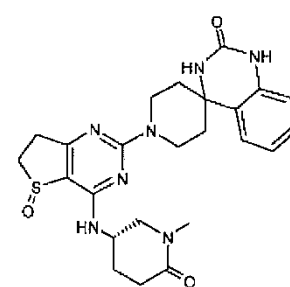
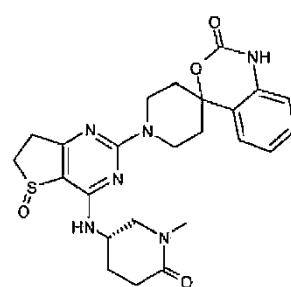
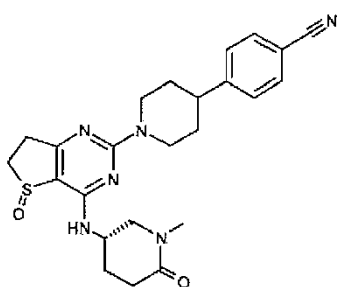
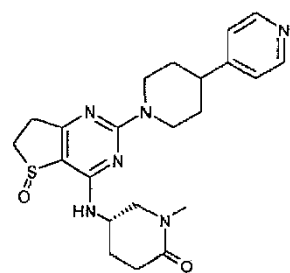
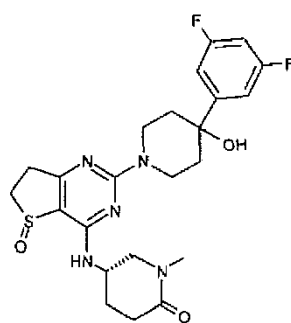
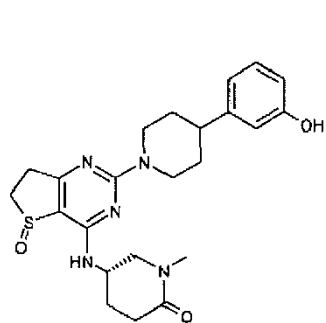
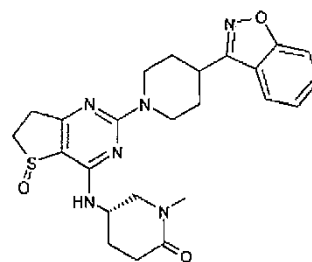
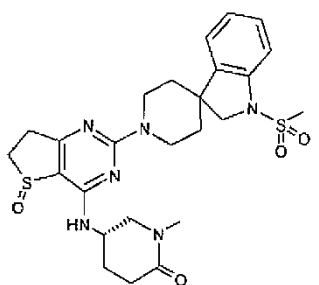
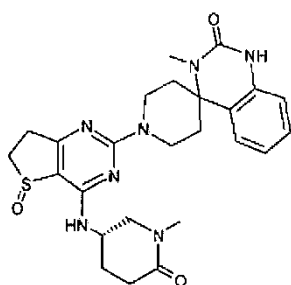
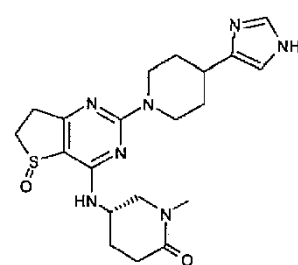
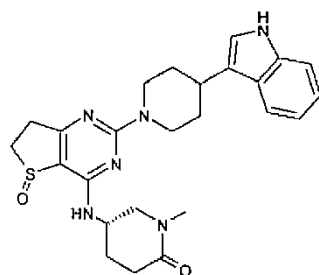
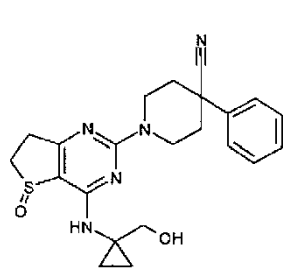
5



10

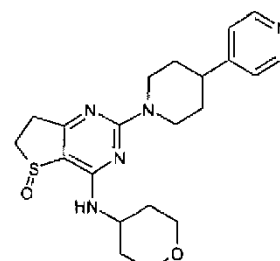
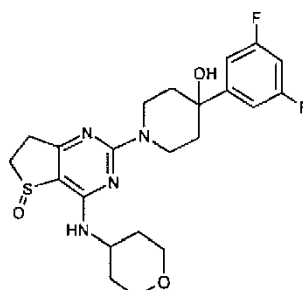
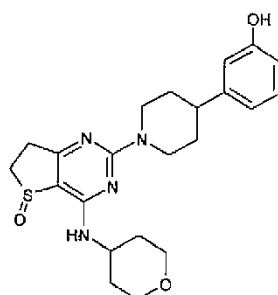
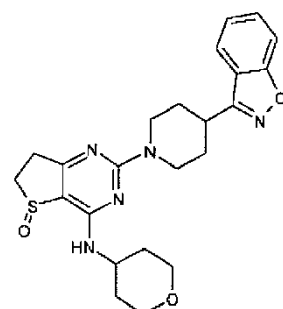
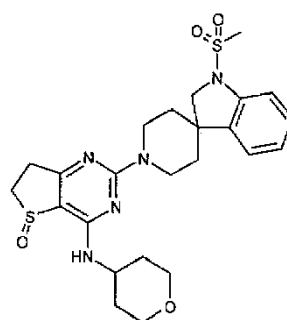
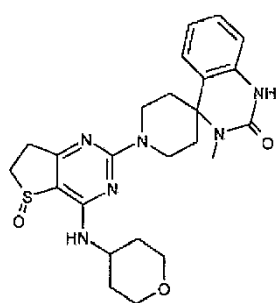
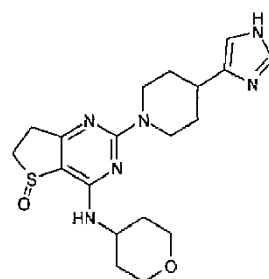
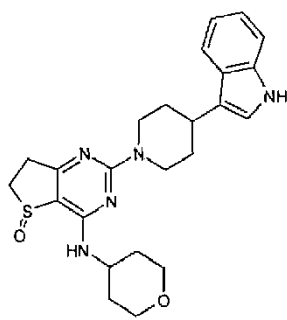
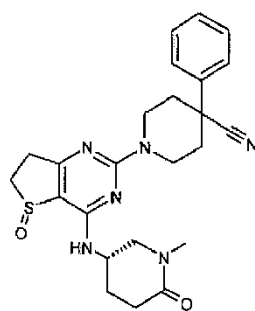


24

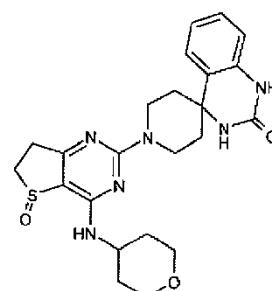
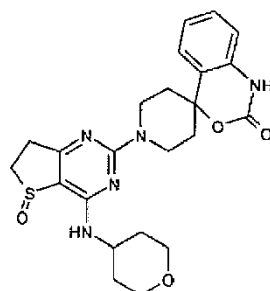
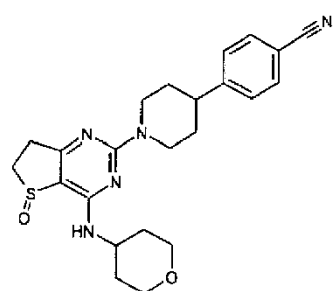


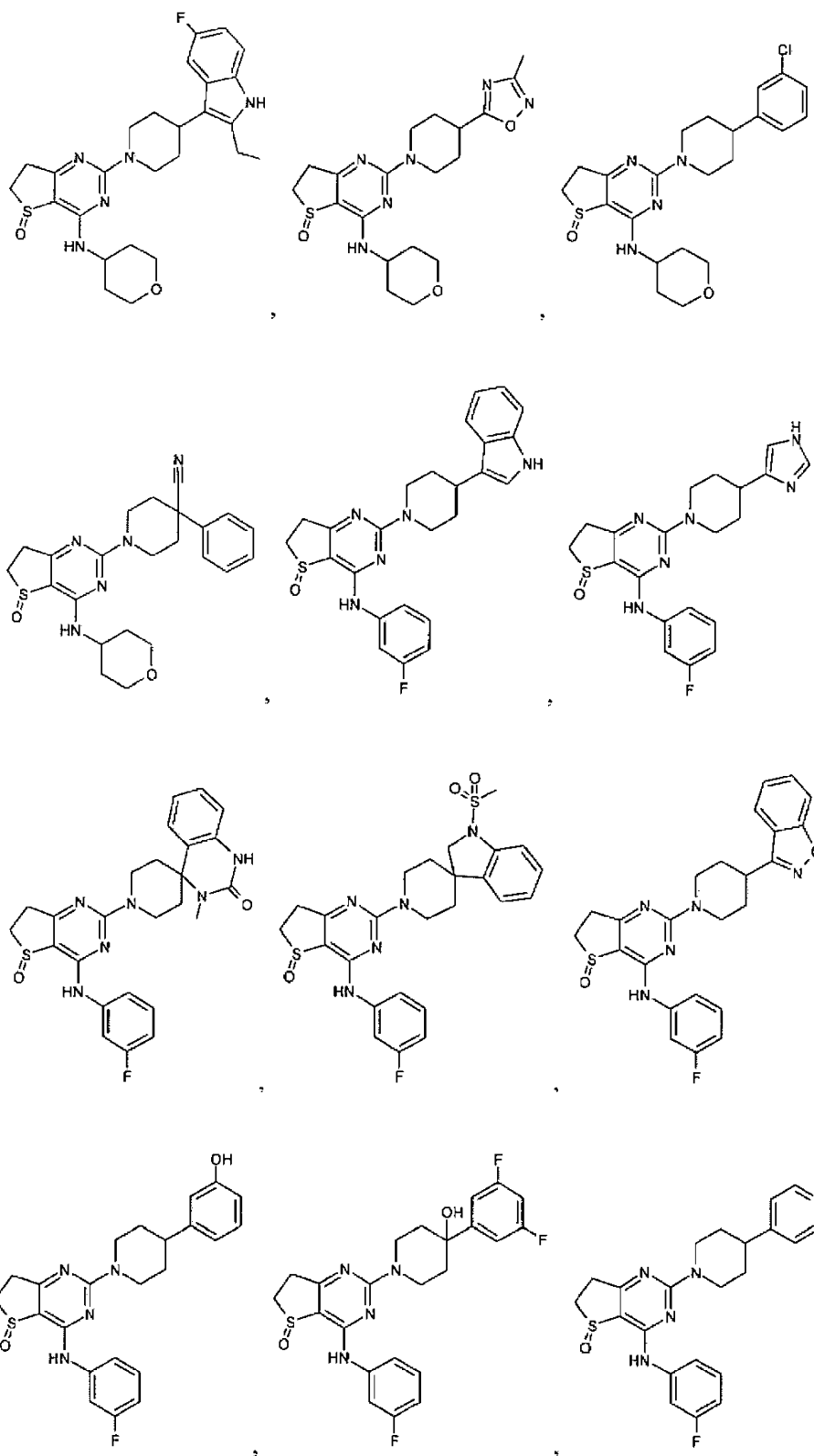
5

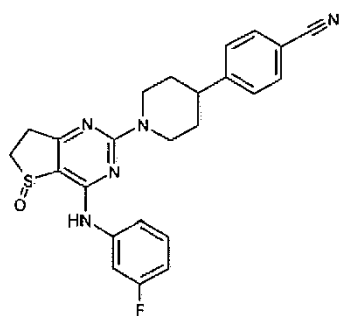
10



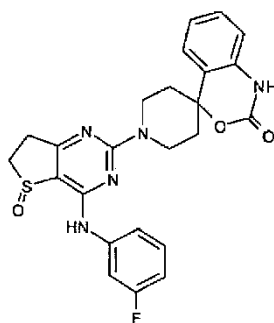
5



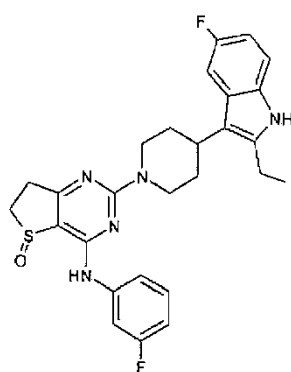
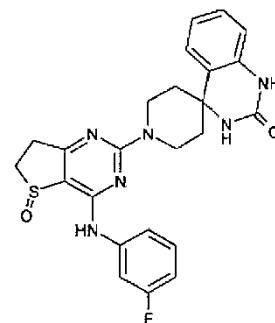




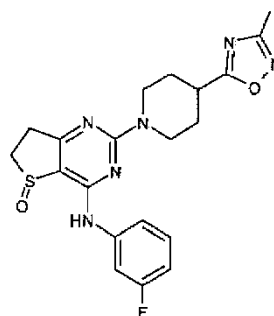
,



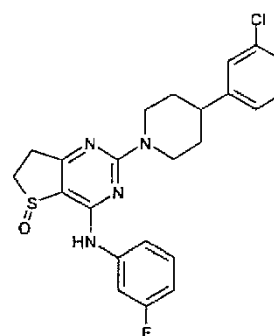
,



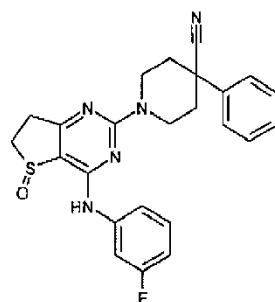
,



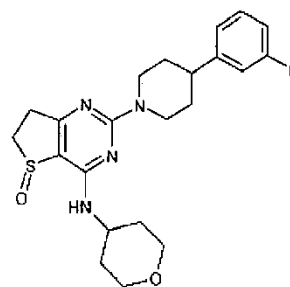
,



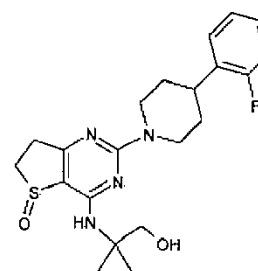
,



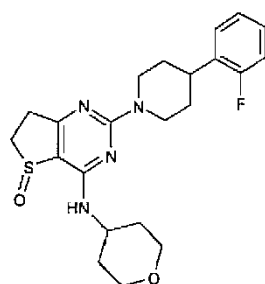
,



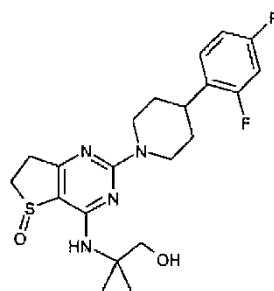
,



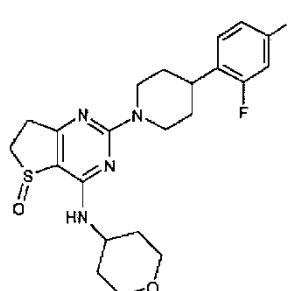
5



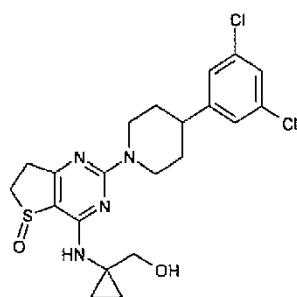
,



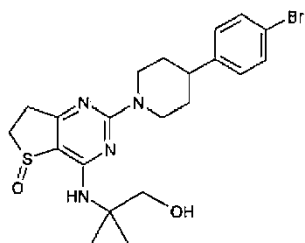
,



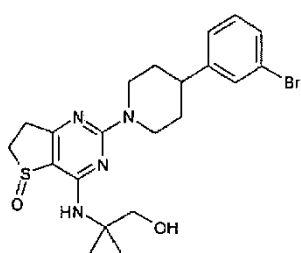
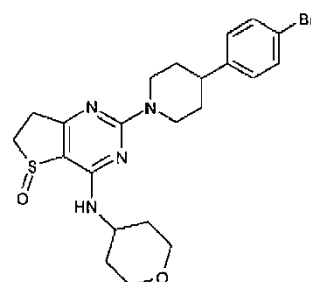
,



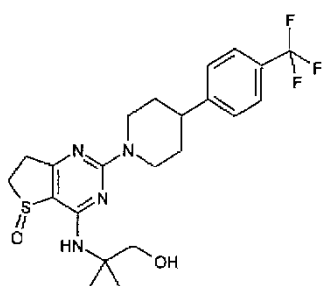
,



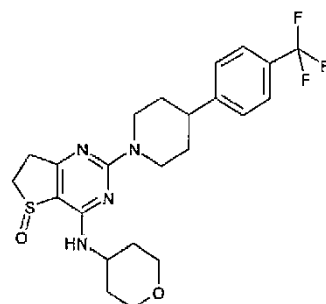
,



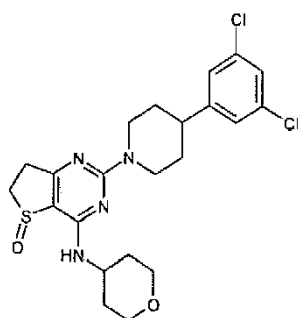
,



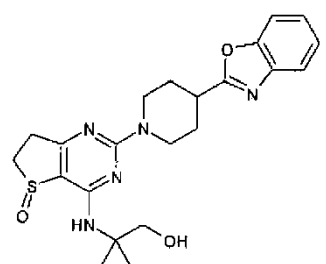
,



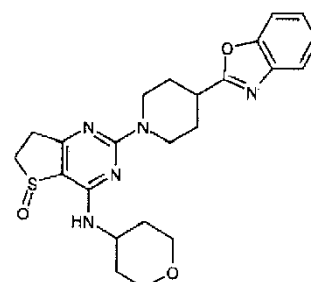
,



,

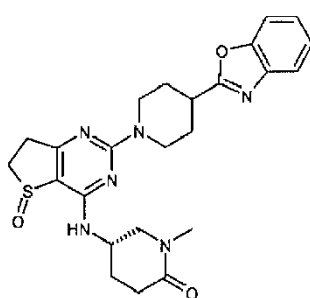


,

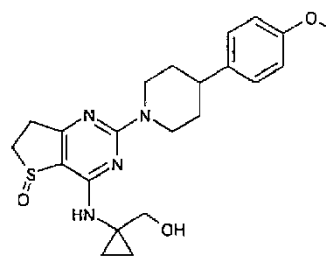


,

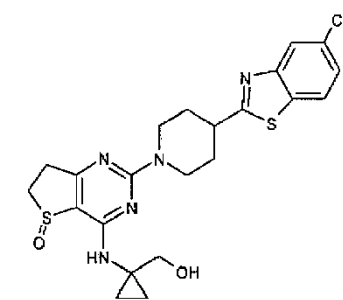
5



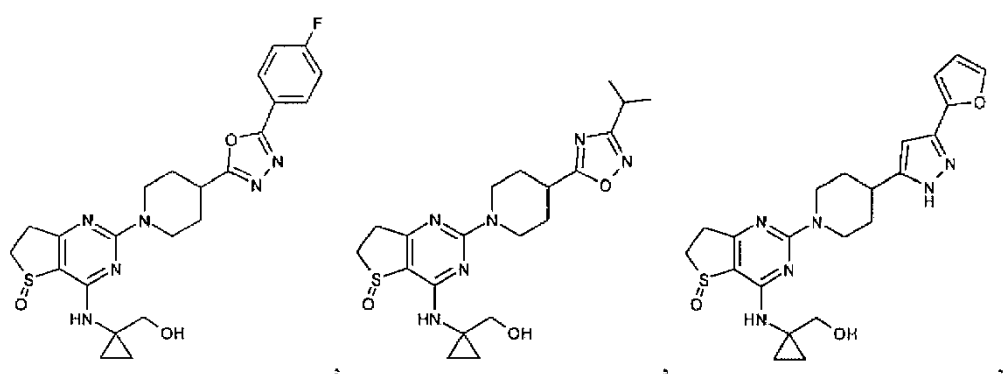
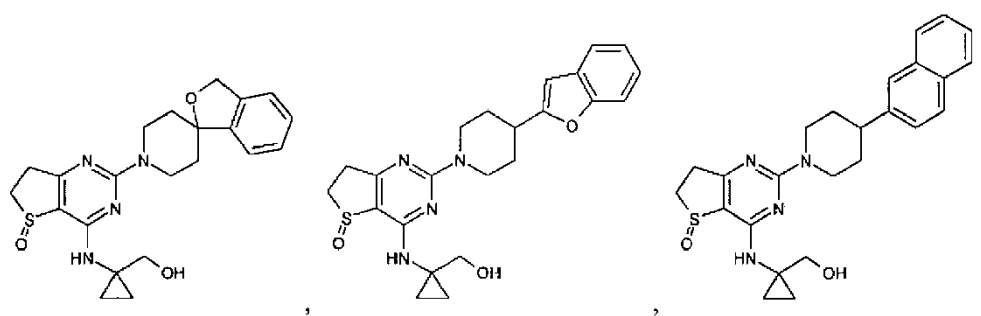
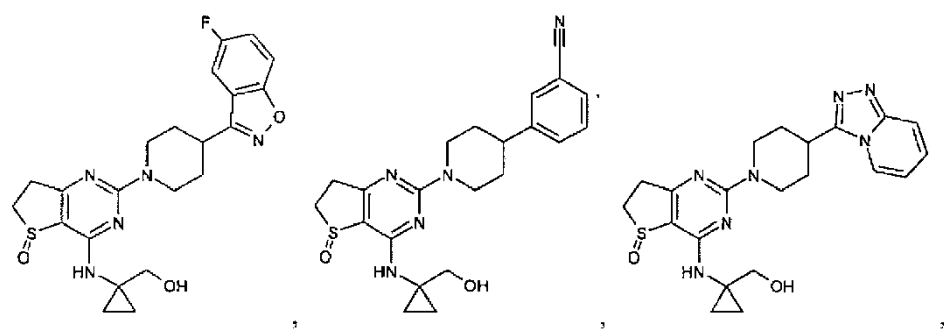
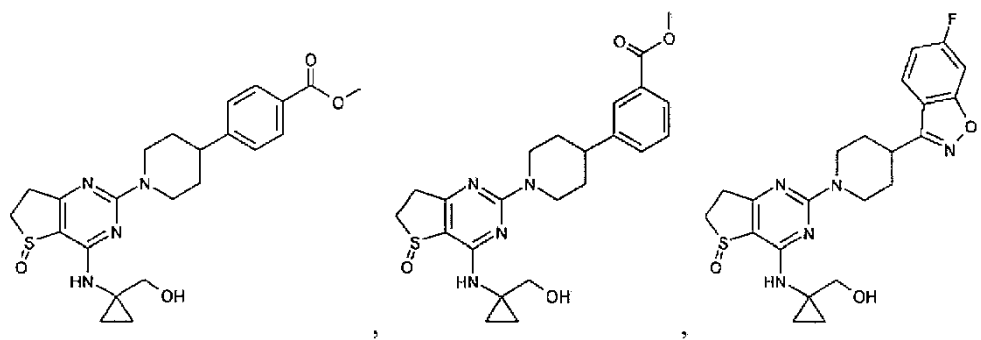
,



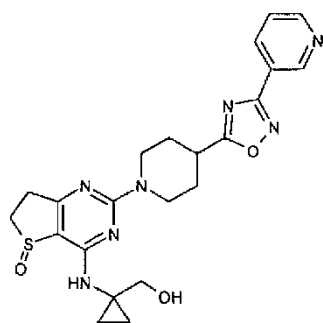
,



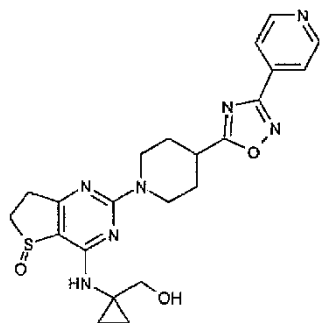
,



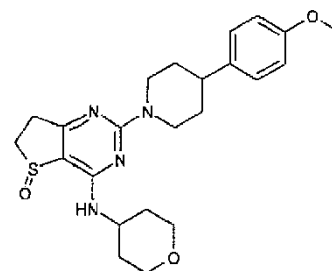
30



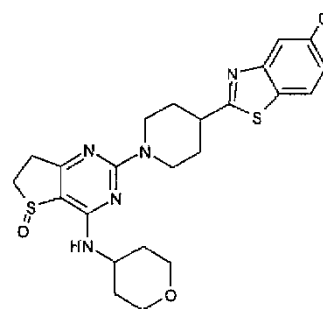
,



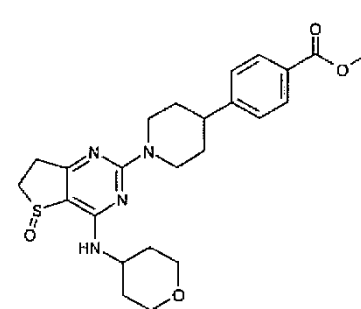
,



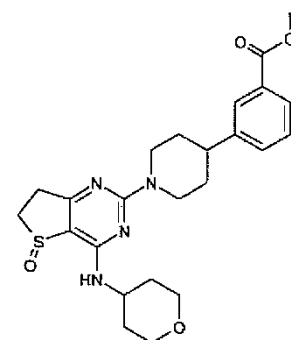
,



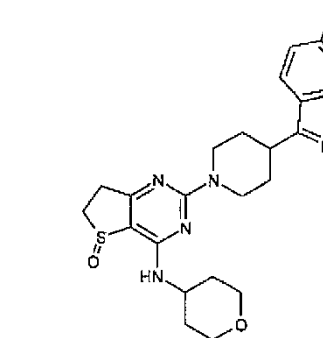
,



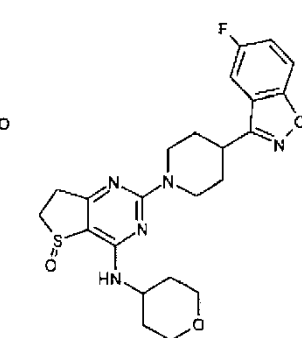
,



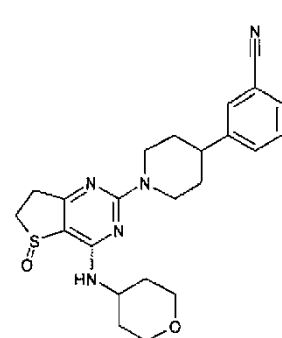
,



,

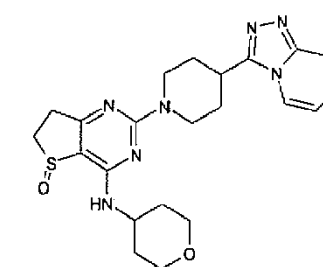


,

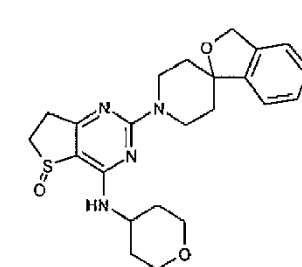


,

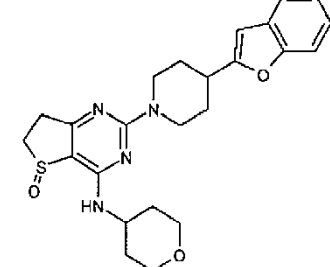
5



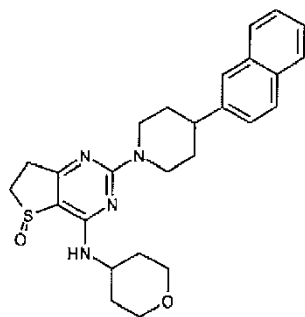
,



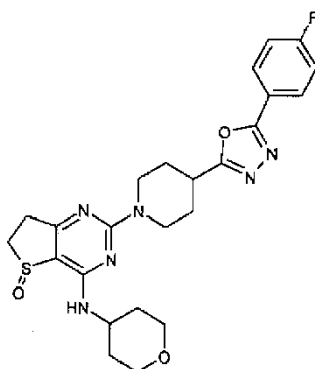
,



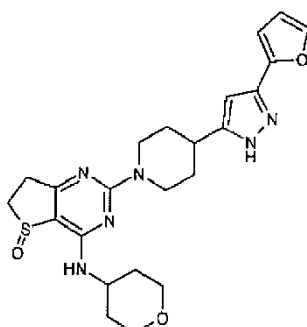
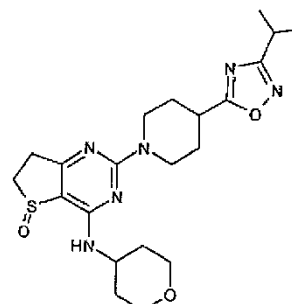
,



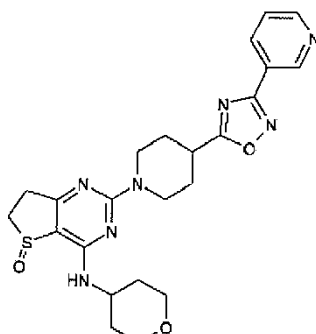
3



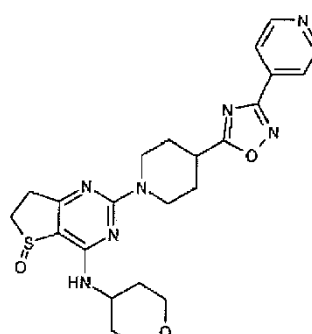
3



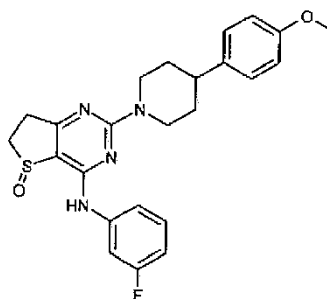
3



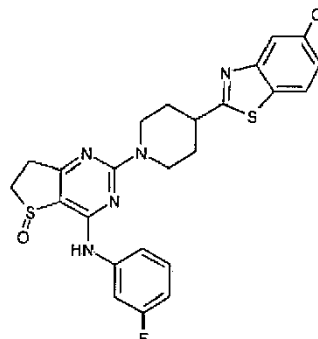
3



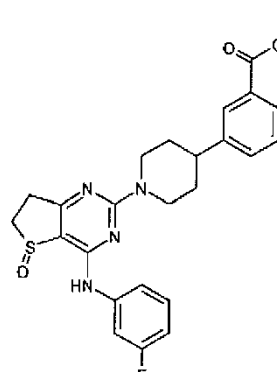
3



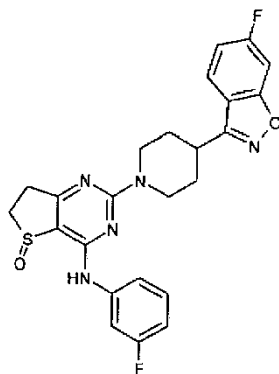
3



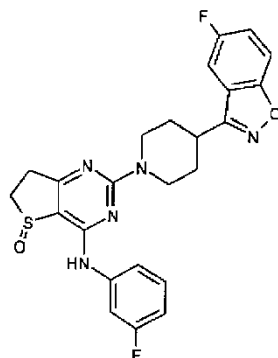
3



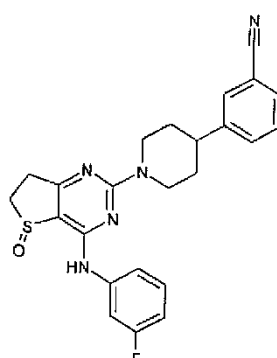
5



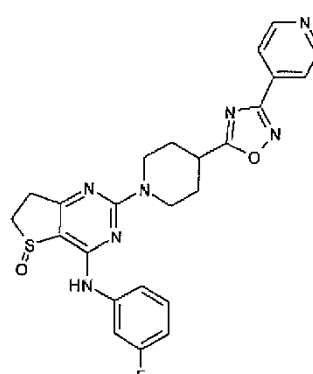
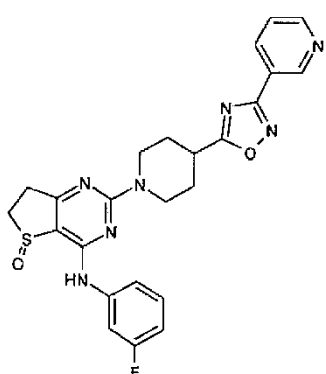
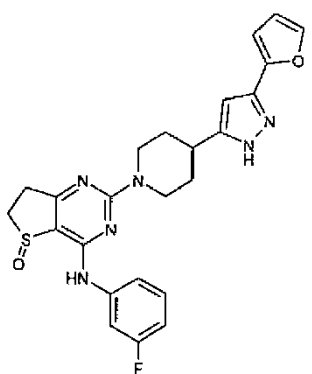
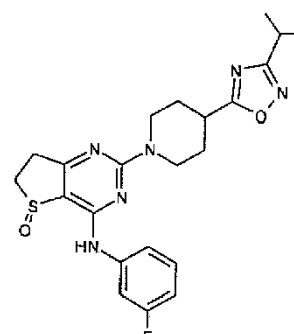
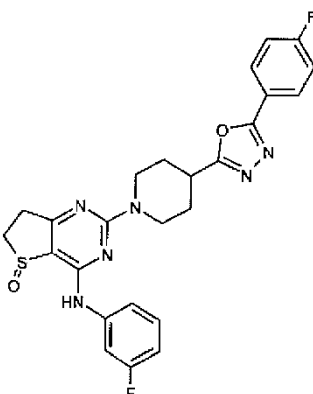
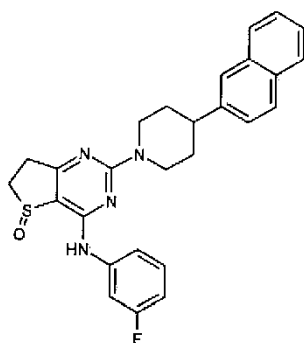
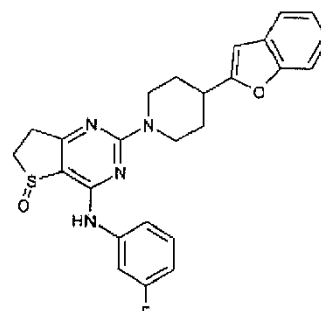
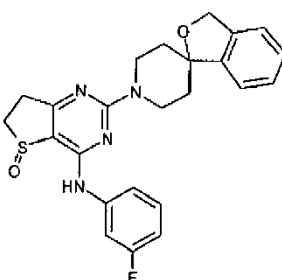
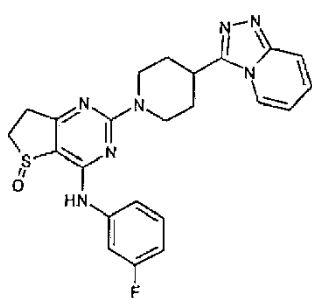
3



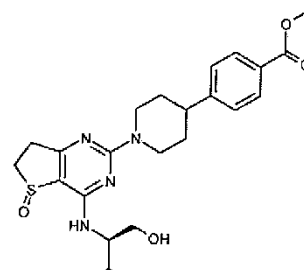
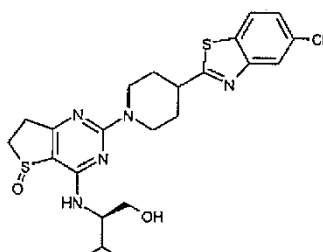
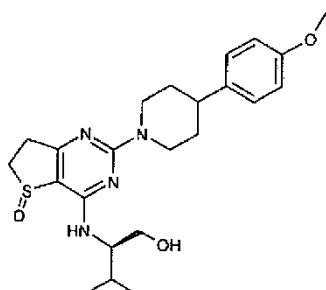
3

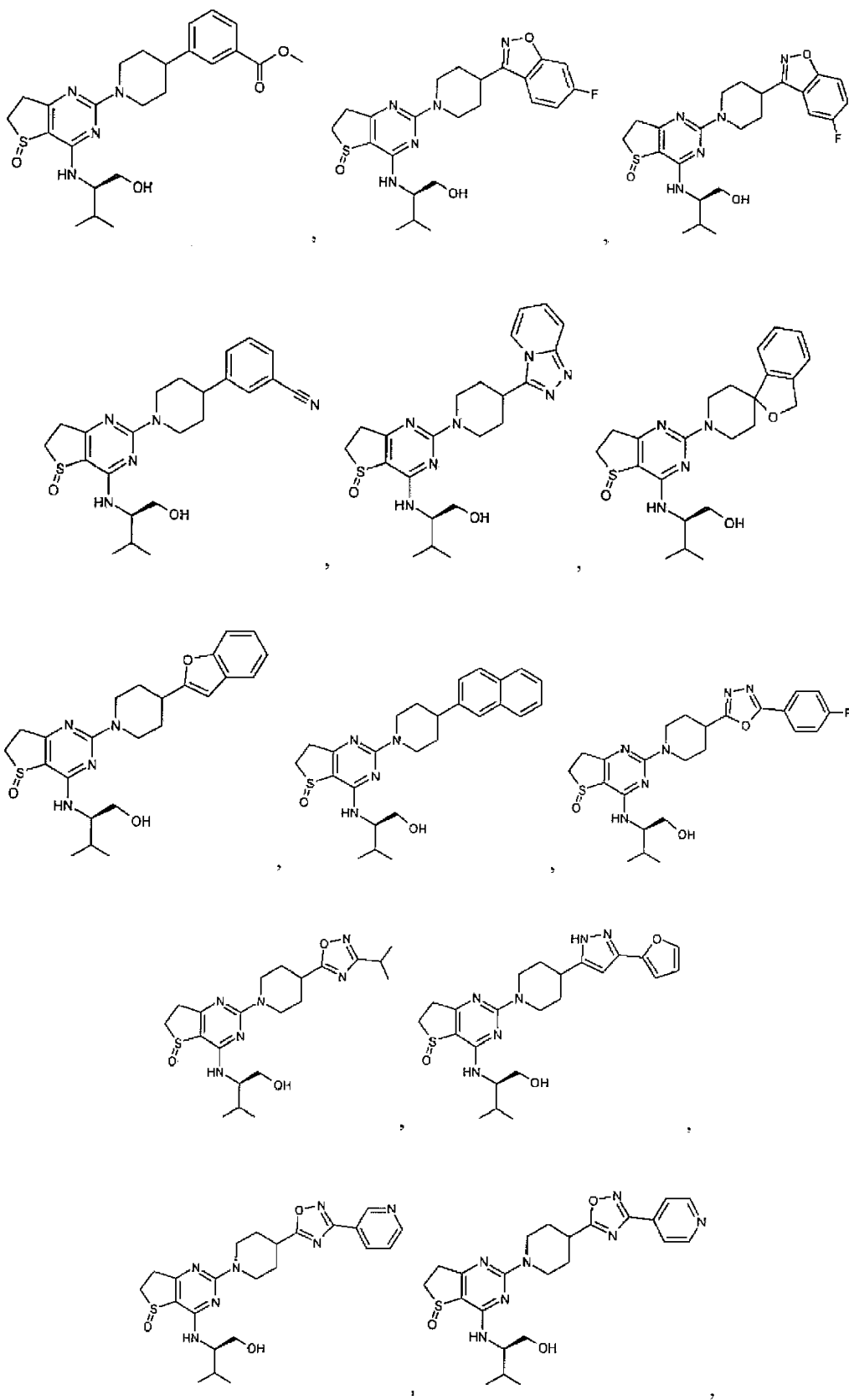


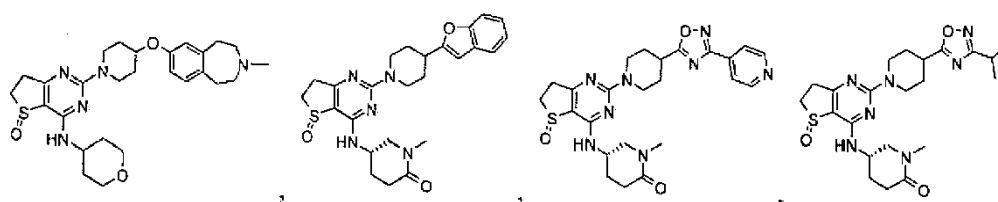
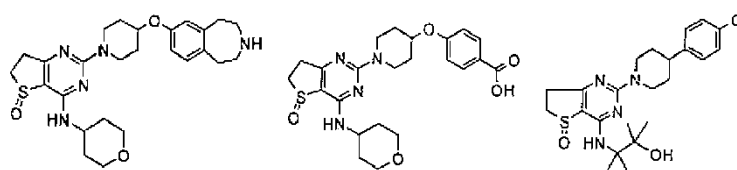
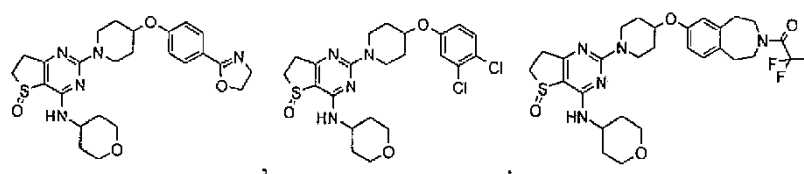
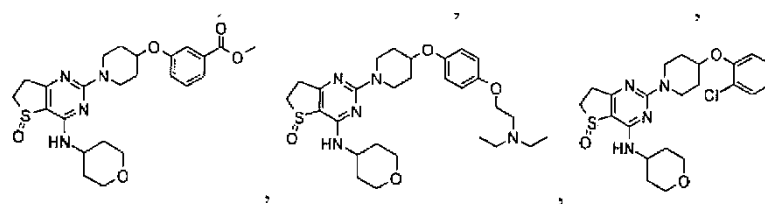
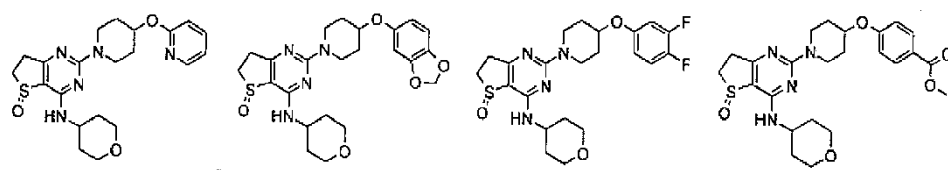
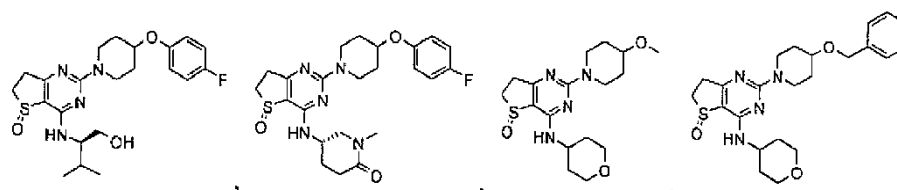
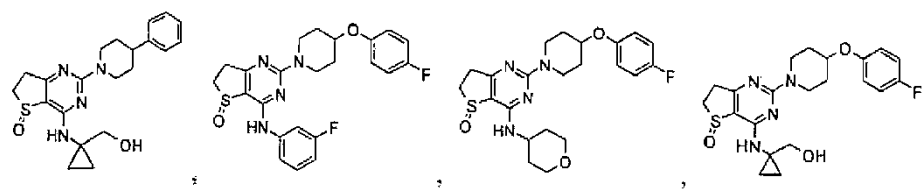
3

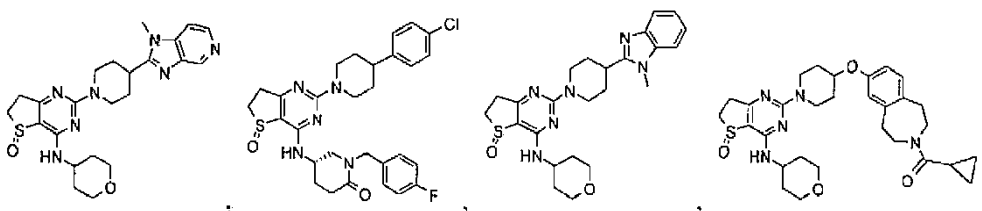
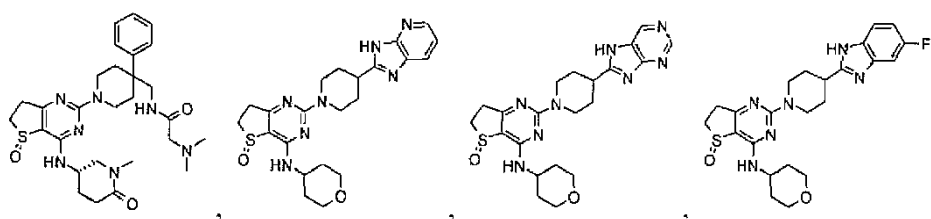
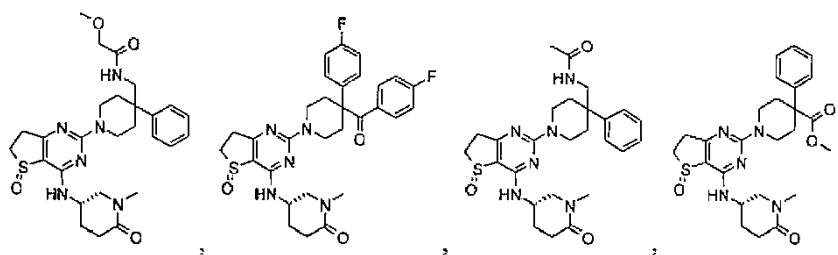
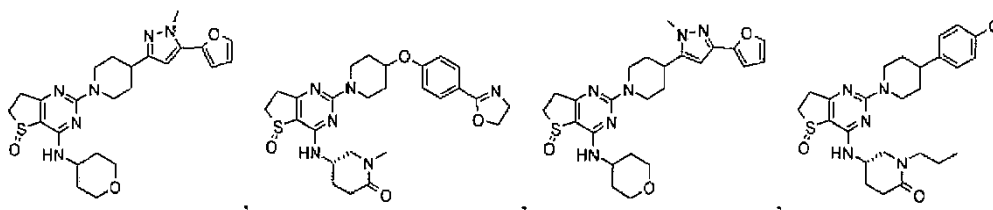
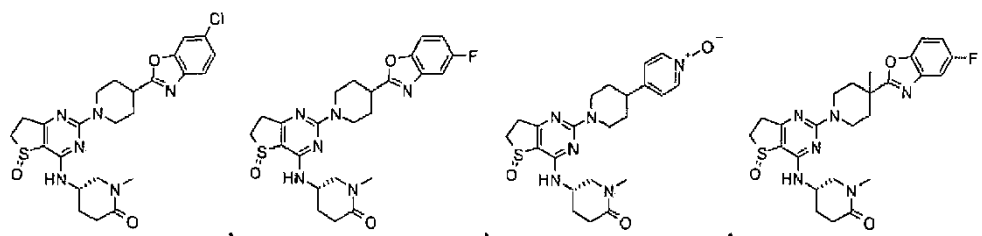
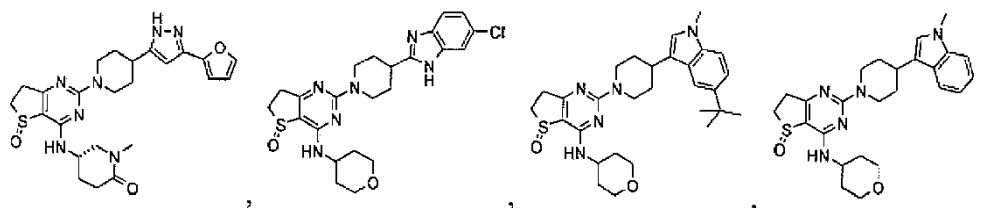


5



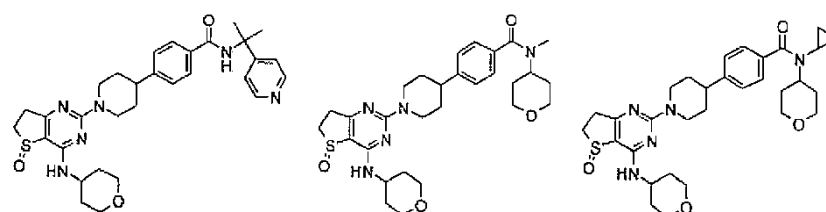
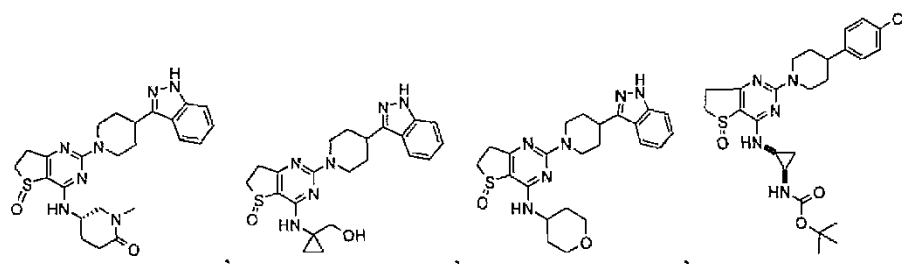
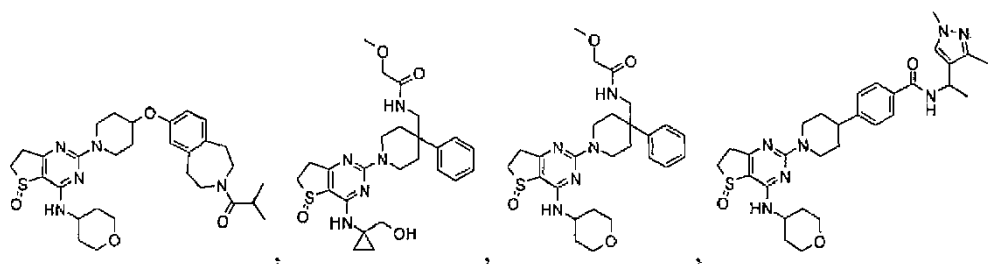




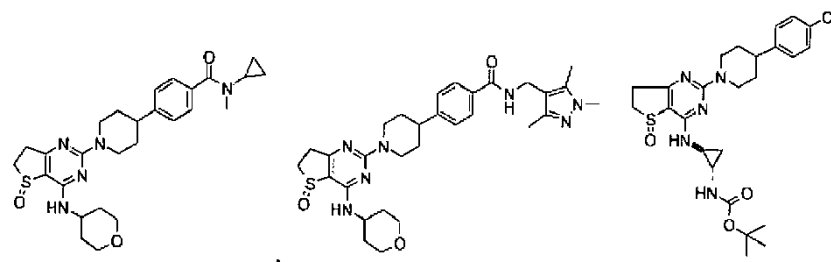
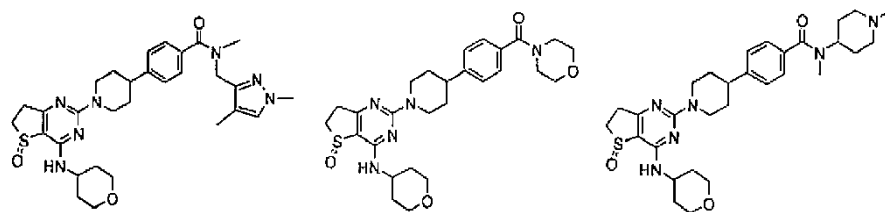


5

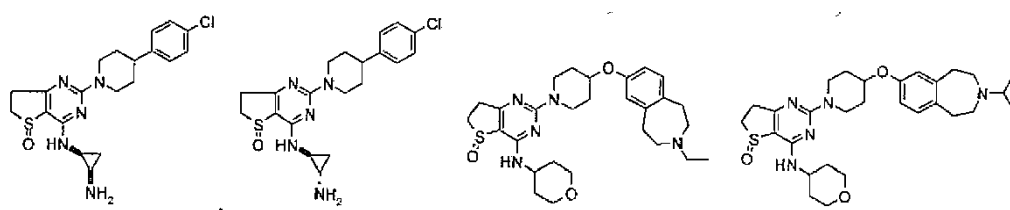
10



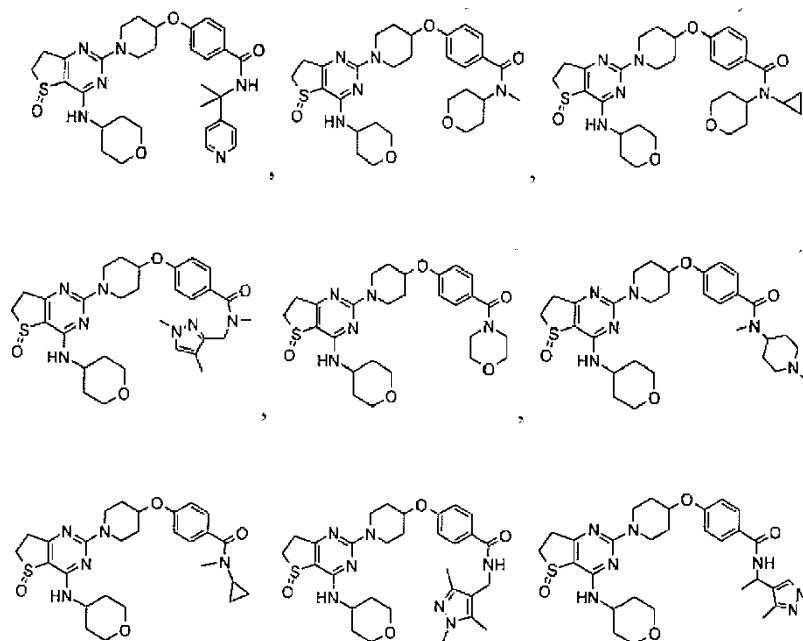
5



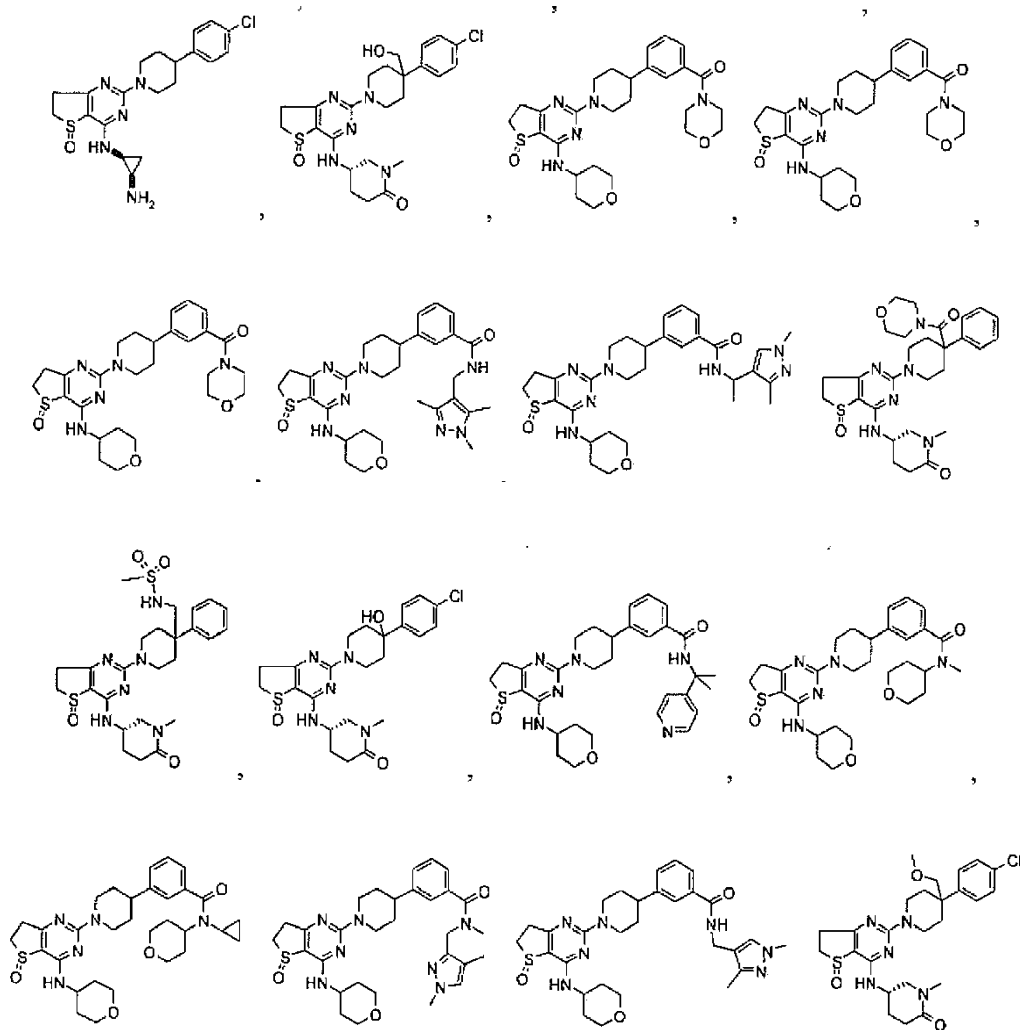
10

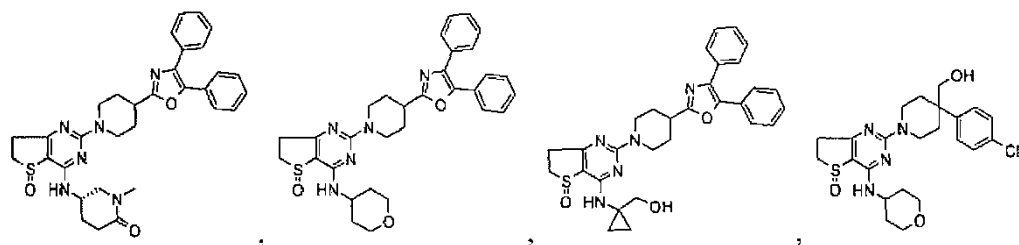
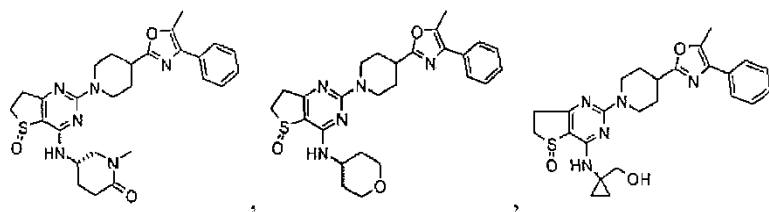
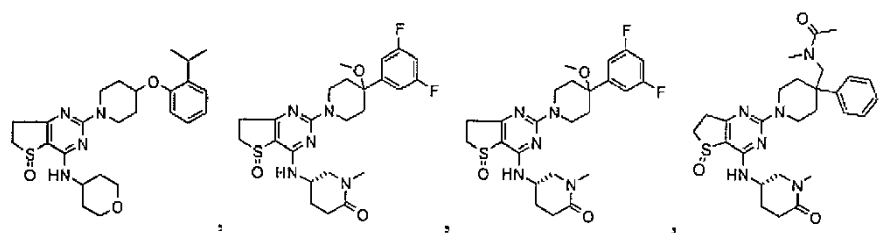
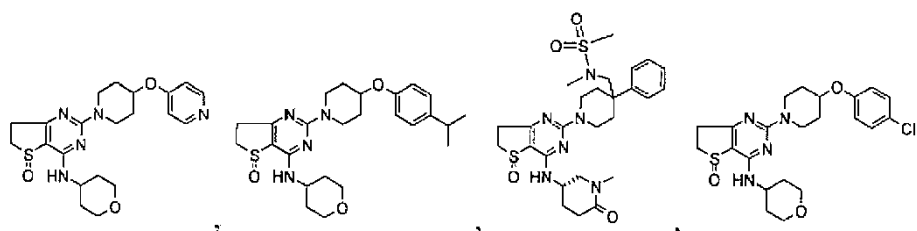
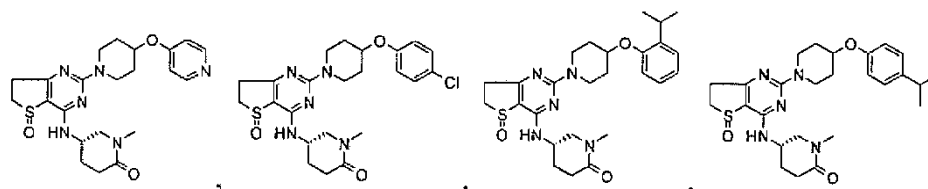
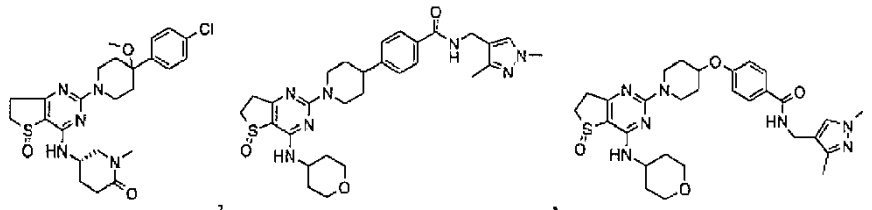


5



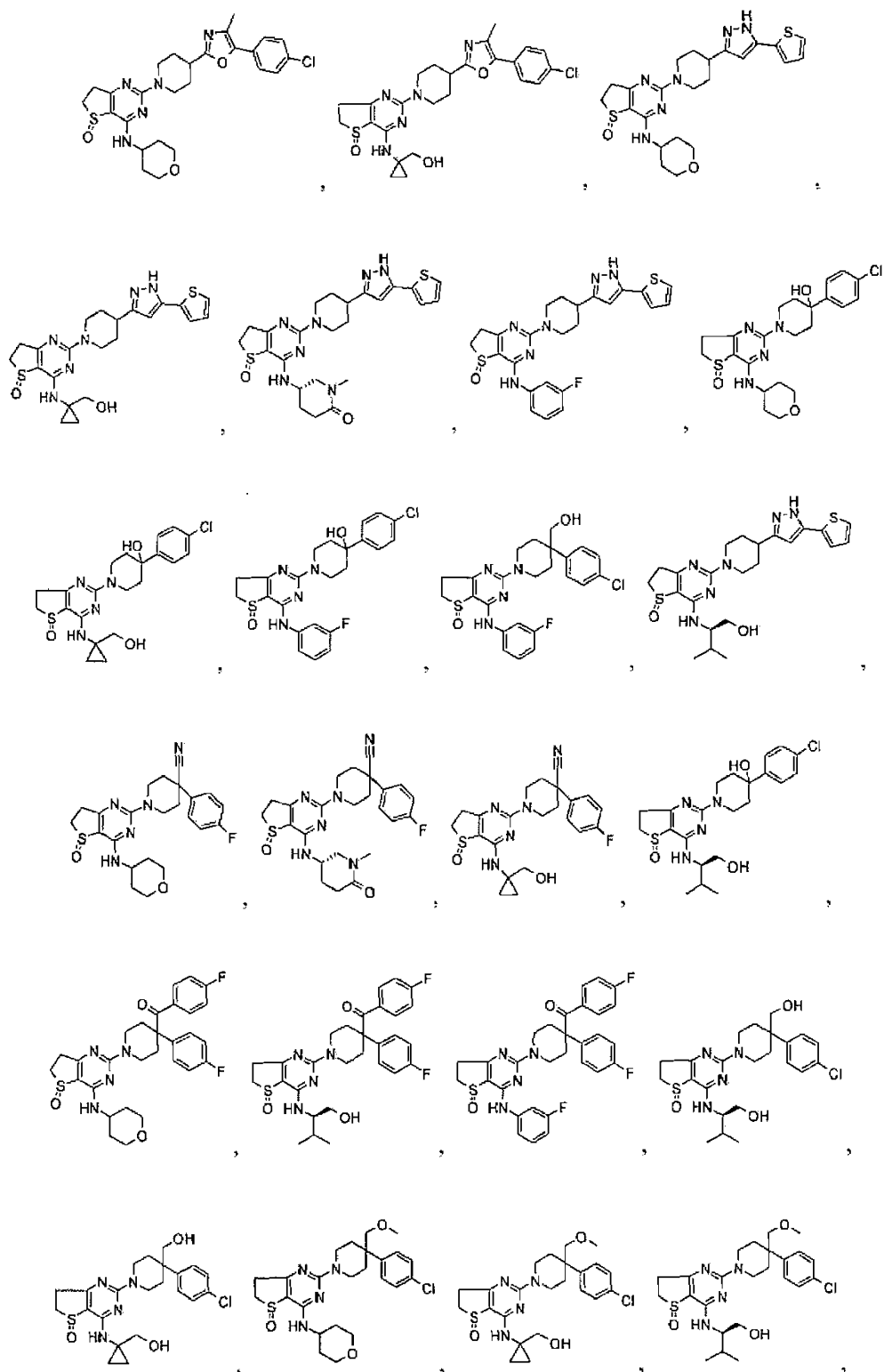
10

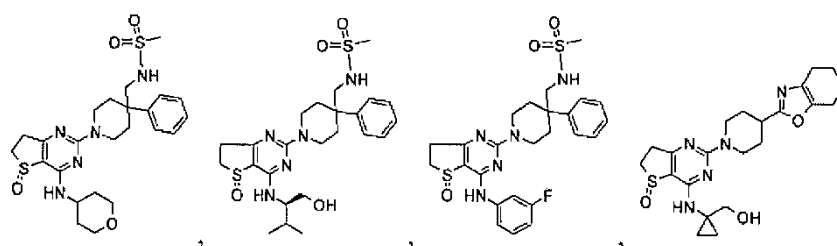
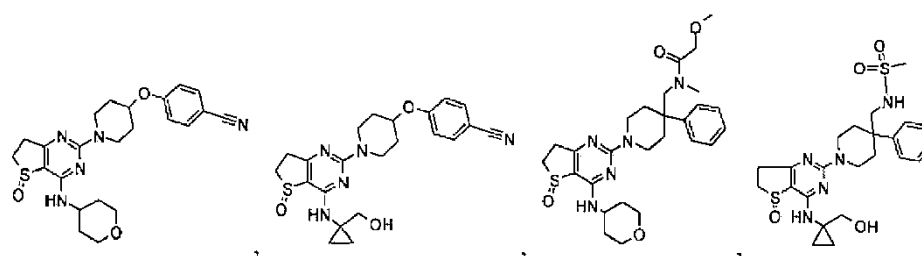
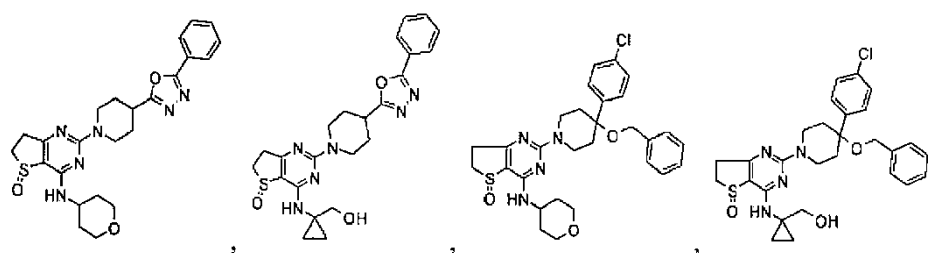
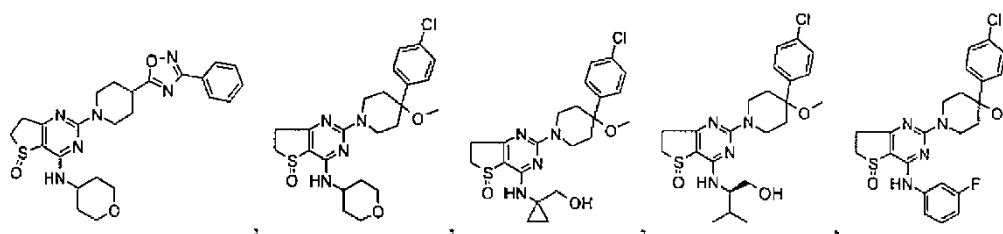
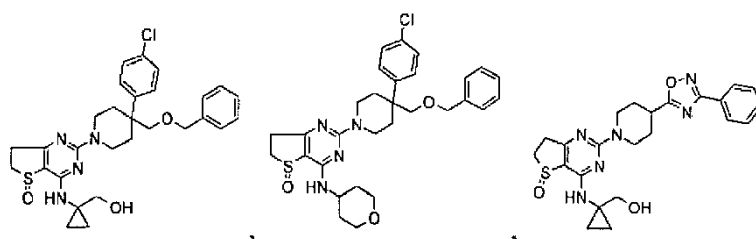


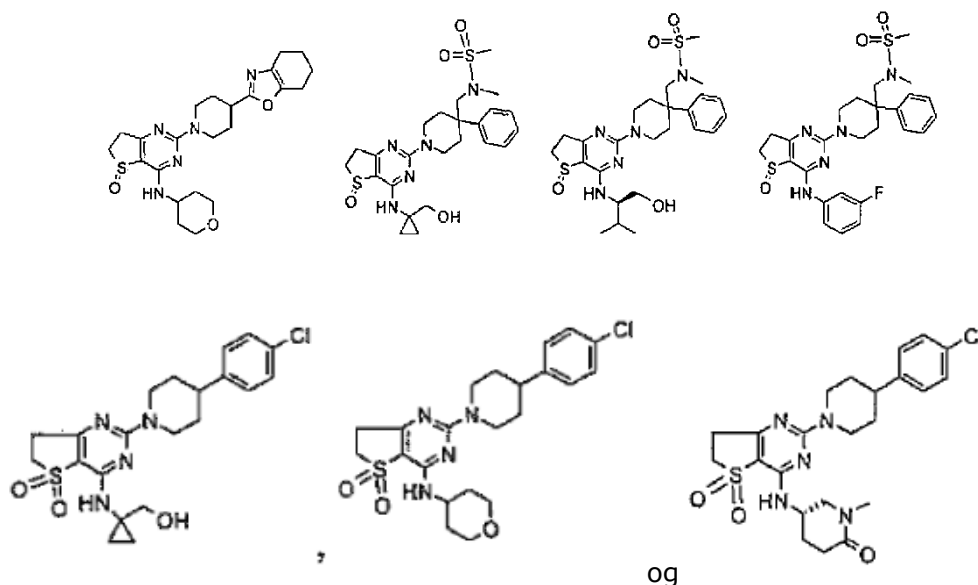


5

10







5

så vel som farmakologisk akseptable salter, diastereomerer, enantiomerer, racemater, hydrater eller solvater av disse, spesielt R-enantiomerene og S-enantiomerene når det gjelder stereosentere på sulfoksidsvovelatomet for de ovennevnte forbindelsene.

10 **[0027]** En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er de ovennevnte forbindelsene med formel 1 som legemidler.

15 **[0028]** En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av de ovennevnte forbindelsene i henhold til formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer som særlig kan behandles ved hemming av PDE4-enzymet.

20 **[0029]** Nok en gjenstand for oppfinnelsen som angitt ovenfor er anvendelsen av de ovennevnte forbindelsene i henhold til formel 1 for fremstilling av et medikament for behandling av luftveis- eller gastrointestinale plager eller sykdommer, samt inflammatoriske sykdommer i ledd, hud eller øyne, kreftsykdommer, så vel som sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet.

25 **[0030]** En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av de ovennevnte forbindelsene i henhold til formel 1 for fremstilling av et medikament for forebyggelse og behandling av luftveis- eller lungesykdommer som medfører en økt slimproduksjon, inflammasjoner og/eller obstruktive sykdommer i luftveiene.

[0031] Nok en gjenstand for foreliggende oppfinnelse er anvendelsen av de

ovennevnte forbindelsene i henhold til formel **1** for fremstilling av et medikament for behandling av inflammatoriske og obstruktive sykdommer, slik som KOLS, kronisk sinusitt, astma, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt.

5 **[0032]** Nok en gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av de ovenfor angitte forbindelsene med formel **1** for fremstilling av et medikament for behandling av inflammatoriske sykdommer i mage-tarmkanalen.

10 **[0033]** Nok en gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av forbindelsene som angitt ovenfor med formel **1** for fremstilling av et medikament for forebyggelse og behandling av sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet, slik som depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutte og kroniske angsttilstander, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel sklerose eller akutte og kroniske smertetilstander, så vel som skader i hjernen
15 forårsaket av slag, hypoksi eller hjernerystelse.

[0034] En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er farmasøytiske formuleringer omfattende én eller flere av de ovennevnte forbindelsene med formel **1**.

20 **[0035]** Nok en gjenstand for oppfinnelsen er farmasøytiske formuleringer som omfatter én eller flere forbindelser med formel **1** i kombinasjon med ett eller flere aktive midler valgt fra gruppen bestående av betamimetika, kortikosteroider, ytterligere PDE4-hemmere, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister, CCR3- hemmere, iNOS-hemmere og SYK-hemmere.

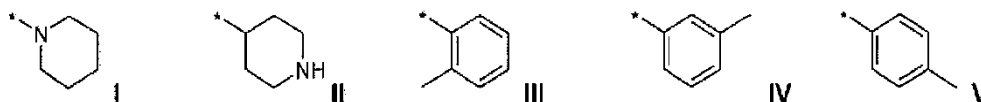
25

ANVENDTE BEGREPER OG DEFINISJONER

30 **[0036]** Med mindre annet er angitt er alle substituenten uavhengige av hverandre. Hvis det i en gruppe for eksempel er mulig med flere C₁₋₆-alkylgrupper som substituenten, kan, som for eksempel i tilfellet med tre substituenten C₁₋₆alkyl, disse uavhengig av hverandre for eksempel være metyl, n-propyl og tert-butyl.

35 **[0037]** Innenfor rammen av oppfinnelsen kan ved definisjon av mulige substituenten disse også angis i form av en strukturformel. Dermed gis en stjerne (*) i strukturformelen for substituentene som knytningspunkt til resten av molekylet. Videre blir det etter tilknytningspunktet følgende atom på substituenten angitt som

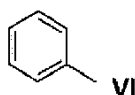
atomet med posisjonsnummer 1. Således angis for eksempel restene N-piperidinyll (**I**), 4-piperidinyll (**II**), 2-tolyl (**III**), 3-tolyl (**IV**) og 4-tolyl (**V**) som følger:



5

[0038] hvis det i strukturformelen for substituentene ikke finnes noen stjerne (*), kan på denne substituenten eventuelle hydrogenatomer være fjernet og den derved friblivende valens tjene som bindingssete for resten av et molekyl så sant knutepunktet for restmolekylet ikke er angitt på annen måte eller definert på annen måte. Således kan i eksempel VI 2-tolyl, 3-tolyl, 4-tolyl eller benzyl ha betydningen:

10



15

[0039] Med begrepet "C₁₋₁₀-alkyl" (og også hva angår bestanddel av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1 til 10 karbonatomer, med begrepet "C₁₋₆alkyl" menes på tilsvarende måte forgrenede og uforgrenede alkylgrupper som har 1 til 6 karbonatomer. "C₁₋₄alkyl" betyr i henhold til dette forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer. Foretrukket er alkylgruppene med 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl eller heksyl. Eventuelt anvendes for de ovenfor angitte nevnte gruppene også forkortelsene Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu osv. Med mindre annet er angitt omfatter definisjonene propyl, butyl, pentyl og heksyl alle de mulige isomere former av de angjeldende restene. Således omfatter for eksempel propyl både *n*-propyl og *iso*-propyl, butyl omfatter *iso*-butyl, *sek*-butyl og *tert*-butyl osv.

20

25

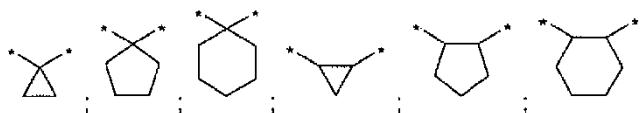
[0040] Med begrepet "C₁₋₆alkylen" (og også hva angår bestanddel av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1 til 6 karbonatomer, og begrepet "C₁₋₄alkylen" refererer til forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1 til 4 karbonatomer. Foretrukket er alkylengrupper som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: metylen, etylen, propylen, 1-metyletylen, butylen, 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen, pentylen, 1,1-dimetylpropylen, 2,2-dimetylpropylen, 1,2-dimetylpropylen, 1,3-dimetylpropylen eller heksylen. Med mindre annet er angitt omfatter definisjonen propylen, butylen, pentylen og heksylen alle tenkbare isomere former av de angjeldende restene med samme antall

30

35

karboner. Således omfatter for eksempel propyl også 1-metyletylen og butylen omfatter 1-metylpropylen, 1,1-dimetyletylen, 1,2-dimetyletylen.

- 5 **[0041]** Dersom karbonkjeden er substituert med en rest som, sammen med ett eller flere karbonatomer i alkylenkjeden danner en karbosyklisk ring med 3, 5 eller 6 karbonatomer, omfattes derved blant annet de følgende eksemplene på ringer:



- 10 **[0042]** Med begrepet " C_{2-6} -alkenyl" (og også hva angår bestanddeler av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkenylgrupper med 2 til 6 karbonatomer, og med begrepet " C_{2-4} alkenyl" menes forgrenede og uforgrenede alkenylgrupper med 2 til 4 karbonatomer, forutsatt at de har minst én dobbeltbinding. Foretrukne alkenylgrupper har 2 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: etenyl eller vinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, heksenyl eller heksenyl. Med mindre annet er oppgitt omfatter definisjonen propenyl, butenyl, pentenyl og heksenyl alle mulige isomere former av de angjeldende restene. Således omfatter for eksempel propenyl 1-propenyl og 2-propenyl, butenyl omfatter 1-, 2- og 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl osv.

- 20 **[0043]** Med begrepet " C_{2-6} alkenylene" (og også hva angår bestanddeler av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkenylene grupper som har 2 til 6 karbonatomer, og med begrepet " C_{2-4} alkenylene" menes forgrenede og uforgrenede alkylene grupper med 2 til 4 karbonatomer. Foretrukket er alkenylene grupper med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: etenylene, propenylene, 1-metyletenylene, butenylene, 1-metylpropenylene, 1,1-dimetyletenylene, 1,2-dimetyletenylene, pentenylene, 1,1-dimetylpropenylene, 2,2-dimetylpropenylene, 1,2-dimetylpropenylene, 1,3-dimetylpropenylene eller heksenylene. Med mindre annet er oppgitt omfatter definisjonen propenylene, butenylene, pentenylene og heksenylene alle mulige isomere former av de angjeldende restene med samme karbontall. Således omfatter for eksempel propenyl også 1-metyletenylene og butenylene omfatter 1-metylpropenylene, 1,1-dimetyletenylene, 1, 2-dimetyletenylene.

- 35 **[0044]** Med begrepet " C_{2-6} -alkynyl" (og også hva angår bestanddel av andre rester) menes uforgrenede og forgrenede alkynylgrupper som har 2 til 6 karbonatomer, og med begrepet " C_{2-4} alkynyl" menes forgrenede og uforgrenede alkynylgrupper med 2-4 karbonatomer, forutsatt at de har minst én trippelbinding. Foretrukne alkynylgrupper

har 2 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike kan være: etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl eller heksynyl. Med mindre annet er oppgitt omfatter definisjonene propynyl, butynyl, pentynyl og heksynyl alle mulige isomere former av de angjeldende restene. Således omfatter for eksempel propynyl 1-propynyl og 2-propynyl, butynyl omfatter 1-, 2- og 3-butynyl, 1-metyl-1-propynyl, 1-metyl-2-propynyl osv.

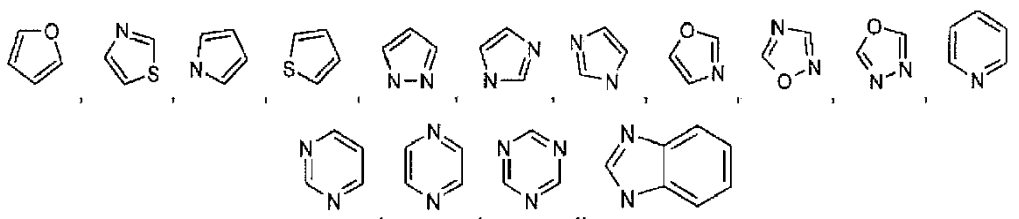
[0045] Med begrepet " C_{2-6} -alkynylen" (og i den grad det omfatter andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkynylengrupper med 2 til 6 karbonatomer, og med begrepet " C_{2-4} -alkynylen" menes forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 2 til 4 karbonatomer. Foretrukket er alkynylengrupper med 2 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: etynylen, propynylen, 1-metyletynylen, butynylen, 1-metylpropynylen, 1,1-dimetyletynylen, 1,2-dimetyletynylen, pentynylen, 1,1-dimetylpropynylen, 2,2-dimetylpropynylen, 1,2-dimetylpropynylen, 1,3-dimetylpropynylen eller heksynylen. Med mindre annet er oppgitt omfatter definisjonen propynylen, butynylen, pentynylen og heksynylen alle mulige isomere former av de angjeldende restene med samme karbontall. Således omfatter for eksempel propynyl og 1-metyletynylen og butynylen forbindelsene 1-metylpropynylen, 1, 1-dimetyletynylen og 1,2-dimetyletynylen.

[0046] Med begrepet "aryl" (og i den grad det gjelder en bestanddel av andre rester) menes aromatiske ringsystemer som har 6 til 10 karbonatomer. Eksempler på disse er: fenyl eller naftyl, fortrinnsvis er en arylrest fenyl. Med mindre annet er angitt kan disse aromatene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert.*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

[0047] Med begrepet " $aryl-C_{1-6}$ -alkylen" (og som bestanddel av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkylengrupper med 1 til 6 karbonatomer substituert med ett aromatisk ringsystem med 6 eller 10 karbonatomer. Som eksempler på dette kan nevnes: benzyl, 1- eller 2-fenyletyl eller 1- eller 2-naftyletyl. Med mindre annet er angitt kan de aromatene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert.*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

[0048] Med begrepet " $heteroaryl-C_{1-6}$ -alkylen" (og som bestanddel av andre rester) menes, selv om det allerede er nevnt under " $aryl-C_{1-6}$ -alkylen", forgrenede og uforgrenede alkylengrupper som har 1 til 6 karbonatomer som er substituert med ett heteroaryl.

[0049] Et slikt heteroaryl omfatter fem- eller seksleddede, heterosykliske aromater eller 5-10-leddede, bisykliske heteroarylringer som kan inneholde ett, to eller tre heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, og som inneholder så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system. Som eksempler på fem- eller seksleddede, heterosykliske aromater skal det nevnes:

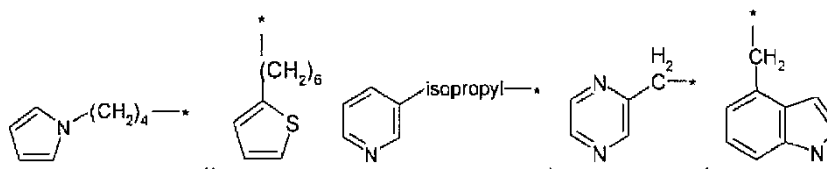


10

[0050] Hvis ikke annet er sagt kan disse heteroarylene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert.*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

15

[0051] For heteroaryl- C_{1-6} -alkylengruppen skal de følgende eksemplene nevnes:



[0052] Med begrepet " C_{1-6} -haloalkyl" (samt som bestanddel av andre rester) menes forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1 til 6 karbonatomer som er substituert med ett eller flere halogenatomer. Med begrepet " C_{1-4} alkyl" menes forgrenede og uforgrenede alkylgrupper med 1 til 4 karbonatomer som er substituert med ett eller flere halogenatomer. Foretrukne alkylgrupper har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike er: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

25

[0053] Med begrepet " C_{3-7} -sykloalkyl" (samt som bestanddel av andre rester) menes sykliske alkylgrupper som har 3 til 7 karbonatomer. Eksempler er: syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller sykloheptyl. Med mindre annet er angitt kan de sykliske alkylgruppene være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, *iso*-propyl, *tert.*-butyl, hydroksy, fluor, klor, brom og jod.

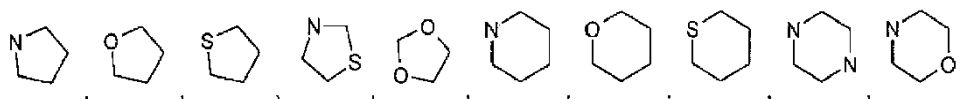
30

[0054] Med begrepet "C₃₋₁₀-sykloalkyl" menes videre monosykliske alkylgrupper med 3 til 7 karbonatomer og også bisykliske alkylgrupper som har 7 til 10 karbonatomer, eller monosykliske alkylgrupper som er broslått med minst én C₁₋₃-karbonbro.

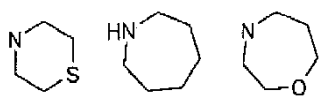
5

[0055] Med begrepet "heterosyklisk ring" eller "heterosyklus" menes fem-, seks- eller syvleddede, mettede eller umettede heterosykliske ringer som kan inneholde ett, to eller tre heteroatomer valgt fra gruppen oksygen, svovel og nitrogen, derved kan videre en ring via et karbonatom eller eventuelt ett nitrogenatom være forbundet med

10 molekylet. Selv om det ligger under begrepet "heterosykliske ringer" eller "heterosyklus" definerer begrepet "ikke-aromatiske heterosykliske ringer" fem-, seks- eller syvleddede, umettede ringer. Eksempler på dette er følgende:



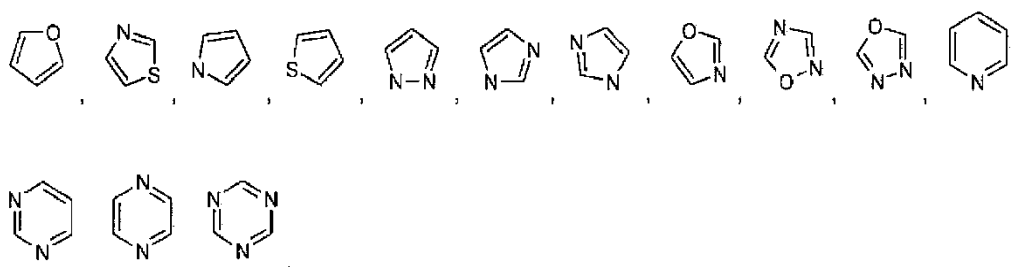
15



[0056] Selv om de omfattes av begrepet "heterosyklisk ring" eller "heterosyklus" definerer begrepet "heterosykliske aromatiske ringer" eller "heteroaryl" fem- eller

20 seksleddede, heterosykliske aromater eller 5-10-leddede, bisykliske heteroarylringer som kan inneholde ett, to, tre eller fire heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, og som inneholder så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system. Som eksempler på fem- eller seksleddede heterosykliske aromater skal nevnes:

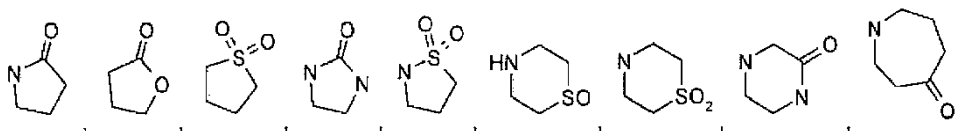
25



30

[0057] Med mindre annet er sagt kan en heterosyklisk ring (eller "heterosyklus") være

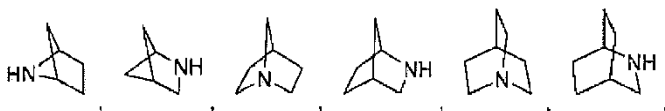
utstyrt med en ketogruppe. Som eksempler på slike skal nevnes:



[0058] Selv om det er omfattet under "sykloalkyl" skal det under begrepet "bisykliske sykloalkyl" nevnes som regel åtte-, ni- eller ti-leddede, bisykliske karbonringer. Som eksempler er nevnt:



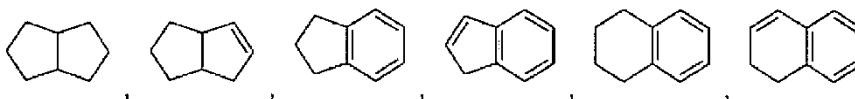
[0059] Selv om det er omfattet under begrepet "heterosyklus" menes med begrepet "bisykliske heterosykluser" vanligvis åtte-, ni- eller ti-leddede bisykliske ringer som kan inneholde ett eller flere heteroatomer, fortrinnsvis 1-4, mer spesielt 1-3, og aller helst 1-2, helt spesielt ett heteroatom, valgt fra gruppen oksygen, svovel og nitrogen. Ringen kan derved være forbundet via ett karbonatom i ringen eller eventuelt, hvis til stede, via ett nitrogenatom, med molekylet. Som eksempler skal det nevnes:



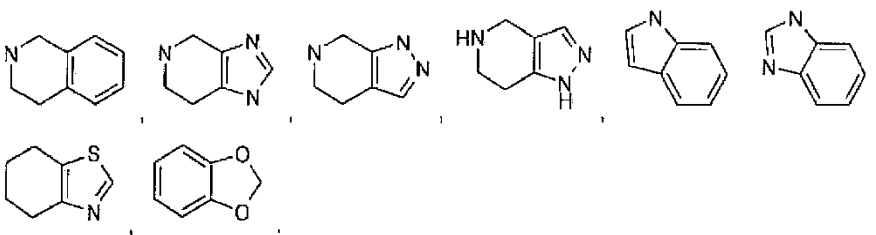
[0060] Selv om det omfattes under begrepet "aryl" menes med et "bisyklisk aryl" en fem- til ti-leddet, bisyklisk arylring som inneholder så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system. Et eksempel på et slikt bisyklisk aryl er naftyl.

[0061] Selv om det omfattes under "heteroaryl", menes med et "bisyklisk heteroaryl" en 5- til 10-leddet, bisyklisk heteroarylring som kan inneholde to, tre eller fire heteroatomer, valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, og inneholder så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system.

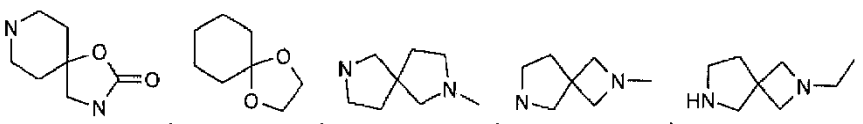
[0062] Selv om det omfattes av begrepet "bisyklisk sykloalkyl" eller "bisyklisk aryl" definerer begrepet "kondensert sykloalkyl" eller "kondensert aryl" bisykliske ringer der broene som skiller ringene betyr en direkte enkeltbinding. Et eksempel på et slikt kondensert, bisyklisk sykloalkyl er:



[0063] Selv om det er omfattet av begrepet "bisykliske heterosykluser" eller "bisykliske heteroaryler" definerer begrepet "kondenserte, bisykliske heterosykluser" eller "kondenserte, bisykliske heteroaryler" bisykliske 5-10-leddede heteroringer som inneholder ett, to eller tre heteroatomer, valgt fra gruppen oksygen, svovel og nitrogen, og der broene som skiller ringene betyr en direkte enkeltbinding. De "kondenserte, bisykliske heteroarylene" inneholder i tillegg så mange konjugerte dobbeltbindinger at det dannes et aromatisk system. Som eksempler kan nevnes pyrrolizin, indol, indolizin, isoindol, indazol, purin, kinolin, isokinolin, benzimidazol, benzofuran, benzopyran, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, pyridopyrimidin, pteridin, pyrimidopyrimidin,



[0064] Med begrepet "heterosykliske spiroringer" (Spiro) menes 5-10-leddede spirocycliske ringer som eventuelt kan inneholde ett, to eller tre heteroatomer valgt fra gruppen bestående av oksygen, svovel og nitrogen, og derved kan ringen være forbundet med molekylet via ett karbonatom, eller hvis til stede, via ett nitrogenatom i molekylet. Med mindre annet er nevnt kan en spirocyclisk ring inneholde en okso-, metyl- eller etylgruppe. Eksempler på dette er:



[0065] "Halogen" betyr innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse fluor, klor, brom eller jod. Hvis ikke annet er angitt er fluor, klor og brom de foretrukne halogenene.

[0066] Forbindelser med generell formel **1** kan inneholde syregrupper, hovedsakelig karboksylgrupper, og/eller basiske grupper som for eksempel aminofunksjoner.

Forbindelser med generell formel **1** kan derfor foreligge som indre salter, som salter med farmasøytisk anvendelige, uorganiske syrer, slik som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, sulfonsyre eller organiske syrer (for eksempel maleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, vinsyre eller eddiksyre), eller som salter med farmasøytisk anvendbare baser, så som alkali- eller jordalkalimetallhydroksider eller -karbonater, sink- eller ammoniumhydroksider eller organiske aminer, slik som dietylamin, trietylamin eller trietanolamin.

[0067] Som nevnt ovenfor kan forbindelsene med formel **1** overføres til sine fysiologisk og farmakologisk akseptable salter, særlig for den farmasøytiske anvendelsen. Disse saltene kan på den ene side foreligge som fysiologisk og farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel **1** med uorganiske eller organiske syrer. På den annen side kan forbindelsene med formel **1** også overføres i det tilfellet R er hydrogen, ved omsetning med uorganiske baser til fysiologisk og farmakologisk godtakbare salter med alkali- eller jordalkalimetallkationer som motion. For fremstilling av syreaddisjonssaltene kan det anvendes for eksempel saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre. Videre kan det anvendes blandinger av de ovennevnte syrene. For fremstilling av alkali- og jordalkalimetallsalter av forbindelsene med formel **1** der R betyr hydrogen anvendes det fortrinnsvis alkali- og jordalkalimetallhydroksider og -hydrider, hvorved hydroksidene og hydridene av alkalimetallene, og særlig natrium og kalium er foretrukket, natrium- og kaliumhydroksid er spesielt foretrukket.

[0068] Eventuelt kan forbindelsene med den generelle formelen (1) overføres til sine salter, særlig for farmasøytisk anvendelse til de farmakologisk akseptable syreaddisjonssaltene med en uorganisk eller organisk syre. Egnede syrer for dette formålet er for eksempel ravsyre, bromhydrogensyre, eddiksyre, fumarsyre, maleinsyre, metansulfonsyre, melkesyre, fosforsyre, saltsyre, svovelsyre, vinsyre eller sitronsyre. Videre kan blandinger av de ovenfor angitte syrene anvendes.

[0069] Gjenstand for oppfinnelsen er de angjeldende forbindelsene, eventuelt i form av en enkelt optisk isomer, blandinger av de enkelte enantiomerene eller racematene, i form av tautomerer og i form av frie baser eller de tilsvarende syreaddisjonssaltene med farmakologisk akseptable syrer - som for eksempel syreaddisjonssalter med halogenhydrogensyrer - for eksempel saltsyre eller hydrobromsyre - eller organiske syrer - som for eksempel oksalsyre, fumarsyre, diglykolsyre eller metansulfonsyre.

[0070] Forbindelsene kan eventuelt også foreligge som racemater, og de kan også oppnås som rene enantiomerer, det vil si i (R)- eller (S)-form. Gjenstand for oppfinnelsen er de angjeldende forbindelsene, eventuelt i form av de enkelte, optiske isomerene, blandinger av de enkelte enantiomerene eller racematene, i form av tautomerer og i form av de frie basene eller de tilsvarende syreaddisjonssaltene med farmakologisk akseptable syrer, som for eksempel syreaddisjonssalter med halogenhydrogensyrer - for eksempel saltsyre eller hydrobromsyre - eller organiske syrer - som for eksempel oksalsyre, fumarsyre, diglykolsyre eller metansulfonsyre.

10

[0071] Gjenstand for oppfinnelsen er de angjeldende forbindelsene med formel 1 i form av de farmakologisk akseptable saltene som beskrevet ovenfor. Disse farmakologisk akseptable saltene av forbindelsene med formel 1 kan eventuelt foreligge i form av de angjeldende hydratene (f.eks. monohydrater, dihydrater osv.) samt i form av de angjeldende solvatene. Med et hydrat av oppfinnelsen med formel 1 menes innenfor rammen av oppfinnelsen ett krystallinsk, krystallvannholdig salt av forbindelsen med formel 1.

15

[0072] Med et solvat av forbindelsen med formel 1 menes innenfor rammen av oppfinnelsen et krystallinsk salt av forbindelsen i henhold til formel 1, som omfatter løsningsmiddelmolekyler (for eksempel etanol, metanol osv.) i krystallgitteret.

20

[0073] Fagmannen kjenner standardmetoder for å oppnå hydrater og solvater (for eksempel omkrystallisering fra det tilsvarende oppløsningsmidlet ved solvater, henholdsvis vann fra hydrater).

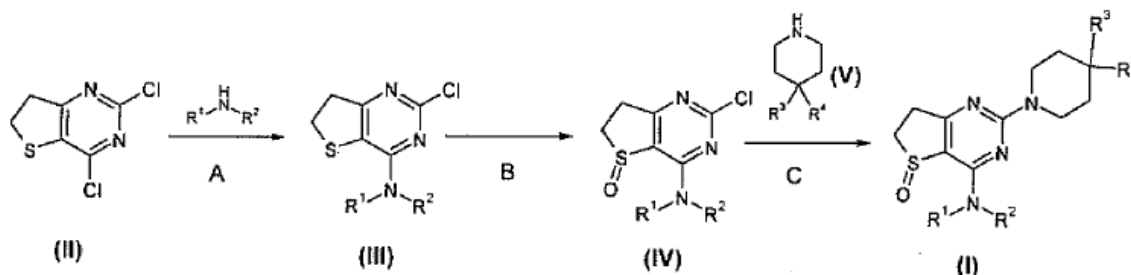
25

SYNTESEREGLER

[0074] Forbindelsene med generell formel (I) kan fremstilles ifølge følgende generelle synteseskjema, der substituentene i den generelle formelen (I) har den tidligere nevnte betydningen. Disse fremgangsmåtene skal forstås som forklaring av oppfinnelsen uten å begrense denne.

30

GENERELT SYNTESKJEMA



For fremstilling av (II)

se WO06111549

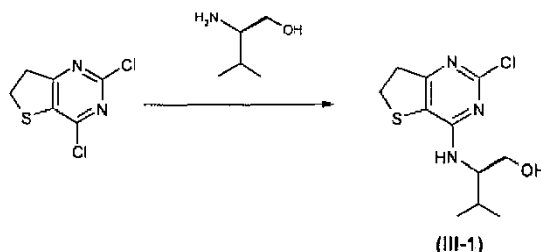
5

1. SYNTSE AV (R)-2-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-3-METYLBUTAN-1-OL (eksempel 1)

10

1.1 (R)-2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-3-metylbutan-1-ol (III-1):

[0075]

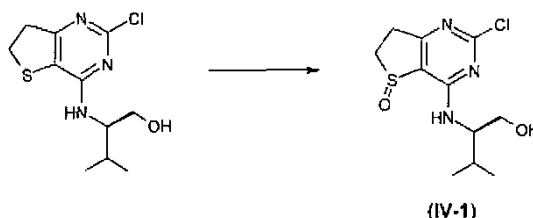


15

[0076] Man går ut fra 7,2 g 2,4-diklor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin (**II**) i 36 ml dioksan, og det tilsettes først 18 ml diisopropyletylamin og deretter 6,1 g (R)-(-)-2-amino-3-metyl-1-butanol. Reaksjonsblandingen varmes opp til 100 °C inntil det ikke lenger skjer noen reaksjon og dampes inn etter avkjøling. Resten behandles med petroleter:eddikester (9:1) i et ultralydbad og faststoffet suges av og tørkes. Det oppnås 8,3 g (**III-1**) som faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 2,75 min

20

1.2 (R)-2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno [3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-3-metylbutan-1-ol (IV-1):
[0077]

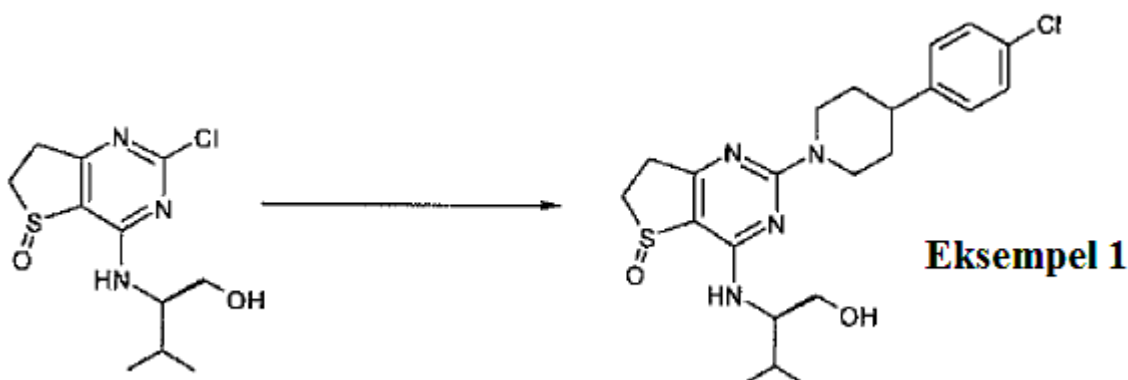


5

[0078] Man går ut fra 4,1 g 5-(-)-1,1'-Bi-2-naftol i 15 ml kloroform under argon, og deretter tilsettes 0,44 ml titan (IV)-isopropylat og 0,54 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. En suspensjon av 4,1 g (**III-1**) i 107 ml diklormetan tilsettes deretter. Reaksjonsblandingen avkjøles til -2 °C og etter 30 minutter dryppes det til 2,7 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -2 °C inntil det ikke lenger skjer noen reaksjon, og det hele gjøres basisk med NH₄OH. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (silikagel, eddikester:metanol, 100:0 til 86:14). Det oppnås 2,45 g (**IV-1**) som et faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 2,37 min

20

1.3 (R)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-3-metylbutan-1-ol (eksempel 1)
[0079]



[0080] Man går ut fra 0,2 g (**IV-1**) i 3 ml dioksan og 360 μ l diisopropyletylamin og det tilsettes 0,16 g av 4-(4-klorfenyl)-piperidin, og det omrøres i en mikrobølgeovn ved 120 °C inntil det ikke lenger skjer noen reaksjon. Det settes vann til

25

reaksjonsblandingen, den ekstraheres med diklormetan, og produktet renses kromatografisk (silikagel, diklormetan:metanol, 100:0 til 92:8). Det oppnås 0,33 g **eksempel 1** som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,24 min.

5 **2. SYNTESE AV (1-{2-[4-{4-KLORFENYL}-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 2)**

10 **2.1 (1-Hydroksymetylsyklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester: [0081]**



15 **[0082]** 1 g 9-(BOC-amino)-syklopropankarboksytsyre oppløses i 20 ml dimetoksyetan og avkjøles til -70 °C. Deretter tilsettes 0,65 ml N-metylmorfolin og det dryppes til 0,71 ml isobutylklorformiat i 5 ml dimetoksyetan. Reaksjonsblandingen varmes opp til -5 °C. Bunnfallet suges av. Eluatet avkjøles til -15 °C og det tilsettes langsomt 0,303 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres så i 30 minutter ved romtemperatur, det tilsettes vann og produktet ekstraheres med diklormetan. Den
20 organiske fasen tørkes og fordampes til tørrhet. 1,04 g produkt oppnås som et faststoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1,36 (9H, s); 0,61 (2H, t); 0,52 (2H, t).

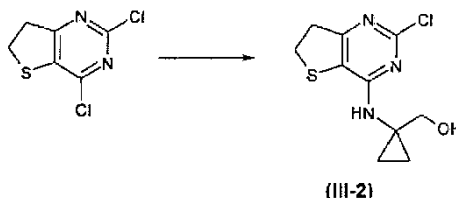
2.2 1-aminosyklopropanmetanol: [0083]

25



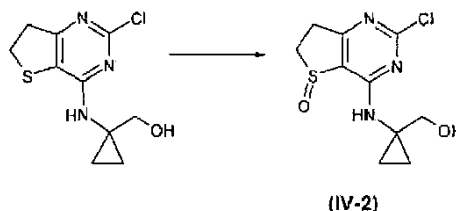
30 **[0084]** 1,04 g (1-hydroksymetylsyklopropyl)-karbaminsyre-*tert*-butyl, plasseres i 5 ml dioksan. 2,5 ml HCl i dioksan (4 mol/l) tilsettes dråpevis. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 15 timer. Oppløsningsmidlet fordampes til halvparten og det utfelte faststoffet suges av. 0,5 g produkt oppnås som hydroklorid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 5,27 (1H, t); 0,91 (2H, t); 0,71 (2H, t).

[0085]



2.4 [1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (IV-2):

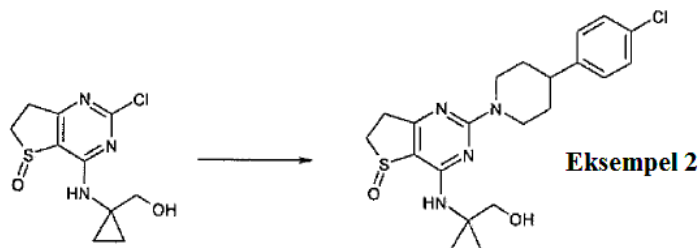
[0087]



[0088] Man går ut fra 0,28 g S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol i 20 ml kloroform under argon, og deretter tilsettes 0,14 ml titan-(IV)-isopropoksylat og 0,17 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble en suspensjon av 1,2 g **(III-2)** i 40 ml diklormetan og 2 ml metanol tilsatt. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5 °C og etter 30 minutter dryppes det til 0,91 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres ved -5 °C inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og deretter gjøres det hele basisk med NH₄OH. Vannfasen vaskes med diklormetan og frysetørkes. Det oppnås 1 g **(IV-2)** som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A), RT = 0,85 min

2.5 (1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (eksempel 2) [0089]

5



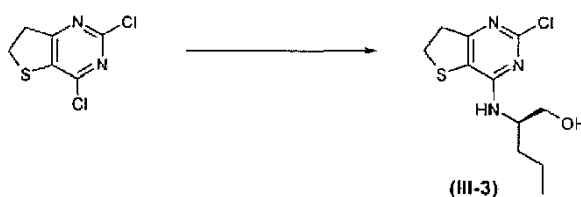
[0090] Ved å ta utgangspunkt i 0,17 g (**IV-2**) og 0,15 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin fremstilles og renses 0,14 g **eksempel 2** analogt eksempel 1 (se 1.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,32 min.

10

3. SYNTESE AV (R)-2-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-PENTAN-1-OL (eksempel 3)

15

3.1 (R)-2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-pentan-1-ol (III-3): [0091]



20

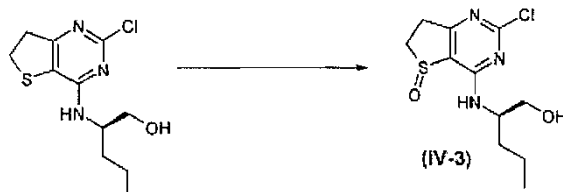
[0092] Man går ut fra 1,4 g 2,4-diklor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin (**II**) i 9 ml dioksan, og så tilsettes først 3,5 ml diisopropyletylamin og deretter 0,9 g D-norvalinol. Reaksjonsblandingen varmes opp til 120 °C med mikrobølger inntil det ikke skjer noen ytterligere omsetning og blandingen dampes inn etter avkjøling. Resten behandles med petroleter:eddikester 9:1 i et ultralydbad hvorefter faststoffet suges av og tørkes. Det oppnås 1,5 g (**III-3**) som faststoff. 1,5 g (**III-3**) oppnås som faststoff.

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 4,67 (1H, t); 0,86 (3H, t).

3.2 (R)-2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-pentan-1-ol (IV-3):

[0093]



5

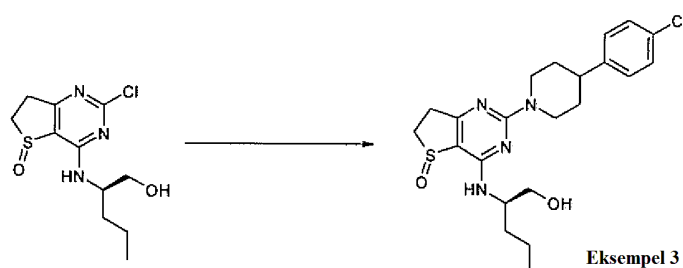
[0094] Man går ut fra 0,3 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol i 5 ml kloroform under argon, og deretter tilsettes 0,15 ml titan(IV)-isopropylat og 0,19 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. En suspensjon av 1,4 g (**III-3**) i 20 ml diklormetan tilsettes. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5 °C og etter 30 minutter dryppes det til 0,95 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -5 °C inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og deretter gjøres det hele basisk med NH₄OH. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (eddikester:metanol, 100:0 til 80:20). 1,17 g (**IV-3**) oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 2,41 min

10

15

3.3 (R)-2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-pentan-1-ol (eksempel 3)

[0095]



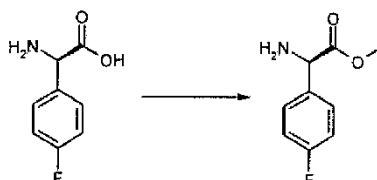
20

[0096] Man går ut fra 0,2 g (**IV-3**) i 4 ml dioksan og 237 μ l diisopropyletylamin, det tilsettes 0,149 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin og det hele varmes opp i 30 minutter ved 130 °C i mikrobølgeovnen. Til reaksjonsblandingen tilsettes vann og produktet ekstraheres med diklormetan. Resten behandles med acetonitril i et ultralydbad og faststoffet suges av. Det oppnås 0,104 g **eksempel 3** som faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,29 min.

25

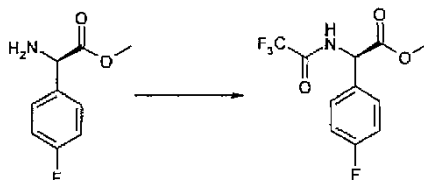
4. SYNTESE AV (R)-1-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-(4-FLUORFENYL)-2-METYLPROPAN-2-OL (eksempel 4)

**4.1 (R)-amino-(4-fluorfenyl)-eddiksyremetylester:
[0097]**



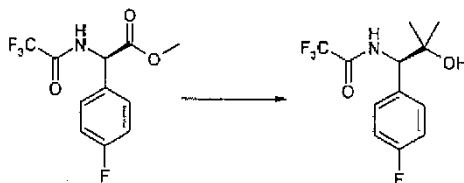
[0098] 4 g (R)-4-fluorfenylglycin suspenderes i 80 ml metanol. Under isbadavkjøling dryppes det langsomt til 3,28 ml tionylklorid, slik at temperaturen holdes mellom 15 og 20 °C. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur og fordampes deretter til tørrhet. 5,1 g av produktet oppnås som hydroklorid. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,8 min.

**4.2 (R)-(4-fluorfenyl)-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-eddiksyremetylester:
[0099]**



[0100] Man går ut fra 5,1 g (R)-amino-(4-fluorfenyl)-eddiksyremetylester i 36,5 ml abs. tetrahydrofuran, og deretter tilsettes 3,9 ml trietylamin. Reaksjonsblandingen avkjøles til -70 °C. Deretter dryppes det langsomt til 3,9 ml trifluoreddiksyreanhydrid slik at temperaturen ikke overstiger -60 °C. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur og deretter tilsettes vann. Deretter tilsettes det kaliumhydrogenkarbonat inntil det ikke lenger kan observeres noen skumdannelse og produktet ekstraheres så med eddikester. 6,2 g av produktet oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,28 min.

4.3 2,2,2-trifluor-N-[(R)-1-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-2-metylpropyl]-acetamid:
[0101]

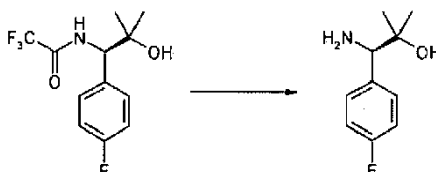


5

[0102] Man går ut fra 6,2 g (R)-(4-fluorfenyl)-(2,2,2-trifluoracetyl-amino)-eddiksyremetylester i 195 ml abs. tetrahydrofuran, og reaksjonsblandingen avkjøles til +3 °C. 37,2 ml av en løsning av metylmagnesiumjodid (3 M) dryppes langsomt til slik at temperaturen ikke overstiger +10 °C. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur og omrøres deretter i isvann. Ammoniumklorid tilsettes inntil bunnfallet er oppløst og produktet ekstraheres med eddikester. 5,6 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,19 min

10

4.4 (R)-1-amino-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol:
[0103]

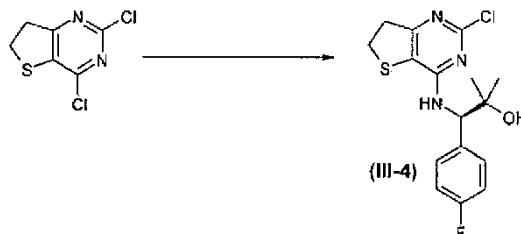


20

[0104] 5,6 g 2,2,2-trifluor-N-[(R)-1-(4-fluorfenyl)-2-hydroksy-2-metylpropyl]-acetamid og 2,27 g KOH suspenderes i 60 ml metanol. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 timer ved 60 °C, deretter tilsettes vann og produktet ekstraheres med diklormetan. 3,2 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,79 minutter.

4.5 (R)-1-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (III-4):

[0105]

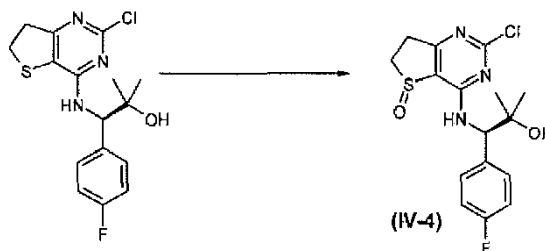


5

[0106] 0,533 g (**II**), 0,850 g (R)-1-amino-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol og 1,3 ml diisopropyletylamin suspenderes i 9,8 ml dioksan. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 2 timer i en mikrobølgeovn ved 80 °C og fordampes deretter til tørrhet. Til resten settes vann. Det utfelte bunnfallet suges av og renses
10 kromatografisk (silikagel, petroleter: eddikester 100:0 til 60:40). Det oppnås 0,260 g (**III-4**) som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): 1,39 min.

4.6 (R)-1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (IV-4):

[0107]

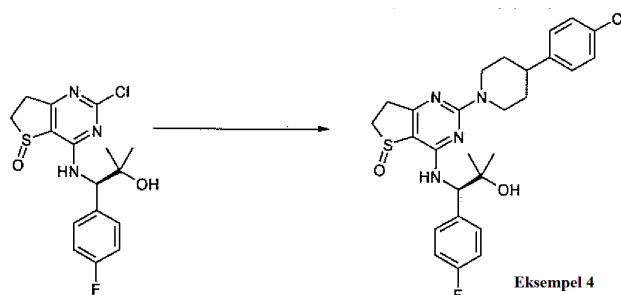


[0108] Man går ut fra 0,24 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol i 4 ml kloroform under argon og dertil settes 0,125 ml titan (IV)-isopropylat og 0,15 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. En suspensjon av 1,51 g (III-4) i 26 ml kloroform tilsettes deretter. Reaksjonsblandingen avkjøles til -6 °C og etter 30 minutter dryppes det til 0,78 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan.
20
25 Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -6 °C, inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og det hele gjøres basisk med NH₄OH. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (diklormetan:metanol, 100:0 til 95:5). 0,62 g (**IV-4**) oppnås i form av et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,19 min.

4.7 (R)-1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-(4-fluorfenyl)-2-metylpropan-2-ol (eksempel 4)

[0109]

5



[0110] Ved å ta utgangspunkt i 0,24 g **(IV-4)** og 0,15 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin fremstilles 0,19 g **eksempel 4** analogt eksempel 1 (se 1.3). Produktet renses kromatografisk (diklormetan:metanol, 100:0 til 96:4). Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,36 min.

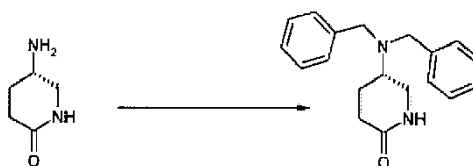
10

5. SYNTESE AV (S)-5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 5)

15

5.1 (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on:

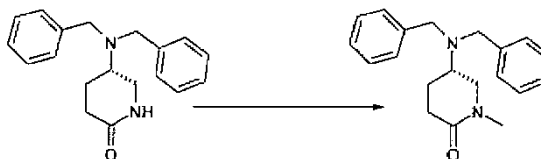
[0111]



20

[0112] 0,600 g 4-(S)-amino-delta-valerolaktamhydroklorid, 0,970 ml benzylbromid og 1,5 g natriumhydrogenkarbonat suspenderes i 30 ml etanol. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 8 timer ved 80 °C og fordampes deretter til tørrhet. Resten suspenderes i vann, og produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (silikagel, diklormetan:metanol, 100:0 til 95:5). 0,500 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,01 min.

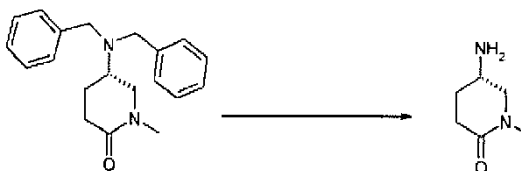
25

5,2 (S)-5-dibenzylamino-1-metylpiperidin-2-on:**[0113]**

5

[0114] 0,500 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on suspenderes i 15 ml tetrahydrofuran. Under isavkjøling tilsettes 0,175 g kalium-*tert*-butylat. Reaksjonsblandingen omrøres deretter ved romtemperatur i 30 minutter. Under isbadavkjøling tilsettes 0,095 ml metyljodid. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 48 timer ved romtemperatur og deretter tilsettes en mettet NaCl-løsning. Produktet ekstraheres med eddikester. 0,450 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,07 min.

10

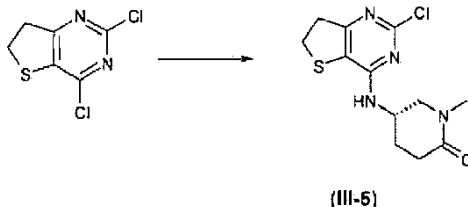
5,3 (S)-5-amino-1-metylpiperidin-2-on:**[0115]**

15

[0116] 0,450 g (S)-5-dibenzylamino-1-metylpiperidin-2-on suspenderes i 25 ml metanol og hydreres med 0,150 g Pd:C 10 % ved et trykk på 3 bar og en temperatur på 60 °C. Etter 16 timer suges katalysatoren av, og filtratet fordampes til tørrhet. 0,190 g av produktet oppnås som en olje. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 2,76 (3H, s).

20

5.4 (S)-5-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (III-5):
[0117]

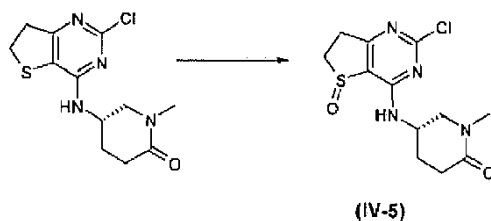


5

[0118] Man går ut fra 0,27 g (**II**) i 3 ml dioksan, og dertil settes først 0,45 ml diisopropyletylamin, og deretter 0,25 g (S)-5-amino-1-metyl-piperidin-2-on. Reaksjonsblandingen varmes opp til 130 °C inntil ingen ytterligere reaksjon skjer og fordampes etter avkjøling. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses
 10 kromatografisk (preparativ HPLC, metode A). 0,26 g (**III-5**) oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,06 min.

5.5 (S)-5-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (IV-5):
[0119]

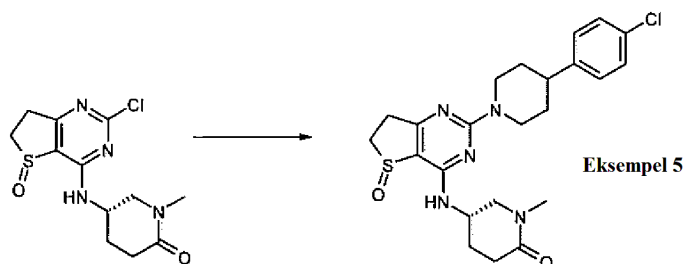
15



[0120] Man går ut fra 0,04 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol i 5 ml kloroform under argon, og dertil settes 0,02 ml titan (IV)-isopropylat og 0,025 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. En suspensjon av 0,2 g (III-5) tilsettes i 4 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5 °C og etter 20 minutter dryppes det
 20 til 0,12 ml tert-betylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -5 °C, inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og det hele gjøres basisk med NH₄OH. Produktet renses kromatografisk (silikagel, eddikester:metanol, 100:0 til
 25 60:40). Det oppnås 0,09 g (**IV-5**) som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,83 min.

5.6 (S)-5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 5)
[0121]

5



[0122] Ved å ta utgangspunkt i 0,2 g (**IV-5**) og 0,18 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin fremstilles det 0,17 g **eksempel 5** analogt eksempel 1 (se 1.3). Produktet renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode A). Produktfraksjonene gjøres basiske med ammoniakk og frysetørkes. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,18 min

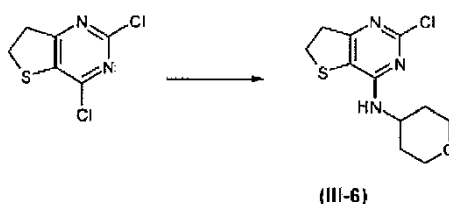
6. SYNTESE AV {2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL)-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 6)

15

6.1 (2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (III-6**):**

[0123]

20

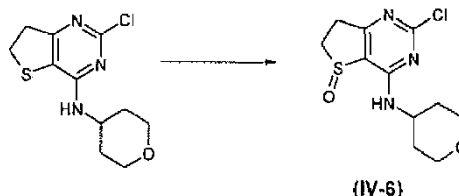


[0124] Man går ut fra 0,68 g (**II**) i 6 ml dioksan, og så tilsettes først 1,72 ml diisopropyletylamin, og deretter tilsettes 0,6 g 4-aminotetrahydropyran. Reaksjonsblandingen varmes opp til 130 °C inntil det ikke skjer noen ytterligere reaksjon og fordampes etter avkjøling. Produktet behandles med vann i et ultralydbad, suges av og tørkes. Det oppnås 0,66 g (**III-6**) som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,08 min.

25

**6.2 (2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-
(tetrahydropyran-4-yl)-amin (IV-6):**

[0125]



5

[0126] Man går ut fra 0,14 g S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol i 5 ml kloroform og dertil settes 0,072 ml titan-(IV)-isopropylat og 0,087 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres i 45 minutter ved romtemperatur. Deretter tilsettes en suspensjon av 0,66 g **(III-6)** i 25 ml kloroform. Reaksjonsblandingen avkjøles til -10 °C og etter 60 minutter dryppes det til 0,444 ml tert-betylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -10 til -4 °C inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og deretter tilsettes vann. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (silikagel, etylacetat:metanol, 100:0 til 80:20). 0,42 g **(IV-6)** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,94 min.

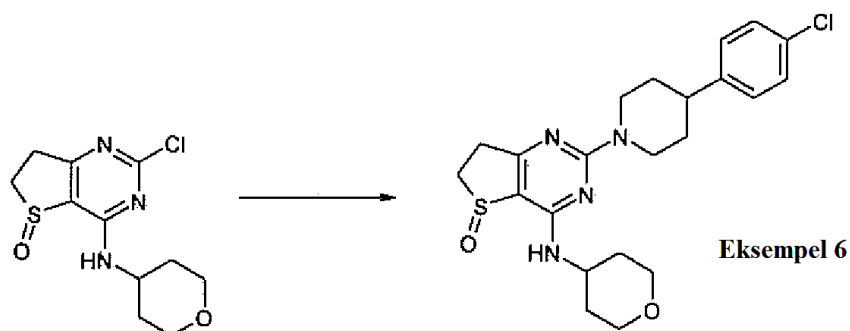
10

15

6.3 {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 6)

[0127]

20

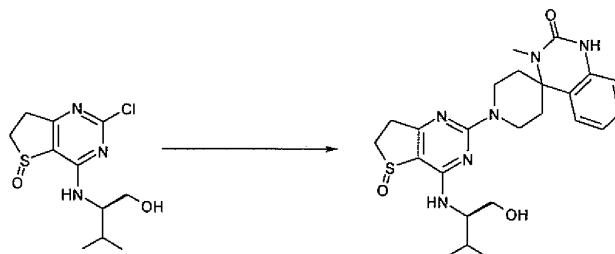


[0128] Ved å ta utgangspunkt i 0,18 g **(IV-6)** og 0,17 g 4-(4-klorfenyl)-piperidin fremstilles 0,23 g **eksempel 6** analogt eksempel 1 (se 1.3). Produktet behandles med vann i et ultralydbad og faststoffet suges av. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,24 min

25

7 SYNTSE AV (R)-1-(4-(1-HYDROKSY-3-METYLBUTAN-2-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)-3'-METYL-1'H-SPIRO[PIPERIDIN-4,4'-KINAZOLIN]-2'(3'H)-ON (eksempel 14)
[0129]

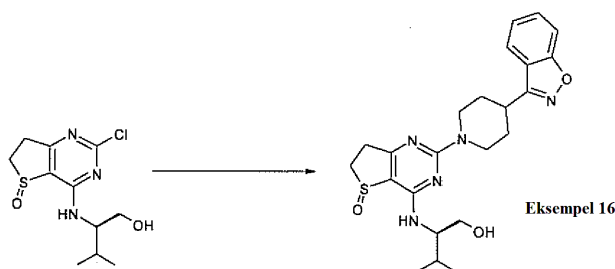
5



Eksempel 14

[0130] Man går ut fra **(IV-1)** (se 1.2, 0,1 mmol), i 750 μ l N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) og 50 μ l diisopropyletylamin, det tilsettes en oppløsning av 3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'H)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) (0,1 mmol) i 400 μ l NMP og det hele oppvarmes i 30 minutter til 120 °C i mikrobølgeovn. Deretter tilsettes 600 μ l DMF, reaksjonsoppløsningen renses ved preparativ HPLC-MS (metode A) og produktfraksjonene frysetørkes. Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,58 min.

8. SYNTSE AV (R)-2-[2-(4-BENZO[d]ISOKSAZOL-3-YL-PIPERIDIN-1-YL)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO]-3-METYLBUTAN-1-OL (eksempel 16)
[0131]



Eksempel 16

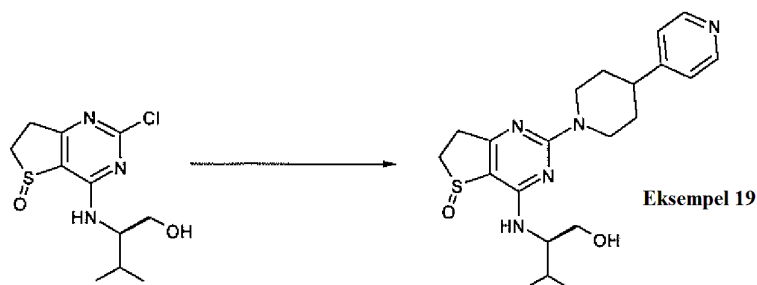
20

[0132] Med utgangspunkt i **(IV-1)** (se 1.2) og 3-piperidin-4-yl-benzo[d]isoksaazol kan **eksempel 16** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (Metode C): RT = 1,74 minutter.

9. SYNTSE AV (R)-3-METYL-2-[5-OKSO-2-(3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-[4,4']BIPYRIDINYL-1-YL)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO]-BUTAN-1-OL (eksempel 19)

[0133]

5



[0134] Ved å ta utgangspunkt i **(IV-1)** (se 1.2) og 4-piperidin-4-yl-pyridin kan **eksempel 19** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,33 min.

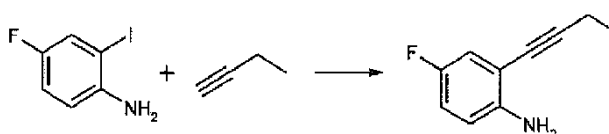
10

10. SYNTSE AV (R)-2-{2-[4-(2-ETYL-5-FLUOR-1H-INDOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-3-METYLBUTAN-1-OL (eksempel 22)

15

10.1 2-but-1-ynyl-4-fluorfenylamin

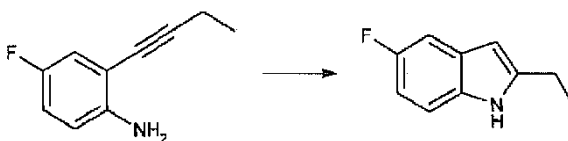
[0135]



20

[0136] Man tar utgangspunkt i 80 ml tetrahydrofuran under argon. 5 g 4-fluor-2-jodfenylamin, 0,74 g diklorbis(trifenylfosfin)palladium (II), 0,2 g kobberjodid og 8,8 ml trietylamin tilsettes. 4 g gassformig 1-butyn ledes gjennom suspensjonen. Reaksjonsblandingen omrøres under argon i 15 timer ved romtemperatur og filtreres deretter gjennom Celite og fordampes til tørrhet. 3,4 g produkt oppnås som et faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,45 (2H, q); 1,18 (3H, t).

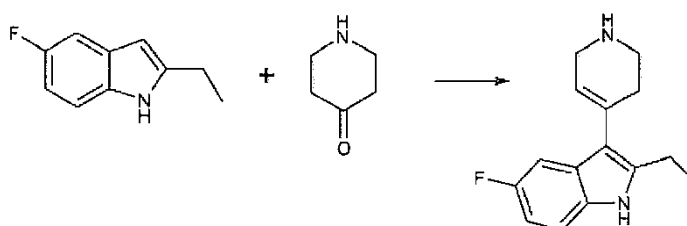
25

10.2 2-etyl-5-fluor-1H-indol**[0137]**

5

[0138] Under argon suspenderes 4,9 g kalium-*tert*-butylat i 25 ml N-metyl-2-pyrrolidinon, og det dryppes så til en suspensjon av 3,4 g 2-but-1-ynyl-4-fluorfenylamin i 25 ml N metyl-2-pyrrolidinon. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved romtemperatur og deretter tilsettes vann. Produktet ekstraheres med dietyleter og renses kromatografisk (silikagel, sykloheksan:eddikester 100:0 – 90:10). 2,83 g produkt oppnås som et faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,72 (2H, q); 1,27 (3H, t).

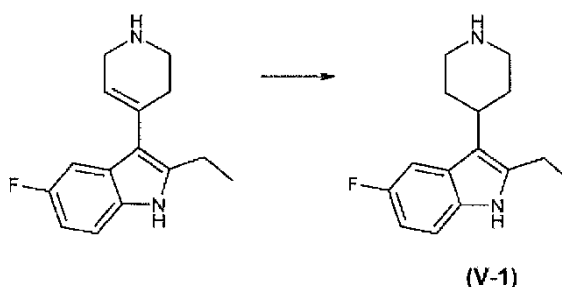
10

10.3 2-etyl-5-fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol**[0139]**

15

[0140] 2,83 g 2-etyl-5-fluor-1H-indol suspenderes i 50 ml eddiksyre og varmes opp til 90 °C. En suspensjon av 6,66 g 4-piperidon i 15 ml fosforsyre 2N tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved 90 °C, det tilsettes natronlout og produktet ekstraheres med eddikester. 2,85 g produkt oppnås som et faststoff. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 5,63 (1 H, s); 2,73 (2H, q); 1,23 (3H, t).

20

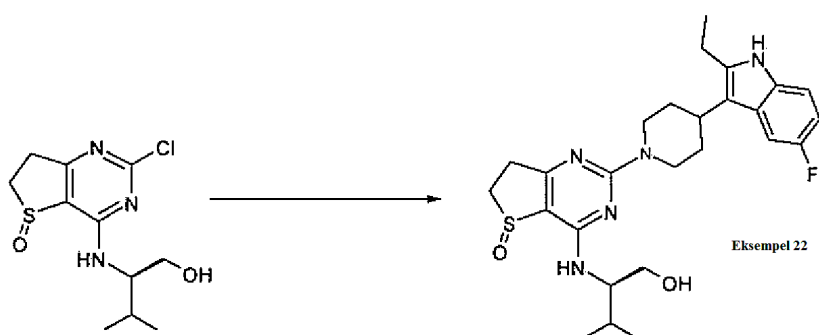
10.4 2-etyl-5-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol (V-1)**[0141]**

5

[0142] 2,83 g 2-etyl-5-fluor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol suspenderes i 50 ml metanol og hydreres med 0,3 g Pd:C 10 % ved normalt trykk og romtemperatur. Katalysatoren suges av og filtratet fordampes til tørrhet. 2,3 g **(V-1)** oppnås som et faststoff.

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 2,70 (2H, q); 1,19 (3H, t).

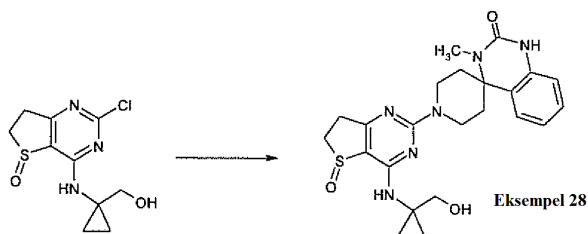
10.5 (R)-2-{2-[4-(2-etyl-5-fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-3-metylbutan-1-ol (eksempel 22)

15 **[0143]**

20 **[0144]** Med utgangspunkt i **(IV-1)** (se 1.2) og **(V-1)** kan **eksempel 22** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,83 min.

11. SYNTSE AV 1-(4-(1-HYDROKSYMETYLSYKLOPROPYLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)-3'-METYL-1'H-SPIRO[PIPERIDIN-4,4'-KINAZOLIN]-2-(3'H)-ON (eksempel 28) [0145]

5



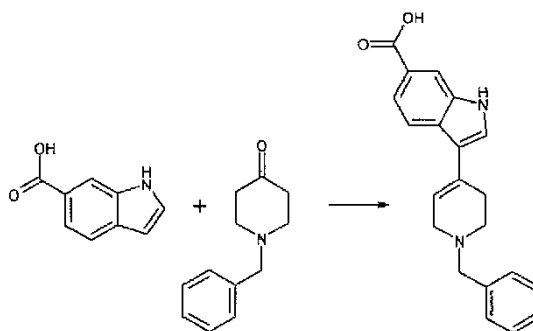
[0146] Med utgangspunkt i (**IV-2**) (se 2.4) og 3'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'H)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 28** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7.) Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,52 min.

10

12. SYNTSE AV 3-{1-[4-(1-HYDROKSYMETYLSYKLOPROPYLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-PIPERIDIN-4-YL}-1H-INDOL-6-KARBOKSYLSYREESTYLESTER (eksempel 29)

15

12.1 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-6-karboksylsyre [0147]



20

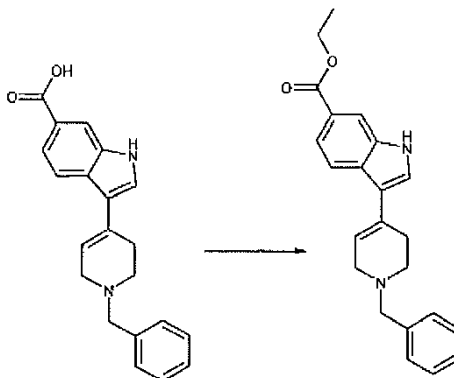
[0148] 2,6 g kaliumhydroksid suspenderes i 25 ml metanol og 2,5 g 1 H-indol-6-karboksylsyre og 5,5 g 1-benzyl-piperidin-4-on tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 timer under tilbakeløp og fordampes deretter til tørrhet. Resten tilsettes saltsyre (1 M) og fordampes til tørrhet. Resten behandles med metanol og dietyleter og faststoffet suges av. 12,4 g produkt oppnås som et faststoff.

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s).

12.2 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-6-karboksylysyretylester

[0149]



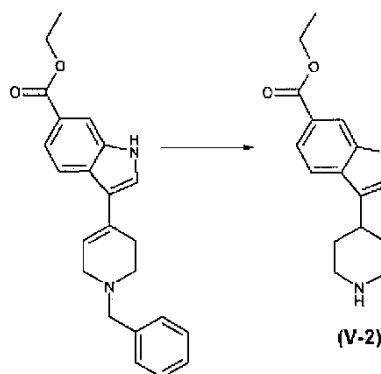
5

[0150] 12,4 g 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-6-karboksylysyre suspenderes i 80 ml etanol og 1,6 ml kons. svovelsyre tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres i 96 timer under tilbakeløp. Faststoffet suges av, oppløses i etanol, og gjøres basisk med natronlut. 5,3 g produkt oppnås som et faststoff. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): 6,2 (1H, s); 4,3 (2H, q); 1,35 (3H, s).

10

12.3 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-6-karboksylysyretylester (V-2)

[0151]



15

[0152] 5 g 3-(1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-6-

karboksylysyretylester og 2,3 g palladiumhydroksid suspenderes i 180 ml metanol og hydreres ved 50 psi i 2 timer ved romtemperatur. Katalysatoren suges av, og moderluten fordampes til tørrhet. 3,6 g (V-2) oppnås som et faststoff.

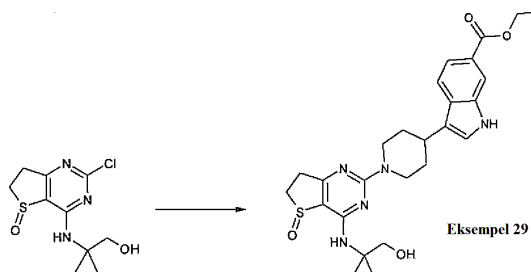
20

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 4,3 (2H, q); 2,95 - 2,80 (1H, m); 1,35 (3H, s).

12.4 3-{1-[4-(1-hydroksymetylsyklopropylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-1H-indol-6-karboksytsyreetyl ester (eksempel 29)

[0153]

5



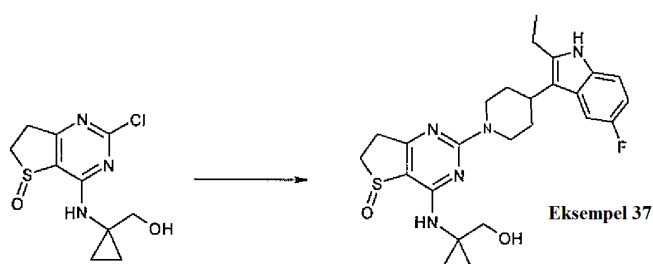
[0154] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og **(V-2)** (se 12.3) kan **eksempel 29** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C):
RT = 1,77 min.

10

13. SYNTESE AV (1-{2-[4-(2-ETYL-6-FLUOR-1H-INDOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 37)

[0155]

15

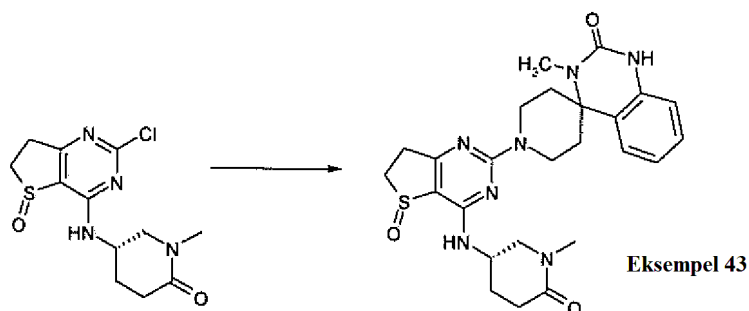


[0156] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og **(V-1)** (se 10.4) kan **eksempel 37** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7.). Analytisk HPLC-MS (metode C):
RT = 1,78 min.

20

14. SYNTESE AV (S)-3'-METYL-1-(4-(1-METYL-6-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)-3'-METYL-1'H-SPIRO[PIPERIDIN-4,4'-KINAZOLIN]-2'(3'*H*)-ON (eksempel 43) [0157]

5

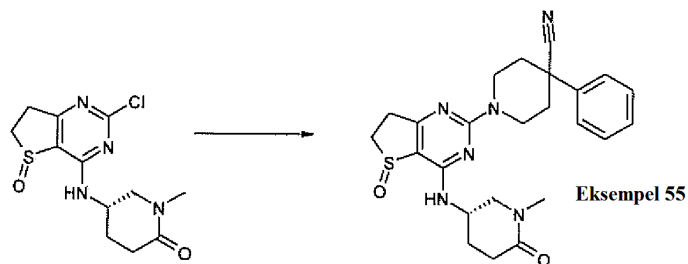


[0158] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'*H*-on) (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 43** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,49 min.

10

15. SYNTESE AV 1-[4-((S)-1-METYL-6-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPIPERIDIN-4-KARBONITRIL (eksempel 55) [0159]

15

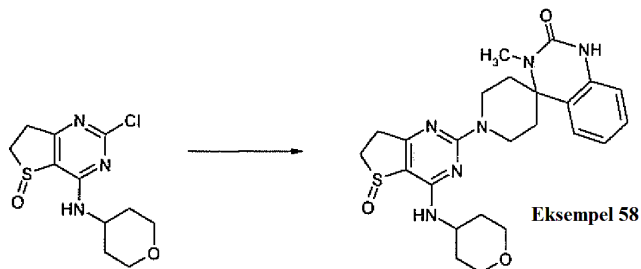


[0160] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og 4-fenylpiperidin-4-karbonitril kan **eksempel 55** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (Metode C): RT = 1,71 min.

20

16. SYNTESE AV 3'-METYL-1-(4-(TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)-1'H-SPIRO[PIPERIDIN-4,4'-KINAZOLIN]-2'(3'*H*)-ON (eksempel 58) [0161]

5



[0162] Med utgangspunkt i (**IV-6**) (se 6.2) og 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'*H*)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 58** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,56 min.

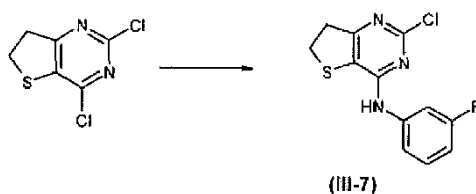
17. SYNTESE AV 1-(4-(3-FLUORFENYLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL)-3'-METYL-1'H-SPIRO[PIPERIDIN-4,4'-KINAZOLIN]-2'(3'*H*)-ON (eksempel 73)

15

17.1 (2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(3-fluorfenyl)-amin (III-7**):**

[0163]

20

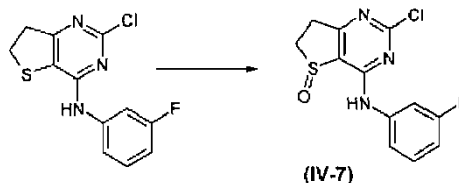


[0164] 4 g (**II**) innføres i 15 ml dimetylformamid, og deretter tilsettes 4,5 ml diisopropyletylamin og så 2,5 ml 3-fluorfenylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 120 °C inntil ingen ytterligere reaksjon skjer og fordampes etter avkjøling. Resten blandes med vann. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (silikagel, petroleter:eddikester 80:20 til 60:40). 2,6 g (**III-7**) oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC (metode A): RT = 3,27 min.

25

17.2 2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(3-fluorfenyl)-amin (IV-7):

[0165]



5

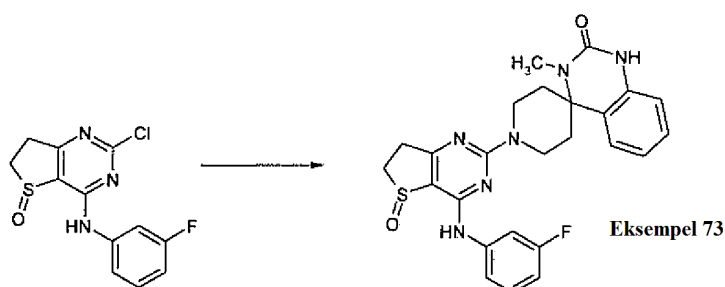
[0166] Man tar utgangspunkt i 0,102 g S-(-)-1,1'-bi-2-naftol i 0,5 ml kloroform under argon, og deretter tilsettes 0,052 ml titan(IV)-isopropylat og 0,064 ml vann.

Reaksjonsblandingen omrøres i 45 minutter ved romtemperatur. Deretter tilsettes en suspensjon av 0,5 g **(III-7)** i 25 ml kloroform. Reaksjonsblandingen avkjøles til -2 °/-4 °C og etter 20 minutter dryppes det til 0,323 ml tert-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres ved -2/-4 °C inntil det ikke skjer noen ytterligere reaksjon, og det tilsettes vann. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (silikagel, diklormetan:metanol, 100:0 til 95:5).

0,47 g **(IV-7)** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,15 min.

17.3 1-(4-(3-fluorfenylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)-3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'*H*)-on (eksempel 73)

[0167]



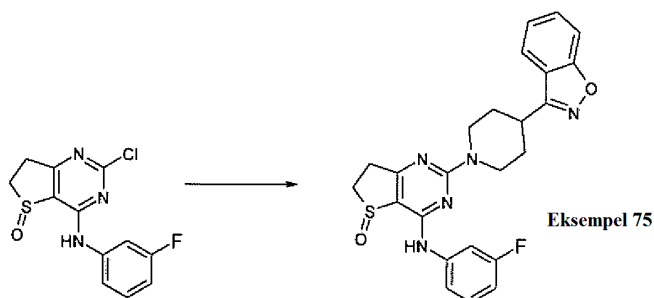
[0168] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og 3'-metyl-1'*H*-spiro[piperidin-4,4'-kinazolin]-2'(3'*H*)-on (Chem. Pharm. Bull. 1988, 4659) kan **eksempel 73** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7.). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,81 min.

25

18. SYNTESE AV [2-(4-BENZO[d]ISOKSAZOL-3-YL-PIPERIDIN-1-YL)-5-OKSO-6,7-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL]-(3-FLUORFENYL)-AMIN (eksempel 75)

[0169]

5



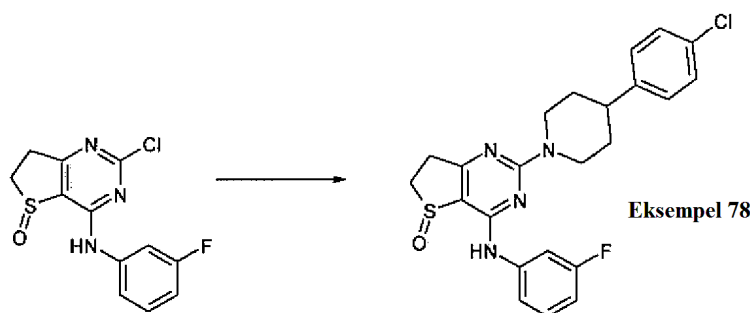
[0170] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og 3-piperidin-4-yl-benzo[d]isoksazol kan **eksempel 75** fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7.). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 2,11 min.

10

19. SYNTESE AV (3-FLUORFENYL)-[5-OKSO-2-(3,4,5,6-TETRAHYDRO-2H-[4,4']BIPYRIDINYL-1-YL)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL]-AMINTRIFLUORACETAT (eksempel 78)

[0171]

15



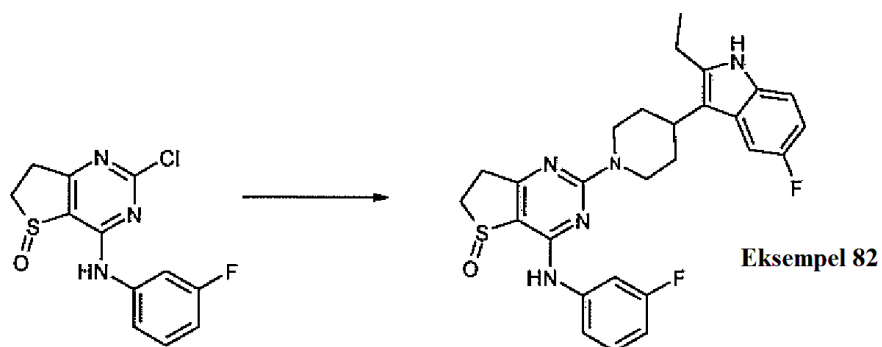
[0172] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidin kan **eksempel 78** som trifluoracetat fremstilles og renses analogt eksempel 14 (se 7.). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,55 min.

20

20. SYNTSE AV {2-[4-(2-ETYL-5-FLUOR-1H-INDOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-(3-FLUORFENYL)-AMIN (eksempel 82)

[0173]

5



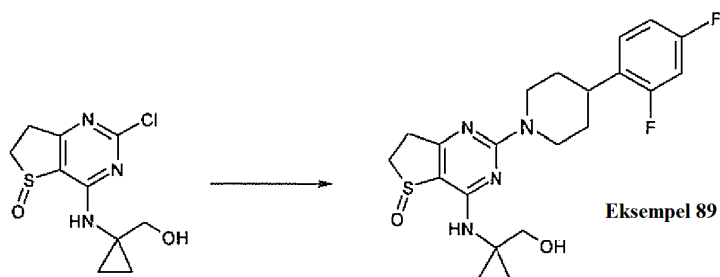
[0174] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og **(V-1)** (se 10.4) kan **eksempel 82** fremstilles og renses analogt **eksempel 14** (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C):
RT = 2,12 min.

10

21. SYNTSE AV (1-{2-[4-(2,4-DIFLUORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 89)

[0175]

15



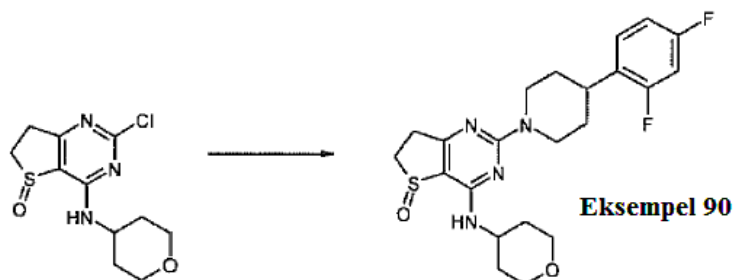
[0176] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og 4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin kan **eksempel 89** fremstilles analogt eksempel 14 (se 7). Produktet kan renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). Analytisk HPLC-MS (metode D):
Rt = 1,18 min.

20

22. SYNTESE AV {2-[4-(2,4-DIFLUORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 90)

[0177]

5



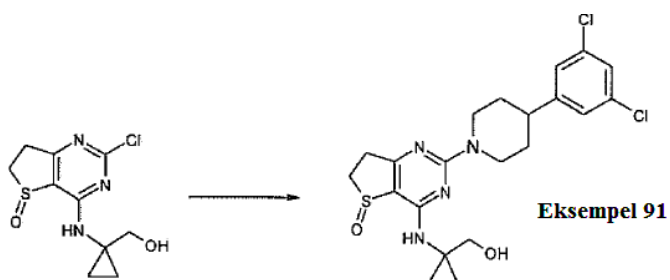
[0178] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og 4-(2,4-difluorfenyl)-piperidin kan **eksempel 90** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,23 min.

10

23. SYNTESE AV (1-{2-[4-(3,5-DIKLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 91)

[0179]

15



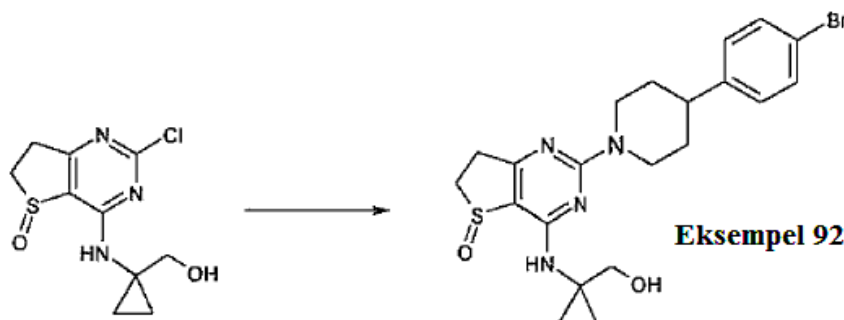
[0180] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og 4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin kan **eksempel 91** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21.) Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,30 min.

20

24. SYNTESE AV (1-{2-[4-(4-BROMFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 92)

[0181]

5



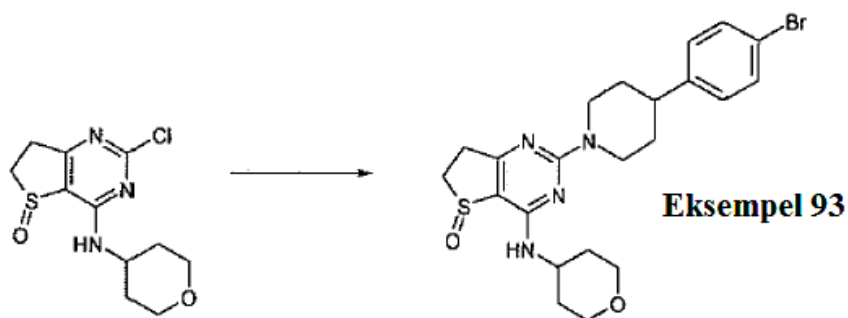
[0182] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og 4-(4-bromfenyl)-piperidin kan eksempel 92 fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (Metode D): Rt = 1,23 min.

10

25. SYNTESE AV {2-[4-(4-BROMFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 93)

[0183]

15



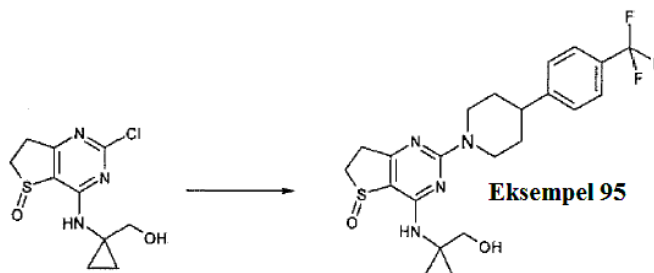
[0184] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og 4-(4-bromfenyl) kan **eksempel 93** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): RT = 1,28 min.

20

26. SYNTSE AV (1-{5-OKSO-2-[4-(4-TRIFLUORMETYL FENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 95)

[0185]

5



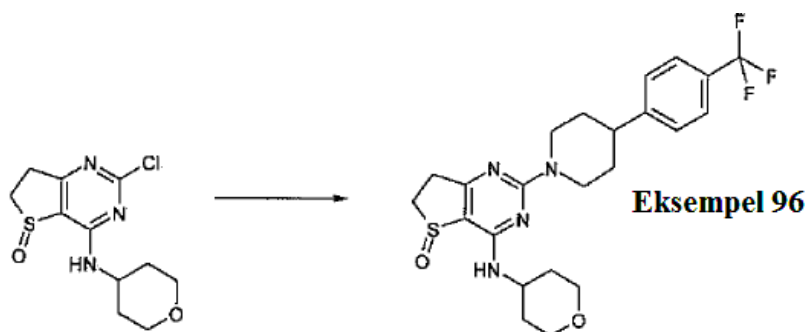
[0186] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og 4-(4-trifluormetylfenyl) kan **eksempel 95** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,25 min.

10

27. SYNTSE AV {5-OKSO-2-[4-(4-TRIFLUORMETYL FENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}- (TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 96)

[0187]

15



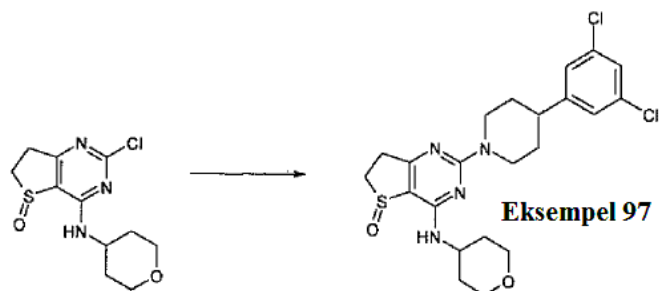
[0188] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og 4-(4-trifluormetylfenyl)-piperidin kan eksempel 96 fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (Metode D): Rt = 1,29 min.

20

28. SYNTESE AV {2-[4-(3,5-DIKLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 97)

[0189]

5



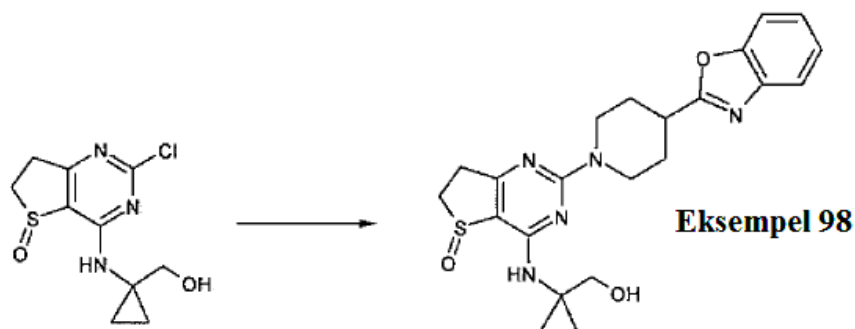
[0190] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og 4-(3,5-diklorfenyl)-piperidin kan **eksempel 97** fremstilles og renes analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,29 min.

10

29. SYNTESE AV {1-[2-(4-BENZOKSAZOL-2-YL-PIPERIDIN-1-YL)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO]-SYKLOPROPYL}-METANOL (eksempel 98)

[0191]

15



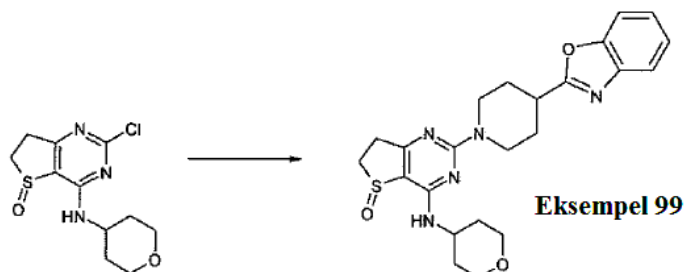
[0192] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 98** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,22 min.

20

30. SYNTESE AV [2-(4-BENZOKSAZOL-2-YL-PIPERIDIN-1-YL)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL]-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 99)

[0193]

5



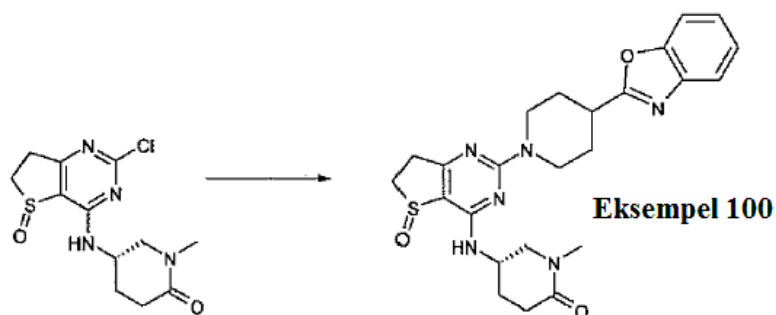
[0194] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 99** fremstilles og renses analogt med eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,23 min.

10

31. SYNTESE AV (S)-5-[2-(4-BENZOKSAZOL-2-YL-PIPERIDIN-1-YL)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO]-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 100)

[0195]

15



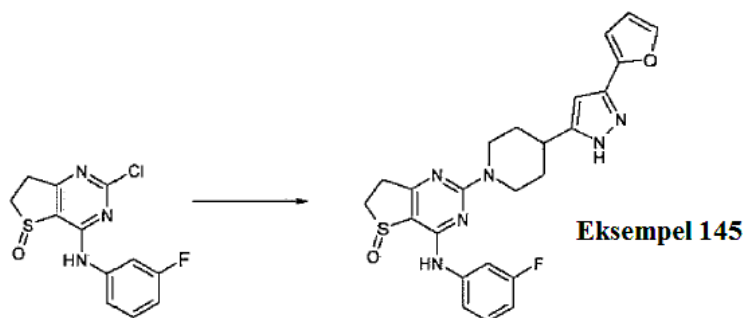
[0196] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og 2-piperidin-4-yl-benzoksazol kan **eksempel 100** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,18 min.

20

32. SYNTESE AV (3-FLUORFENYL)-{2-[4-(5-FURAN-2-YL-2H-PYRAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-AMINTRIFLUORACETAT (eksempel 145)

[0197]

5



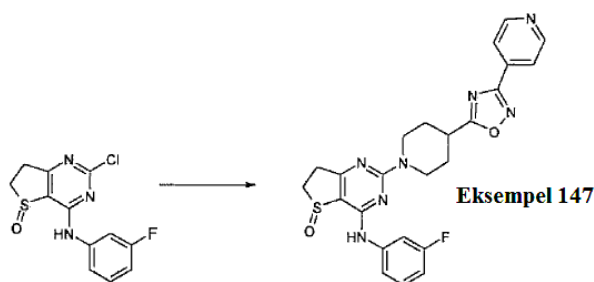
[0198] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og 4-(5-furan-2-yl-2-*H*-pyrazol-3-yl)-piperidin kan **eksempel 145** fremstilles og renses som trifluoracetat analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,89 min.

10

33. SYNTESE AV (3-FLUORFENYL)-{5-OKSO-2-[4-(3-PYRIDIN-4-YL-[1,2,4]OKSADIAZOL-5-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-AMINTRIFLUORACETAT (eksempel 147)

[0199]

15



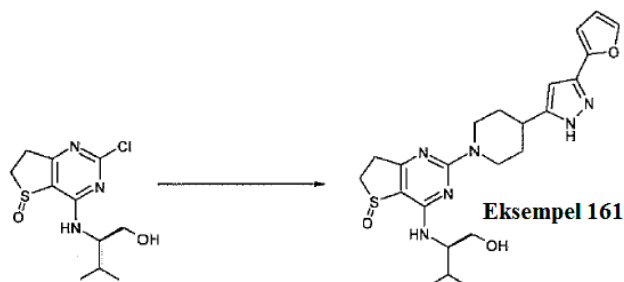
[0200] Med utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og 4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-pyridin 4 kan **eksempel 147** fremstilles og renses som trifluoracetat analogt med eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,72 min.

20

34. SYNTESE AV (R)-2-{2-[4-(5-FURAN-2-YL-2H-PYRAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-3-METYLBUTAN-1-OL TRIFLUORACETAT (eksempel 161)

[0201]

5



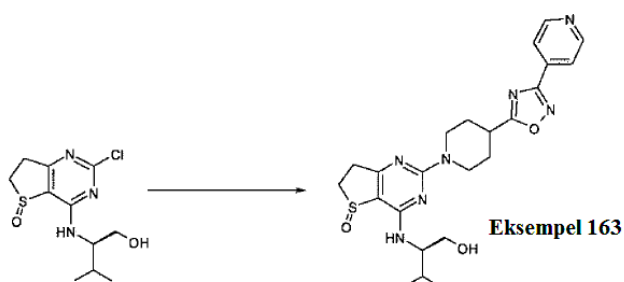
[0202] Med utgangspunkt i **(IV-1)** (se 1.2) og 4-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)piperidin kan **eksempel 161** fremstilles og renses som trifluoracetat analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,67 min.

10

35. SYNTESE AV (R)-3-METYL-2-{5-OKSO-2-[4-(3-PYRIDIN-4-YL-[1,2,4]OKSADIAZOL-5-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-BUTAN-1-OL TRIFLUORACETAT (eksempel 163)

[0203]

15

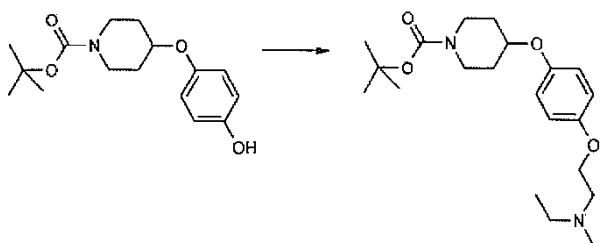


[0204] Med utgangspunkt i **(IV-1)** (se 1.2) og 4-(5-piperidin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-pyridin kan **eksempel 163** fremstilles og renses som trifluoracetat analogt eksempel 14 (se 7). Analytisk HPLC-MS (metode C): RT = 1,48 min.

20

36. SYNTESE AV: (2-{4-[4-(2-DIETYLAMINOETOKSY)-FENOKSY]-PIPERIDIN-1-YL}-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL)-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 178)

36.1 4-[4-(2-diethylaminoetoksy)-fenoksy]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:
[0205]



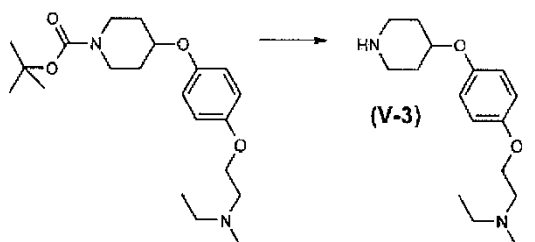
10

[0206] 7,9 g 4-(4-hydroksyfenoksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (se WO2006/64218), 5,2 g (2-kloretyl)-dietylaminhydroklorid og 16,6 g kaliumkarbonat ble plassert i 250 ml aceton. Reaksjonsblandingen omrøres under tilbakeløp. Etter 4 timer suges de uorganiske saltene av, og blandingen fordampes til tørrhet. Resten tilsettes eddikester. Den organiske fasen vaskes med en mettet NaHCO₃-oppløsning, tørkes og fordampes til tørrhet. 10,1 g produkt oppnås som en olje.

15

36.2 Dietyl-{2-[4-(piperidin-4-yloksy)-fenoksy]-etyl}-amin (V-3):
[0207]

20



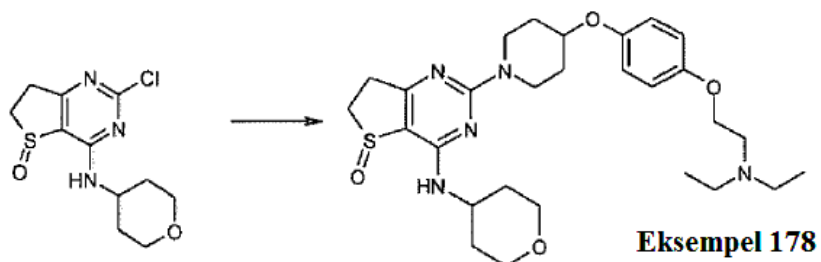
25

[0208] 10,1 g 4-[4-(2-dietylaminioetoksy)-fenoksy]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester innføres først i 20 ml diklormetan og under avkjøling tilsettes 30 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur. Etter 2 timer fordampes reaksjonsblandingen til tørrhet. Resten ekstraheres med en NaOH-oppløsning (1M), og produktet ekstraheres med diklormetan. 5,6 g (**V-3**) kan oppnås.

36.3 (2-{4-[4-(2-diethylamino-etoksy)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 178)

[0209]

5



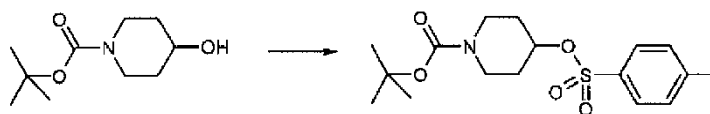
[0210] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-3)** kan **eksempel 178** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode A):

10 RT = 1,01 min.

37. SYNTES AV: (2-{4-[4-(4,5-DIHYDROOKSAZOL-2-YL)-FENOKSY]-PIPERIDIN-1-YL}-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL)-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 180)

15

37.1 4-(toluen-4-sulfonyloksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester: [0211]



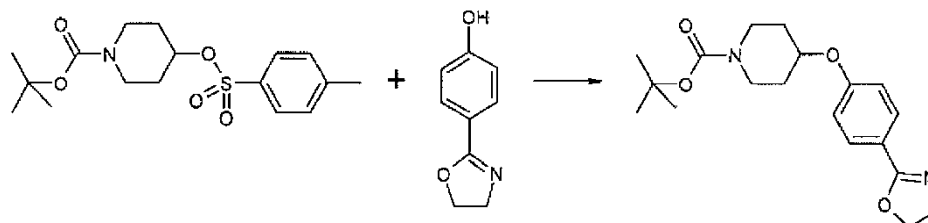
20

[0212] 5 g 4-hydroksypiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester bringes inn i 15 ml pyridin og deretter tilsettes 4,7 g *p*-toluensulfonylchlorid porsjonsvis. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur, helles på isvann etter 12 timer og den resulterende blandingen omrøres i en time til ved romtemperatur. Det utfelte

25 faststoffet suges av og tørkes og det oppnås 7,5 g produkt.

37.2 4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:

[0213]



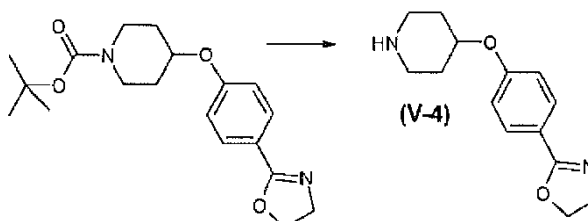
5

[0214] 2,0 g 4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenol (se US5491201) føres inn i 30 ml dimetylformamid, hvorefter 3,3 g kaliumkarbonat og 4,2 g 4-(toluen-4-sulfonyloksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres ved 75 °C, etter 12 timer tilsettes vann og det utfelte faststoffet suges av og tørkes. 2,8 g produkt oppnås.

10

37.3 4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin (V-4):

[0215]



15

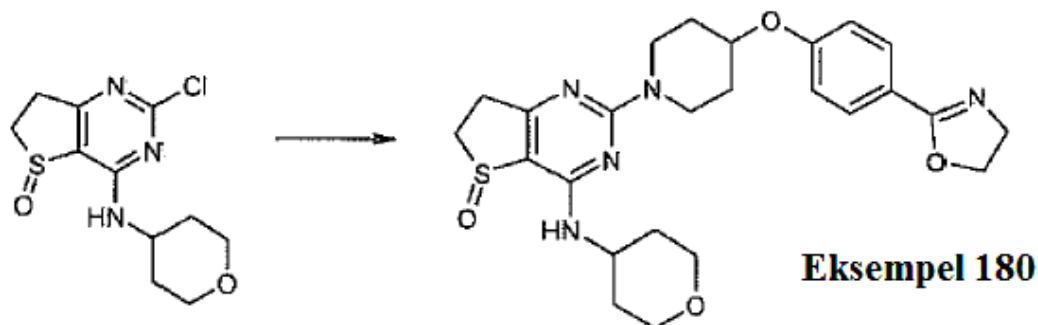
[0216] Man tar utgangspunkt i 50 mg 4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester og dertil settes 6 ml av en 5:1 diklormetan:trifluoreddiksyreblanding. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur og etter 15 minutter blir det forsiktig tilsatt en mettet NaHCO₃-oppløsning. Den organiske fasen tørkes og fordampes til tørrhet. 20 mg (V-4) kan oppnås.

20

37.4 (2-{4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 180)

[0217]

5



[0218] Med utgangspunkt i (IV-6) (se 6.2) og (V-4) kan **eksempel 180** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode A):

10 RT = 0,99 min.

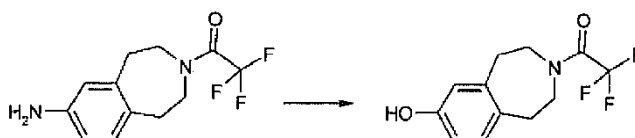
38. SYNTSE AV: 2,2,2-TRIFLUOR-1-(7-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDROPYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-PIPERIDIN-4-YLOKSY}-1,2,4,5-TETRAHYDROBENZO[d]AZEPIN-3-YL)-ETANON (eksempel 182)

15

38.1 2,2,2-trifluor-1-(7-hydroksy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-etanon:

[0219]

20



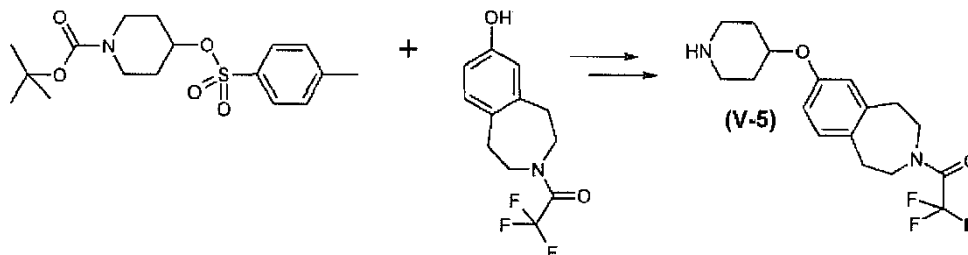
80 g 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-2,2,2-trifluor-etanon

25

[0220] (se US2005/137186) og 80 ml kons. svovelsyre innføres i 672 ml vann. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0 °C, deretter dryppes det til en blanding av 21,6 g natriumnitritt i 128 ml vann i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen omrøres i 10 min.

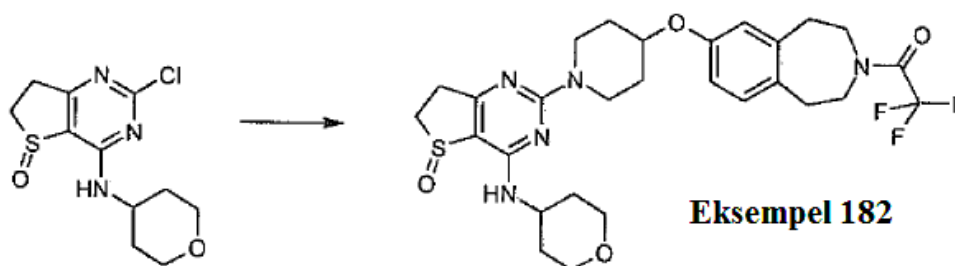
ved 0 °C og deretter i 2 timer ved tilbakeløp, avkjøles og helles på 4 liter isvann. Det utfelte faststoffet suges av og tørkes. 71,9 g produkt oppnås.

5 **38.2 2,2,2-trifluor-1-[7-(piperidin-4-yloksy)-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-etanon (V-5):**
[0221]



10 **[0222]** Med utgangspunkt i 4-(toluen-4-sulfonyloksy)-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester (se 37.1) og 2,2,2-trifluor-1-(7-hydroksy-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-etanon (se 38.1) kan man fremstille **(V-5)** analogt (V-4) (se 37.2 og 37.3).

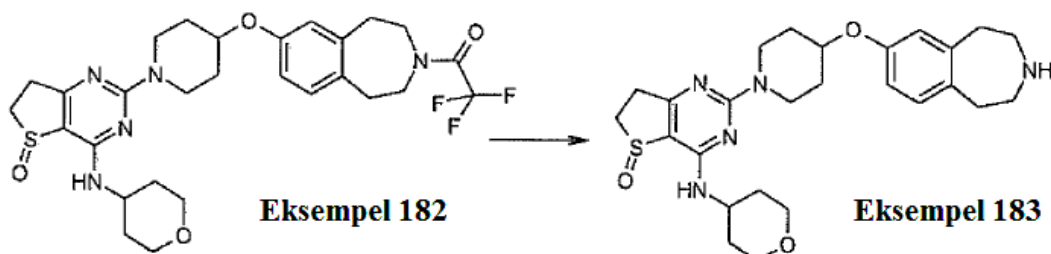
15 **38.3 (2-{4-[4-(4,5-dihydroooksazol-2-yl)-fenoksy]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 182)**
[0223]



20

[0224] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-5)**, kan **eksempel 182** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,27 min.

39. SYNTSE AV: {5-OKSO-2-[4-(2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-BENZO[D]AZEPIN-7-YLOKSY)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 183) [0225]



5

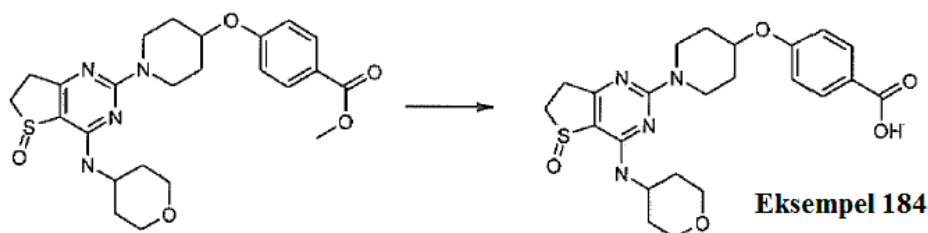
[0226] Man tar utgangspunkt i 160 mg fra **eksempel 182** (se 38.3) i 5 ml metanol, deretter tilsettes en blanding av 45 mg kaliumkarbonat i 1 ml vann.

Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur. Etter 24 timer fordampes metanolen. Til resten tilsettes diklormetan og vann. Den organiske fasen tørkes og fordampes til tørrhet. 130 mg fra **eksempel 183** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,99 minutter.

10

40. SYNTSE AV: 4-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDROPYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-PIPERIDIN-4-YLOKSY}-BENZOESYRE (eksempel 184) [0227]

15



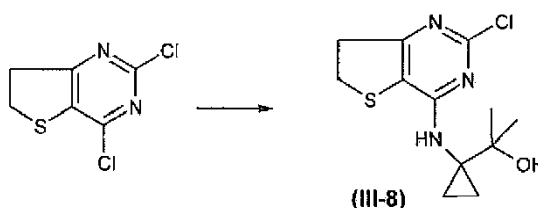
20

[0228] Man tar utgangspunkt i 80 mg fra **eksempel 176** (se tabell D) i 1,5 ml metanol, og deretter tilsettes 560 μ l av en 1 N NaOH-oppløsning. Reaksjonsblandingen omrøres ved 50 °C inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og deretter tilsettes en 1 M HCl-løsning. Produktet ekstraheres med diklormetan. 77 mg **eksempel 184** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,19 min.

25

41. SYNTSE AV 2-(1-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-PROPAN-2-OL (eksempel 185)

41.1 2-[1-(2-klor-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-propan-2-ol (III-8):
[0229]



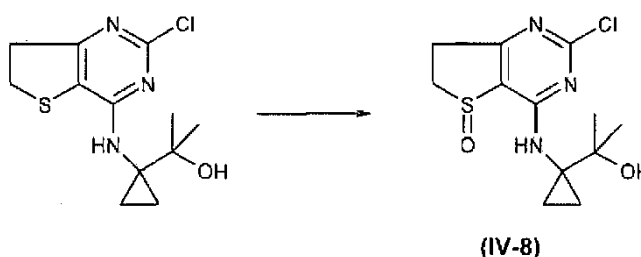
10

[0230] Man tar utgangspunkt i 2,7 g (**II**) i 30 ml dioksan, deretter tilsettes 6,8 ml diisopropyletylamin og 1,8 g 2-(1-aminosyklopropyl)-propan-2-ol (se Liebigs Ann. Chem. 1978, 1194) Reaksjonsblandingen blir, når det ikke lenger kan observeres noen omsetning, varmet opp til 160 °C og fordampes til tørrhet etter avkjøling. Resten blandes med isvann. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses ved kromatografering. 125 mg (**III-8**) oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,08 min.

15

20

41.2 2-[1-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-propan-2-ol (IV-8):
[0231]



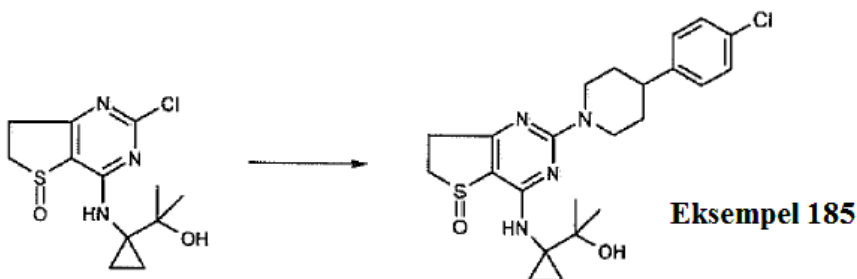
25

30

[0232] Man tar utgangspunkt i 21,6 mg S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol i 1 ml kloroform under argon, hvorefter 11 µl titan(IV)-isopropylat og 14 µl vann tilsettes. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. En blanding av 120 mg (**III-8**) i diklormetan tilsettes i 4 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5 °C og etter 30 minutter dryppes det til 69,5 µl *tert*-butyl-hydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen omrøres ved -5 °C. Etter 2 dager tilsettes nok en

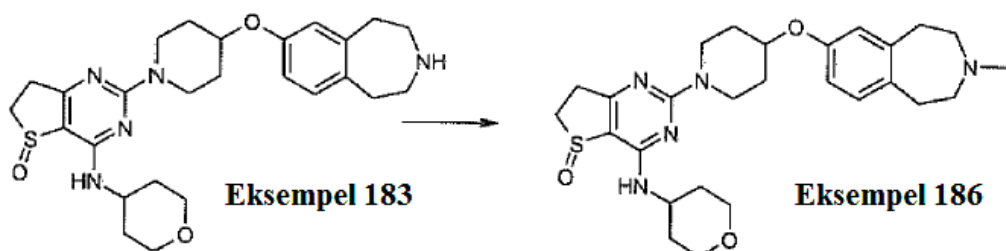
gang de samme mengdene av S-(-)-1,1'-Bi-2-naftol, titan(IV)-isopropylat, vann og *tert*-butylhydroperoksid. Reaksjonsblandingen omrøres videre ved -5 °C til 5 °C inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, hvorefter det tilsettes vann og det hele gjøres basisk med NH₄OH. Den organiske fasen fordampes til tørrhet og produktet renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). Det oppnås 105 mg **(IV-8)**. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,96 min.

41.3 2-(1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-propan-2-ol (eksempel 185) [0233]



[0234] Med utgangspunkt i **(IV-8)** og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 185** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,37 min.

42. SYNTSE AV: {2-[4-(3-METYL-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-BENZO[d]AZEPIN-7-YLOKSY)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 186) [0235]

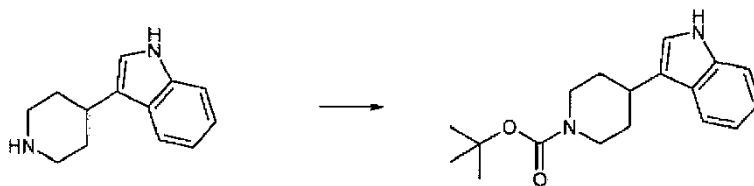


[0236] Man tar utgangspunkt i 100 mg fra **eksempel 183** (se 39) i 2 ml metanol.

pH-verdien i blandingen innstilles til 6 med eddiksyre. 34 µl av en vandig formalinoppløsning tilsettes deretter. Reaksjonsblandingen omrøres i 20 minutter ved romtemperatur, deretter tilsettes det langsomt 50 mg natriumtriacetoksyborhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time til ved romtemperatur og deretter tilsettes en NaHCO₃-oppløsning. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses ved kromatografering. 56 mg **eksempel 186** oppnås. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,10 min.

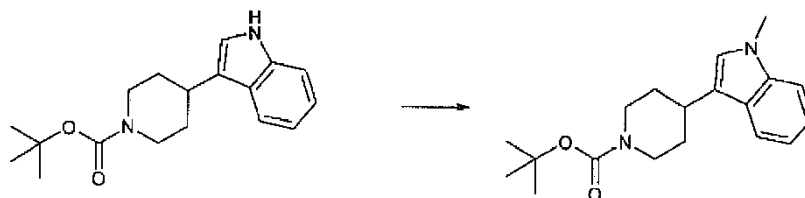
43. SYNTSE AV: {2-[4-(5-*tert*-BUTYL-1-METYL-1H-INDOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 192)

43.1 4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester: [0237]



[0238] Man tar utgangspunkt i 10 g 3-piperidin-4-yl-1H-indol i 300 ml THF og det tilsettes 10,9 g di-*tert*-butyldikarbonat. Reaksjonsblandingen omrøres over natten ved romtemperatur og fordampes til tørrhet. Det settes vann til resten og produktet ekstraheres med dietyler og renses kromatografisk. 9 g av produktet oppnås som et faststoff.

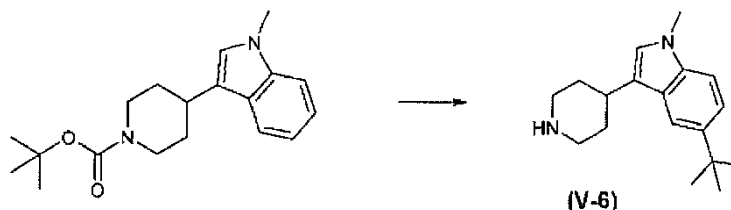
43.2 4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester: [0239]



[0240] Man tar utgangspunkt i 500 mg 4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester i 8 ml dimetylformamid og det tilsettes 73,3 mg natriumhydroksid (60 % i mineralolje). Etter 15 minutter tilsettes det 175 µl metyljodid.

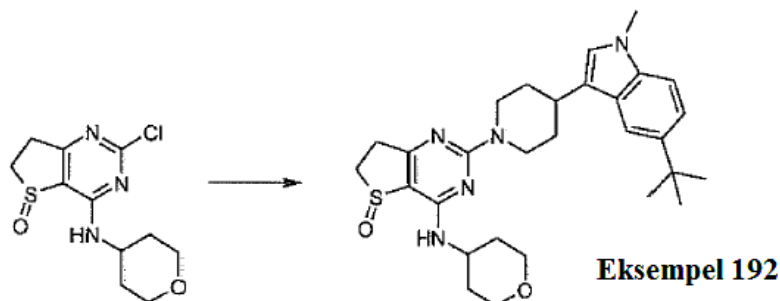
Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur. Etter fullført reaksjon blir produktet renses direkte ved preparativ HPLC (metode C). 302 mg av produktet oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,65 min.

5 **43.3 5-*tert*-butyl-1-metyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol (V-6)**
[0241]



10 **[0242]** Man tar utgangspunkt i 365 mg 4-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-karboksylysyre-*tert*-butylester i 1 ml diklormetan og det tilsettes 1,03 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur. Etter 12 henholdsvis 16 timer tilsettes nok en gang 1,03 ml trifluoreddiksyre. Etter ytterligere 12 timer fordampes reaksjonsblandingen til tørrhet. Resten blandes med toluen og
 15 fordampes til tørrhet. Resten tritureres med dietyleter, bunnfallet suges av og tørkes. Det oppnås 154 mg (V-6) som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,34 min.

20 **43.4 {2-[4-(5-*tert*-butyl-1-metyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin**
(eksempel 192)
[0243]

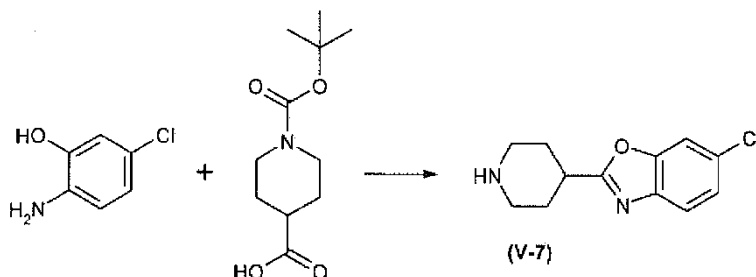


25

[0244] Med utgangspunkt i (IV-6) (se 6.2) og (V-6) kan **eksempel 192** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,16 min.

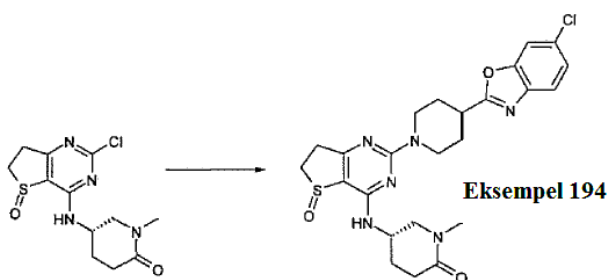
44. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(6-KLORBENZOKSAZOL-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 194)

44.1 6-klor-2-piperidin-4-yl-benzoksazol (V-7):
[0245]



[0246] 500 mg 2-amino-5-klorfenol og 800 mg piperidin-1,4-dikarboksylsyre-mono-*tert*-butylester oppvarmes i 4 ml polyfosforsyre til 200 °C i 4 timer. Etter avkjølingen settes det isvann til reaksjonsblandingen og det hele blir omrørt i 30 min. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes. Det oppnås 850 mg produkt som fosfat. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,05 min.

44.2 5-{2-[4-(6-klorbenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 194)
[0247]

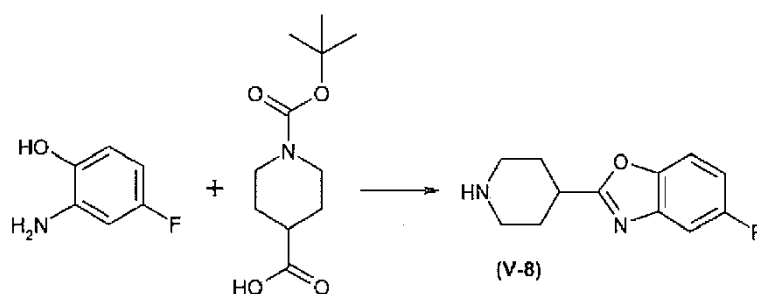


[0248] Med utgangspunkt i (IV-5) (se 5.5) og (V-7) kan **eksempel 194** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
Rt = 1,27 min.

45. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(5-FLUORBENZOKSAZOL-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 195)

5

**45.1 5-fluor-2-piperidin-4-yl-benzoksazol (V-8):
[0249]**



10

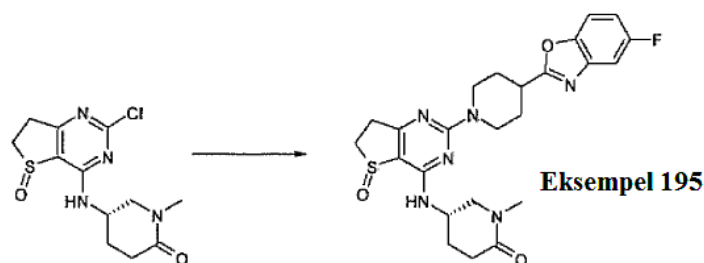
[0250] 500 mg 2-amino-4-fluorfenol og 900 mg piperidin-1,4-dikarboksytsyre-mono-tert-butylester oppvarmes i 5 g polyfosforsyre til 200 °C i 4 timer. Etter avkjøling tilsettes isvann til reaksjonsblandingen og det hele gjøres basisk med 50 % NaOH-oppløsning. Bunnfallet suges av, vaskes med vann og tørkes. Det oppnås 290 mg **(V-8)** som et faststoff.

15

45.2 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazoi-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylaminol-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 195)

20

[0251]

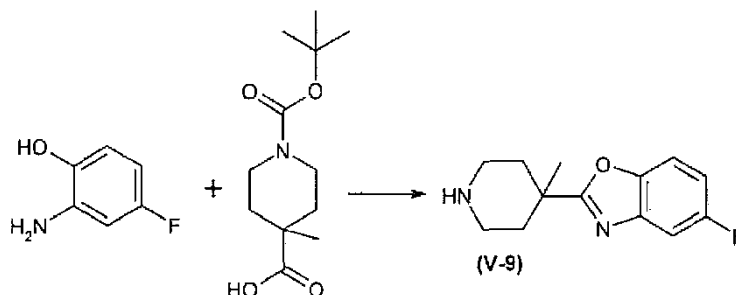


[0252] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-8)**, kan man fremstille og rense **eksempel 195** analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
Rt = 1,21 min.

25

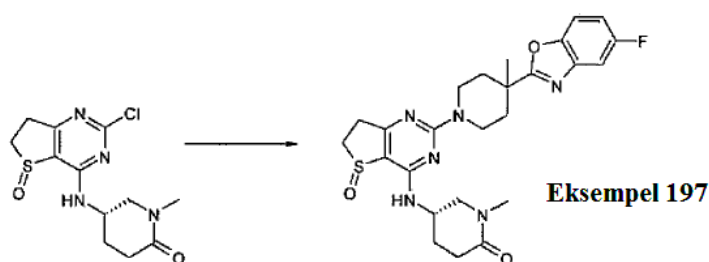
46. SYNTSE AV: 5-{2-[4-(5-FLUORBENZOKSAZOL-2-YL)-4-METYLPIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 197)

46.1 5-fluor-2-(4-metylpiiperidin-4-yl)-benzoksazol (V-9):
[0253]



[0254] Med utgangspunkt i 2-amino-4-fluorfenol og 4-metylpiiperidin-1,4-dikarboksyisyremono-*tert*-butylester kan man fremstille og rense **(V-9)** analogt **(V-8)** (se 45.1).

46.2 5-{2-[4-(5-fluorbenzoksazol-2-yl)-4-metylpiiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiiperidin-2-on (eksempel 197)
[0255]

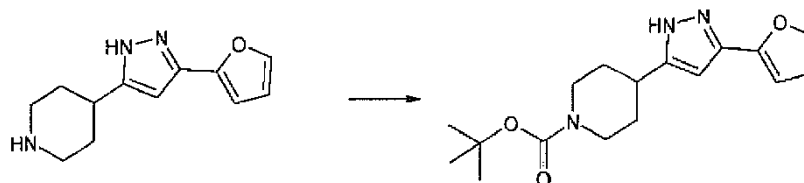


20

[0256] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-9)** kan **eksempel 197** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
Rt = 1,26 min.

47. SYNTESE AV: {2-[4-(5-FURAN-2-YL-1-METYL-1H-PYRAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 198)

47.1 14-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester: [0257]



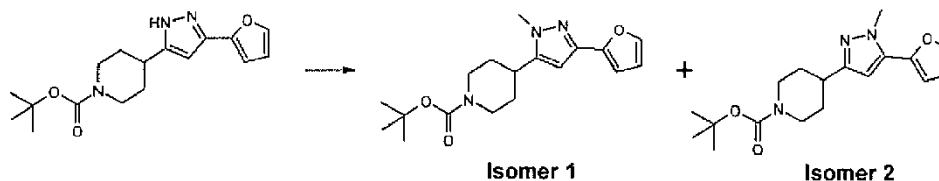
10

[0258] Man tar utgangspunkt i 200 mg 4-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin i 2 ml dioksan. Deretter tilsettes 0,34 ml vann og 155 mg natriumkarbonat. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur. Etter 5 min tilsettes det 204 mg di-*tert*-butyl-dikarbonat. Etter 3 timer settes det vann til reaksjonsblandingen og produktet ekstraheres med diklormetan. Det oppnås 300 mg produkt som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,54$ min.

15

47.2 4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester og 4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester: [0259]

20



25

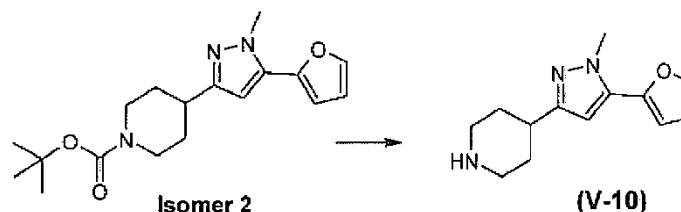
[0260] Man tar utgangspunkt i 250 mg 14-(5-furan-2-yl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester i 1,5 ml dimetylformamid. Reaksjonsblandingen avkjøles i et isbad, og 40 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) tilsettes. Etter 10 min tilsettes det 60 μ l metyljodid. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved 5 °C og deretter i 4 timer ved romtemperatur. Produktet kan så renses direkte ved preparativ HPLC (metode D). 90 mg **isomer 1** og 50 mg **isomer 2** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): $R_t = 1,33$ min (isomer 1);

30

RT = 1,28 (isomer 2).

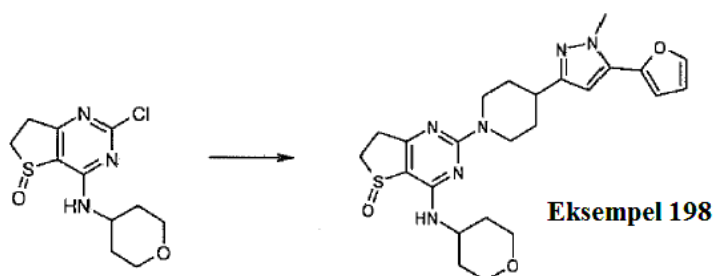
47.3 4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin (V-10):
[0261]

5



[0262] Man tar utgangspunkt i 47 mg **isomer 2** i 1 ml diklormetan og det tilsettes 120 µl trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres i 2 timer ved romtemperatur, og fordampes deretter til tørrhet. Resten blandes med toluen og det hele fordampes til tørrhet. Resten behandles med vann, det hele gjøres basisk med kons. ammoniakk og produktet ekstraheres med diklormetan. 23 mg **(V-10)** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 0,85 min.

47.4 {2-[4-(5-furan-2-yl-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin
(eksempel 198)
[0263]

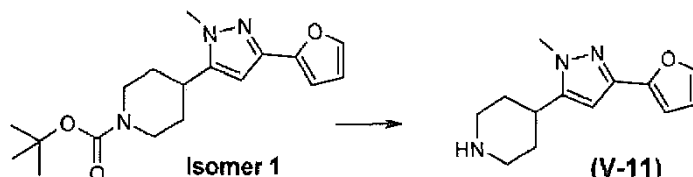


20

[0264] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-10)** kan **eksempel 198** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,21 min.

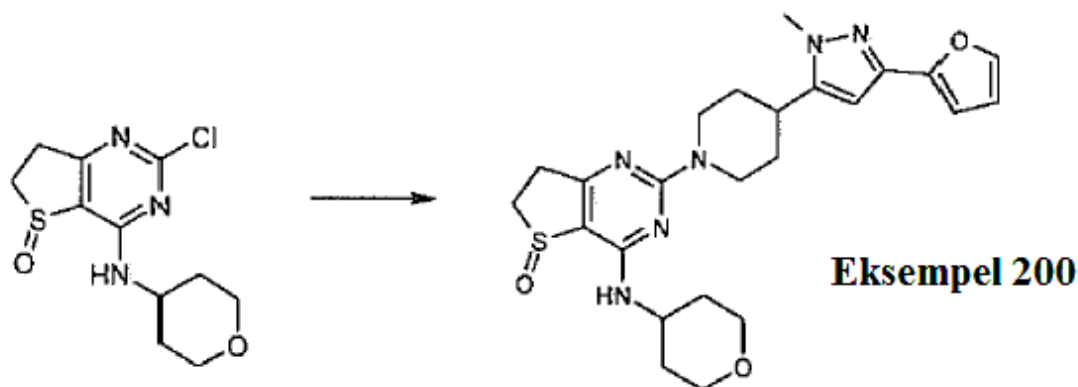
48. SYNTSE AV: {2-[4-(5-FURAN-2-YL-2-METYL-2H-PYRAZOL-3-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 200)

5 **48.1 4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin (V-11):**
[0265]



10 **[0266]** Ved å ta utgangspunkt i **isomer 1** (se 47.2), kan **(V-11)** fremstilles analogt **(V-10)** (se 47.3). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 0,89 min.

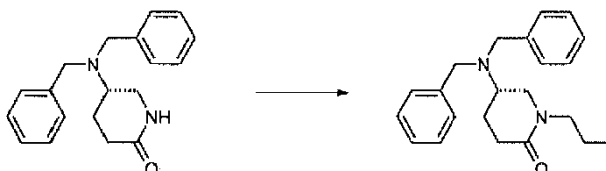
15 **48. 2 SYNTSE AV: {2-[4-(5-furan-2-yl-2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 200)**
[0267]



20 **[0268]** Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-11)** kan **eksempel 200** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,26 min.

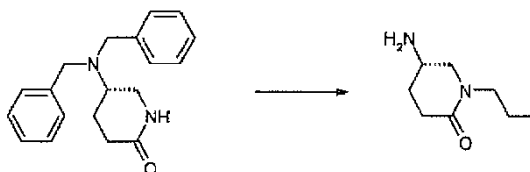
49. SYNTSE AV 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-PROPYLPYPERIDIN-2-ON (eksempel 201)

5 **49.1 (S)-5-dibenzylamino-1-propylpiperidin-2-on:**
[0269]



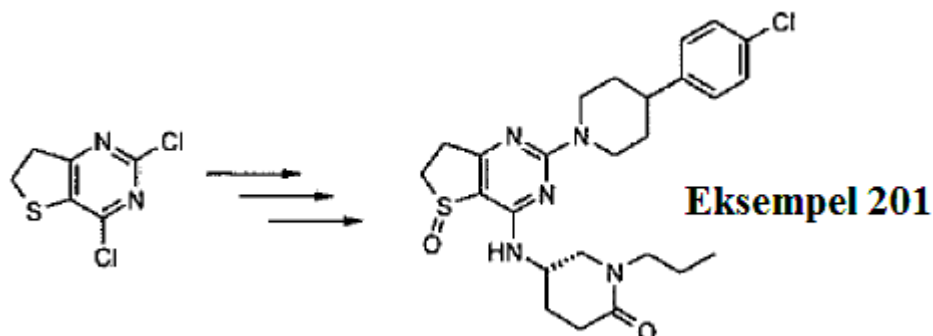
10 **[0270]** Man tar utgangspunkt i 0,51 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on (se 5.1) i 5 ml dimetylformamid. Under isbadkjøling tilsettes 120 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje). Reaksjonsblandingen omrøres deretter ved romtemperatur i 30 minutter. Under isbadavkjøling tilsettes 0,289 ml 1-jodpropan. Reaksjonsblandingen omrøres deretter over natten ved romtemperatur, deretter
15 tilsettes en mettet NaCl-oppløsning. Produktet ekstraheres med eddikester. 0,569 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,13 min.

49.2 (S)-5-amino-1-propylpiperidin-2-on:
[0271]



20 **[0272]** Man tar utgangspunkt i 0,569 g (S)-5-dibenzylamino-1-propylpiperidin-2-on i 25 ml metanol og det hele hydreres med 0,150 g Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar og
25 en temperatur på 60 °C. Etter 19 timer suges katalysatoren av, og filtratet fordampes til tørrhet. 0,217 g av det ønskede produktet oppnås som en olje.

49.3 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-propylpiperidin-2-on (eksempel 201) [0273]



5

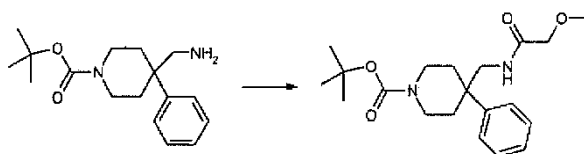
[0274] Med utgangspunkt i **(II)**, (S)-5-amino-1-propylpiperidin-2-on (se 49.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 201** fremstilles analogt eksempel 5 (se 5.4 til 5.6). Produktet kan renses ved preparativ HPLC (metode B). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,36 min.

10

50. SYNTSE AV: 2-METOKSY-N-{1-[4-(1-METYL-6-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYL PIPERIDIN-4-YLMETYL}-ACETAMID (eksempel 202)

15

50.1 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester: [0275]

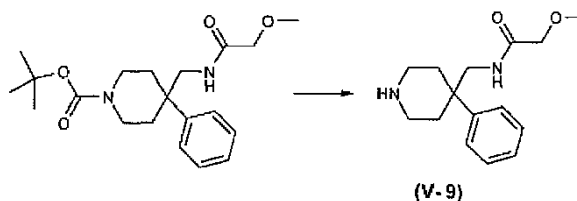


20

[0276] Man tar utgangspunkt i 3,7 g 4-aminometyl-4-fenyl-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester og 3 ml diisopropyletylamin i 30 ml diklormetan. Deretter tilsettes langsomt 2,25 ml metoksyacetylklorid. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur inntil ingen ytterligere reaksjon finner sted, og deretter tilsettes vann. Den organiske fasen fordampes til tørrhet. 4,7 g produkt oppnås som en olje.

25

50.2 2-metoksy-N-(4-fenyl-piperidin-4-ylmetyl)acetamid (V-12):
[0277]



5

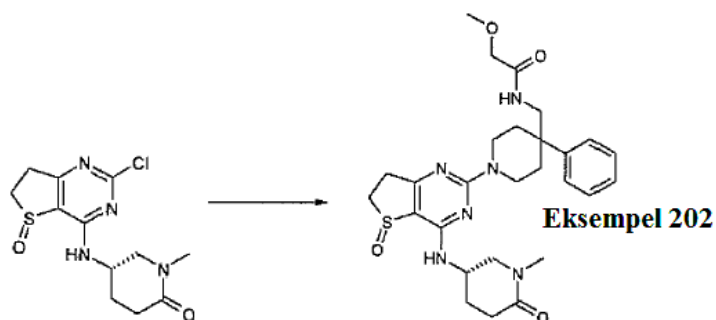
[0278] Man tar utgangspunkt i 1 g 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester i 4 ml diklormetan. Deretter tilsettes 1,7 ml trifluoreddiksyre og det hele omrøres over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen gjøres basisk med kaliumkarbonat og den organiske fasen fordampes til tørrhet. 610 mg **(V-12)** oppnås som en olje.

10

50. 3 SYNTESE AV: 2-metoksy-N-{1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (eksempel 202)

15

[0279]



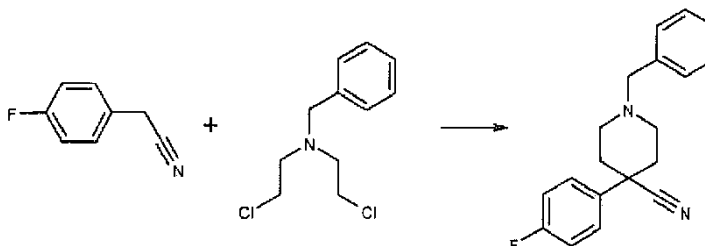
[0280] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-12)**, kan **eksempel 202**

20

fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
 Rt = 1,16 min.

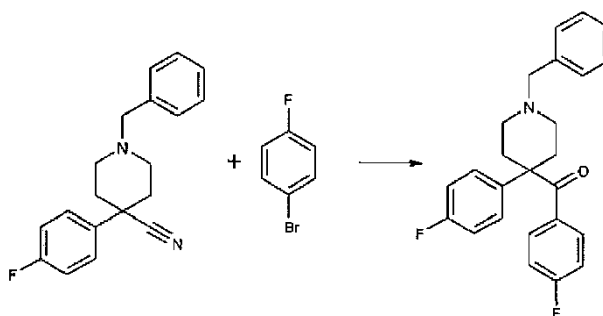
51. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(4-FLUORBENZOYL)-4-(4-FLUORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYL PIPERIDIN-2-ON (eksempel 203)

51.1 1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-karbonitril: [0281]



[0282] Under argon går man ut fra 16 ml 4-fluorbenzylcyanid og 35,1 g N-benzyl-N,N-di-(2-kloretyl)aminhydroklorid i 500 ml NMP og det hele avkjøles til 5 °C. Deretter tilsettes 18,9 g natriumhydrid porsjonsvis (55 % i mineralolje) i løpet av 30 min. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved 5-10 °C og i 6 timer ved romtemperatur og det hele helles deretter på isvann. Produktet ekstraheres med eddikester og renses kromatografisk (silikagel, diklormetan:etanol 100:1 til 50:1). 33 g produkt oppnås som en olje.

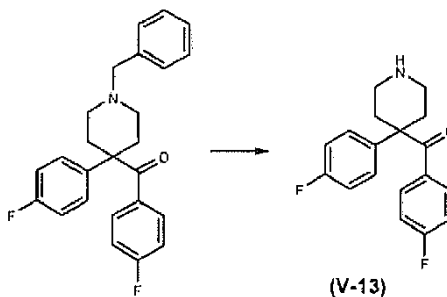
51.2 [1-benzyl-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-yl]-(4-fluorfenyl)-metanon: [0283]



[0284] Man tar utgangspunkt i 11,86 g magnesiumspon i 50 ml vannfri dietyleter under argon, deretter dryppes det langsomt til en oppløsning av 85,4 g 4-bromfluorbenzen i 200 ml vannfri dietyleter. Reaksjonsblandingen omrøres i 2 timer under tilbakeløp og avkjøles deretter til romtemperatur. Det dryppes så til en oppløsning av 45,4 g 1-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-piperidin-4-karbonitril i 100 ml vannfri

toluen. Dietyleteren avdestilleres og den gjenværende reaksjonsblandingen omrøres over natten ved 80 °C. Etter avkjøling tilsettes det 500 ml isvann og 100 g NH₄Cl og produktet ekstraheres med eddikester. Den organiske fasen vaskes med vann og met. NaCl-oppløsning, tørkes og fordampes til tørrhet. Til resten tilsettes 70 ml iseddik og 20 ml 33 % svovelsyre. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 100 °C, avkjøles deretter, det tilsettes isvann og det hele innstilles til pH ~ 9 rundt med 4N NaOH. Deretter tilsettes 250 ml diisopropyleter. Reaksjonsblandingen omrøres deretter over natten ved romtemperatur. Bunnfallet suges av, vaskes med diisopropyleter og vann og tørkes. 42,7 g produkt oppnås som et faststoff. Smp.: 136 til 138,5 °C.

51.3 (4-fluorfenyl)-[4-(4-fluorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanon (**V-13**): [0285]

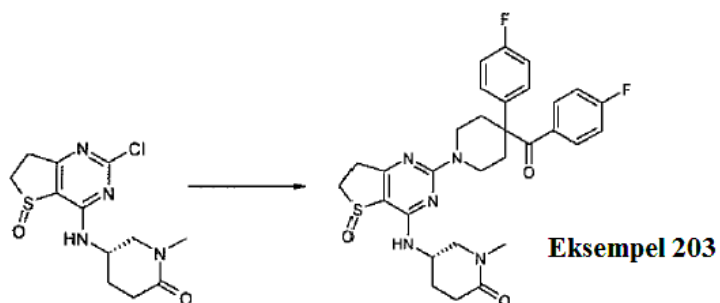


[0286] Man tar utgangspunkt i 42,6 g [1-benzyl-4-(4-fluor-fenyl)-piperidin-4-yl]-(4-fluor-fenyl)-metanon i 400 ml metanol og 15 ml eterisk saltsyre 10 mol/l og deretter hydreres det med 8 g Pd/C 5% ved 30 °C og 50 psi hydrogentrykk over natten. Katalysatoren avfiltreres og filtratet fordampes til tørrhet. Resten omrøres med tert-butylmetyleter, faststoffet suges av og vaskes og tørkes med tert-butylmetyleter. Det oppnås 35,08 g (**V-13**) som hydroklorid. Smp.: 149-151 °C.

51.4 5-{2-[4-(4-fluorbenzoyl)-4-(4-fluorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 203)

[0287]

5



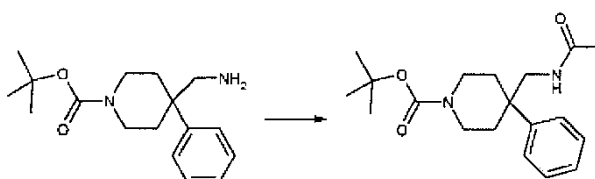
[0288] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-13)** kan **eksempel 203** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
Rt = 1,38 min.

10

52. SYNTESE AV: N-{1-[4-(1-METYL-8-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPIPERIDIN-4-YLMETYL}-ACETAMID (eksempel 204)

15

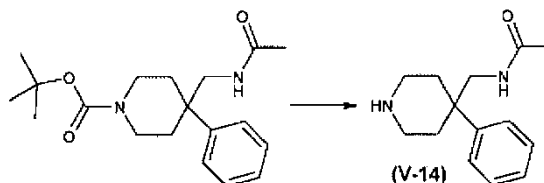
52.1 4-(acetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester: [0289]



20

[0290] 8 g 4-aminometyl-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester og 2,9 ml eddiksyreanhydrid omrøres i 80 ml etanol over natten ved romtemperatur og fordampes deretter til tørrhet. 10,4 g produkt oppnås.

52.2 N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (V-14):
[0291]



5

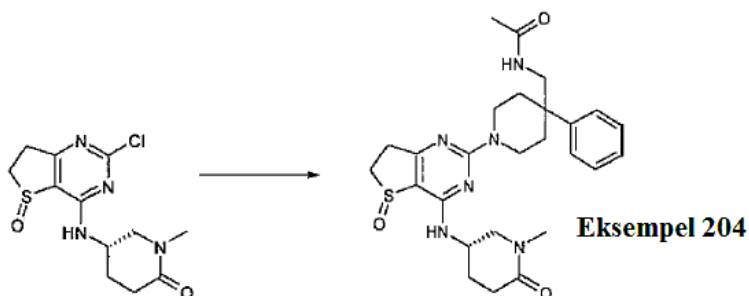
[0292] 11,5 g 4-(acetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester og 25 ml trifluoroeddiksyre omrøres i 200 ml diklormetan over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fordampes til tørrhet og resten gnis med dietyleter:diisopropyleter. Det utfelte faststoffet suges av og vaskes med dietyleter. 10 g **(V-14)** oppnås som trifluoracetat.

10

52.3 N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl)]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid
(eksempel 204)

15

[0293]

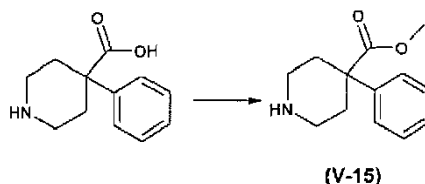


[0294] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-14)**, kan **eksempel 204** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,11 min.

20

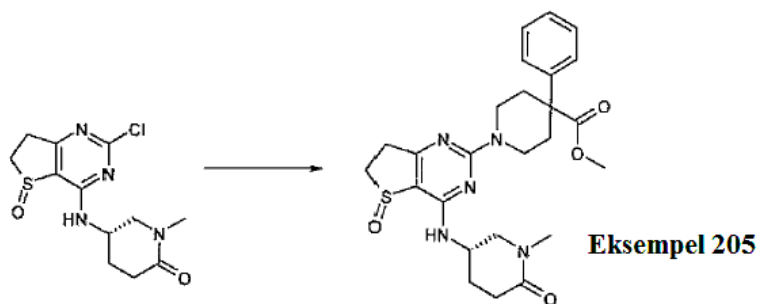
53. SYNTESE AV: 1-[4-(1-METYL-6-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPIPERIDIN-4-KARBOKSYLSYREMETYLESTER (eksempel 205)

53.1 4-fenylpiperidin-4-karboksytsyremetylester (V-15):
[0295]



[0296] Man tar utgangspunkt i 270 ml metanol. Under omrøring tilsettes 10,6 ml svovelsyre og 25 g 4-fenyl-4-piperidin-karboksytsyre-*p*-toluensulfonsyre. Reaksjonsblandingen kokes under tilbakeløpskjøling i 9 timer, avkjøles og settes forsiktig til en blanding av isvann og 10 M NaOH. Det utfelte faststoffet suges av, vaskes med vann og tørkes. 11,2 g **(V-15)** oppnås som et faststoff.

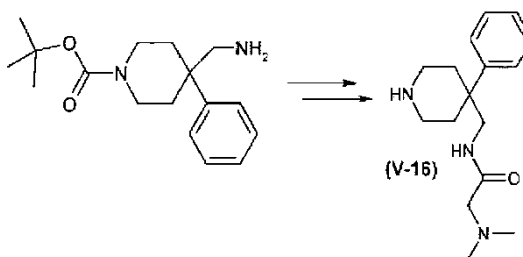
53. 2 1-[4-(1-metyl-6-oksopiperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-karboksytsyremetylester (eksempel 205)
[0297]



[0298] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-15)**, kan **eksempel 205** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,23$ min.

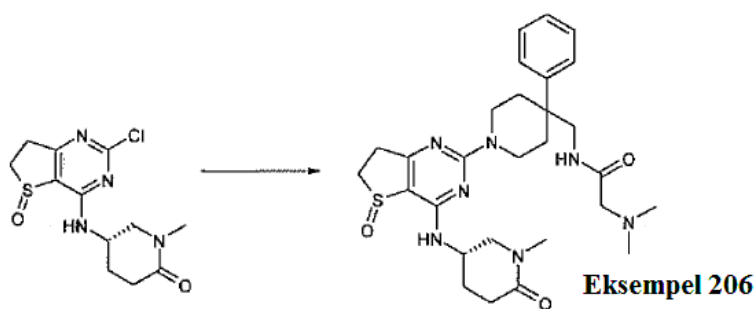
54. SYNTESE AV: 2-DIMETYLAMINO-N-{1-[4-(1-METYL-6-OKSOPIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYL PIPERIDIN-4-YLMETYL}-ACETAMID (eksempel 206)

54.1 2-dimetylamino-N-[4-(1-propenylbutan-1,3-dienyl)-piperidin-4-ylmetyl]-acetamid (V-16):
[0299]



[0300] Ved å ta utgangspunkt i den kommersielt tilgjengelige 4-aminometyl-4-fenyl-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylesteren og dimetylaminoacetylkloridhydrokloridet kan det fremstilles **(V-16)** analogt **(V-12)** (se 50.1 og 50.2).

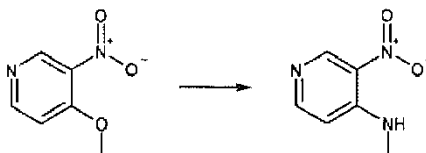
48.2 2-dimetylamino-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (eksempel 206)
[0301]



[0302] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-16)**, kan man fremstille og rense **eksempel 206** analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B):
 Rt = 1,08 min.

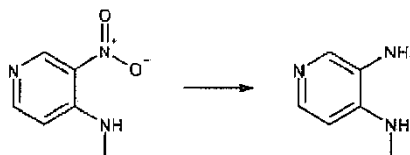
55. SYNTESE AV: {2-[4-(1-METYL-1H-IMIDAZO[4,5-c]PYRIDIN-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 210)

55.1 Metyl-(3-nitropyridin-4-yl)-amin:
[0303]



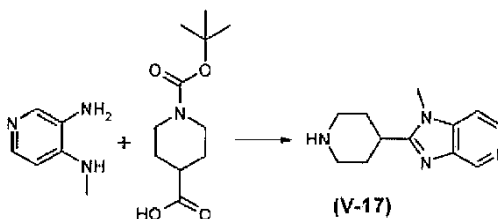
[0304] 2,36 g 4-metoksy-3-nitro-pyridin og 2,33 ml metylamin (40 % i vann) kokes i 25 ml etanol i 3 timer og under tilbakeløp. Deretter fordampes reaksjonsblandingen til tørrhet. 2,3 g av produktet oppnås som et faststoff.

55.2 N⁴-metylpyridin-3,4-diamin:
[0305]



[0306] 2,3 g metyl-(3-nitropyridin-4-yl)-amin hydreres i 50 ml metanol og med 0,8 g Raney-nikkel i 2,5 timer ved 50 °C og 50 psi hydrogentrykk. Katalysatoren avfiltreres og filtratet fordampes til tørrhet. Produktet renses kromatografisk (Alox, diklormetan:metanol fra 99:1 til 19:1). 1,55 g av produktet oppnås som et faststoff. Smp.: 163-165 °C.

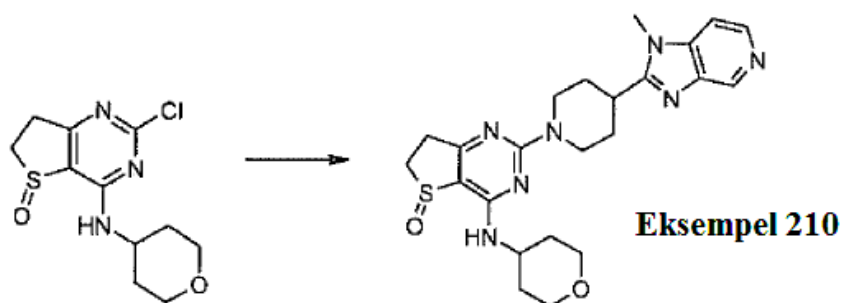
55.3 1-metyl-2-piperidin-4-yl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin (V-17):
[0307]



[0308] 450 mg *N*⁴-metylpyridin-3,4-diamin og 838 mg av piperidin-1,4-dikarboksylysyre-mono-*tert*-butylester oppvarmes i 8,6 g polyfosforsyre i 4 timer til 200 °C. Etter avkjøling gjøres det hele basisk med 4 N NaOH og surgjøres med trifluoreddiksyre. Blandingen renses ved preparativ HPLC (metode C). 3,37 g (50 %-ig) (**V-17**) oppnås som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 0,30 min.

55.4 {2-[4-(1-metyl-1H-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 210)

[0309]



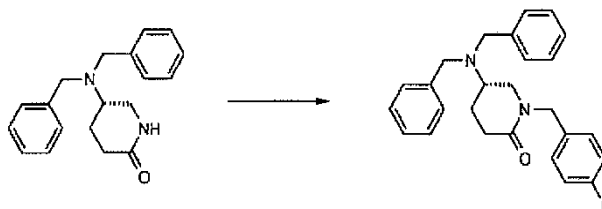
[0310] Med utgangspunkt i (**IV-6**) (se 6.2) og (**V-17**) kan **eksempel 210** fremstilles og rengjøres analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 0,86 min.

56. SYNTESE AV 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-(4-FLUORBENZYL)-PIPERIDIN-2-ON(eksempel 211)

[0311]

56.1 (S)-5-dibenzylamino-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on:

[0311]



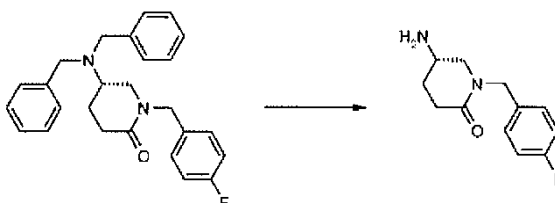
[0312]

Med utgangspunkt i 0,8 g (S)-5-dibenzylaminopiperidin-2-on (se 5.1) i 8 ml dimetylformamid, ble det tilsatt 200 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje) og 0,4 ml

4-fluorbenzylbromid. Reaksjonsblandingen omrøres over natten ved 70 °C og blandes deretter med isvann. Bunnfallet ble filtrert av og vasket med vann. Produktet renses kromatografisk (silikagel, petroleter:eddikester og eddikester:metanol). 0,5 g produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,21 min.

5

56.2 (S)-5-amino-1-(4-fluor-benzyl)-piperidin-2-on:
[0313]

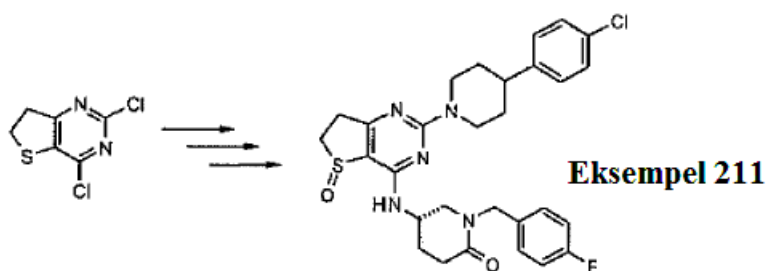


[0314] 0,5 g (S)-5-dibenzylamino-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on anbringes i 20 ml metanol og dette ble hydrert med 0,150 g Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar og en temperatur på 60 °C. Etter 5 timer ble katalysatoren sugd av, og filtratet fordampet til tørrhet. 0,21 g av produktet oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 0,68 min.

15

56.3 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H- λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on
(eksempel 211)

[0315]



20

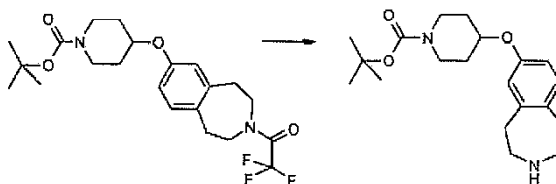
[0316] Med utgangspunkt i **(II)**, (S)-5-amino-1-(4-fluorbenzyl)-piperidin-2-on (se 56.2) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kunne **eksempel 211** fremstilles analogt eksempel 5 (se 4.5 til 6.5). Produktet kan renses ved preparativ HPLC (metode A). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,45 min.

25

57. SYNTESE AV: SYKLOPROPYL-(7-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDROPYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN -2-YL]-PIPERIDIN-4-YLOKSY}-1,2,4,5-TETRAHYDROBENZO[d]AZEPIN-3-YL)-METANON (eksempel 214)

5

57.1 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester: [0317]

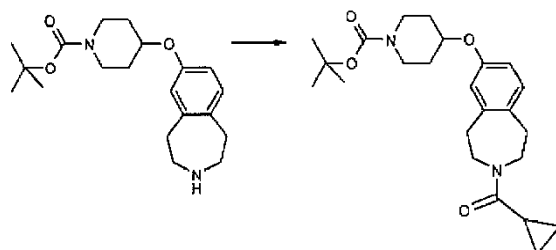


10

[0318] Man tok utgangspunkt i 400 mg 4-[3-(2,2,2-trifluoracetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (se 38.2) i 17 ml metanol, deretter ble det tilsatt en blanding av 151,2 mg kaliumkarbonat i 3,3 ml vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur inntil det ikke kunne observeres noen ytterligere reaksjon. Metanolen ble så abrotet. Resten ble tilsatt diklormetan og vann. Den organiske fasen ble tørket og fordampet til tørrhet. 310 mg oppnås som olje. Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,25 min.

15

57.2 4-(3-syklopropankarboksyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester: [0319]



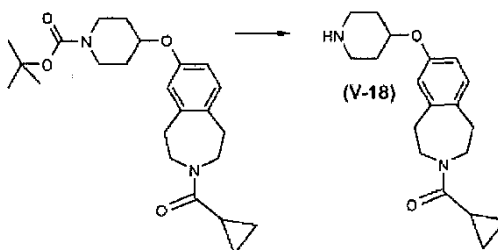
25

[0320] Man tok utgangspunkt i 16 μ l syklopropylkarboksylsyre i 3 ml dimetylformamid, og dertil ble det satt 174 μ l diisopropyletylamin og 93,1 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU). Etter 15 minutter ble det tilsatt 77,5 mg 4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester. Reaksjonsblandingen omrøres ved

30

romtemperatur inntil det ikke lenger observeres noen ytterligere reaksjon og produktet renses direkte ved preparativ HPLC (metode B). 70 mg av produktet ble oppnådd som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,37 min.

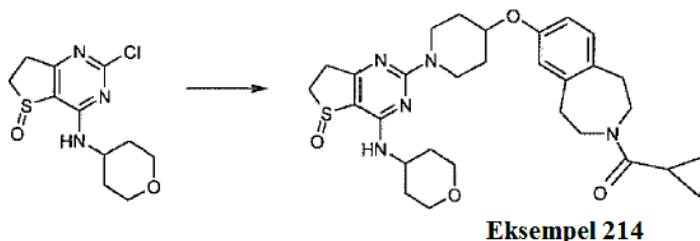
5 **57.3 Syklopropyl-[7-(piperidin-4-yloksy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl]-metanon (V-18):**
[0321]



10

[0322] Med utgangspunkt i 70 mg 4-(3-syklopropankarboksylyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloksy)-piperidin-1-karboksylyl-*tert*-butylester i 1,4 ml diklormetan ble det tilsatt 224 µl trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer ved romtemperatur, og deretter fordampet til tørrhet. Resten ble tilsatt toluen og fordampet til tørrhet. Det ble oppnådd 77 mg **(V-18)** som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,18 min.

15 **57.4 Syklopropyl-(7-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d']pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yloksy}-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-metanon (eksempel 214)**
[0323]



25 **[0324]** Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-18)**, kan **eksempel 214** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,10 min.

58. SYNTESE AV (2-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-KARBAMIDSYRE-*tert*-BUTYLESTER (eksempel 222)

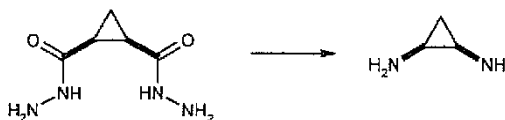
5 **58.1 Dihydrazid-*cis*-1,2-syklopropandikarboksytsyre:**
[0325]



10 **[0326]** Man gikk ut fra 10 g dimetyl-*cis*-1,2-syklopropandikarboksylyat i 100 ml etanol og det ble tilsatt 12,7 ml hydrazinmonohydrat. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling ble det utfelte faststoffet filtrert, vasket med petroleter og dietyleter og tørket. Det ble oppnådd 8 g (80 %) produkt som et faststoff.

15

58,2 *cis*-1,2-syklopropandiamin:
[0327]



20

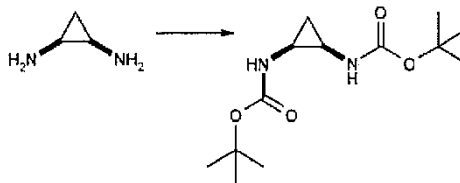
[0328] Man tok utgangspunkt i 2 g dihydrazid-*cis*-1,2-syklopropandikarboksytsyre i 35 ml dietyleter, deretter ble det tilsatt 14,2 ml kons. saltsyre i 28 g is. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0-5 °C og deretter ble det langsomt dryppet til en løsning av 5,45 g natriumnitritt i vann. Etter 20 minutter ble den organiske fasen skilt fra og tørket. 50 ml toluen ble tilsatt og eteren avdestillert. Den gjenværende toluenløsningen ble oppvarmet til 80-90 °C inntil nitrogenutviklingen opphørte. Den varme toluenoppløsningen ble forsiktig helt på varm (60 °C) kons. saltsyre og toluenet avdestillert. Vannfritt etanol ble tilsatt og nok en gang avdestillert inntil det ble oppnådd et faststoff. Faststoffet ble tilsatt kald etanol og filtrert fra. Det ble oppnådd 1,25 g produkt som dihydrokloridet. Smp.: 225 °C (spaltning).

25

30

58.3 *cis*-(2-*tert*-butoksykarboksylaminosyklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester:

[0329]



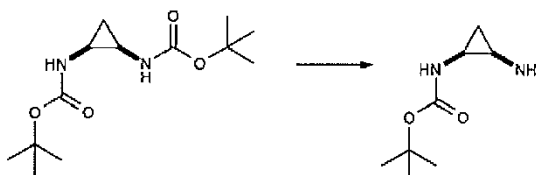
5

[0330] Man tok utgangspunkt i 5 g *cis*-1,2-syklopropandiamindihydroklorid i 50 ml dioksan, dette ble avkjølt til 0 °C og deretter ble det tilsatt 13,8 g 5 N natronlut og 22,55 g di-*tert*-butyldikarbonat. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer, og produktet ekstraheres med diklormetan. Det ble oppnådd 6,3 g av produktet som et faststoff. Smp.: 131-132 °C.

10

58,4 *cis*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiamin:

[0331]



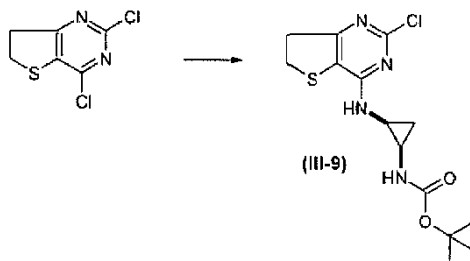
15

[0332] 5 g *cis*-(2-*tert*-butoksykarboksylaminosyklopropyl)-karbamidsyre-*tert*-butylester innføres i 50 ml etylacetat og avkjøles til 0 °C. En oppløsning av 0,87 g saltsyre i 9,5 ml etylacetat tilsettes dråpevis. Deretter omrøres reaksjonsblandingen over natten ved romtemperatur. Det utfelte faststoffet frafiltreres og vaskes med etylacetat. 0,76 g produkt oppnås som hydrokloridet. Smp.: 208-209 °C.

20

58.5 [2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (III-9):

[0333]



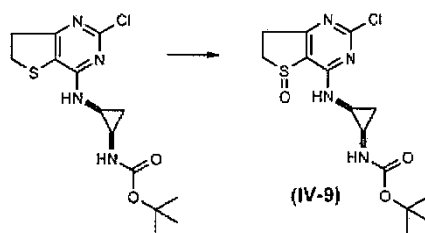
5

[0334] 0,55 g (**II**) plasseres i 9 ml dioksan, og 1,4 ml diisopropyletylamin og 0,6 g *cis*-*N*-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid (se 58.4) tilsettes. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 110 °C med mikrobølger inntil det ikke
10 skjedde noen ytterligere omsetning, og etter avkjøling, fordampet til tørrhet. Resten behandles med vann i et ultralydbad, og bunnfallet ble sugd av og vasket med vann. Faststoffet behandles med 10 ml petroleter:eddikester = 7:3 og suges av. 520 mg (**III-9**) oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode B):
Rt = 1,42 min.

15

58.6 [2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (IV-9):

[0335]



20

[0336] 73 mg *S*-(-)-1,1'-bi-2-naftol plasseres i 2 ml kloroform under argon, og deretter tilsettes 38 µl titan-(IV)-isopropylat og 47 µl vann. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble det tilsatt en blanding av
25 480 mg (**III-9**) i 6 ml kloroform. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5 °C og etter 60 minutter ble det dryppet til 232 µl *tert*-butylhydroperoksid 5-6 M i dekan. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer ved -5 °C og deretter tilsatt vann og gjort basisk med NH₄OH. Den organiske fasen ble fordampet til tørrhet og produktet renses kromatografisk (silikagel, eddikester:metanol + 1 % NH₄OH). De ble oppnådd

58.7 SYNTESE AV (2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-karbamidsyre-tert-butylester (eksempel 222)

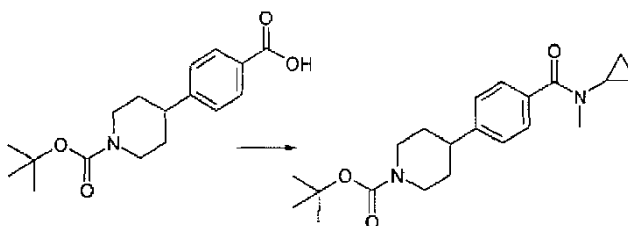
[0337]



20

59. SYNTESE AV: N-SYKLOPROPYL-N-METYL-4-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]- PIPERIDIN-4-YL)-BENZAMID (eksempel 229)

5 **59.1 4-[4-(syklopropylmetylkarbamoyl)-fenyl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:**
[0339]

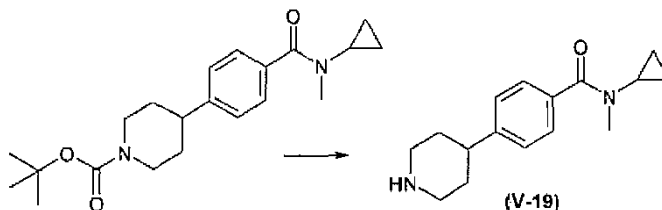


10

[0340] 500 mg 4-(4-karboksyfenyl)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester plasseres i 28 ml dimetylformamid, deretter tilsettes 1,14 ml diisopropyletylamin og 747 mg HATU. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 minutter ved romtemperatur, og deretter tilsettes 194 mg syklopropylmetylamminhydroklorid. Reaksjonsblandingen omrøres over natten ved romtemperatur. Deretter renses produktet ved preparativ HPLC (metode A). 480 mg produkt oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,64 min.

20

59.2 N-syklopropyl-N-metyl-4-piperidin-4-yl-benzamid (V-19):
[0341]



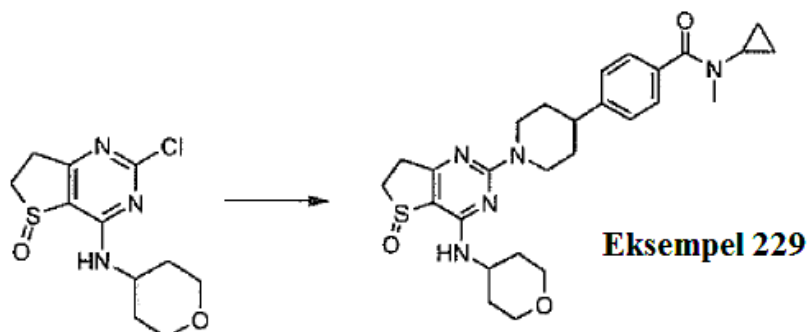
25

[0342] 480 mg 4-[4-(syklopropylmetylkarbamoyl)-fenyl]-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester plasseres i 7,8 ml diklormetan og dertil settes 1,09 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1,5 time og fordampes deretter til tørrhet. Til resten settes toluen og det hele fordampes inn igjen til tørrhet. 444 mg (**V-19**) oppnås som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1, 11 min.

59.3 N-syklopropyl-N-metyl-4-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzamid (eksempel 229)

[0343]

5



[0344] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-19)** kan **eksempel 229**

fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D):

10

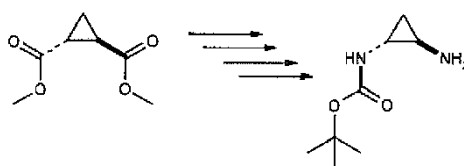
Rt = 1,05 min.

60. SYNTESE AV (2-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-KARBAMIDSYRE-*tert*-BUTYLESTER (eksempel 231)

15

60.1 *trans*-N-*tert*-butyloksykarboksylyl-1,2-syklopropandiamin:

[0345]

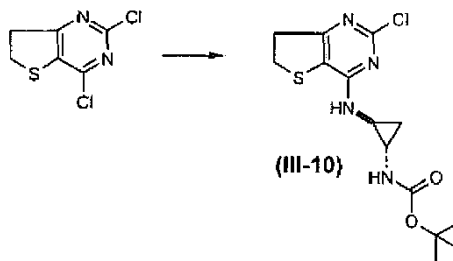


20

[0346] Ved å ta utgangspunkt fra dimetyl-*trans*-1,2-syklopropandikarboksylat kunne *trans*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid analogt *cis*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid (se 58.4) fremstilles og renses. Smp.: 200-202 °C.

60.2 [2-(2-klor-6,7-dihydrotieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (III-10):

[0347]



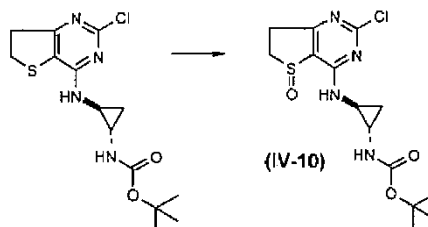
5

[0348] Ved å ta utgangspunkt i **(II)** og *trans*-N-*tert*-butyloksykarbonyl-1,2-syklopropandiaminhydroklorid kunne **(III-10)** fremstilles analogt **(III-9)** (se 58.5). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,46 min.

10

60.3 2-(2-klor-5-okso-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-karbamidsyre-*tert*-butylester (IV-10):

[0349]



15

[0350] Med utgangspunkt i **(III-10)** fremstilles og renses **(IV-10)** som en blanding av diastereomerer analogt eksempel **(IV-9)**. Analytisk HPLC-MS (metode B):

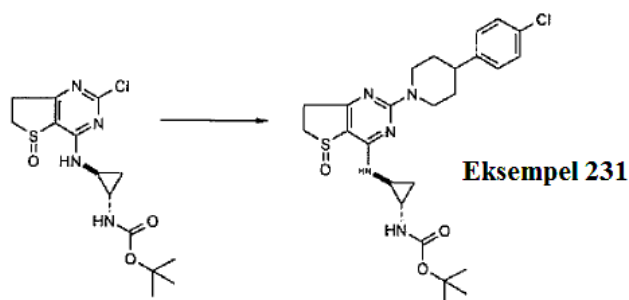
Rt = 1,27 min. Kiral HPLC (kolonne: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm,

20 elueringsmiddel: ((9:1) heksan + dietylamin (0,2 %):metanol:etanol (1:1), 10 °C, strømningshastighet: 1 ml/min): RT = 6,7 min og RT = 8,3 min.

60.4 (2-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-karbamidsyre-tert-butylester (eksempel 231)

[0351]

5



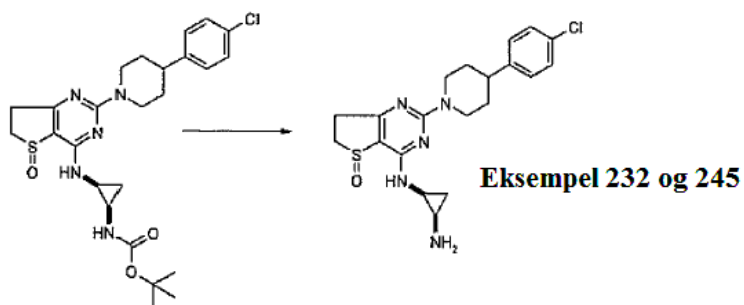
[0352] Med utgangspunkt i **(IV-10)** fremstilles og renses **eksempel 231** som en blanding av diastereoisomerer analogt **eksempel 222** (se 58.7). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,48 min. Kiral HPLC (kolonne: Diacel ADS-H, 250 x 4,6 mm, 5 µm, elueringsmiddel: (heksan + dietylamin (0,2 %): isopropanol (8:2), 10 °C, strømningshastighet: 1 ml/min): RT = 15,17 min og RT = 18,1 min.

10

61. SYNTSE AV: N-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-SYKLOPROPAN-1,2-DIAMIN (eksempel 232 og 245)

15

[0353]



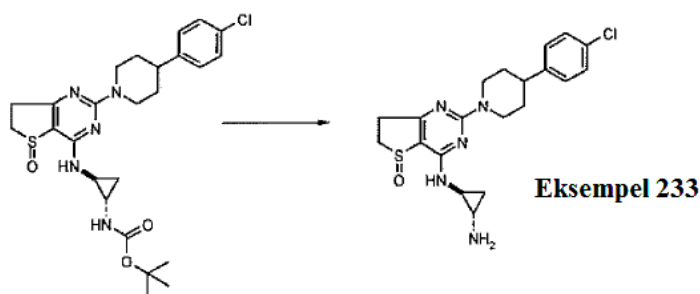
20

[0354] 150 mg fra **eksempel 222** (se 58.7) plasseres i 0,5 ml diklormetan og det tilsettes 0,25 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time i et isbad og 2 timer ved romtemperatur, avkjøles så og det tilsettes vann og gjøres basisk med konsentrert ammoniakk. Produktet ekstraheres med diklormetan og renses kromatografisk (preparativ HPLC, metode B). 57 mg **eksempel 232** og 27 mg

25

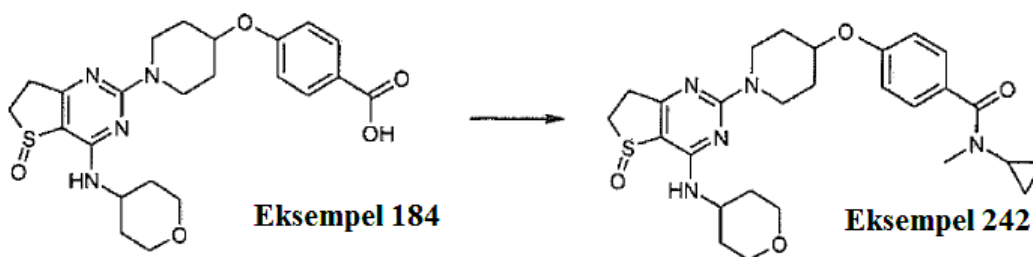
eksempel 245 oppnås. Analytisk HPLC-MS (metode E): $R_t = 2,73$ min
(**eksempel 232**); $R_t = 2,85$ min (**eksempel 245**).

62. SYNTSE AV: N-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-SYKLOPROPAN-1,2-DIAMIN (eksempel 233)
[0355]



[0356] Ved å ta utgangspunkt i **eksempel 231** (se 60.4) fremstilles og renses **eksempel 233** som en blanding av diastereomerer analogt **eksempelene 232/245** (se 61). Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,24$ min.

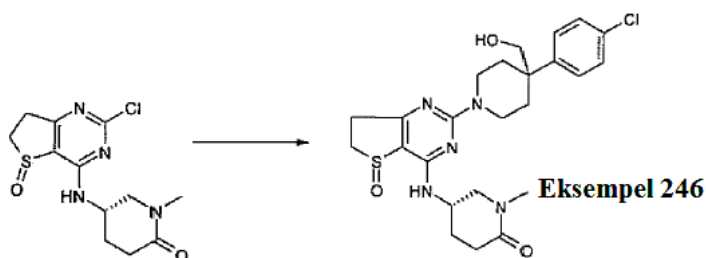
62. SYNTSE AV: N-SYKLOPROPYL-N-METYL-4-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDROPYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-PIPERIDIN-4-YLOKSY}-BENZAMID (eksempel 242)
[0357]



[0358] 55 mg **eksempel 184** (se 40) plasseres i 2 ml dimetylformamid, og deretter tilsettes 81 μ l diisopropyletylamin og 53,1 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylluroniumheksafluorofosfat (HATU). Etter 15 minutter tilsettes 13,8 mg syklopropylmetylaminhydroklorid. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur inntil det ikke lenger skjer noen reaksjon og produktet renses direkte ved preparativ

HPLC (metode B). 30 mg **eksempel 242** oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,03 min.

5 **63. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-4-HYDROKSYMETYLPYPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPYPERIDIN-2-ON (eksempel 246)**
[0359]

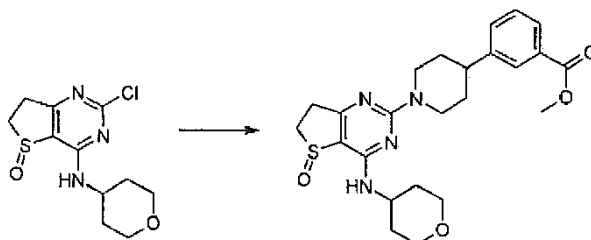


10

[0360] Med utgangspunkt i (**IV-5**) (se 5.5) og [4-4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) kan **eksempel 246** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,21 min.

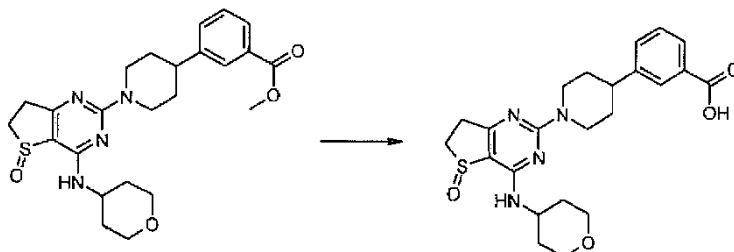
15 **64. SYNTESE AV: N-SYKLOPROPYL-N-METYL-3-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-PIPERIDIN-4-YL}-BENZAMID (eksempel 249)**

20 **64.1 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzoesyremetylester:**
[0361]



25 **[0362]** Med utgangspunkt i (**IV-6**) (se 6.2) og 3-piperidin-4-yl-benzoesyremetylesterhydroklorid kan produktet fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,15 min.

64.2 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzoesyre:
[0363]



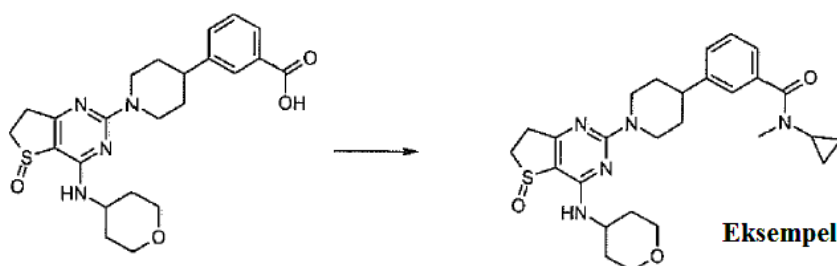
5

[0364] 1,3 g 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzoesyremetylester plasseres i 24,6 ml metanol, deretter tilsettes 9,2 ml av en 1 N NaOH-løsning. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur inntil det ikke skjer noen ytterligere reaksjon og deretter tilsettes en 1 N HCl-løsning. Metanolen roteres av og det utfelte faststoffet suges av. Produktet renses ved preparativ HPLC (metode B). 760 mg av produktet oppnås som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 0,80 min.

10

64.3 N-syklopropyl-N-metyl-3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzamid (eksempel 249)
[0365]

15

**Eksempel 249**

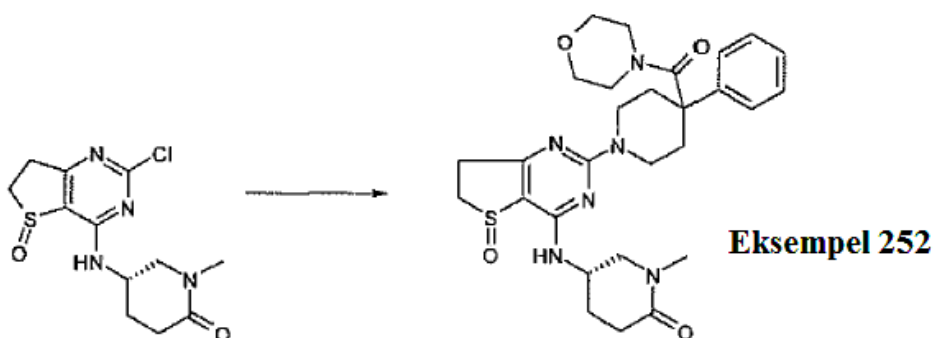
20

Man tar utgangspunkt i 59,8 mg 3-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-piperidin-4-yl}-benzoesyre i 2,3 ml dimetylformamid og deretter tilsettes 91 μ l diisopropyletylamin og 60 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat HATU). Etter 15 min tilsettes en blanding av 15,5 mg syklopropylmetylaminhydroklorid i 300 μ l dimetylformamid. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur inntil det ikke skjer noen ytterligere reaksjon og produktet renses direkte ved preparativ HPLC

25

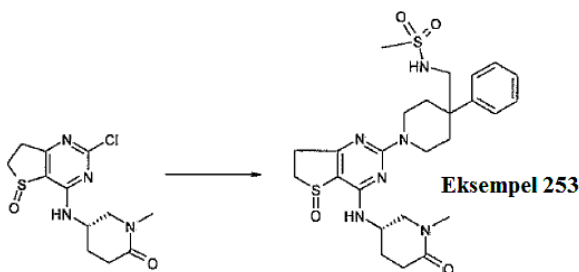
(metode B). Det oppnås 50 mg **eksempel 249** som et faststoff. Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,05 min.

65. SYNTSE AV: 1-METYL-5-{2-[4-(MORFOLIN-4-KARBOKSYLYL)-4-FENYLPIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-PIPERIDIN-2-ON (eksempel 252)
[0366]



[0367] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og morfolin-4-yl-(4-fenylpiperidin-4-yl)-metanon (se Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 2531), kan **eksempel 252** fremstilles og renses analogt med eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,18 min.

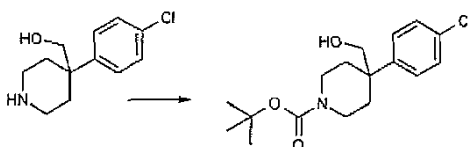
66. SYNTSE AV: N-{1-[4-(1-METYL-6-OKSO-PIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPIPERIDIN-4-YLMETYL}-METANSULFONAMID (eksempel 253)
[0368]



[0369] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (se Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 1851) kan **eksempel 253** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,15 min.

67. SYNTSE AV: 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-4-METOKSYMETYLPIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON: (eksempel 260)

67.1 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksymetylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:
[0370]



10

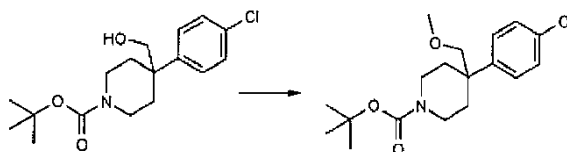
[0371] Man tar utgangspunkt i 300 mg [4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) i 3 ml dioksan, og dertil settes 0,5 ml vann og 0,224 g natriumkarbonat. Etter 5 min tilsettes 300 mg di-*tert*-butyldikarbonat.

Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer, deretter tilsettes vann og produktet ekstraheres med diklormetan. 440 mg av produktet oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,65 min.

15

67.2 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester:
[0372]

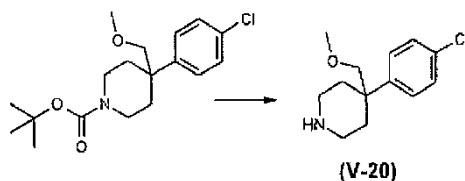
20



25

[0373] Man tar utgangspunkt i 440 mg 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksymetylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester i 2,5 ml dimetylformamid, og det tilsettes 92 mg natriumhydrid (60 % i mineralolje). Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved romtemperatur og deretter tilsettes 95 μ l metyljodid. Etter 1 time blir reaksjonsblandingen helt over på is og produktet ekstraheres med dietyler. Det oppnås 370 mg produkt som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,87 min.

67.3 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin (V-20):
[0374]



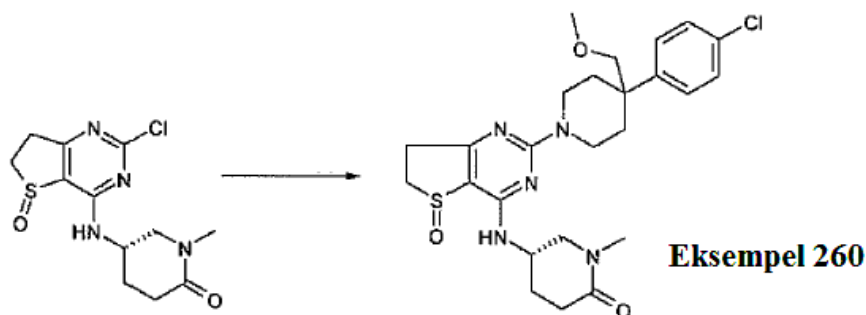
5

[0375] Man tar utgangspunkt i 370 mg 4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester i 1,5 ml diklormetan, og deretter tilsettes 0,8 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres over natten ved romtemperatur og fordampes til tørrhet. Resten blandes med toluen og det hele fordampes til tørrhet. Resten gnis ut med dietyler og faststoffet suges av. 284 mg **(V-20)** oppnås som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,23 min.

10

67.4 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksymetylpiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on
(eksempel 260)
[0376]

15

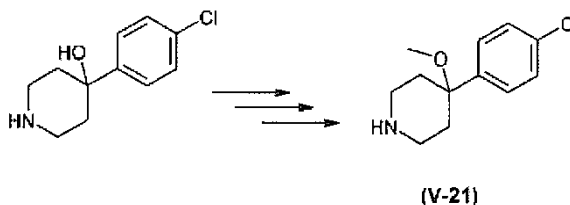


20

[0377] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-20)** kan **eksempel 260** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,30 min.

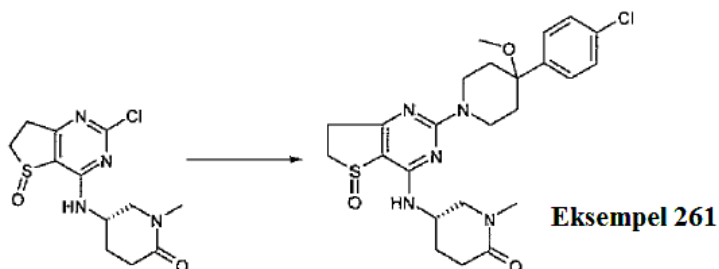
68. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-4-METOKSYPIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPPIPERIDIN-2-ON (eksempel 261)

5 **68.1 4-(4-klorfenyl)-4-metoksy piperidin (V-21):**
[0378]



10 **[0379]** Med utgangspunkt i 4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-ol kan **(V-21)** fremstilles analogt **(V-20)** (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,22 min.

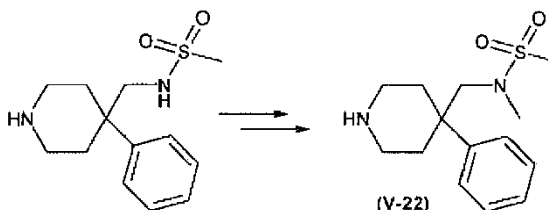
68.2 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-4-metoksy piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl piperidin-2-on (eksempel 261)
 15 **[0380]**



20 **[0381]** Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-21)** kan **eksempel 261** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,30 min.

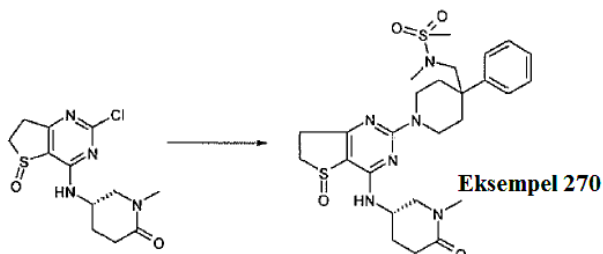
69. SYNTESE AV: N-METYL-N-{1-[4-(1-METYL-6-OKSO-PIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPYPERIDIN-4-YLMETYL}-METANSULFONAMID (eksempel 270)

5 **69.1 N-metyl-N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (V-22): [0382]**



10 **[0383]** Med utgangspunkt i N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-metansulfonamid (se Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 1851) kan **(V-22)** fremstilles analogt **(V-20)** (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,10 min.

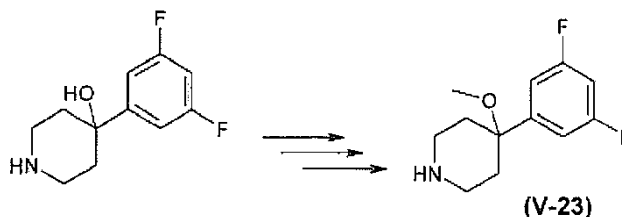
15 **69.2 N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-metansulfonamid (eksempel 270) [0384]**



20 **[0385]** Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-22)** kan **eksempel 270** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,21 min.

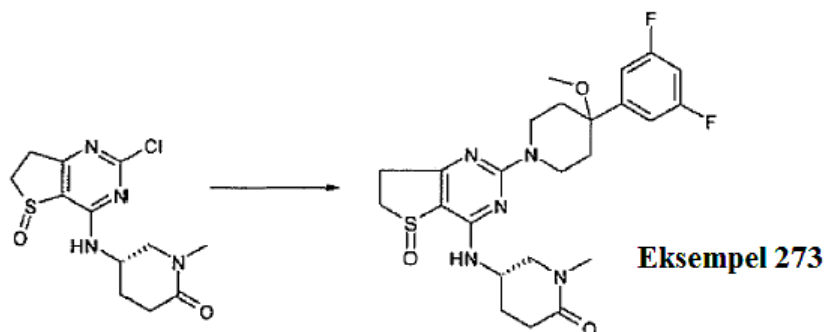
70. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(3,5-DIFLUORFENYL)-4-METOKSYPIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYL PIPERIDIN-2-ON (eksempel 273)

5 **70.1 4-(3,5-difluorfenyl)-4-metoksypiperidin (V-23):**
[0386]



10 [0387] Med utgangspunkt i 4-(3,5-difluorfenyl)-piperidin-4-ol-hydroklorid kan (V-23) fremstilles analogt (V-20) (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,10 min.

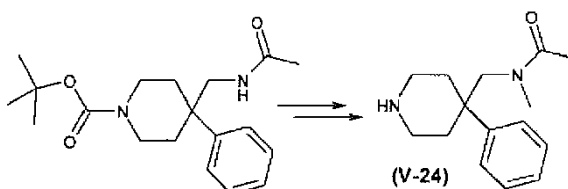
15 **70.2 5-{2-[4-(3,5-difluorfenyl)-4-metoksypiperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metyl piperidin-2-on (eksempel 273)**
[0388]



20 [0389] Med utgangspunkt i (IV-5) (se 5.5) og (V-23) kan **eksempel 273** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,23 min.

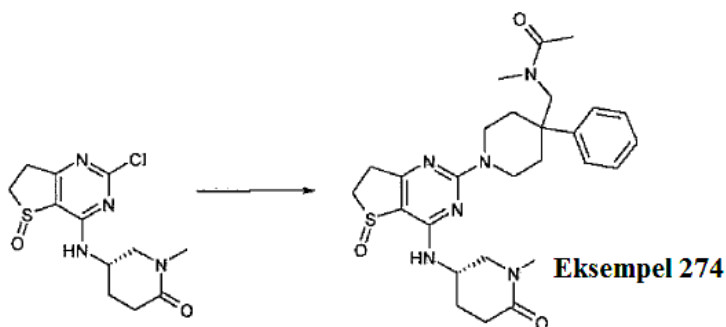
71. SYNTESE AV: N-METYL-N-{1-[4-(1-METYL-6-OKSO-PIPERIDIN-3-YLAMINO)-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPiPERIDIN-4-YLMETYL}-ACETAMID (eksempel 274)

5 **71.1 N-metyl-N-(4-fenylpiperidin-4-ylmetyl)-acetamid (V-24): [0390]**



10 **[0391]** Ved å ta utgangspunkt i 4-(acetylaminometyl)-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (se 52.1) kan **(V-24)** fremstilles analogt (V-20) (se 67.2 og 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,12 min.

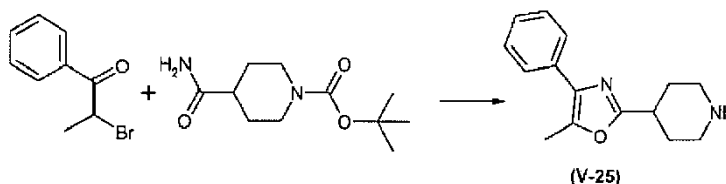
15 **71.2 N-metyl-N-{1-[4-(1-metyl-6-okso-piperidin-3-ylamino)-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (eksempel 274) [0392]**



20 **[0393]** Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-24)** kan **eksempel 274** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,19 min.

72. SYNTESE AV: 1-METYL-5-{2-[4-(5-METYL-4-FENYL-OKSAZOL-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-PIPERIDIN-2-ON (eksempel 275)

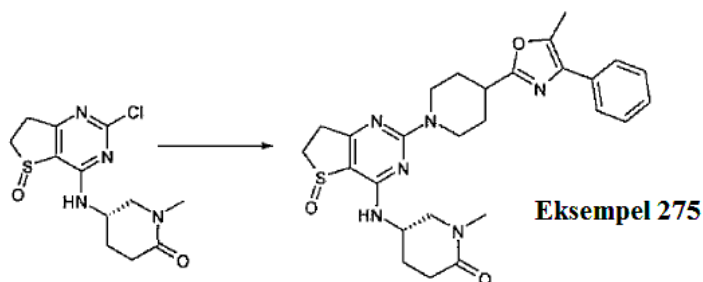
**72.1 4-(5-metyl-4-fenyloksazol-2-yl)-piperidin (V-25):
[0394]**



[0395] Man tar utgangspunkt i 1,75 g 2-brom-1-fenylpropan-1-on og 1,87 g 4-karbamoylpiperidin-1-karboksylsyre-*tert*-butylester i 0,5 ml NMP. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 160 °C i 20 minutter under mikrobølger og i 35 min i et oljebad hvorefter det hele etter avkjøling tas opp i metanol og dampes inn til tørrhet. Resten behandles med vann, ultralydbehandles og den uoppløselige oljen suges av. Moderluten renses ved preparativ HPLC (metode C). 160 mg **(V-25)** oppnås som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,24 min.

72.2 1-metyl-5-{2-[4-(5-metyl-4-fenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}piperidin-2-on (eksempel 275)

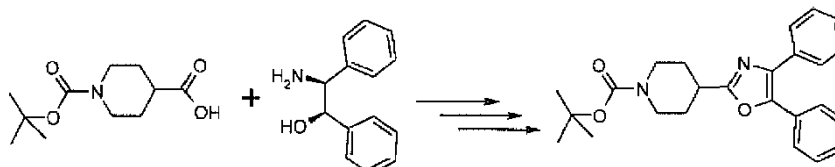
[0396]



[0397] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-21)** kan **eksempel 275** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode D): Rt = 1,08 min.

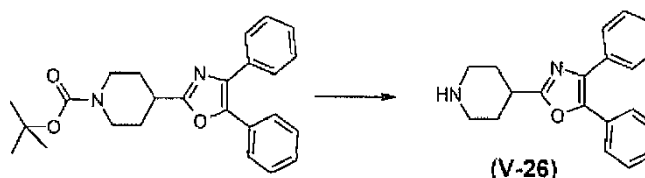
73. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(4,5-DIFENYLOKSAZOL-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 278)

73.1 4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester [0398]



[0399] Med utgangspunkt i 1,08 g piperidin-1,4-dikarboksytsyre-mono-*tert*-butylester og 1 g 2-amino-1,2-difeny-*l*-etanol kan produktet fremstilles som beskrevet i litteraturen (se Tet. 2001, 4867). Produktet renses kromatografisk (metode B). 560 mg oppnås som en olje. Analytisk HPLC-MS (metode A): RT = 1,72 min.

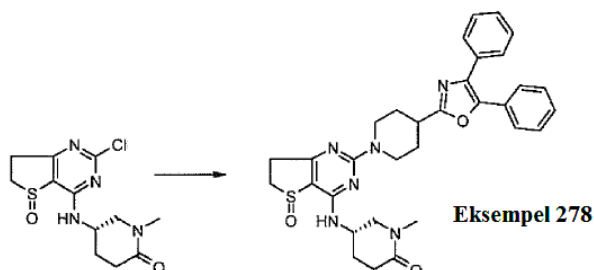
73.2 4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin (V-26) [0400]



[0401] Man tar utgangspunkt i 560 mg 4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester i 2 ml diklormetan, og dertil settes 1,1 ml trifluoreddiksyre. Reaksjonsblandingen omrøres i 15 timer ved romtemperatur og fordampes deretter til tørrhet. Resten behandles med toluen og fordampes igjen til tørrhet. Resten behandles med dietyler og det utfelte faststoffet suges av med sug og tørkes. 510 mg **(V-26)** oppnås. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,38 min.

73.3 5-{2-[4-(4,5-difenyloksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on
(eksempel 278)

[0402]



5

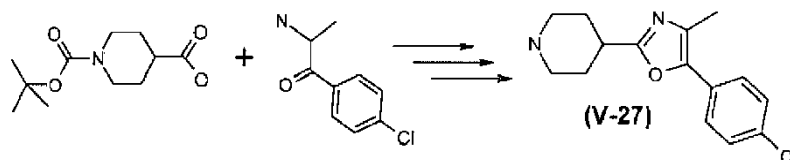
[0403] Med utgangspunkt i **(IV-5)** (se 5.5) og **(V-26)** kan **eksempel 278** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,40 min.

10

74. SYNTESE AV: [1-(2-{4-[5-(4-KLORFENYL)-4-METYLOKSAZOL-2-YL]-PIPERIDIN-1-YL}-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO)-SYKLOPROPYL]-METANOL (eksempel 283)

74.1 4-[5-(4-klorfenyl)-4-metyloksazol-2-yl]-piperidin (V-27):

[0404]

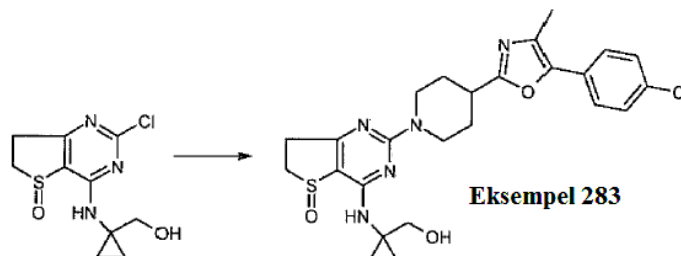


20

[0405] Med utgangspunkt i piperidin-1,4-dikarboksytsyremono-tert-butylester og 2-amino-1-(4-klorfenyl)-propan-1-on (se J. Med. Chem. 1974, 416) kan **V-27** fremstilles analogt (V-26) (se 73.1 og 73.2). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,30 min.

74.2 [1-(2-{4-[5-(4-klorfenyl)-4-metyloksazol-2-yl]-piperidin-1-yl}-5-okso-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (eksempel 283)

[0406]



5

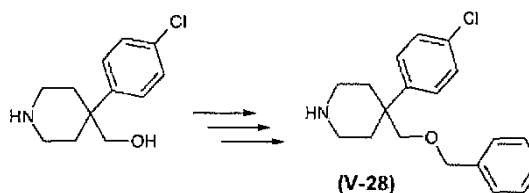
[0407] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og **(V-27)** kan **eksempel 283** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,37 min.

10

75. SYNTSE AV: {2-[4-BENZYLOKSYMETYL-4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5-OKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5λ⁴-TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YL}-(3-FLUORFENYL)-AMIN (eksempel 306)

75.1 4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin (V-28):

[0408]



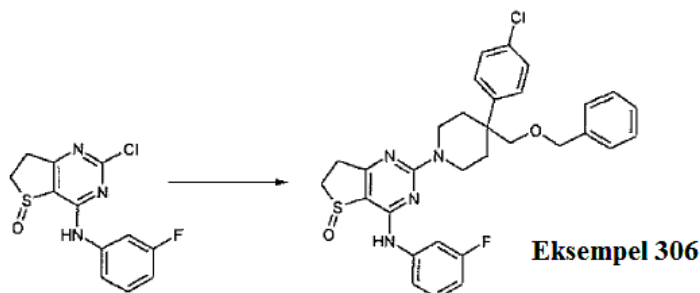
20

[0409] Ved å ta utgangspunkt i [4-(4-klorfenyl)-piperidin-4-yl]-metanol (se J. Med. Chem. 2004, 497) kan **(V-28)** fremstilles analogt (V-20) (se 67.1 til 67.3). Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,43 min

**75.2 {2-[4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5-okso-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(3-fluorfenyl)-amin
(eksempel 306)**

[0410]

5



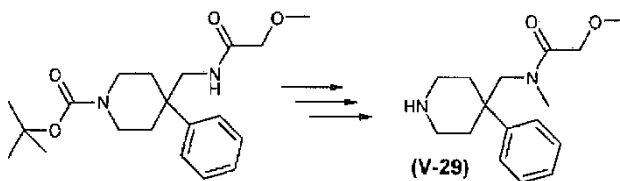
[0411] Ved å ta utgangspunkt i **(IV-7)** (se 17.2) og **(V-28)** kan **eksempel 306** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21.). Analytisk HPLC-MS (metode N):
RT = 1,75 min.

10

**76. SYNTESE AV: 2-METOKSY-N-METYL-N-{1-[5-OKSO-4-(TETRAHYDROPYRAN-4-YLAMINO)-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-2-YL]-4-FENYLPYPERIDIN-4-YLMETYL}-ACETAMID
(eksempel 323)**

15

**76.1 4-benzyloksymetyl-4-(4-klorfenyl)-piperidin (V-29):
[0412]**

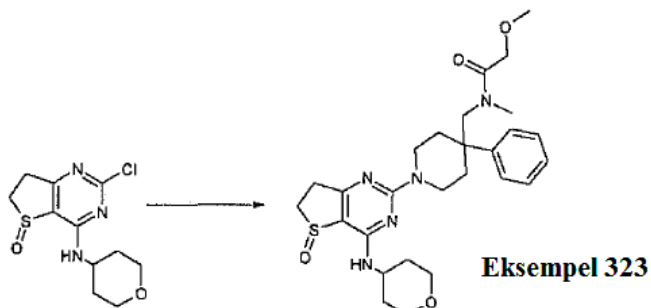


20

[0413] Med utgangspunkt i 4-[(2-metoksyacetylamino)-metyl]-4-fenylpiperidin-1-karboksytsyre-*tert*-butylester (se 50.1) kan **(V-28)** fremstilles analogt (V-20) (se 67.2 til 67.3).

76.2 2-metoksy-N-metyl-N-{1-[5-okso-4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-6,7-dihydro-5H-5 λ^4 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-2-yl]-4-fenylpiperidin-4-ylmetyl}-acetamid (eksempel 323)

[0414]



5

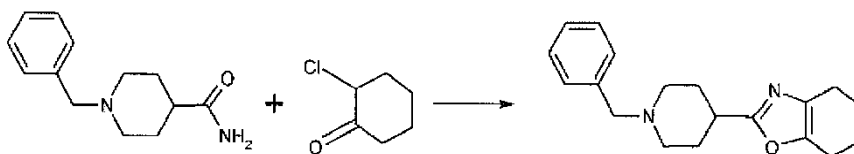
[0415] Med utgangspunkt i **(IV-6)** (se 6.2) og **(V-29)** kan **eksempel 323** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,24$ min.

10

77. SYNTESE AV: 5-OKSO-2-[4-(4,5,6,7-TETRAHYDROBENZOKSAZOL-2-YL)-PIPERIDIN-1-YL]-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^4 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDRO PYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 329)

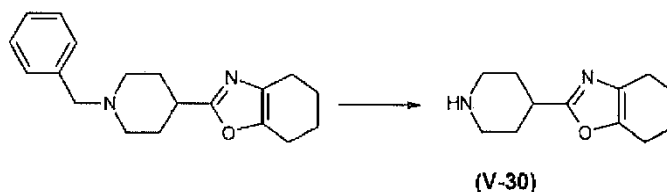
15

77.1 2-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol:
[0416]



20

[0417] En blanding av 2,43 g 2-klorcykloheksanon og 1 g 1-benzylpiperidin-4-karboksylysyreamid. (se WO2005/61483) oppvarmes til 160 °C med mikrobølger inntil det ikke skjer noen ytterligere reaksjon. Produktet renses kromatografisk. 963 mg produkt oppnås. Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,28$ min.

77.2 2-piperidin-4-yl-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol (V-30):**[0418]**

5

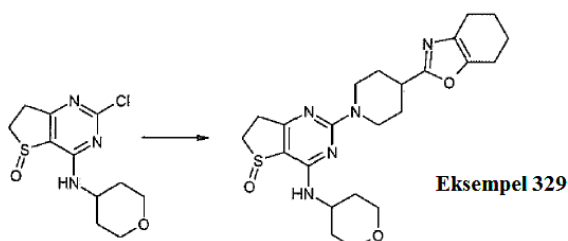
[0419] Man tar utgangspunkt i 903 mg 2-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol og dette hydreres med 450 mg Pd/C 10 % ved et trykk på 3 bar og romtemperatur. Etter 12 timer suges katalysatoren av, og filtratet fordampes til tørrhet. Produktet renses kromatografisk. 469 mg **(V-30)** oppnås som trifluoracetat. Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,09 min.

10

77.3 5-okso-2-[4-(4,5,6,7-tetrahydrobenzoksazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-6,7-dihydro-5H-5λ⁴-tieno[3,2-d']pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 329)

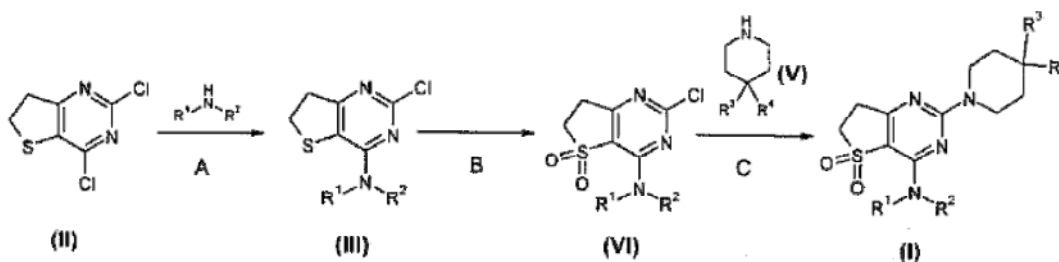
[0420]

15



[0421] Med utgangspunkt i **(IV-2)** (se 2.4) og **(V-30)** kan **eksempel 329** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,23 min.

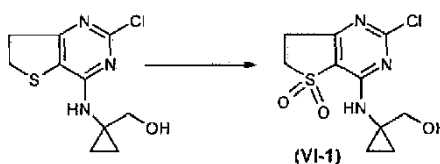
20

Synteseskjema 2

For fremstilling av (II)
se WO06111549

78. SYNTSE AV: (1-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5,5-DIOKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^6 -TIENO[3,2-d]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-SYKLOPROPYL)-METANOL (eksempel 333)

5 **78.1 [1-(2-klor-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino)-syklopropyl]-metanol (VI-1):**
[0422]



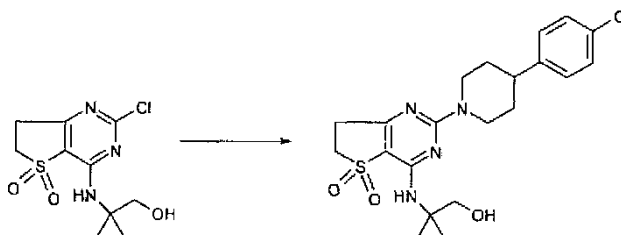
10

[0423] Man tar utgangspunkt i 200 mg **(III-2)** (se 2.2) i 3 ml trifluoreddiksyre, og deretter dryppes det langsomt til 180 μ l hydrogenperoksid (35 %). En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur, tilsettes isvann og det hele gjøres basisk med NH_4OH . Det utfelte faststoffet suges av og tørkes. Det oppnås 80 mg **(VI-1)**. Analytisk HPLC-MS (metode B): RT = 1,1 min.

15

78.2 (1-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylamino}-syklopropyl)-metanol (eksempel 333)
[0424]

20

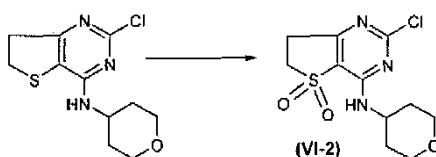


[0425] Med utgangspunkt i **(VI-1)** og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 333** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): Rt = 1,49 min.

25

79. SYNTSE AV: {2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5,5-DIOKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^8 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YL}-(TETRAHYDROPYRAN-4-YL)-AMIN (eksempel 334)

5 **79.1 (2-klor-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (VI-2):**
[0426]



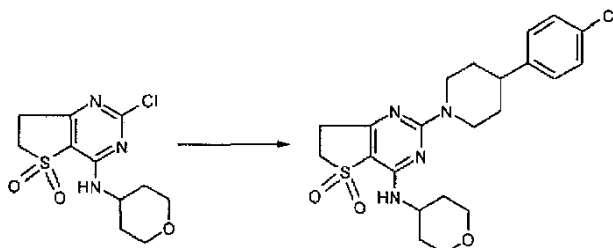
10

[0427] 200 mg (**III-2**) (se 2.2) innføres i 3 ml trifluoreddiksyre, og deretter dryppes det langsomt til 180 μ l hydrogenperoksid (35 %). En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur, deretter tilsettes isvann og det hele gjøres basisk med NH_4OH . Det utfelte faststoffet suges av og tørkes.

15 170 mg (**VI-2**) oppnås som et faststoff.

79.2 {2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl}-(tetrahydropyran-4-yl)-amin (eksempel 334)
[0428]

20

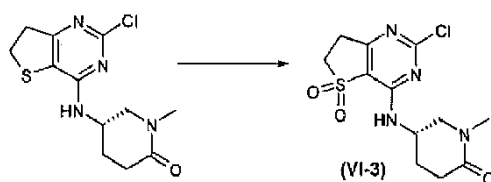


[0429] Med utgangspunkt i (**VI-2**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 334** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,55$ min.

25

80. SYNTESE AV: 5-{2-[4-(4-KLORFENYL)-PIPERIDIN-1-YL]-5,5-DIOKSO-6,7-DIHYDRO-5H-5 λ^6 -TIENO[3,2-*d*]PYRIMIDIN-4-YLAMINO}-1-METYLPIPERIDIN-2-ON (eksempel 335)

5 **80.1 5-(2-klor-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-1-metylpiperidin-2-on (VI-3):**
[0430]



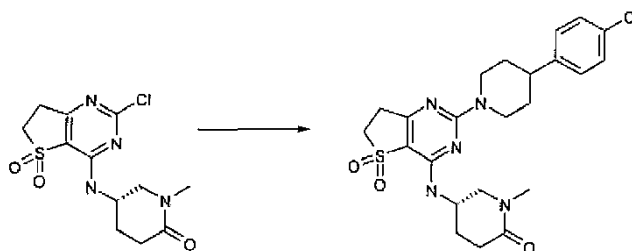
10

[0431] Man tar utgangspunkt i 200 mg (**III-5**) (se 5.4) i 3 ml trifluoreddiksyre, og deretter dryppes det langsomt til 165 μ l hydrogenperoksid (35 %). En eksoterm reaksjon finner sted. Reaksjonsblandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur, deretter tilsettes isvann og det hele gjøres basisk med NH_4OH . Produktet ekstraheres med diklormetan. 150 mg (**VI-3**) oppnås som et faststoff.

15

80.2 5-{2-[4-(4-klorfenyl)-piperidin-1-yl]-5,5-diokso-6,7-dihydro-5H-5 λ^6 -tieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamino}-1-metylpiperidin-2-on (eksempel 335)
[0432]

20



[0433] Med utgangspunkt i (**VI-3**) og 4-(4-klorfenyl)-piperidinhydroklorid kan **eksempel 335** fremstilles og renses analogt eksempel 89 (se 21). Analytisk HPLC-MS (metode B): $R_t = 1,48$ min.

25

KROMATOGRAFISKE METODER

[0434] De i henhold til det ovenfor angitte synteseskjemaet fremstilte forbindelsene ble karakterisert av de følgende kromatografiske metodene, som, i den grad de ble gjennomført, er angitt enkeltvis i tabellene B, D og E.

30

Analytisk HPLC-MS, metode A

[0435] Waters ZMD-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (diodemønsterdetektor, bølgelengdeområde: 210-500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

5

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	2,50
0,20	95	5	2,50
1,50	2	98	2,50
1,70	2	98	2,50
1,90	95	5	2,50
2,20	95	5	2,50
A: Vann med 0,10 % TFA			
B: Acetonitril med 0,10 % TFA			

[0436] Som stasjonær fase tjener en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (kolonnetemperatur: konstant ved 25 °C).

10

Analytisk HPLC-MS, metode B

[0437] Waters ZMD-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (diodemønsterdetektor, bølgelengdeområde: 210-500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

15

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	2,80
0,30	95	5	2,80
1,60	2	98	2,80
1,90	2	98	2,80
2,00	95	5	2,50
A: Vann med 0,10 % TFA			
B: Acetonitril med 0,10 % TFA			

[0438] Som stasjonær fase tjener en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 3 mm x 100 mm (kolonnetemperatur: konstant ved 25 °C).

5 **Analytisk HPLC-MS, metode C**

[0439] Waters ZQ2000-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), HP1100 HPLC (DAD, bølgelengdeområde: 210 til 500 nm), og Gilson 215 Autosampler.

Vann i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	1,50
2,00	0	100	1,50
2,50	0	100	1,50
2,60	95	5	1,50
A: Vann med 0,10 % TFA B: Acetonitril med 0,10 % TFA			

10 **[0440]** Som stasjonær fase tjente en kolonne Sunfire C18, 4,6 X 50 mm, 3,5 µm, kolonnetemperatur 40 °C.

Analytisk HPLC-MS, metode D

15 **[0441]** Waters ZMD-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (diodemønsterdetektor, bølgelengdeområde: 210-500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	3,00
0,20	95	5	3,00
1,50	2	98	3,00
1,90	2	98	3,00
2,00	2	98	3,00
A: Vann med 0,10 % NH ₃ B: Acetonitril med 0,10 % NH ₃			

[0442] Som stasjonær fase tjente Waters, X-Bridge, C18, 3,5 nm, 4,6 x 20 mm. Romtemperatur.

Analytisk HPLC-MS, metode E

- 5 **[0443]** Waters ZMD-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), Alliance 2690/2695 HPLC (diodemønsterdetektor, bølgelengdeområde: 210-500 nm), Waters 2700 Autosampler, Waters 996/2996.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	1,20
0,30	95	5	1,20
9,00	2	98	1,20
9,40	2	98	1,20
9,50	95	5	2,80
9,90	95	5	2,80
10,00	95	5	0,20
A: Vann med 0,10 % TFA			
B: Acetonitril med 0,10 % TFA			

- 10 **[0444]** Som stasjonær fase tjente en kolonne Merck Chromolith™ Flash RP-18e, 4,6 mm x 25 mm (kolonnetemperatur: konstant ved 25 °C).

Analytisk HPLC, metode A

[0445] Agilent 1100 (diodemønsterdetektering, bølgelengdeområde: 210-380 nm).

15

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	1,50
0,60	95	5	1,50
3,40	2	98	1,50
3,90	2	98	1,50
4,20	95	5	1,50
4,90	95	5	1,50

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
A: Vann med 0,10 % TFA			
B: Acetonitril med 0,13 % TFA			

[0446] Som stasjonær fase tjente en Varian Microsorb-kolonne, RP C18, 3 µm, 100 Å, romtemperatur.

5 **Preparativ HPLC-MS, metode A**

[0447] Waters ZQ2000-massespektrometer (positiv ionisering (ESI+)), HP1100 HPLC (DAD, bølgelengdeområde: 210-500 nm), og Gilson 215 Autosampler.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	90	10	50
1,50	90	10	50
8,00	40	60	50
10,00	40	60	50
11,00	90	10	50
A: Vann med 0,10 % TFA			
B: Acetonitril			

10 **[0448]** Som stasjonær fase tjente en Sunfire C18-kolonne, 30 x 100 mm, 5 µm, romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode A

[0449] Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155-detektor, samplinginjektoren 231 XL. Som bølgelengde angis det substansspesifikke UV-maksimumet.

15

Tid i min	% A	%B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	165
1,30	95	5	165
8,90	2	98	165
10,00	2	98	165

Tid i min	% A	%B	Strømningshastighet i ml/min
10,50	95	5	165
11,60	95	5	165
A: Vann med 0,13 % TFA B: Acetonitril med 0,1 % TFA			

[0450] Som stasjonær fase tjente en Microsorb-kolonne RP 18, 8 µm, 50 x 65 mm, romtemperatur.

5 **Preparativ HPLC, metode B**

[0451] Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155-detektor, samplinginjektor 231 XL. Som bølgelengde angis substansspesifikke UV-maksimum.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	180
1,40	95	5	180
17,00	2	98	180
18,50	2	98	180
18,70	95	5	180
20,-50	95	5	180
A: Vann med 0,1 % ammoniakk 35 %-holdig B: Acetonitril			

10 **[0452]** Som stasjonær fase tjente en kolonne Pursuit XRS RP 18, 10 µm, 50 x 150 mm, romtemperatur.

Preparativ HPLC, metode C

15 **[0453]** Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155-detektor, samplingsinjektor 231 XL. Som bølgelengde angis substansspesifikke UV-maksimum.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
-----------	-----	-----	------------------------------

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	180
1,40	95	5	180
17,00	2	98	180
18,50	2	98	180
18,70	95	5	180
20,50	95	5	180
A: Vann med 0,13 % TFA B: Acetonitril med 0,1 % TFA			

[0454] Som stasjonær fase tjente en Microsorb-kolonne RP 18,8 µm, 50 x 150 mm, romtemperatur.

5 **Preparativ HPLC, metode D**

[0455] Gilson HPLC med Gilson UV-VIS-155-detektor, samplingsinjektor 231 XL. Som bølgelengde angis substansspesifikke UV-maksimum.

Tid i min	% A	% B	Strømningshastighet i ml/min
0,00	95	5	180
1,10	95	5	180
9,00	2	98	180
10,00	2	98	180
10,50	95	5	180
12,00	95	5	180
A: Vann med 0,1 % ammoniakk 35 %-ig B: Acetonitril			

10 **[0456]** Som stasjonær fase tjente en kolonne X-Bridge C18, 5 µm, 50 x 65 mm, romtemperatur.

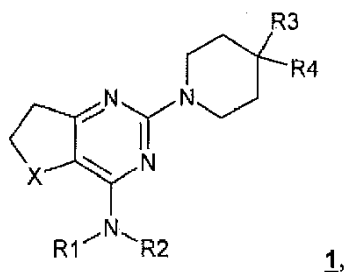
EKSEMPLER

[0457] De følgende eksemplene ble fremstilt analogt de ovenfor viste synteseanvisningene (alt etter kjennetegn i tabellen). Disse forbindelsene egner seg som PDE4-hemmere og har IC_{50} -verdier lik mindre enn $1 \mu\text{mol}$. Hemmingen (i %) ved $1 \mu\text{M}$ av de enkelte eksempelsubstansene er satt inn i den etterfølgende eksempeltabellen og ble bestemt som følger:

Ved utførelse av Scintillation Proximity (SPA) Assays (GE Healthcare, nr. TRKQ7090) utnyttet man de forskjellige affinitetene for det sykliske 3'-5'-adenosinmonofosfatet (cAMP, lav affinitet) og det lineære 5'-adenosinmonofosfatet (AMP, høy affinitet) på yttrium-silikat-scintillatorkuler. Den cAMP-spesifikke fosfodiesterasen (PDE) PDE4B spalter 3'-fosfoesterbindingen i det tritiummarkerte [H3]-cAMP til [H3]-5'-AMP. Denne [H3]-AMP-en legger seg på grunn av den høyere affiniteten til scintillatorkulene til disse og forårsaker scintillasjonsevenementer (lysglimt) som måles i en *Wallac Microbeta Scintillation Counter*.

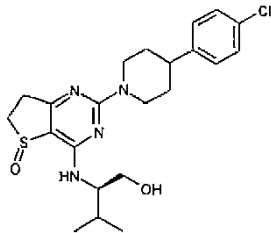
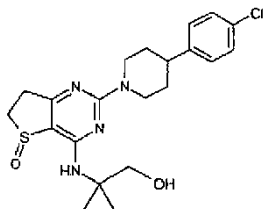
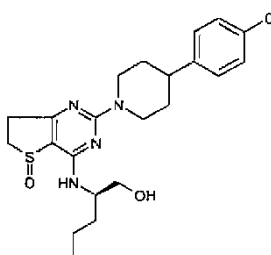
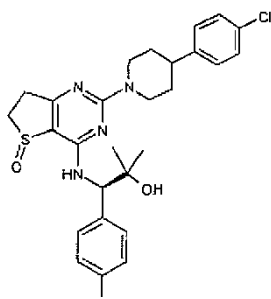
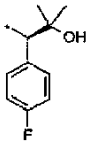
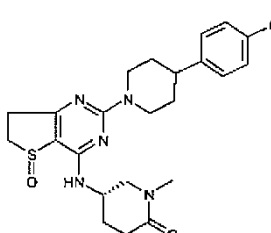
[0458] Forsøket starter med en én times inkubering av [H3]-cAMP med PDE4B-enzym i analysebuffer ved 30°C , i hvert tilfelle en gang eksempelsubstansen som skal testes (i en konsentrasjon på $1 \mu\text{M}$) og én gang uten substansen som skal testes. Etter denne inkuberingen stanses reaksjonen ved tilsetning av kulene. Kulene har i de følgende 45 minuttene muligheten for å avsette seg og deretter måles det hele i scintillasjonstelleren. Hvis substansen er i stand til å hemme den enzymatiske aktiviteten av PDE4B oppstår det under inkuberingsfasen mindre [H3]-AMP, og det er mindre scintillasjonsevenementer å måle. Resultatene uttrykkes som prosent hemming ved en konsentrasjon av testsubstans på $1 \mu\text{M}$.

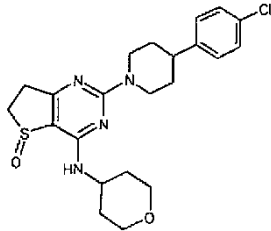
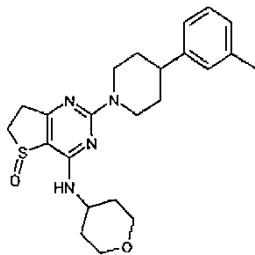
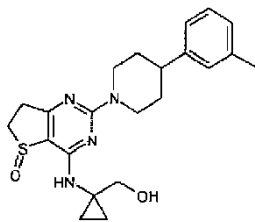
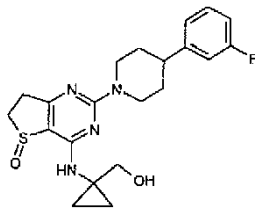
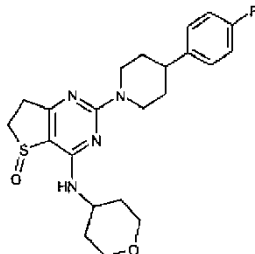
[0459] I eksemplene dreier det seg om forbindelser med den følgende formelen 1,

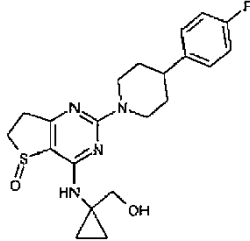
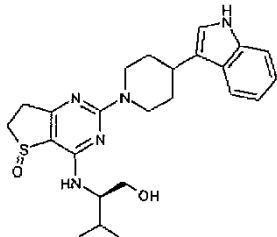
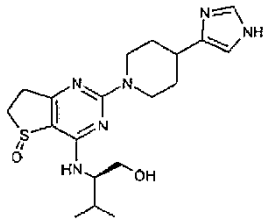
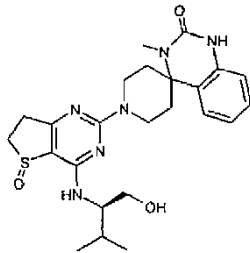
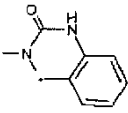
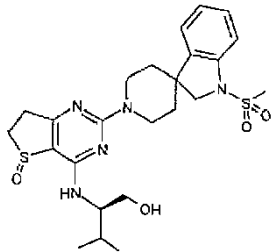
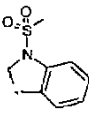


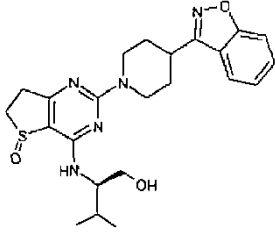
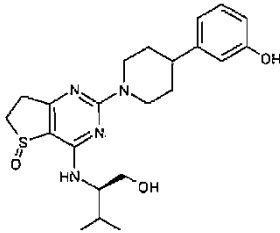
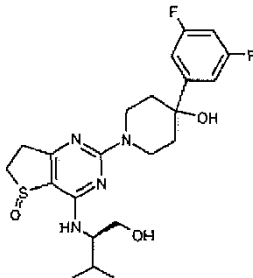
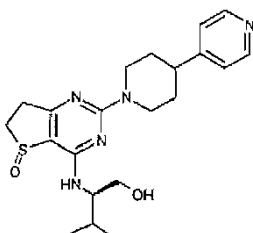
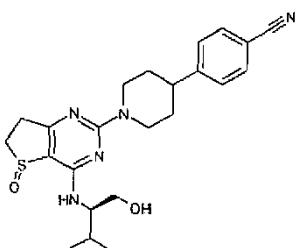
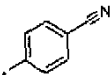
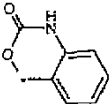
med de i den følgende tabellene A og B angitte egenskapene:

Tabell A: Kjemisk struktur for eksempelsubstansene 1-163

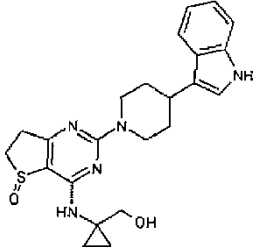
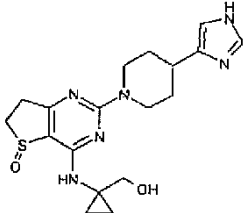
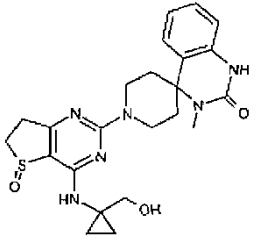
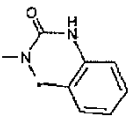
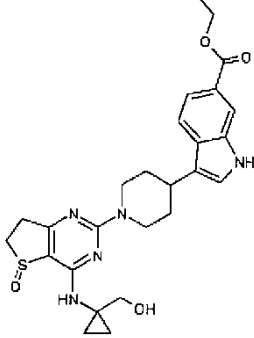
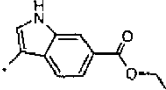
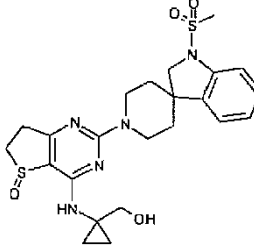
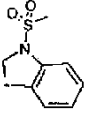
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
1		H			H	93
2		H			H	94
3		H			H	94
4		H			H	91
5		H			H	94

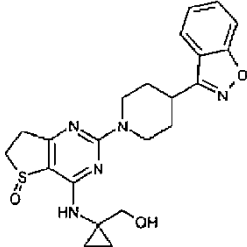
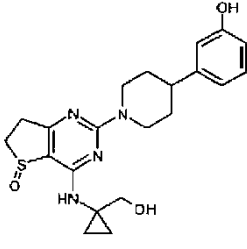
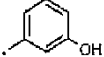
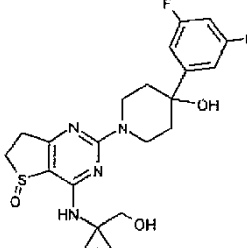
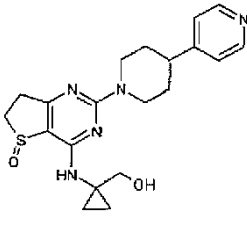
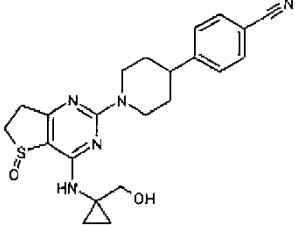
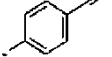
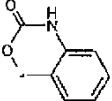
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
6		H			H	94
7		H			H	93
8		H			H	93
9		H			H	95
10		H			H	93
11		H			H	94

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
12		H			H	94
13		H			H	71
14		H				60
15		H				67
16		H			H	96

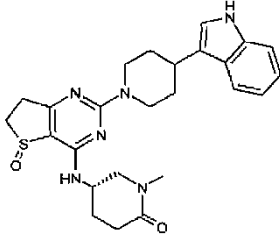
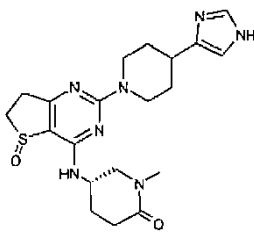
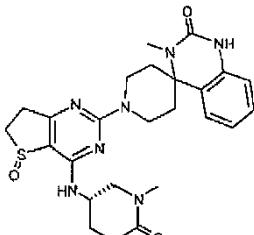
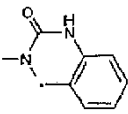
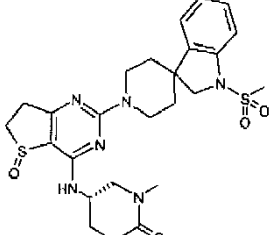
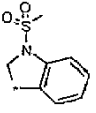
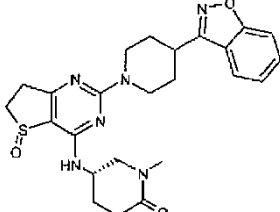
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
17		H			H	93
18		H			OH	92
19		H			H	83
20		H			H	94
21		H				83

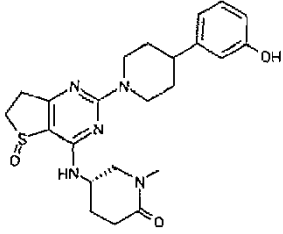
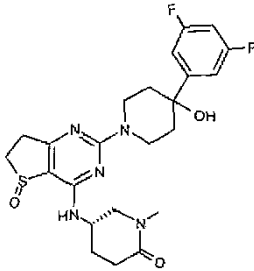
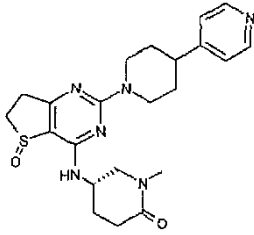
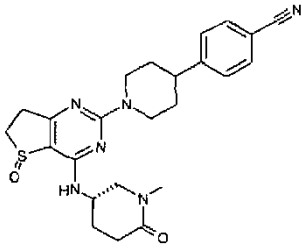
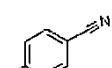
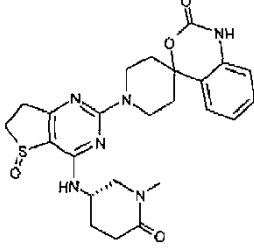
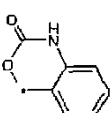
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
22		H			H	86
23		H			H	85
24		H			H	94
25		H			CN	90
26		H			H	96

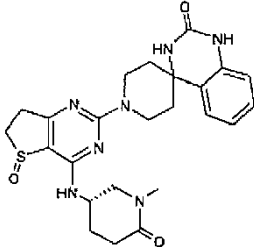
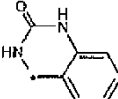
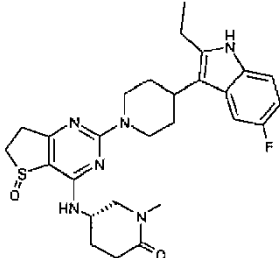
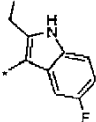
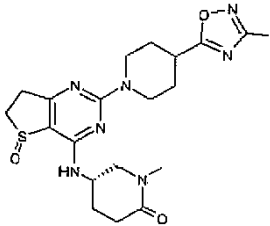
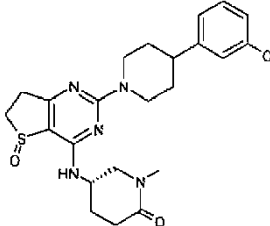
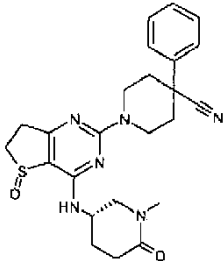
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
27		H			H	87
28		H			85	
29		H			H	97
30		H				89
31		H			H	97

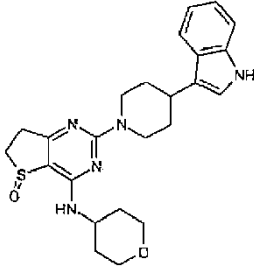
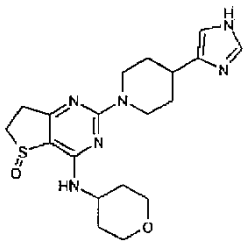
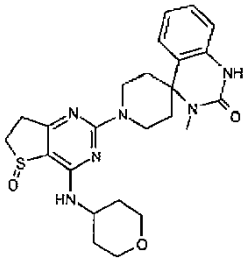
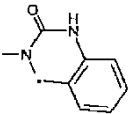
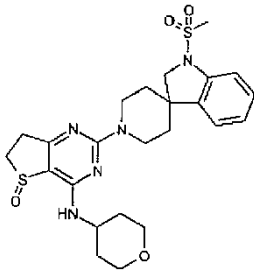
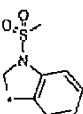
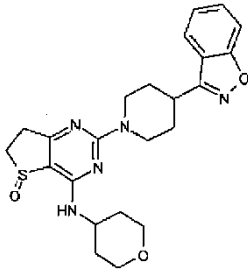
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
32		H			H	96
33		H			OH	95
34		H			H	92
35		H			H	95
36		H				92

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
37		H			H	92
38		H			H	92
39		H			H	96
40		H			CN	94
41		H			H	97

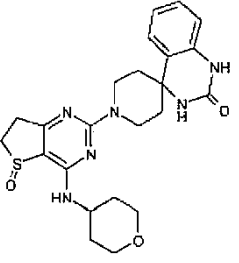
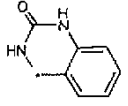
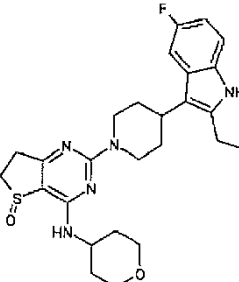
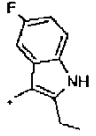
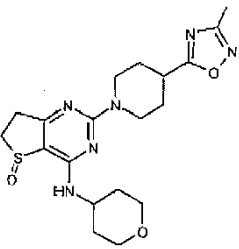
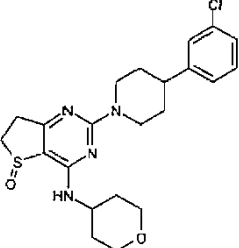
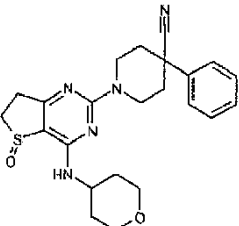
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
42		H			H	95
43		H				95
44		H				95
45		H			H	97
46		H			H	97

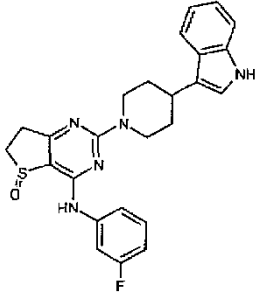
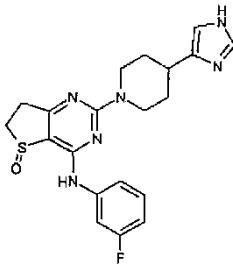
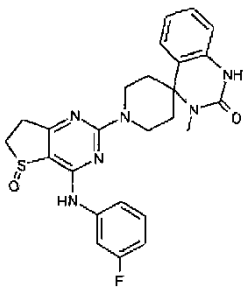
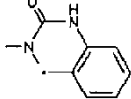
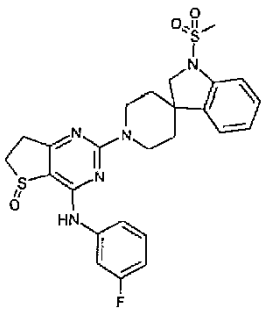
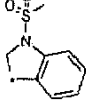
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
47	 H	H			OH	97
48		H			H	96
49		H			H	96
50		H				95
51		H				83

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
52		H			H	96
53		H			H	96
54		H			H	97
55		H			CN	96
56		H			H	96

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
57		H			H	86
58		H				88
59		H				90
60		H			H	97
61		H			H	95

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
62		H			OH	96
63		H			H	92
64		H			H	96
65		H				94
66		H			62	

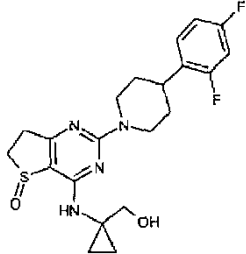
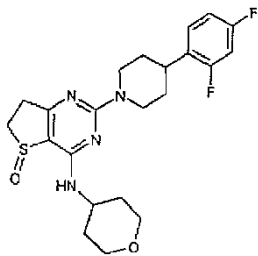
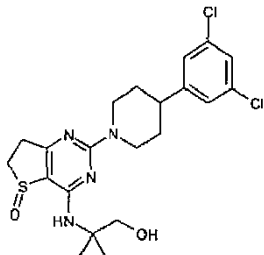
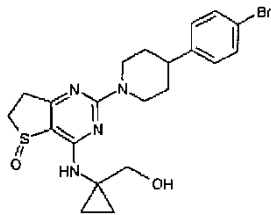
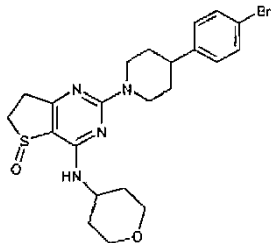
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
67		H			H	93
68		H			H	93
69		H			H	93
70		H			CN	95
71		H			H	96

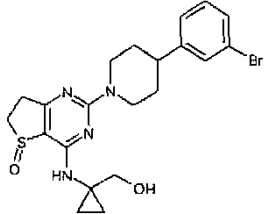
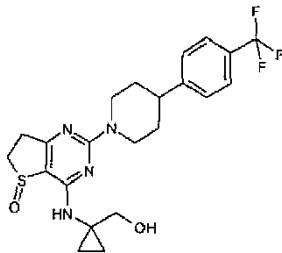
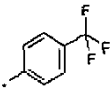
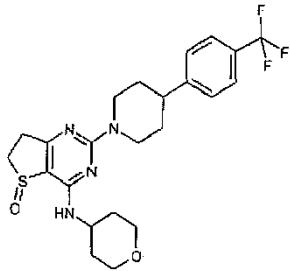
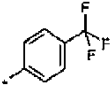
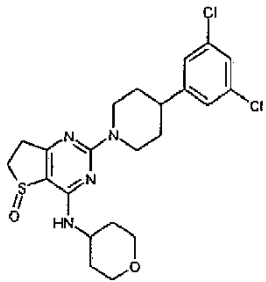
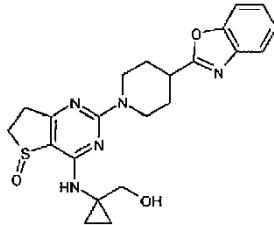
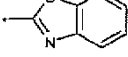
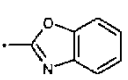
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
72		H			H	95
73		H			94	
74		H			95	
75		H			H	97

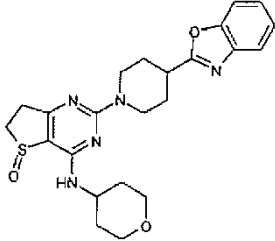
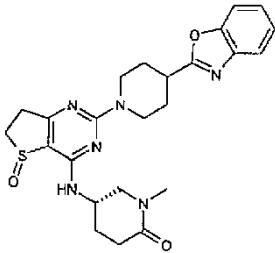
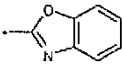
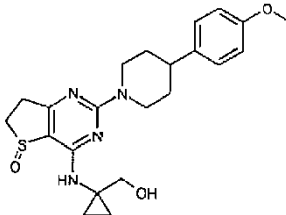
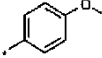
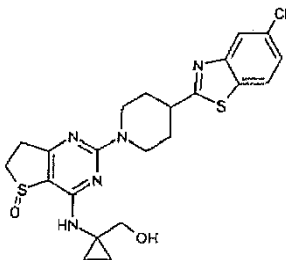
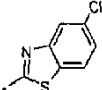
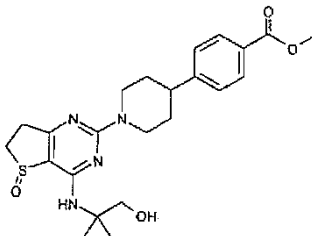
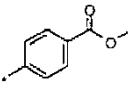
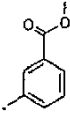
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
76		H			H	97
77		H			OH	96
78		H			H	96
79		H			H	96

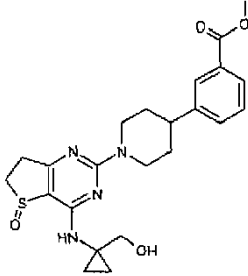
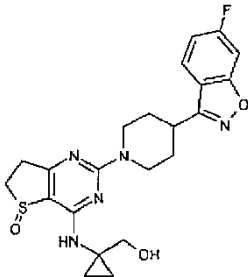
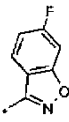
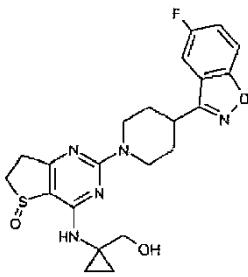
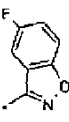
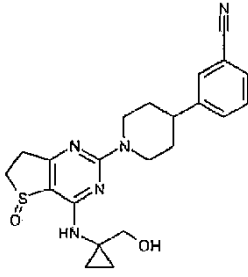
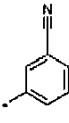
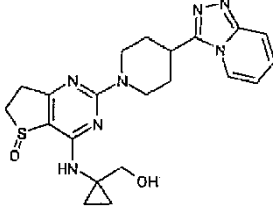
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
80		H			94	
81		H			83	
82		H			H	92
83		H			H	96
84		H			H	95

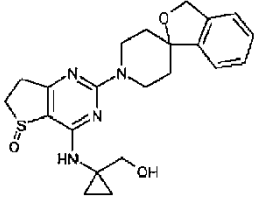
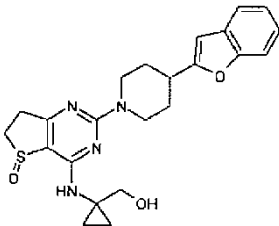
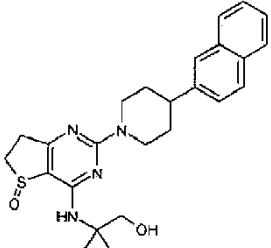
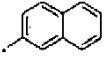
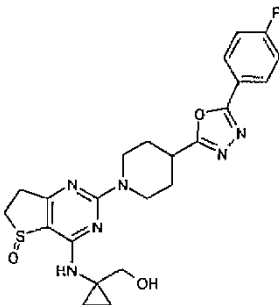
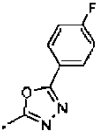
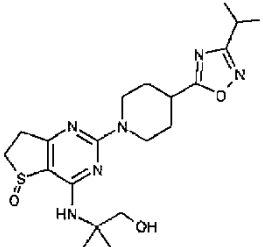
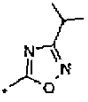
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
85		H			CN	96
86		H			H	94
87		H			H	92
88		H			H	92
89		H			H	93

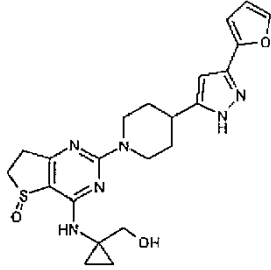
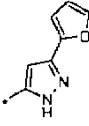
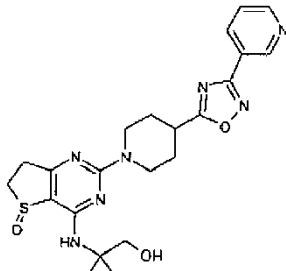
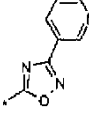
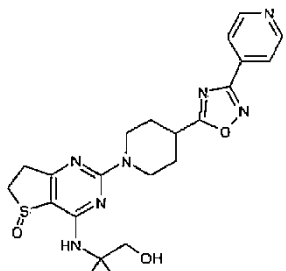
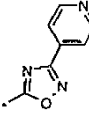
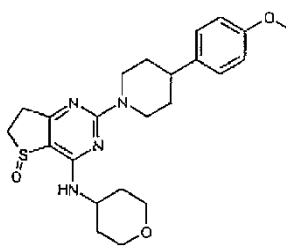
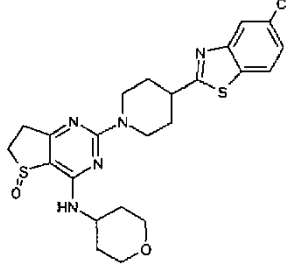
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
90		H			H	92
91		H			H	94
92		H			H	94
93		H			H	94
94		H			H	94

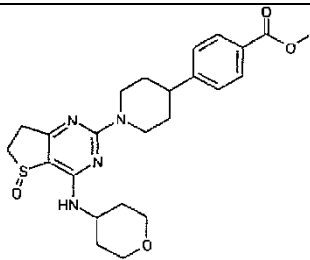
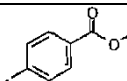
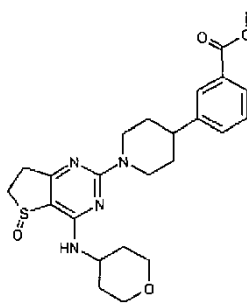
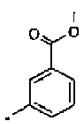
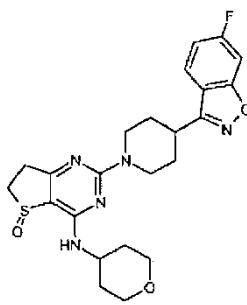
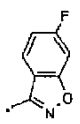
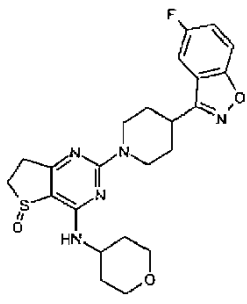
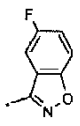
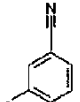
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
95		H			H	93
96		H			H	94
97		H			H	93
98		H			H	97
99		H			H	97

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
100		H			H	97
101		H			H	94
102		H			H	95
103		H			H	95
104		H			H	95

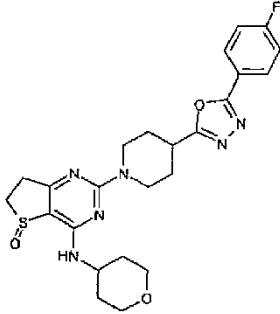
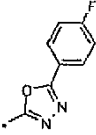
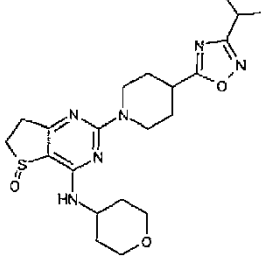
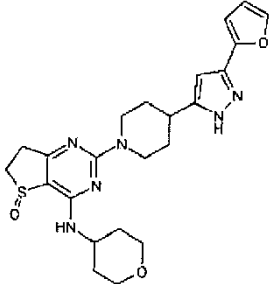
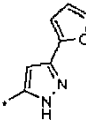
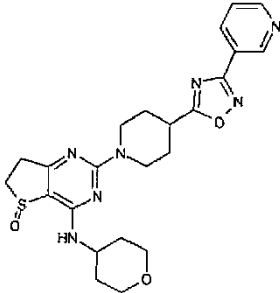
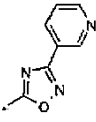
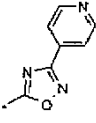
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
105		H			H	95
106		H			H	95
107		H			H	94
108		H			H	88
109		H			75	

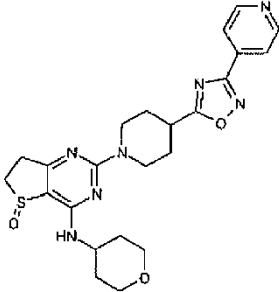
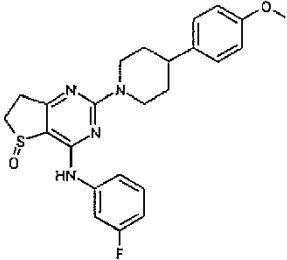
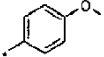
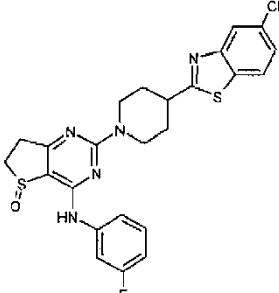
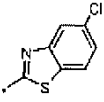
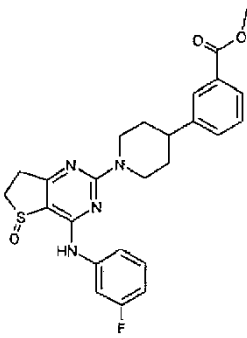
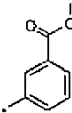
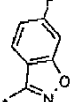
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
110		H			H	97
111		H			H	96
112		H			H	95
113		H			H	92
114		H			H	96

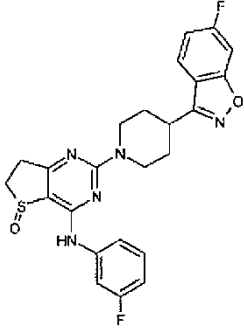
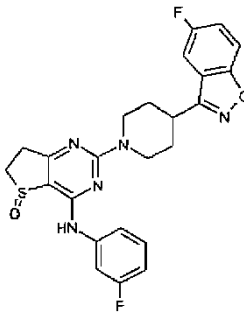
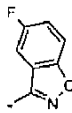
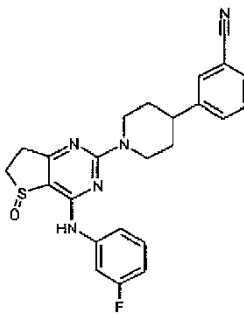
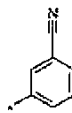
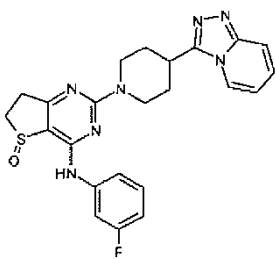
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
115		H			H	94
116		H			H	94
117		H			H	94
118		H			H	96
119		H			H	95

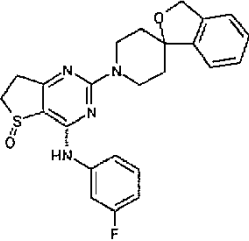
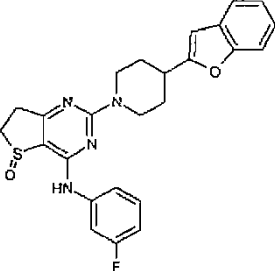
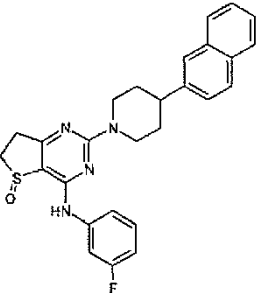
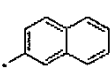
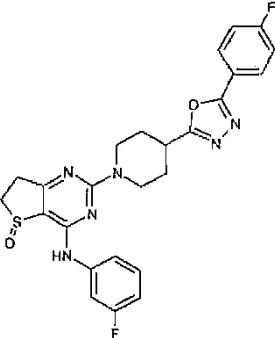
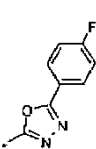
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
120		H			H	95
121		H			H	96
122		H			H	96
123		H			H	94

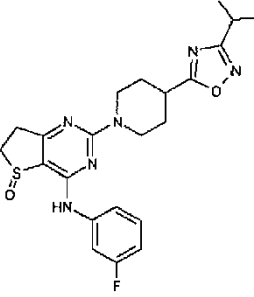
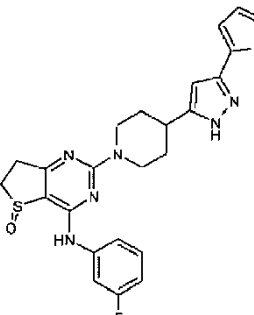
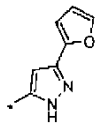
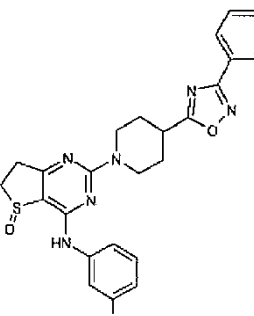
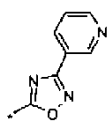
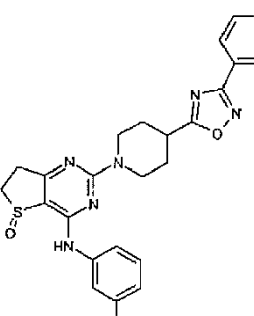
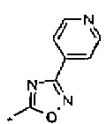
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
124		H			H	89
125		H			74	
126		H			H	96
127		H			H	96
128		H			H	95

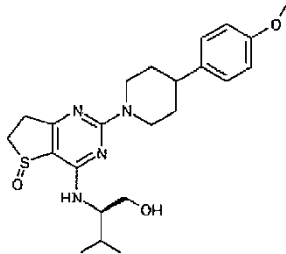
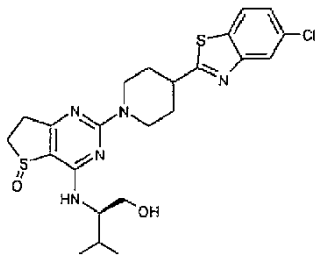
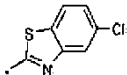
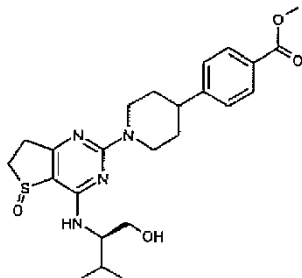
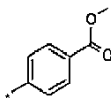
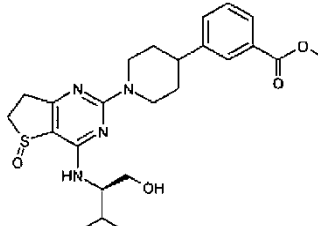
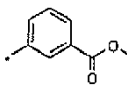
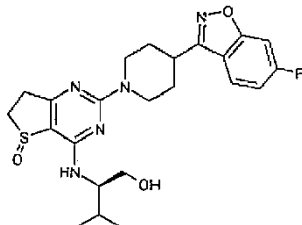
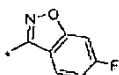
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
129		H			H	93
130		H			H	96
131		H			H	94
132		H			H	95

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
133		H			H	95
134		H			H	95
135		H			H	96
136		H			H	95

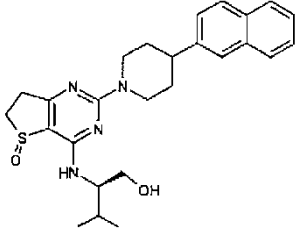
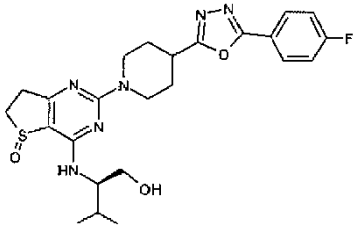
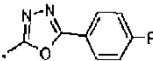
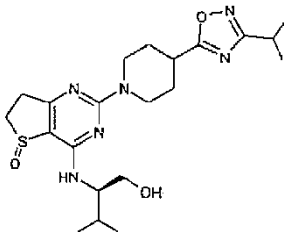
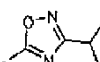
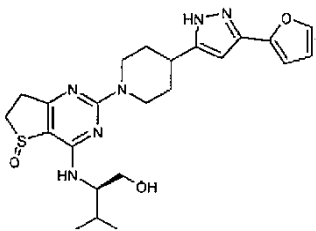
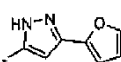
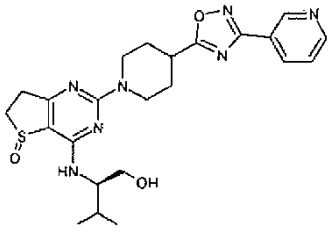
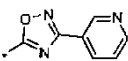
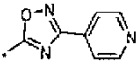
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
137		H			H	95
138		H			H	96
139		H			H	94
140		H			83	

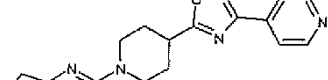
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
141		H				97
142		H				94
143		H			H	95
144		H			H	94

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
145		H			H	96
146		H			H	96
147		H			H	95
148		H			H	93

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
149		H			H	94
150		H			H	94
151		H			H	94
152		H			H	95
153		H			H	95

#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
154		H			H	92
155		H			H	83
156		H				64
157		H			H	96
158		H			H	94

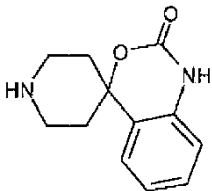
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
159		H			H	94
160		H			H	86
161		H			H	94
162		H			H	92
163		H			H	92

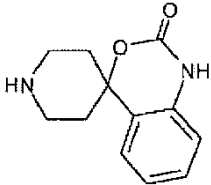
#	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						

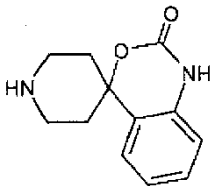
[0460] I den følgende tabell B er det sammenfattet detaljinformasjon hva angår de kjemiske syntesene og analysene av de enkelte eksempelforbindelsene 1-163.

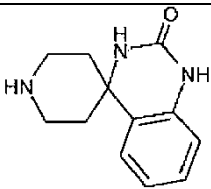
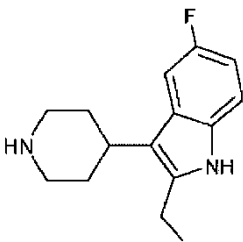
5 **[0461]** Tabell B: Detaljinformasjon om fremstillingene om de enkelte
eksempelstoffene 1-163

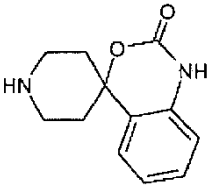
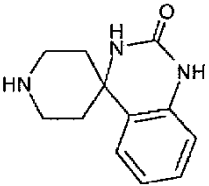
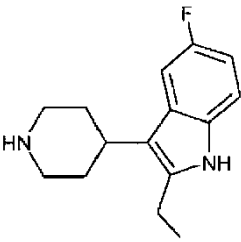
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
1	se forsøksdelen			1,24 Metode A
2	se forsøksdelen			1,32 Metode B
3	se forsøksdelen			1,29 Metode A
4	se forsøksdelen			1,36 Metode A
5	se forsøksdelen			1,18 Metode A
6	se forsøksdelen			1,24 Metode A
7	6			1,25 Metode A
8	2			1,21 Metode A
9	2			1,15

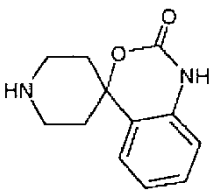
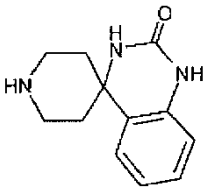
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				Metode D
10	6			1,20 Metode D
11	2			1,14 Metode D
12	14			1,77 Metode C
13	14			1,32 Metode C
14	se forsøksdelen			1,58 Metode C
15	14			1,74 Metode C
16	se forsøksdelen			1,74 Metode C
17	14			1,65 Metode C
18	14			1,64 Metode C
19	se forsøksdelen			1,33 Metode C
20	14			1,73 Metode C
21	14		J. Med. Chem.1983, 657	1,6 Metode C
22	se forsøksdelen			1,83 Metode C
23	14			1,55 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
24	14			1,87 Metode C
25	14			1,78 Metode C
26	28			1,72 Metode C
27	28			0,55 Metode C
28	se forsøksdelen			1,52 Metode C
29	se forsøksdelen			1,77 Metode C
30	28			1,69 Metode C
31	28			1,7 Metode C
32	28			1,59 Metode C
33	28			1,58 Metode C
34	28			0,56 Metode C
35	28			1,68 Metode C
36	28		J. Med. Chem.1983, 657	1,54 Metode C
37	se forsøksdelen			1,78 Metode C
38	28			1,48

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				Metode C
39	28			1,21 Metode D
40	28			1,74 Metode C
41	43			1,68 Metode C
42	43			0,55 Metode C
43	se forsøksdelen			1,49 Metode C
44	43			1,66 Metode C
45	43			1,66 Metode C
46	43			1,55 Metode C
47	43			1,54 Metode C
48	43			0,56 Metode C
49	43			1,64 Metode C
50	43		J.Med. Chem.1983, 657	1,5 Metode C
51	43		WO2003/104236	1,49 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				
52	43		se forsøksdelen § 10.4, Baustein (V-1)	1,73 Metode C
53	43			1,45 Metode C
54	43			1,77 Metode C
55	se forsøksdelen			1,71 Metode C
56	58			1,76 Metode C
57	58			1,3 Metode C
58	se forsøksdelen			1,56 Metode C
59	58			1,72 Metode C
60	58			1,73 Metode C
61	58			1,63 Metode C
62	58			1,61 Metode C
63	58			1,3 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
64	58			1,71 Metode C
65	58		J. Med. Chem.1983, 657	1,56 Metode C
66	58		WO2003/104236	1,55 Metode C
67	58		se forsøksdelen § 10.4, Baustein (V-1)	1,81 Metode C
68	58			1,52 Metode C
69	58			1,25 Metode D
70	58			1,78 Metode C
71	73			2,07 Metode C
72	73			1,53 Metode C
73	se forsøksdelen			1,81 Metode C
74	73			2,07 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
75	se forsøksdelen			2,11 Metode C
76	73			1,92 Metode C
77	73			1,91 Metode C
78	se forsøksdelen			1,55 Metode C
79	73			2,09 Metode C
80	73		J. Med. Chem.1983, 657	1,86 Metode C
81	73		WO2003/104236	1,81 Metode C
82	se forsøksdelen			2,12 Metode C
83	73			1,87 Metode C
84	73			2,29 Metode C
85	73			2,24 Metode C
86	58			1,20 Metode D
87	28			1,15 Metode D

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
88	58			1,20 Metode D
89	se forsøksdelen			1,18 Metode D
90	se forsøksdelen			1,23 Metode D
91	se forsøksdelen			1,30 Metode D
92	se forsøksdelen			1,23 Metode D
93	se forsøksdelen			1,28 Metode D
94	28			1,22 Metode D
95	se forsøksdelen			1,25 Metode D
96	se forsøksdelen			1,29 Metode D
97	se forsøksdelen			1,29 Metode A
98	se forsøksdelen			1,22 Metode B
99	se forsøksdelen			1,23 Metode B
100	se forsøksdelen			1,18 Metode B
101	28			1,74 Metode C
102	28			1,86 Metode C
103	28			1,73 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
104	28			1,73 Metode C
105	28			1,76 Metode C
106	28			1,74 Metode C
107	28			1,71 Metode C
108	28			1,33 Metode C
109	28			1,71 Metode C
110	28			1,83 Metode C
111	28			1,89 Metode C
112	28			1,69 Metode C
113	28			1,66 Metode C
114	28			1,61 Metode C
115	28			1,46 Metode C
116	28			1,43 Metode C
117	58			1,77 Metode C
118	58			1,91 Metode C
119	58			1,77 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
120	58			1,78 Metode C
121	58			1,79 Metode C
122	58			1,78 Metode C
123	58			1,74 Metode C
124	58			1,36 Metode C
125	58			1,74 Metode C
126	58			1,88 Metode C
127	58			1,92 Metode C
128	58			1,73 Metode C
129	58			1,69 Metode C
130	58			1,64 Metode C
131	58			1,5 Metode C
132	58			1,45 Metode C
133	73			2,14 Metode C
134	73			2,44 Metode C
135	73			2,14 Metode C

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
136	73			2,17 Metode C
137	73			2,16 Metode C
138	73			2,09 Metode C
139	73			1,6 Metode C
140	73			2,12 Metode C
141	73			2,31 Metode C
142	73			2,34 Metode C
143	73			2,07 Metode C
144	73			2,08 Metode C
145	se forsøksdelen			1,89 Metode C
146	73			1,79 Metode C
147	se forsøksdelen			1,72 Metode C
148	14			1,8 Metode C
149	14			1,8 Metode C
150	14			1,78 Metode C
151	14			1,79 Metode C

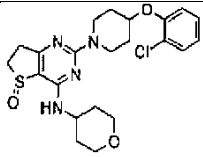
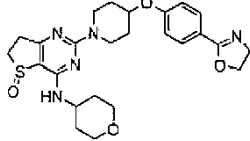
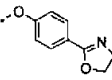
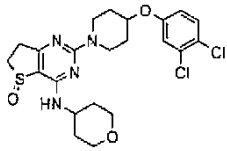
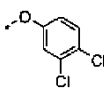
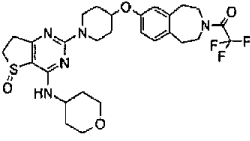
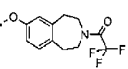
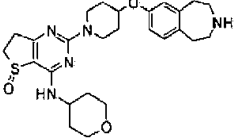
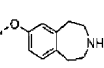
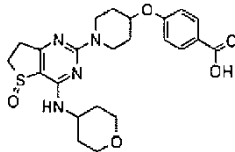
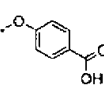
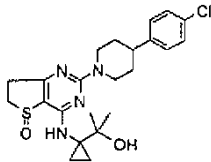
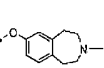
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av ikke-kommersielle arylpiperidinbyggesteiner (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
152	14			1,81 Metode C
153	14			1,8 Metode C
154	14			1,76 Metode C
155	14			1,39 Metode C
156	14			1,76 Metode C
157	14			1,88 Metode C
158	14			1,94 Metode C
159	14			1,74 Metode C
160	14			1,71 Metode C
161	se forsøksdelen			1,67 Metode C
162	14			1,52 Metode C
163	se forsøksdelen			1,48 Metode C
* Eksempelet kan fremstilles og renses på analog måte.				

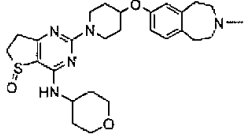
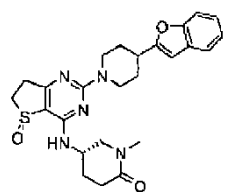
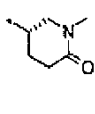
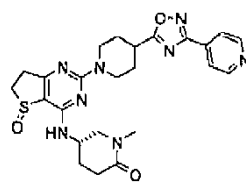
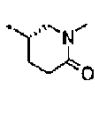
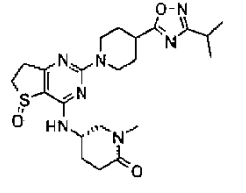
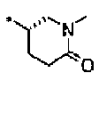
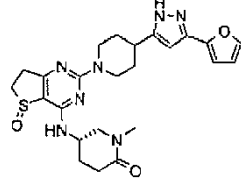
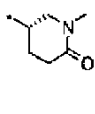
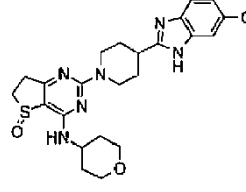
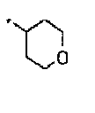
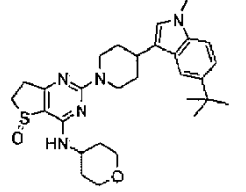
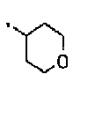
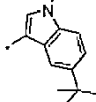
Tabell C: Kjemiske strukturer for eksempelforbindelsene 164-332

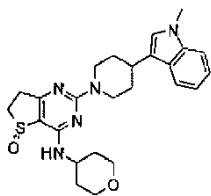
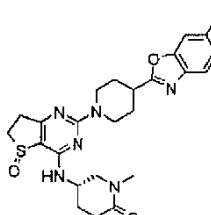
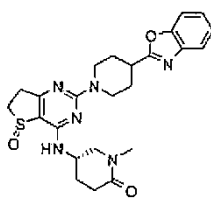
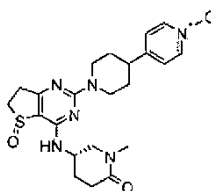
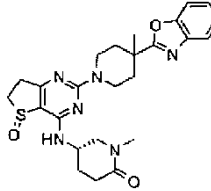
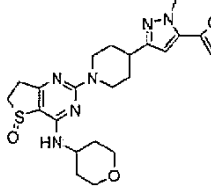
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
164		H			H	92

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
165		H			H	92
166		H			H	92
167		H			H	91
168		H			H	89
169		H			H	92
170		H		OCH ₃	H	77
172		H			H	91

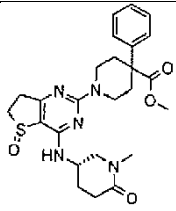
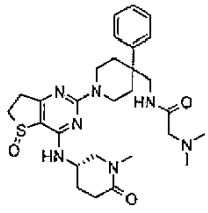
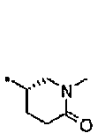
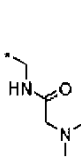
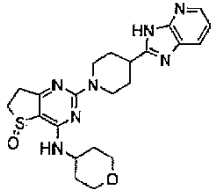
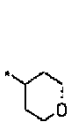
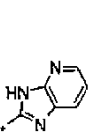
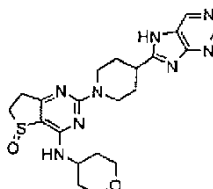
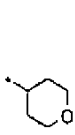
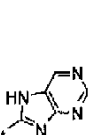
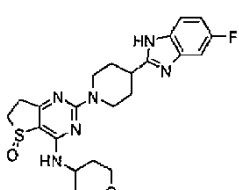
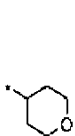
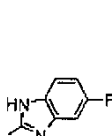
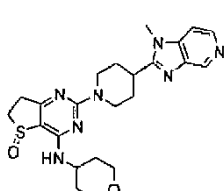
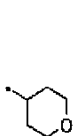
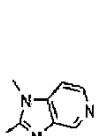
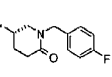
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
173		H			H	95
174		H			H	92
175		H			H	89
176		H			H	93
177		H			H	93
178		H			H	92
179		H			H	75

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
180		H			H	93
181		H			H	92
182		H			H	82
183		H			H	91
184		H			H	92
185		H			H	94
186		H			H	96

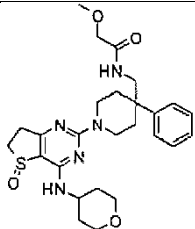
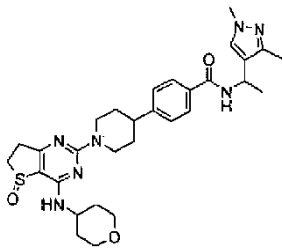
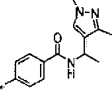
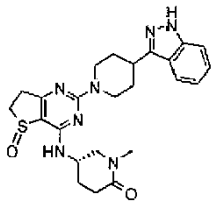
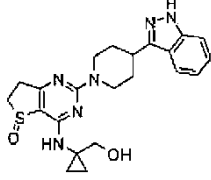
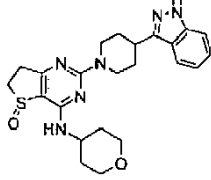
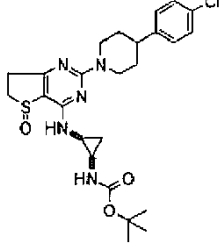
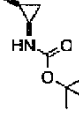
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
187		H			H	98
188		H			H	97
189		H			H	97
190		H			H	97
191		H			H	96
192		H			H	95

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
193		H			H	96
194		H			H	97
195		H			H	96
196		H			H	94
197		H			CH ₃	96
198		H			H	94
199		H			H	96

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
200		H			H	97
201		H			H	95
202		H				96
203		H				96
204		H				96
205		H				96

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
206		H				95
207		H			H	95
208		H			H	82
209		H			H	95
210		H			H	85
211		H			H	94

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
212		H			H	93
213		H			H	88
214		H			H	94
215		H			H	79
216		H				80
217		H				88

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
218		H			H	94
219		H			H	82
220		H			H	93
221		H			H	94
222		H			H	89

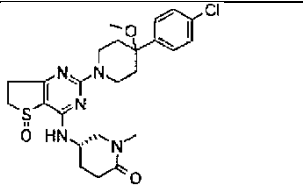
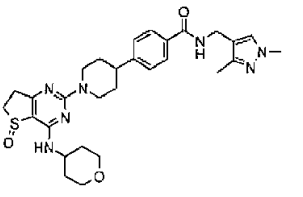
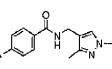
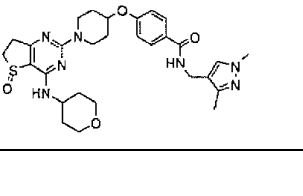
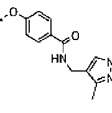
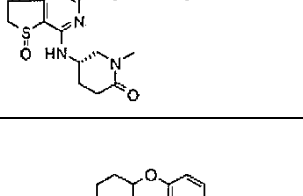
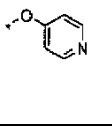
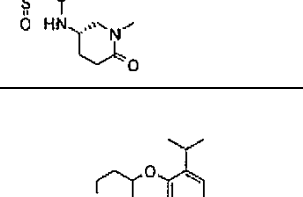
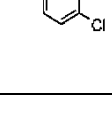
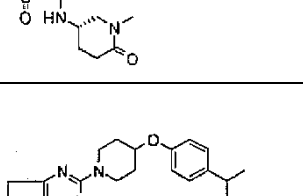
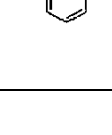
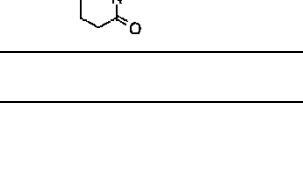
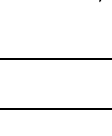
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
223		H			H	80
224		H			H	93
225		H			H	89
226		H			H	95
227		H			H	83
228		H			H	94

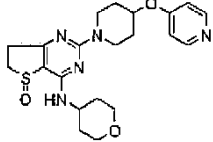
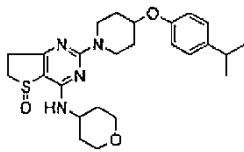
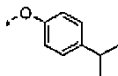
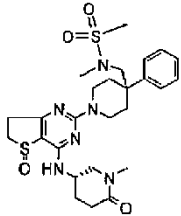
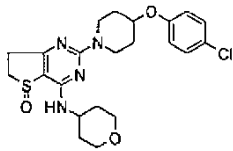
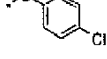
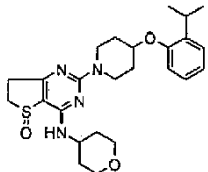
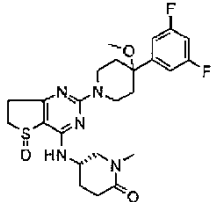
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
236		H			H	95
237		H			H	95
238		H			H	95
239		H			H	94
240		H			H	94
241		H			H	93
242		H			H	94

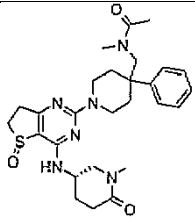
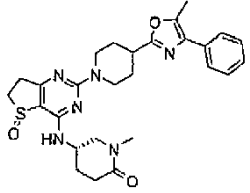
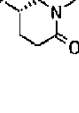
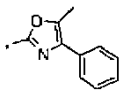
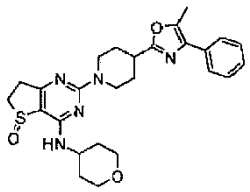
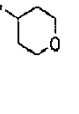
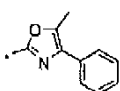
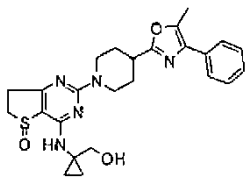
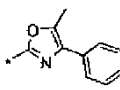
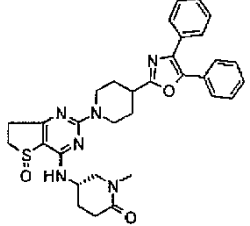
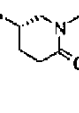
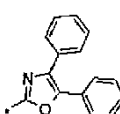
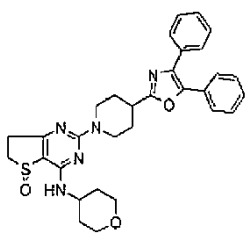
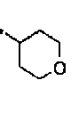
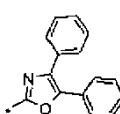
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
243		H			H	94
244		H			H	95
245 ²)		H			H	68
246		H			HO-	93
247		H			H	90
248		H			H	88

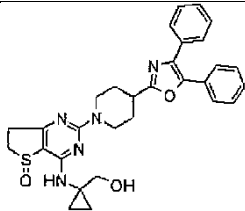
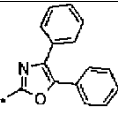
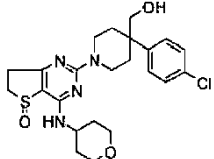
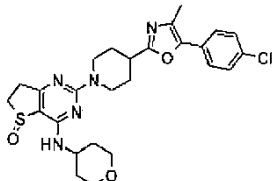
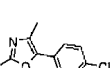
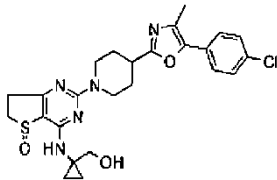
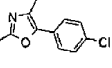
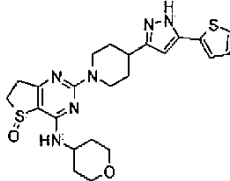
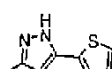
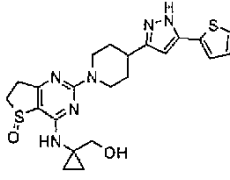
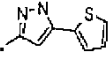
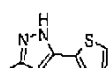
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
249		H			H	93
250		H			H	92
251		H			H	90
252		H			H	92
253		H			H	92
254		H			H	92
255		H			H	93

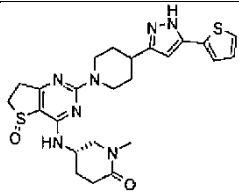
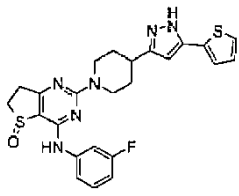
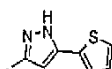
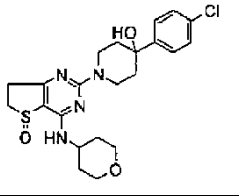
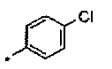
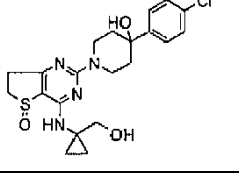
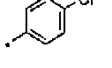
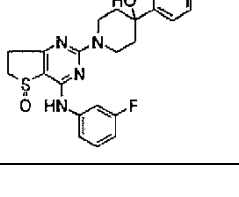
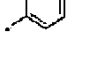
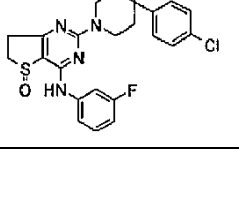
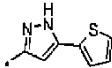
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
256		H			H	91
257		H			H	94
258		H			H	93
259		H			H	92
260		H				96
261		H			OCH ₃	95

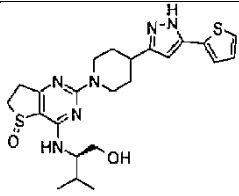
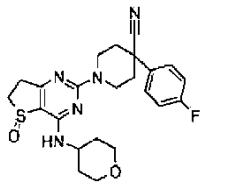
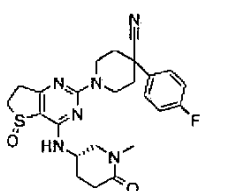
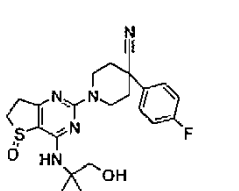
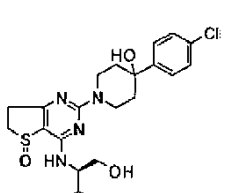
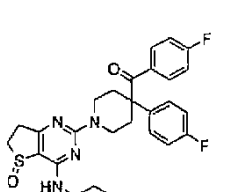
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
262		H			H	94
263		H			H	94
264		H			H	94
265		H			H	89
266		H			H	95
267		H			H	78
268		H			H	80

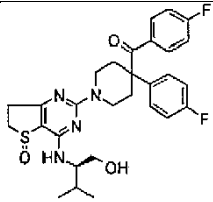
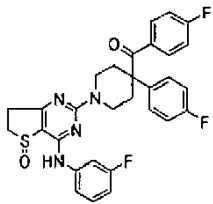
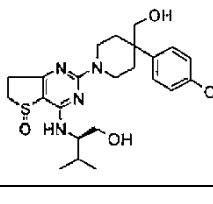
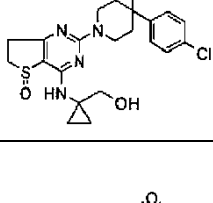
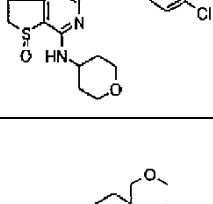
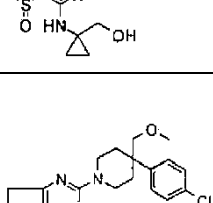
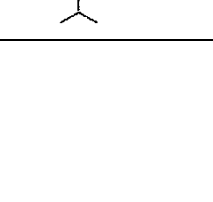
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
269		H			H	94
270		H				95
271		H			H	92
272		H			H	95
273		H			OCH ₃	94
274		H				94

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
275		H			H	95
276		H			H	95
277		H			H	96
278		H			H	95
279		H			H	95
280		H			H	95

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
281		H				87
282		H			H	87
283		H			H	89
284		H			H	83
285		H			H	90
286		H			H	89

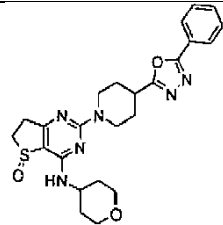
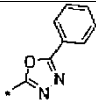
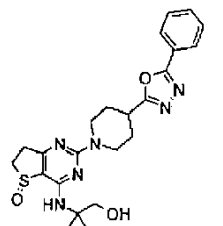
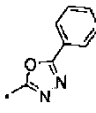
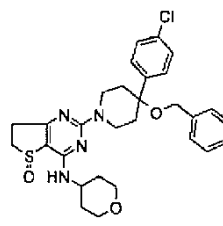
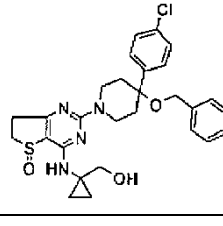
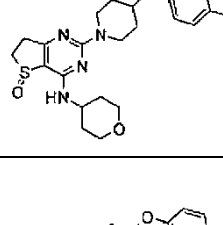
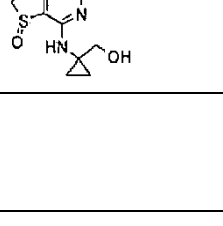
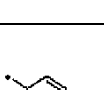
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
287		H			H	89
288		H			OH	89
289		H			OH	81
290		H			OH	86
291		H				89
292		H			H	83

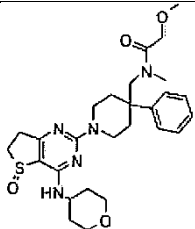
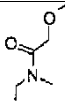
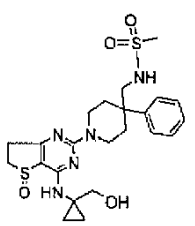
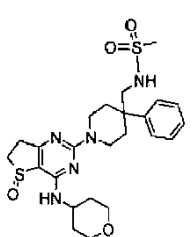
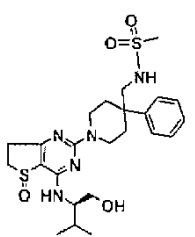
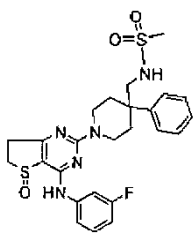
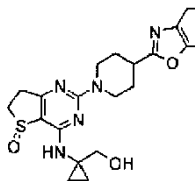
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
293		H			CN	86
294		H			CN	88
295		H			CN	93
296		H			OH	81
297		H				73
298		H				91

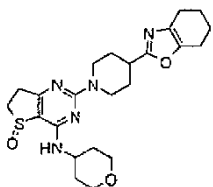
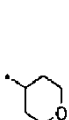
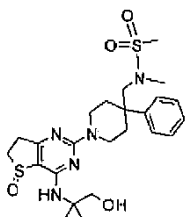
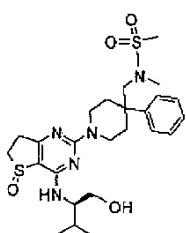
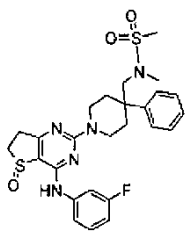
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
299		H				90
300		H				86
301		H				92
302		H				91
303		H				89
304		H				89

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
305		H				91
306		H				89
307		H				89
308		H				89
309		H				92
310		H				92

Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
311		H			H	91
312		H			H	92
313		H			OCH ₃	89
314		H			OCH ₃	88
315		H			OCH ₃	89
316		H			OCH ₃	92
317		H			H	95

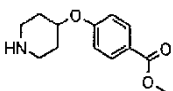
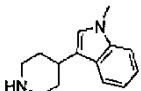
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
318		H			H	91
319		H				91
320		H				92
321		H			H	93
322		H			H	91
323		H				94

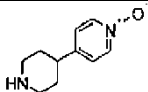
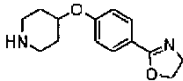
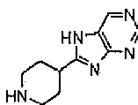
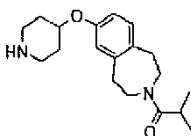
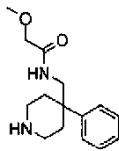
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
						
324		H				89
325		H				87
326		H				88
327		H				83
328		H			H	93

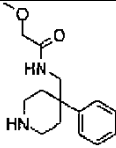
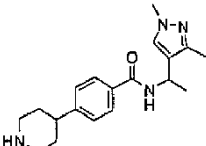
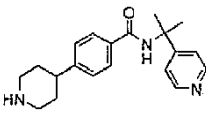
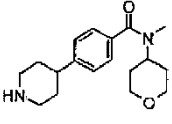
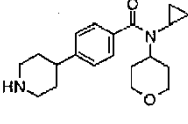
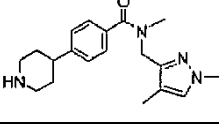
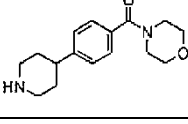
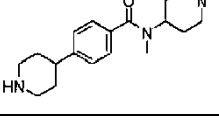
Eks.	Struktur	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	% hemming PDE4B ved 1 µM
329		H			H	95
330		H				92
331		H				85
332		H				93
¹⁾ Dette eksempelet er diastereomer til eksempel 245 (se forsøksdelen) ²⁾ Dette eksempelet er diastereomer til eksempel 232 (se forsøksdelen)						

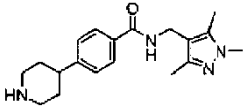
[0462] I den følgende tabellen D er det sammenfattet detaljinformasjoner når det gjelder de kjemiske syntesene og analysene av enkeltforbindelsene 164-332.

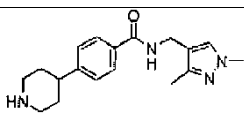
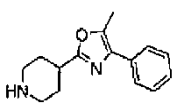
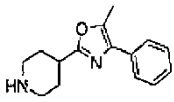
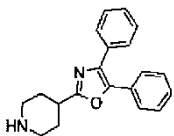
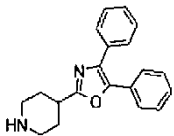
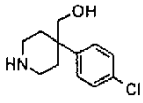
5 **[0463]** Tabell D: Detaljinformasjon når det gjelder fremstilling av de enkelte eksempelforbindelsene 164-332

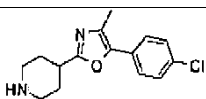
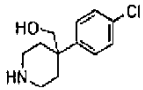
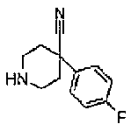
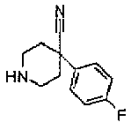
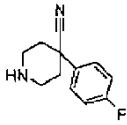
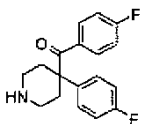
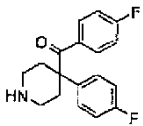
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbygggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
164	89			1,13 Metode A
165	73			1,39 Metode A
166	90			1,20 Metode A
167	89			1,16 Metode A
168	14			1,17 Metode A
169	100			1,15 Metode A
170	90			0,94 Metode A
172	90			1,15 Metode A
173	90			0,97 Metode A
174	90			1,15 Metode A
175	90			1,21 Metode A
176	90		J. Med. Chem. 2002, 3406	1,17 Metode A
177	90			1,18 Metode A
178	se forsøksdelen			1,01 Metode A
179	90			1,22 Metode A
180	se forsøksdelen			0,99 Metode A
181	90			1,30 Metode A
182	se forsøksdelen			1,27 Metode A
183	se forsøksdelen			0,99 Metode A
184	se forsøksdelen			1,19 Metode B
185	se forsøksdelen			1,37 Metode B
186	se forsøksdelen			1,10 Metode B
187	100			1,33 Metode B
188	100			1,03 Metode B
189	100			1,18 Metode B
190	100			1,14 Metode B
191	90			1,18 Metode B
192	se forsøksdelen			1,16 Metode B
193	90		WO2004/006922	1,23 Metode B
194	se forsøksdelen			1,27 Metode B
195	se forsøksdelen			1,21 Metode B
196	100		WO03051868	0,96 Metode B

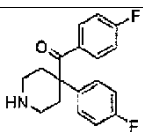
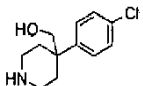
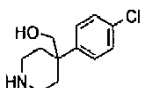
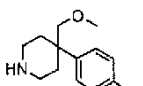
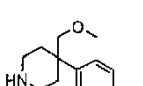
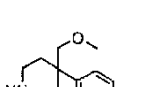
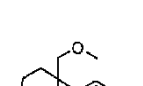
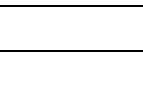
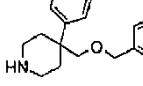
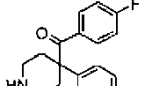
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				
197	se forsøksdelen			1,26 Metode B
198	se forsøksdelen			1,21 Metode B
199	100		(V-4) (se forsøksdelen 37.3)	1,07 Metode B
200	se forsøksdelen			1,26 Metode B
201	se forsøksdelen			1,36 Metode B
202	se forsøksdelen			1,16 Metode B
203	se forsøksdelen			1,38 Metode B
204	se forsøksdelen			1,11 Metode B
205	se forsøksdelen			1,23 Metode B
206	se forsøksdelen			1,08 Metode B
207	90			0,83 Metode D
208	90		Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 695	0,76 Metode D
209	90			0,95 Metode D
210	se forsøksdelen			0,86 Metode D
211	se forsøksdelen			1,45 Metode B
212	90			0,99 Metode D
213	90			1,00 Metode B
214	se forsøksdelen			1,10 Metode D
215	90		Fremstilling analog med (V-18) (se forsøksdelen 57.3)*	1,11 Metode D
216	89		(V-12) (se forsøksdelen 50.2)	1,20 Metode B
217	90		(V-12) (se forsøksdelen 50.2)	1,21 Metode B

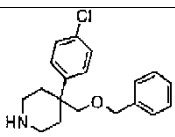
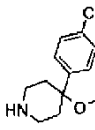
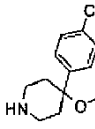
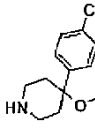
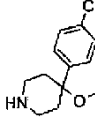
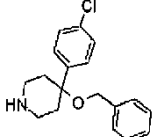
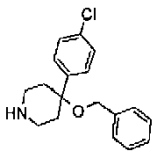
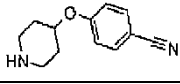
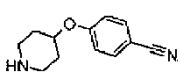
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				
218	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	1,17 Metode B
219	100			1,18 Metode B
220	89			1,19 Metode B
221	90			1,22 Metode B
222	se forsøksdelen			1,46 Metode B
223	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	1,03 Metode D
224	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	0,99 Metode D
225	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	1,06 Metode D
226	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	0,98 Metode D
227	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	0,98 Metode D
228	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	0,96 Metode D
229	se forsøksdelen			1,05 Metode D

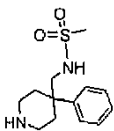
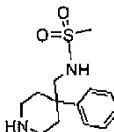
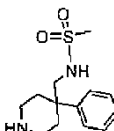
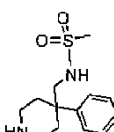
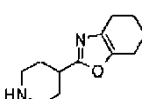
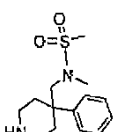
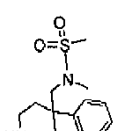
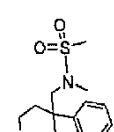
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
230	90		Fremstilling analog med (V-19) (se forsøksdelen 59.2)*	0,99 Metode D
231	se forsøksdelen			1,48 Metode B
232 ¹⁾	se forsøksdelen			2,73 Metode E
233	se forsøksdelen			1,24 Metode B
234	186			1,14 Metode D
235	186			1,21 Metode D
236	242			1,02 Metode D
237	242			0,98 Metode D
238	242			1,05 Metode D
239	242			0,97 Metode D
240	242			1,23 Metode B
241	242			1,09 Metode B
242	se forsøksdelen			1,03 Metode D
243	242			0,97 Metode D
244	242			0,99 Metode D
245 ²⁾	se forsøksdelen			2,85 Metode E
246	se forsøksdelen			1,21 Metode B
247	90			1,00 Metode D
248	90			0,99 Metode D
249	se forsøksdelen			1,05 Metode D
250	249			1,01 Metode D
251	249			1,14 Metode D
252	se forsøksdelen			1,18 Metode B
253	se forsøksdelen			1,15 Metode B
254	100			1,23 Metode B
255	249			1,04 Metode D
256	249			1,00 Metode D
257	249			1,07 Metode D
258	249			1,00 Metode D
259	249			0,98 Metode D
260	se forsøksdelen			1,30 Metode B
261	se forsøksdelen			1,30 Metode B
262	90		Fremstilling analog med (V-19) (se	1,15 Metode B

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
			forsøksdelen 59.2)*	
263	242			1,15 Metode B
264	100			0,94 Metode B
265	100			1,32 Metode B
266	100			1,39 Metode B
267	100			1,39 Metode B
268	90			0,99 Metode B
269	90			1,45 Metode B
270	se forsøksdelen			1,21 Metode B
271	90			1,39 Metode B
272	90			1,45 Metode B
273	se forsøksdelen			1,23 Metode B
274	se forsøksdelen			1,19 Metode D
275	se forsøksdelen			1,08 Metode D
276	90		(V-25) (se forsøksdelen 72.1)	1,18 Metode D
277	89		(V-25) (se forsøksdelen 72.1)	1,33 Metode B
278	se forsøksdelen			1,40 Metode B
279	90		(V-26) (se forsøksdelen 73.2)	1,50 Metode B
280	89		(V-26) (se forsøksdelen 73.2)	1,43 Metode B
281	90		J. Med. Chem. 2004, 497	1,24 Metode B
282	90		(V-27) (se forsøksdelen 74.1)	1,24 Metode B

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				
283	se forsøksdelen			1,37 Metode B
284	90			1,23 Metode B
285	89			1,0 Metode D
286	100			1,19 Metode B
287	73			1,17 Metode D
288	90			1,25 Metode B
289	89			1,23 Metode B
290	73			1,42 Metode B
291	73		J. Med. Chem. 2004, 497	1,41 Metode B
292	14			1,03 Metode D
293	90		J. Med. Chem. 1999, 4778	1,11 Metode D
294	100		J. Med. Chem. 1999, 4778	1,03 Metode D
295	89		J. Med. Chem. 1999, 4778	1,08 Metode D
296	14			1,27 Metode B
297	90		(V-13) (se forsøksdelen 51.3)	1,43 Metode B
298	14		(V-13) (se forsøksdelen 51.3)	1,45 Metode B
299	73		(V-13) (se forsøksdelen 51.3)	1,66 Metode B

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
				
300	14		J. Med. Chem. 2004, 497	1,29 Metode B
301	89		J. Med. Chem. 2004, 497	1,23 Metode B
302	90		(V-20) (se forsøksdelen 67.3)	1,48 Metode B
303	89		(V-20) (se forsøksdelen 67.3)	1,32 Metode B
304	14		(V-20) (se forsøksdelen 67.3)	1,37 Metode B
305	73		(V-20) (se forsøksdelen 67.3)	1,58 Metode B
306	se forsøksdelen			1,75 Metode B
307	14		(V-28) (se forsøksdelen 75.1)	1,50 Metode B
308	89		(V-13) (se forsøksdelen 51.3)	1,40 Metode B
309	89		(V-28) (se forsøksdelen 75.1)	1,48 Metode B
310	90		(V-28) (se	1,51 Metode B

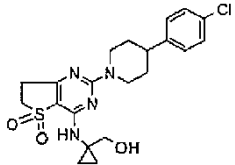
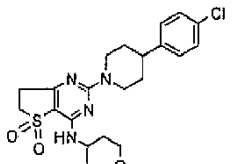
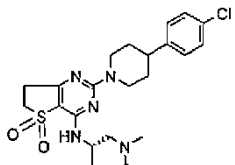
#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
			forsøksdelen 75.1)	
311	89			1,29 Metode B
312	90			1,33 Metode B
313	90		(V-21) (se forsøksdelen 68.1)	1,39 Metode B
314	89		(V-21) (se forsøksdelen 68.1)	1,35 Metode B
315	14		(V-21) (se forsøksdelen 68.1)	1,39 Metode B
316	73		(V-21) (se forsøksdelen 68.1)	1,61 Metode B
317	90			1,25 Metode B
318	89			1,22 Metode B
319	90		(V-28) (se forsøksdelen 75.1)	1,54 Metode B
320	89		(V-28) (se forsøksdelen 75.1)	1,51 Metode B
321	90		WO2007/106705	1,29 Metode B
322	89		WO2007/106705	1,24 Metode B

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
323	se forsøksdelen			1,24 Metode B
324	89		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Metode B
325	90		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,21 Metode B
326	14		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,24 Metode B
327	73		<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 1998 , 1851	1,38 Metode B
328	89		(V-30) (se forsøksdelen 77.2)	1,23 Metode B
329	se forsøksdelen			1,23 Metode B
330	89		(V-22) (se forsøksdelen 69.1)	1,24 Metode B
331	14		(V-22) (se forsøksdelen 69.1)	1,30 Metode B
332	73		(V-22) (se forsøksdelen 69.1)	1,44 Metode B
* Dette eksempelet kan fremstilles og renses på analog måte.				
¹⁾ Dette eksempelet er diastereomer til eksempelet 245 (se forsøksdelen).				

232

#	Fremstilling analog med #*	ikke-kommersiell arylpiperidinbyggestein (V)	Litteratur for fremstilling av byggesteinen (V)	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode
²⁾ Dette eksempelet er diastereomer til eksempelet 232 (se forsøksdelen).				

Tabell E: Kjemiske strukturer og fremstillinger av eksempelforbindelsene 333 -335

#	Struktur	R1	R2	R3	R4	Fremstilling	Analytisk HPLC-MS, RT [min], Metode	% Hemming PDE4B ved 1 µM
333		H			H	se forsøksdelen	1,49 Metode B	56
334		H			H	se forsøksdelen	1,55 Metode B	65
335		H			H	se forsøksdelen	1,48 Metode B	85

5 INDIKASJONSOMRÅDER

[0464] Slik det ble funnet utmerker forbindelsene med formel 1 seg ved mange anvendelsesmuligheter på det terapeutiske området. Å fremheve er slike anvendelsesmuligheter der forbindelsene med formel 1 fortrinnsvis kan finne anvendelse på grunn av den farmasøytiske virkningen som PDE4-hemmer. Som eksempler kan nevnes luftveis- og gastrointestinale sykdommer eller vanskeligheter, betennelsessykdommer i ledd, hud eller øyne, kreftsykdommer samt sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet.

[0465] fortrinnsvis skal det her nevnes forebyggelse og behandling av luftveis- eller lungesykdommer, som er forbundet med økt slimproduksjon, betennelse og/eller obstruktive sykdommer i luftveiene. Som eksempler på slike skal nevnes akutt, allergisk eller kronisk bronkitt, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), hoste,

lungeemfysem, allergisk eller ikke-allergisk rhinitt eller bihulebetennelse, kronisk rhinitt eller bihulebetennelse, astma, alveolitt, Farmers sykdom, hyperreaktive luftveier, infeksiøs bronkitt eller lungebetennelse, pediatrik astma, bronkiektasier, lungefibrose, ARDS (akutt lungesviktsyndrom hos voksne), bronkial ødem,

5 lungeødem, bronkitt, lungebetennelse eller interstitiell lungebetennelse utløst av ulike årsaker som for eksempel aspirasjon, innånding av giftige gasser eller bronkitt, lungebetennelse eller interstitiell lungebetennelse forårsaket av hjertesvikt, bestråling, kjemoterapi av cystisk fibrose eller cystisk fibrose, alfa-1-antitrypsinmangel.

10 **[0466]** Likeledes skal som foretrukket nevnes behandlingen av betennelsessykdommer i mage-tarmkanalen. Noen eksempler på slike er akutte eller kroniske betennelsesforandringer i galleblæren, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, inflammatoriske pseudopolypper, juvenile polypper, Colitis cystica profunda, Pneumatosis cystoides intestinales, sykdommer i gallegangene og galleblæren, slik

15 som gallestein og konglomerater, videre for behandling av inflammatoriske sykdommer i ledd, som f.eks. revmatoid artritt eller inflammatoriske sykdommer i huden og øynene.

[0467] Likeledes foretrukket er behandling av kreftsykdommer. Et eksempel på dette

20 er alle former for akutt og kronisk leukemi som akutt lymfatisk og akutt myelogen leukemi, kronisk lymfatisk og kronisk myelogen leukemi, og bensvulster som osteosarkom og alle typer svulster som oligodendrogliom og glioblastom.

[0468] Videre skal som foretrukket det nevnes forebyggelse og behandling av

25 sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet. Eksempler på disse inkluderer depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutt og kronisk angst, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel sklerose eller akutt og kronisk smerte, så vel som skader i hjernen forårsaket av slag, hypoksi eller skalle-hjernetraume.

30 **[0469]** Spesielt foretrukket gjelder foreliggende beskrivelse anvendelsen av forbindelser med formel **1** for fremstilling av et legemiddel for behandling av inflammatoriske eller obstruktive sykdommer i de øvre og nedre åndedrettsorganene, inkludert lungene, som for eksempel allergisk rhinitt, kronisk rhinitt, bronkiektase,

35 cystisk fibrose, idiopatisk lungefibrose, fibroserende alveolitt, KOLS, kronisk bronkitt, kronisk bihulebetennelse, astma, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, spesielt KOLS, kronisk bronkitt og astma.

[0470] Mest foretrukket er anvendelsen av forbindelser med formel **1** for behandling av inflammatoriske og obstruktive sykdommer, slik som KOLS, kronisk bronkitt, kronisk sinusitt, astma, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, spesielt KOLS, astma og kronisk bronkitt.

[0471] Også foretrukket er anvendelsen av forbindelser med formel **1** for behandling av sykdommer i det perifere eller sentrale nervesystemet slik, som depresjon, bipolar eller manisk depresjon, akutt og kronisk angst, schizofreni, Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, akutt og kronisk multippel sklerose eller akutt og kronisk smerte, så vel som skader i hjernen forårsaket av slag, hypoksi eller hjernerystelse.

[0472] Et spesielt aspekt ved den foreliggende beskrivelsen er den reduserte profilen hva angår bivirkninger. Derunder menes innenfor rammen av beskrivelsen at det kan administreres en dose av en farmasøytisk sammensetning, uten at dette utløser brekninger eller kvalme hos pasienten, spesielt ikke sterkt ubehag. Mest foretrukket er administrering av en terapeutisk virksom substansmengde på ethvert stadium av sykdomsforløpet uten at det utløses oppkast eller kvalme.

KOMBINASJONER

[0473] Forbindelsene med formel **1** kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre virkestoffer ifølge oppfinnelsen med formel **1**. Eventuelt kan forbindelsene med formel **1** også anvendes i kombinasjon med andre farmakologisk aktive virkestoffer. Herved foretrekkes slike virkestoffer som for eksempel er valgt fra gruppen bestående av betaetterligningere, antikolinergika, kortikosteroider, andre PDE4-hemmere, LTD4-antagonister, EGFR-hemmere, MRP4-hemmere, dopaminagonister, H1-antihistaminer, PAF-antagonister og PI3-kinasehemmere eller doble eller triple kombinasjoner av disse, som f.eks. kombinasjoner av forbindelsene med formel **1** med én eller to forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

- betamimetika, kortikosteroider, PDE4-hemmere, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister,
- antikolinergika, betaetterligningere, kortikosteroider, PDE4-hemmere, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister
- PDE4-hemmere, kortikosteroider, EGFR-hemmere og LTD4-antagonister
- EGFR-hemmere, PDE4-hemmere og LTD4-antagonister

- EGFR-hemmere og LTD4-antagonister
- CCR3-hemmere, iNOS-hemmere (induserbare nitrogenoksyd syntetasehemmere), (6R)-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (heretter referert til som "BH4") og dets derivater som nevnt i WO 2006/120176 og SYK-hemmere (milttyrosinkinasehemmere)
- 5 • Antikolinergika, betaetterligninger, kortikosteroider, PDE4-hemmere og MRP4-hemmere.

[0474] Også kombinasjonen av tre virkestoffer fra hver av de ovennevnte forindelsesklassene er en del av beskrivelsen.

10

[0475] Som betamimetika anvendes her fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av Albuterol, Bambuterol, Bitolterol, Broksaterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Arformoterol, Zinterol, Heksoprenalin, Ibuterol, Isoetarin, Isoprenalin, Levosalbutamol, Mabuterol, Meluadrin, Metaproterenol, Orciprenalin, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Rimiterol, Ritodrin, Salmeterol, Salmefamol, Soterenol, Sulfonterol, Tiaramid, Terbutalin, Tolubuterol, CHF-1035, HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzyl-sulfonamid, 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on, 4-hydroksy-7-[2-{[2-{[3-(2-fenyletoksy)propyl]sulfonyl}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolon, 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butylamino)etanol, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)etylester)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-

dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-(4-etoksy-karboksylylamino-3-cyano-5-fluorfenyl)-2-(tert.-butylamino)etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer av disse, og eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater.

[0476] Fortrinnsvis velges de angitte betamimetikaene fra gruppen bestående av Bambuterol, Bitolterol, Karbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Heksoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Prokaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfoneamid, 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on, 4-hydroksy-7-[2-{[2-{[3-(2-fenyletoksy)propyl]sulfonyl}etyl]-amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolon, 1-(2-fluor-4-hydroksyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloksyfenyl)-2-metyl-2-propylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroksy-8-(1-hydroksy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoksazin-3-(4H)-on, 1-(4-amino-3-klor-5-trifluormetylfenyl)-2-tert.-butylamino)etanol, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etyl-amino]-1-hydroksyetyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-

- [2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etylamin]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-(4-etoksykarboksylamin-3-cyano-5-fluorfenyl)-2-(tert.-butylamin)etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer av disse, og eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater eller hydrater av disse.
- 10 **[0477]** Spesielt foretrukne betamimetika er valgt fra gruppen bestående av Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etylamin]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfonamid, 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamin)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on, 1-[3-(4-metoksybenzyl-amino)-4-hydroksyfenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamin]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetylaminofenyl)-2-metyl-2-propylamin]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-metoksyfenyl)-2-metyl-2-propylamin]etanol, 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloksyfenyl)-2-metyl-2-propylamin]etanol, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksyfenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etylamin]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etylamin]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylfenyl)-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-etyl}4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etylamin]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etylamin]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 1-[2H-5-hydroksy-3-okso-4H-1,4-benzoksazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoksyfenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamin}etanol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer av disse, og eventuelt i form av de farmakologisk akseptable syreaddisjonssaltene, solvatene eller hydrater av disse.

[0478] Spesielt foretrukne av disse betamimetikaene er ifølge oppfinnelsen

Formoterol, Salmeterol, 3-(4-{6-[2-hydroksy-2-(4-hydroksy-3-hydroksymetyl-fenyl)-etyl-amino]-heksyloksy}-butyl)-benzensulfonamid, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-metoksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyreetyler)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-fenoksy-eddiksyre)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[1,1-dimetyl-2-(2,4,6-trimetylphenyl)-etyl-amino]-1-hydroksyetyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on.

[0479] 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-hydroksy-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 6-hydroksy-8-{1-hydroksy-2-[2-(4-isopropyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-etyl}-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etyl-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 8-{2-[2-(4-etoksyfenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on, 4-(4-{2-[2-hydroksy-2-(6-hydroksy-3-okso-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oksazin-8-yl)-etyl-amino]-2-metyl-propyl}-fenoksy)-smørsyre, 8-{2-[2-(3,4-difluor-fenyl)-1,1-dimetyl-etyl-amino]-1-hydroksy-etyl}-6-hydroksy-4H-benzo[1,4]oksazin-3-on og 5-[2-(5,6-dietyl-indan-2-ylamino)-1-hydroksy-etyl]-8-hydroksy-1H-kinolin-2-on,

[0480] fortrinnsvis er syreaddisjonssaltene når det gjelder disse betamimetikaene valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrocitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluensulfonat, særlig hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat. Av de ovenfor nevnte syreaddisjonssaltene er saltene av saltsyre, metansulfonsyre, benzosyre og eddiksyre spesielt foretrukket ifølge oppfinnelsen.

[0481] Som antikolinergika anvendes her fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av tiotropiumsalter, oksitropiumsalter, flutropiumsalter, ipratropiumsalter, glykopyrroniumsalter, trospiumsalter, 2,2-difenylpropionsyretropenolester-metobromid, 2,2-difenylpropionsyreskopinestermetobromid, 2-fluor-2,2-difenyldediksyreskopinestermetobromid, 2-fluor-2,2-difenyldediksyretropenolester-metobromid, 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilsyretropenolester-metobromid, 3,3',4,4'-tetrafluorbenzilsyreskopinester-metobromid, 4,4'-difluorbenzilsyretropenolester-metobromid, 4,4'-difluorbenzilsyreskopinester-metobromid, 3,3'-difluorbenzilsyretropenolester-metobromid, 3,3'-difluorbenzilsyre-skopinester-metobromid, 9-hydroksy-fluoren-9-karboksylyretropenolester-metobromid, 9-fluor-

fluoren-9-karboksylysyretropenolester-metobromid, 9-hydroksy-fluoren-9-karboksylysyre-skopinester-metobromid, 9-fluor-fluoren-9-karboksylysyreskopinester-metobromid, 9-metyl-fluoren-9-karboksylysyretropenolestermetobromid, 9-metyl-fluoren-9-karboksylysyre-skopinester-metobromid, benzilsyresyklopropyltropinester-metobromid, 2,2-difenyl-propionsyresyklopropyltropinester -metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karboksylysyre-syklopropyltropinester-metobromid, 9-metyl-fluoren-9-karboksylysyresyklopropyltropinester-metobromid, 9-metyl-xanten-9-karboksylysyresyklopropyltropinester-metobromid, 9-hydroksy-fluoren-9-karboksylysyresyklopropyltropinester-metobromid, 4,4'-difluorbenzilsyremetylestersyklopropyltropinester-metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karboksylysyre-tropenolester-metobromid, 9-hydroksy-xanten-9-karboksylysyreskopinester-metobromid, 9-metyl-xanten-9-karboksylysyretropenalester-metobromid, 9-metyl-xanten-9-karboksylysyreskopinester-metobromid, 9-etyl-xanten-9-karboksylysyretropenolester-metobromid, 9-difluormetyl-xanten-9-karboksylysyretropenolester-metobromid- 9-hydroksymetyl-xanten-9-karboksylysyreskopinester-metobromid, eventuelt i form av deres solvater eller hydrater.

[0482] I de ovennevnte saltene utgjør kationene tiotropium, oksitropium, flutropium, ipratropium, glykopyrronium og trospium de farmakologisk aktive bestanddelene. Som anioner kan de ovenfor nevnte saltene fortrinnsvis inneholde klorid, bromid, jodid, sulfat, fosfat, metansulfonat, nitrat, maleat, acetat, citrat, fumarat, tartrat, oksalat, suksinat, benzoat eller p-toluensulfonat, hvorved klorid, bromid, jodid, sulfat, metansulfonat eller p-toluensulfonat er foretrukket som motioner. Blant alle saltene er klorider, bromider, jodider og metansulfonater spesielt foretrukket.

[0483] Av særlig betydning er tiotropiumbromid. Når det gjelder tiotropiumbromid inneholder de her beskrevne legemiddelkombinasjonene dette fortrinnsvis i form av krystallinsk tiotropiumbromidmonohydrat, som fra WO 02/30928. Hvis tiotropiumbromid i oppfinnelsens legemiddelkombinasjoner anvendes i vannfri form benytter man fortrinnsvis det vannfrie, krystallinske tiotropiumbromidet som er kjent fra WO 03/000265.

[0484] Som kortikosteroider anvender man her fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av prednisolon, prednison, butiksokortpropionat, flunisolid, beklometason, triamcinolon, budesonid, flutikason, mometason, siklesonid, rofleponid, deksametason, betametason, deflazakort, RPR-106541, NS-126, 6,9-

difluor-17-[(2-furanylkarboksylyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre-(S)-fluormetylester og 6,9-difluor-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-17-propionyl-oksy-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre (S)-(2-okso-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller
 5 diastereomerer av disse, og eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

Mer foretrukket velges steroidet fra gruppen bestående av flunisolid, beklometason, triamcinolon, budesonid, flutikason, mometason, siklesonid, rofleponid,
 10 deksametason, NS-126, 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarboksylyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre-(S)-fluormetylester og 6,9-difluor-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-17-propionyl-oksy-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre (S)-(2-okso-tetrahydro-furan-3S-yl)ester, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, og eventuelt i form av deres salter og derivater,
 15 deres solvater og/eller hydrater.

[0485] Spesielt foretrukket velges steroidet fra gruppen bestående av budesonid, flutikason, mometason, siklesonid og 6,9-difluor-17-[(2-furanylkarboksylyl)oksy]-11-hydroksy-16-metyl-3-okso-androsta-1,4-dien-17-karbotionsyre-(S)-fluormetylester,
 20 eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer av disse, og eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

[0486] Enhver referanse til steroider inneholder en henvisning til deres eventuelt eksisterende salter eller derivater, hydrater eller solvater. Eksempler på mulige salter
 25 og derivater av steroider kan være: alkalimetallsalter, slik som natrium- eller kaliumsalter, sulfobenzoater, fosfater, isonikotinater, acetater, propionater, dihydrogenfosfater, palmitat, pivalat eller furoater.

[0487] Som ytterligere PDE4-hemmere anvendes herved fortrinnsvis forbindelser
 30 valgt fra gruppen bestående av enprofyllin, teofyllin, roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Tofimilast, Pumafentrin, Lirimilast, Arofyllin, Atizoram, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), NCS-613, CDP-840, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-diklor-1-okso-pyridin-4-yl)-4-difluormetoksy-3-syklopropylmetoksybenzamid, (-)p-
 35 [(4aR*,10bS*)-9-etoksy-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-8-metoksy-2-metylbenzo[s][1,6]naftyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, (R)-(+)-1-(4-brombenzyl)-4-[(3-syklopentyl-oksy)-4-metoksyfenyl]-2-pyrrolidon, 3-(syklopentyl-oksy-4-

metoksyfenyl)-1-(4-N'-[N-2-cyano-S-metyl-isotioureido]benzyl)-2-pyrrolidon, cis[4-cyano-4-(3-syklopentylloksy-4-metoksyfenyl)sykloheksan-1-karboksylysyre], 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], (R)-(+)-etyl[4-(3-syklopentylloksy-4-metoksyfenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetat, (S)-(-)-etyl[4-{3-syklopentylloksy-4-metoksyfenyl}pyrrolidin-2-yliden]acetat, 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, og eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater og/eller hydrater av disse.

[0488] Spesielt foretrukket blir PDE4-hemmeren valgt fra gruppen bestående av Enprofyllin, Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Arofyllin, Atizoram, AWD-12-281 (GW-842470), T-440, T-2585, PD-168787, V-11294A, CI-1018, CDC-801, D-22888, YM-58997, Z-15370, N-(3,5-diklor-1-okso-pyridin-4-yl)-4-difluormetoksy-3-syklopropylmetoksybenzamid, Cis[4-cyano-4-(3-syklopentylloksy-4-metoksyfenyl)sykloheksan-1-karboksylysyre], 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, Cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, og eventuelt i form av de farmakologisk akseptable syreaddisjonssaltene, solvatene og/eller hydratene.

[0489] Spesielt foretrukket blir PDE4-hemmeren valgt fra gruppen bestående av Roflumilast, Ariflo (Cilomilast), Arofyllin, AWD-12-281 (GW-842470), 2-karbometoksy-4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-on, Cis[4-cyano-4-(3-syklopropylmetoksy-4-difluormetoksyfenyl)sykloheksan-1-ol], Atizoram, Z-15370, 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(2-tienyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin og 9-syklopentyl-5,6-dihydro-7-etyl-3-(tert-butyl)-9H-pyrazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer av disse og eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater og/eller hydrater.

[0490] Med syreaddisjonssalter med farmakologisk akseptable syrer, til hvis dannelse de ovennevnte PDE4-hemmerne eventuelt er i stand til, velges f.eks. salter fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrocitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluensulfonat, fortrinnsvis hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat.

[0491] Som LTD4-antagonister anvendes herved fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707, L-733321, 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-kinoliny)etenyl)fenyl)-3-(2-(2-hydroksy-2-propyl)fenyl)tio)-metylsyklopropan-eddiksyre, 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diklortieno[3,2-b]pyridin-5-yl)-(E)-etenyl)fenyl)-3-(2-(1-hydroksy-1-metyletyl)fenyl)propyl)tio)metyl)syklopropan-eddiksyre og [2-[[2-(4-tert-butyl-2-tiazolyl)-5-benzofuranyl]oksymetyl]fenyl]eddiksyre, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, og eventuelt i form av deres salter og derivater, solvater og/eller hydrater.

[0492] Fortrinnsvis blir LTD4-antagonisten valgt fra gruppen bestående av Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 og L-733321, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

[0493] Spesielt foretrukket blir LTD4-antagonisten valgt fra gruppen bestående av Montelukast, Pranlukast, Zafirlukast, MCC-847 (ZD-3523), MN-001 og MEN-91507 (LM-1507) eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, og eventuelt i form av deres salter og derivater, deres solvater og/eller hydrater.

[0494] Med syreaddisjonssalter med farmakologisk akseptable syrer, til hvis dannelse LTD4-antagonistene eventuelt er i stand til, skal spesielt nevnes salter valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat,

- hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrocitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluensulfonat, fortrinnsvis hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometansulfonat. Med salter eller derivater til hvis
- 5 dannelse LTD4-antagonistene eventuelt er i stand skal for eksempel nevnes: alkalimetallsalter som natrium- eller kaliumsalter, jordalkalimetallsalter, sulfobenzoater, fosfater, isonikotinater, acetater, propionater, dihydrogenfosfater, palmitater, pivalater eller også furoater.
- 10 **[0495]** Som EGFR-hemmere anvendes herved fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dietyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-
- 15 dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyl-oksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-
- 20 1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-metoksymetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)aminol-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-
- 25 yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyl-oksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-{2-metoksy-etyl)-N-etyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-
- 30 kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-
- 35 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-

yl}amino)-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-syklopropyl-N-metyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(morfolin-4-yl)-propyloksy]-6-[(vinylkarboksylyl)amino]-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-(4-hidroksy-fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-[(4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-etoksy-kinolin, 4-{[3-klor-4-(3-fluor-benzyloksy)-fenyl]amino}-6-{5-{[(2-metansulfonyl-etyl)amino]metyl}-furan-2-yl}kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-etoksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloksykarboksylyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(metoksymetyl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-7-hidroksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-

metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-
 [(dimetylamino)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-yl)karboksylylamino]-sykloheksan-
 1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-
 4-yl)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 5 fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-acetylamino-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metansulfonylamino-
 etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)karboksylyl]-
 piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-
 10 aminokarboksylylmetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-
 sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-
 {N-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)sulfonyl]-N-
 15 metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-
 etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-
 yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-
 20 metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin,
 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloksykarboksylyl)-piperidin-4-yloksy]-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-
 25 yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metyl-piperazin-1-yl)karboksylyl]-N-metyl-
 amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-
 6-{cis-4-[(morfolin-4-yl)karboksylylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-
 30 piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-
 [(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-
 [(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-
 etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-
 fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-
 35 4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin,
 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-isopropyloksykarboksylyl-piperidin-4-yloksy)-7-
 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-metylamino-sykloheksan-

1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoksy-acetyl)-N-metyl-amino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metyl-morfolin-4-yl)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oksa-5-azabisyklo[2.2.1]hept-5-yl)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-amino)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(3-metoksypropyl-amino)-karboksyl]piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karboksyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF og Mab ICR-62, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, solvater og/eller hydrater.

[0496] Spesielt foretrukket anvendes innenfor rammen av foreliggende beskrivelse de EGFR-hemmerne som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dietyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]-amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-

klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-
 syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-
 okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-
 5 7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-
 2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-
 yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-2-metoksymetyl-6-
 okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-
 [(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-
 10 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-
 metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-
 syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyletyl)amino]-6-{[4-(N,N-bis-(2-metoksy-
 etyl)-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-
 15 fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-etyl-amino]-1-okso-2-buten-1-
 yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(2-
 metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl)amino)-7-syklopropylmetoksy-
 kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-
 amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 20 fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((R)-
 tetrahydrofuran-3-yloksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-
 dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-
 1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 25 fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N-syklopropyl-N-metyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-
 7-syklopentyloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-
 dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-
 yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-
 30 6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-7-[3-(morfolin-
 4-yl)-propyloksy]-6-[(vinylkarboksyl)amino]-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-
 6-(4-hidroksy-fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-
 fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetylamino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-etoksy-
 kinolin, 4-({3-klor-4-(3-fluor-benzyloksy)-fenyl)amino}-6-(5-{[(2-metansulfonyl-
 35 etyl)amino]metyl}-furan-2-yl)kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-6-
 metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-
 klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-

[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N,N-bis-(2-metoksy-etyl)-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{{4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl}amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-
 5 (2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-etoksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(tert.-
 10 butyloksykarboksylyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-
 15 metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{1-[(metoksymetyl)karboksylyl]-piperidin-4-yl-oksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-
 20 fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamo-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloksy)-7-hidroksy-
 kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{trans-4-
 25 [(dimetylamo)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{trans-4-{{morfolin-4-yl}karboksylylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{trans-4-[(morfolin-4-yl)sulfonylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-
 30 fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-acetylamo-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-(2-metansulfonylamino-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{{1-[(piperidin-1-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-
 aminokarboksylylmetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{{N-[(tetrahydropyran-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-
 35 sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{{N-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{{N-[(morfolin-4-yl)sulfonyl]-N-

metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloksykarboksyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)karboksyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metyl-piperazin-1-yl)karboksyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-{cis-4-[(morfolin-4-yl)karboksylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)aminol-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-isopropyloksykarboksyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-metylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoksy-acetyl)-N-metyl-amino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-[1-{2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetyl-morfolin-4-yl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metyl-morfolin-4-yl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oksa-5-aza-bisyklo[2.2.1]hept-5-yl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-amino)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karboksyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-

fenyl)amino]-6-{1'-[(3-metoksypropyl-amino)-karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kiriazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetyl-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, og Cetuximab, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

[0497] Særlig foretrukket innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelsen er EGFR-hemmeren for anvendelse, som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentylloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopentylloksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-(4-hydroksy-fenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, 3-cyano-4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimetyl-amino)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-etoksy-kinolin, 4-[(R)-(1-fenyl-etyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-

metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{2-[4-(2-okso-morfolin-4-yl)-piperidin-1-yl]-etoksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(trans-4-amino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yl-oksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-etyl)-piperidin-4-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-etoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-yl)karboksylylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-etansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[1-(2-metoksy-acetyl)-piperidin-4-yloksy]-7-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(cis-4-(N-[(piperidin-1-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-yl)karboksylylamino]-sykloheksan-1-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(N-metyl-N-2-metoksyetyl-anilino)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-etyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-

7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-d imetylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, og 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk godtakbare syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

15

[0498] Spesielt foretrukket er som EGFR-hemmere de forbindelsene som er valgt fra gruppen bestående av 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{[4-((R)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-((S)-6-metyl-2-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-({4-[N-(2-metoksy-etyl)-N-metyl-amino]-1-okso-2-buten-1-yl}amino)-7-syklopropylmetoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6,7-bis-(2-metoksy-etoksy)-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluorfenyl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-7-[(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{[4-(5,5-dimetyl-2-okso-morfolin-4-yl)-1-okso-2-buten-1-yl]amino}-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metansulfonylamino-sykloheksan-1-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[2-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)etyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksy)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-etinyl-fenyl)amino]-6-{1-[(morfolin-4-yl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-{1-[(2-metoksyetyl)karboksylyl]-piperidin-4-yloksy}-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-

35

fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksyl-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[cis-4-(N-acetyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksyl-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-metylamino-sykloheksan-1-yloksyl)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonyl-N-metyl-amino)-sykloheksan-1-yloksyl]-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-dimetylamino-sykloheksan-1-yloksyl)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-yl)karboksyl]-N-metyl-amino}-sykloheksan-1-yloksyl)-7-metoksy-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimetyl-6-okso-morfolin-4-yl)-etoksy]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)metoksy]-kinazolin, 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-metansulfonyl-piperidin-4-yloksyl)-7-metoksy-kinazolin og 4-[(3-klor-4-fluor-fenyl)amino]-6-(1-cyano-piperidin-4-yloksyl)-7-metoksy-kinazolin, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer eller diastereomerer, eventuelt i form av deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter, deres solvater og/eller hydrater.

[0499] Blant syreaddisjonssaltene med farmakologisk akseptable syrer til hvis dannelse EGFR-hemmerne eventuelt kan benyttes, blir saltene f.eks. valgt fra gruppen bestående av hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrometansulfonat, hydronitrat, hydromaleat, hydroacetat, hydrobenzoat, hydrocitrat, hydrofumarat, hydrotartrat, hydrooksalat, hydrosuksinat, hydrobenzoat og hydro-p-toluensulfonat, fortrinnsvis hydroklorid, hydrobromid, hydrosulfat, hydrofosfat, hydrofumarat og hydrometanesulfonat.

[0500] Som dopaminagonister anvendes herved fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av bromkriptin, kabergolin, alfa-dihydroergokryptin, lisurid, pergolid, pramipeksol, roksindol, ropinirol, talipeksol, tergurid og viozan. Enhver referanse til de ovenfor nevnte dopaminagonistene inkluderer innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen også en referanse til deres eventuelt foreliggende farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og eventuelt deres hydrater. Med fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter som kan dannes av dopaminagonistene som er nevnt ovenfor menes f.eks. farmasøytisk akseptable salter, som er valgt fra salter av saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre og maleinsyre.

[0501] Som H1-antihistaminer anvendes her fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av epinastin, cetirizin, azelastin, feksofenadin, levokabastin,

loratadin, mizolastin, ketotifen, emedastin, dimetinden, klemastin, bamipin, Cexklorfeniramin, feniramin, doksyamin, klorfenoksamin, dimenhydrinat, difenhydramin, prometazin, ebastin, desloratadin, og meklozin, en henvisning til de ovenfor nevnte H1-antihistaminene inkluderer innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelsen en referanse til deres eventuelt eksisterende, farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter.

[0502] Som PAF-antagonister anvendes her fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av 4-(2-klorfenyl)-9-metyl-2-[3(4-morfolinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin, 6-(2-klorfenyl)-8,9-dihydro-1-metyl-8-[(4-morfolinyl)karboksyl]-4H,7H-syklo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

[0503] Som MRP4-hemmere anvendes her fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av *N*-acetyl-dinitrofenyl-cystein, cGMP, kolate, diklofenak, dehydroepiandrosteron-3-glukuronid, dehydroepiandrosteron-3-sulfat, dilazep, dinitrofenyl-S-glutation, østradiol-17- β -glukuronid, østradiol-3,17-disulfat, østradiol-3-glukuronid, østradiol-3-sulfat, østron-3-sulfat, flurbiprofen, folat, N5-formyl-tetrahydrofolat, glykokolat, glykolitokolsyresulfat, ibuprofen, indometacin, indoprofen, ketoprofen, litokolsyresulfat, metotreksat, MK571 ((*E*)-3-[[[3-[2-(7-klor-2-kinolinyl)etenyl]fenyl]-[3-dimetylamino)-3-oksopropyl]tio]metyl]tio]-propansyre), β -naftyl- β -D-glukuronid, nitrobenzylmerkaptopurinribosid, Probenecid, PSC833, Sildenafil, Sulfinpyrazon, Taurokenodeoksykolat, Taurokolat, Taurodeoksykolat, Taurolitokolat, Taurolitokolsyresulfat, Topotekan,

[0504] Trequinsin og Zaprinas, dipyridamol, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater.

[0505] Fortrinnsvis omfatter beskrivelsen også anvendelse av MRP4-hemmere for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av luftveislidelser, inneholdende oppfinnelsens PDE4B-hemmere og MRP4-hemmere, hvorved MRP4-hemmerne fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av *N*-acetyl-dinitrofenyl-cystein, dehydroepiandrosteron-3-sulfat, Dilazep, dinitrofenyl-S-glutation, østradiol-3,17-disulfat, Flurbiprofen, glykokolat, glykolitokolsyresulfat, Ibuprofen, indometacin, indoprofen, litokolsyresulfat, MK571, PSC833, Sildenafil, Taurokenodeoksykolat, Taurokolat, Taurolitokolat, Taurolitokolsyresulfat, Trequinsin og Zaprinas, Dipyridamol,

eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater.

[0506] Mer foretrukket angår beskrivelsen også anvendelsen av MRP4-hemmere for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av luftveislidelser, 5 inneholdende oppfinnelsens PDE4B-hemmere og MRP4-hemmere, hvorved MRP4-hemmerne fortrinnsvis er valgt fra gruppen som består av dehydroepiandrosteron-3-sulfat, østradiol-3,17-disulfat, flurbiprofen, indometacin, indoprofen, MK571, taurokolat, eventuelt i form av deres racemater, enantiomerer, diastereomerer og 10 deres farmakologisk akseptable syreaddisjonssalter og hydrater. Separeringen av enantiomerene fra racemater kan skje som i og for seg kjent i teknikken (f.eks. ved kromatografi på kirale faser osv.).

[0507] Når det gjelder syreaddisjonssalter med farmakologisk akseptable syrer blir 15 f.eks. saltene valgt fra gruppen bestående av hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, hydrosulfater, hydrofosfater, hydrometansulfonater, hydronitrater, hydromaleater, hydroacetater, hydrobenzoater, hydrocitrater, hydrofumarater, hydrotartrater, hydrooksalater, hydrosuksinater, hydrobenzoater og hydro-p-toluensulfonater, fortrinnsvis hydroklorider, hydrobromider, hydrosulfater, 20 hydrofosfater, hydrofumarater og hydrometansulfonater.

[0508] En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er farmasøytiske preparater som inneholder en trippelkombinasjon av oppfinnelsens PDE4B-hemmere, av MRP4-hemmerne og en ytterligere aktiv substans som for eksempel et antikolinergikum, et 25 steroid, en LTD4-antagonist eller et betamimetikum, samt deres fremstilling og anvendelse for behandling av luftveissykdommer.

[0509] Som iNOS-hemmere anvendes herved fortrinnsvis forbindelser som er valgt fra gruppen bestående av: S-(2-aminoetyl)isotiourinstoff, aminoguanidin, 30 2-aminometylpyridin, AMT, L-Canavanin, 2-iminopiperidin, S-isopropylisotiourinstoff, S-metylisotiourinstoff, S-etylisotiourinstoff, S-metyltiocitrullin, S-etylthiocitrullin, L-NA (N^ω-nitro-L-arginin), L-NAME (N^ω-nitro-L-argininmetylester), L-NMMA (N^G-monometyl-L-arginin), L-NIO (N^ω-iminoetyl-L-ornitin), L-NEL (N^ω-iminoetyl-lysin), (S)-6-acetimidoylamino-2-amino-heksansyre (1*H*-tetrazol-5-yl)-amid (SC-51) (J. Med. 35 Chem. 2002, 45, 1686-1689), 1400W, (S)-4-(2-acetimidoylamino-ethylsulfanyl)-2-amino-smørsyre (GW274150) (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoksy-pyridin-2-yl)-etyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (BYK191023) (Mol. Pharmacol.

2006, 69, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-fenyl-propoksy)-4-klor-5-fluorbenzonitril (WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-6-trifluormetyl-nikotinonitril (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-4-klor-benzonitril (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-klor-benzonitril (WO 2004/041794), (2S,4R)-2-amino-4-(2-klor-5-trifluormetyl-fenylsulfanyl)-4-tiazol-5-yl-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hydroksy-1-tiazol-5-yl-butylsulfanyl)-5-klor-nikotinonitril (WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hydroksy-1-fenyl-butylsulfanyl)-6-metoksy-nikotinonitril (WO 02/090332), substituert 3-fenyl-3,4-dihydro-1-isokinolinamin som f.eks. AR-C102222 (J. Med. Chem. 2003, 46, 913-916), (1S,5S,6R)-7-klor-5-metyl-2-aza-bisyklo[4.1.0]hept-2-en-3-ylamin (ONO-1714) (Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 270, 663-667), (4R,5R)-5-etyl-4-metyl-tiazolidin-2-ylidenamin (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-etyl-4-metyl-selenazolidin-2-ylidenamin (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahydrobiopterin (Curr. Drug Metabol. 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-klor-fenyl)-N-(1-{2-okso-2-[4-(6-trifluormetyl-pyrimidin-4-yloksy)-piperidin-1-yl]-etylkarbamoyl}-2-pyridin-2-yl-etyl)-akrylamid (FR260330) (Eur. J. Pharmacol. 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluor-fenyl)-6-[2-(4-imidazol-1-ylmetyl-fenoksy)-etoksy]-2-fenyl-pyridin (PPA250) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303, 52-57), 3-{[(benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl)-karbamoyl]-metyl}-4-(2-imidazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboksylysyremetylester (BBS-1) (Drugs Future 2004, 29, 45-52), (R)-1-(2-imidazol-1-yl-6-metyl-pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-2-karboksylysyre (2-benzo[1,3]dioksol-5-yl-etyl)-amid (BBS-2) (Drugs Future 2004, 29, 45-52) og deres farmasøytiske salter, prodrugs eller solvater.

25

[0510] Som iNOS-hemmere innenfor omfanget av den foreliggende offentliggjøringen kan man videre anvende antisenseoligonukleotider, særlig slike antisense-oligonukleotider som binder den iNOS-kodende nukleinsyren. For eksempel beskrives det i WO 01/52902 antisense-oligonukleotider, og særlig antisense-oligonukleotider som binder de iNOS-kodende nukleinsyrene, for modulering av ekspresjonen av iNOS. Slike iNOS-antisense-oligonukleotider som spesielt er beskrevet i WO 01/52902 kan derfor, på grunn av sin lignende virkning, som iNOS-hemmerne, kombineres med PDE4-hemmerne ifølge oppfinnelsen.

35

[0511] Som SYK-hemmere anvendes herved fortrinnsvis forbindelser valgt fra gruppen bestående av: 2-[(2-aminoetyl)amino]-4-[(3-bromfenyl)amino]-5-pyrimidinkarboksamid; 2-[[7-(3,4-dimetoksyfenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-

yl]amino]-3-pyridinkarboksamid; 6-[[5-fluor-2-[3,4,5-trimetoksyfenyl]amino]-4-pyrimidinyl]amino]-2,2-dimetyl-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oksazin-3(4H)-on;
 N-[3-brom-7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin 7-(4-metoksyfenyl)-N-metyl-1,6-naftyridin-5-amin; N-[7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(2-tienyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-etandiamin; N-[7-(4-metoksyfenyl)-2-(trifluormetyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-metoksyfenyl)-3-fenyl-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-(7-fenyl-1,6-naftyridin-5-yl)-1,3-propandiamin; N-[7-(3-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(3-klorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[3-{trifluormetoksy}fenyl]-1,6-naftyridin-5yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-fluorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-klorfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4'-metyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-17-[4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(4-morfolinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-bromfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(4-metylfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(metyltio)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(1-metyletyl)fenyl]-1,6-naftyddin-5-yl]-1,3-propandiamin; 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-metyl-1,6-naftyridin-5-amin; 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N,N-dimetyl-1,6-naftyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-butandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,5-pentandiamin; 3-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-1-propanol; 4-[5-(4-aminobutoksy)-1,6-naftyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-benzenamin; 4-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-1-butanol; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N-metyl-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N'-metyl-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-N,N'-dimetyl-1,3-propandiamin; 1-amino-3-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-2,2-dimetyl-1,3-propandiamin; 7-[4-(dimetylamino)fenyl]-N-(3-pyridinylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin; N-[(2-aminofenyl)metyl]-7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-amin; N-[7-[6-(dimetylamino)[1,1'-bifenyl]-3-yl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[3-klor-4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)-3-metoksyfenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;

N-[7-[4-(diethylamino)fenyl]-3-metyl-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-(3'-fluor[1,1'-bifenyl]-3-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,2-etandiamin,
 N-[7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin;
 N,N'-bis(3-aminopropyl)-7-(4-metoksyfenyl)-2,5-diamin; N-[7-(4-metoksyfenyl)-2-
 5 (fenylmetoksy)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,6-naftyridin-1,3-propandiamin; N5-(3-
 aminopropyl)-7-(4-metoksyfenyl)-N2-(fenylmetyl)-2,5-diamin; N-[7-(2-naftalenyl)-
 1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(2'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-
 naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-
 1,3-propandiamin; N-[7-(3,4-dimetylifenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 10 1-amino-3-[[7-(2-naftalenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-
 (2'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(4'-
 metoksy[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-
 (3,4,5-trimetoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; 1-amino-3-[[7-(4-
 bromfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; N-[7-(4'-metoksy[1,1'-bifenyl]-4-
 15 yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-2,2-dimetyl-1,3-propandiamin; 1-[[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-
 1,6-naftyridin-5-yl]amino]-2-propanol; 2-[[2-[[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-
 naftyridin-5-yl]amino]etyl]tio]-etanol; 7-[4-(diniethylamino)fenyl]-N-(3-metyl-5-
 isoksazolyl)-1,6-naftyridin-5-amin; 7-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-4-pyrimidinyl-1,6-
 naftyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-
 20 sykloheksandiamin; N,N-dimetyl-4-[5-(1-piperaziny)-1,6-naftyridin-7-yl]-
 benzenamin; 4-[5-(2-metoksyetoksy)-1,6-naftyridin-7-yl]-N,N-dimetyl-benzenamin;
 1-[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-4-piperidinol; 1-[7-[4-
 (dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-3-pyrrolidinol; 7-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-
 (2-furanylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin; 7-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-[3-(1H-imidazol-
 25 1-yl)propyl]-1,6-naftyridin-5-amin; 1-[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-
 4-piperidinkarboksamid; 1-[3-[[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-
 yl]amino]propyl]-2-pyrrolidinon; N-[3'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naftyridin-7-
 yl][1,1'-bifenyl]-3-yl]-acetamid; N-[7-(4'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-
 1,3-propandiamin; N-[4'-[5-[(3-aminopropyl)amino]-1,6-naftyridin-7-yl][1,1'-bifenyl]-
 30 3-yl]-acetamid; N-[7-[4-(1,3-benzodioksol-5-yl)fenyl]-1,6-naphihyridin-5-yl]-1,3-
 propandiamin; N-[7-[4-(2-tienyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin;
 N-[7-[4-(3-pyridinyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(1,3-
 benzodioksol-5-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(6-metoksy-2-
 35 naftalenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; 7-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-(4-
 pyridinylmetyl)-1,6-naftyridin-5-amin; 3-[[7-[4-(dimethylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-
 yl]metylamino]-propannitril; 7-[4-(dimethylamino)fenyl]-N-[1-(fenylmetyl)-4-

piperidiny]-1,6-naftyridin-5-amin; N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-
 1,2-sykloheksandiamin, (1R,2S)-rel-. N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-
 yl]-1,2-benzendimetanamin; N-[7-[4-(dietylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-
 butandiamin; N-[7-[3',5'-bis(trifluormetyl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]-1,6-naftyridin-5-yl]-,3-
 5 propandiamin; N-[7-(3'-metoksy[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-
 propandiamin; N-[7-(3'-fluor[1,1'-bifenyl]-4-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-
 propandiamin; 4-[[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-1-butanol;
 N-[7-[4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin; 7-[4-
 (dimetylamino)fenyl]-N-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidiny)-1,6-naftyridin-5-amin;
 10 N-[7-[3-brom-4-(dimetylamino)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(1-
 metyl-1H-indol-5-yl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[3-
 (trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-
 (trifluormetyl)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-(3-brom-4-
 metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N-[7-[4-[[3-
 15 (dimetylamino)propyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-sykloheksandiamin;
 N-[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-
 sykloheksandiamin; N-[7-[4-(dimetylamino)-3-metoksyfenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-
 sykloheksandiamin; N-[7-[4-(4-morfoliny)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-
 sykloheksandiamin; N-[7-[3-brom-4-(4-morfoliny)fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-
 20 sykloheksandiamin; 4-[[7-[4-[[2-(dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-
 naftyridin-5-yl]oksy]-sykloheksanol; N-[7-[3-brom-4-(4-morfoliny)fenyl]-1,6-
 naftyridin-5-yl]-1,3-propandiamin; N,N-dimetyl-4-[5-(4-metyl-1-piperaziny)-1,6-
 naftyridin-7-yl]-benzenamin; 4-[[7-[4-[[3-(dimetylamino)propyl]metylamino]fenyl]-
 1,6-naftyridin-5-yl]oksy]-sykloheksanol; N-[7-[4-[[2-
 25 (dimetylamino)etyl]metylamino]fenyl]-1,6-naftyridin-5-yl]-1,4-butandiamin;
 [3-[[5-[(3-aminopropyl)amino]-7-(4-metoksyfenyl)-1,6-naftyridin-2-yl]amino]propyl]-
 karbaminsyre-1,1-dimetyletylester.

ADMINISTRERINGSFORMER

30

[0512] Egnede anvendelsesformer er f.eks. tabletter, kapsler, oppløsninger, safter,
 emulsjoner eller inhaleringspulvere eller -aerosoler. Herved bør andelen av den eller
 de farmasøytisk virksomme forbindelsen(e) ligge i området 0,1 til 90 vekt-%,
 fortrinnsvis 0,5 til 50 vekt-% av det totale preparatet, dvs. i mengder som er
 35 tilstrekkelige til å oppnå det nedenfor angitte doseringsområdet.

[0513] Oral inngivelse kan skje i form av en tablett, som pulver, som pulver i en

kapsel (for eksempel hard gelatinkapsel), som en oppløsning eller suspensjon. Ved inhalativ administrering kan den aktive virkestoffkombinasjonen skje som pulvere, som vandig eller vandig-etanolisk oppløsning eller ved hjelp av en drivgassformulering.

5

[0514] Fortrinnsvis er derfor farmasøytiske formuleringer karakterisert ved innholdet av én eller flere forbindelser med formel **1** i henhold til de ovenstående foretrukne utførelsesformene.

10

[0515] Spesielt foretrukket er det når forbindelsene med formel **1** administreres oralt, spesielt foretrukket er det når administreringen skjer én eller to ganger daglig.

15

Tilsvarende tabletter kan f.eks. oppnås ved blanding av det eller de aktive bestanddelene med kjente hjelpestoffer, for eksempel inerte fortynningsmidler, som kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller laktose, sprengmidler som maisstivelse eller alginsyre, bindemidler som stivelse eller gelatin, smøremidler som magnesiumstearat eller talkum, og/eller midler for å oppnå en depotvirkning som karboksymetylcellulose, celluloseacetatftalat eller polyvinylacetat. Tablettene kan også bestå av flere lag.

20

[0516] Tilsvarende kan drageer fremstilles ved overtrekning på samme måte som tablettfremstilte kjerner med vanligvis i dragéetrekk anvendte midler som kollidon eller skjellakk, gummi arabicum, talkum, titandioksid eller sukker. For å oppnå en depotvirkning eller for å redusere inkompatibiliteter kan kjernen også bestå av flere lag. På samme måte kan også dragéomhyllingen bestå av flere sjikt for å oppnå en

25

depotvirkning hvorved de ovennevnte eksipientene for tabletter også kan anvendes her. Safter av de virksomme stoffene, henholdsvis virkestoffkombinasjonene kan i tillegg inneholde et søtningsmiddel som sakkarin, syklamat, glyserin eller sukker, samt et smaksforbedrende middel, for eksempel aromastoffer som vanillin eller appelsinekstrakt. De kan i tillegg inneholde suspensjonshjelpestoffer eller fortykningsmidler, som natriumkarboksymetylcellulose, fornetningsmidler, eksempelvis kondensasjonsprodukter av fettalkoholer med etylenoksid, eller konserveringsmidler som *p*-hydroksybenzoat.

30

35

[0517] Det ene eller de angjeldende virkestoffene henholdsvis kombinasjoner av aktive virkestoffer som foreligger i kapsler kan f.eks. fremstilles ved at de aktive virkestoffene blandes med inerte bærere som laktose eller sorbitol og pakke dem inn i

gelatinkapsler. Egnede stikkpiller kan f.eks. fremstilles ved blanding med de dertil egnede bærere som nøytralt fett eller polyetylenglykol henholdsvis derivater av disse.

5 **[0518]** Som hjelpestoffer skal det nevnes f.eks. vann, farmasøytisk akseptable, organiske løsningsmidler, slik som parafiner (f.eks. jordoljefraksjoner), vegetabiliske oljer (f.eks. jordnøtt- eller sesamolje), mono- eller polyfunksjonelle alkoholer (for eksempel etanol eller glyserol), bærere, slik som naturlig stenmel (for eksempel kaoliner, leirer, talkum, kritt), syntetisk stenmel (f.eks. høydispergert kiseltsyre og silikater), sukker (for eksempel sukrose, laktose og glukose), emulgatorer (for 10 eksempel lignin, sulfittavlut, metylcellulose, stivelse og polyvinylpyrrolidon) og glidemidler (for eksempel magnesiumstearat, talkum, stearinsyre og natriumlaurylsulfat).

15 **[0519]** For oral administrering kan tablettene selvsagt, i tillegg til de nevnte bærestoffene også inneholde tilsetninger som f.eks. natriumcitrat, kalsiumkarbonat og dikalsiumfosfat sammen med forskjellige tilsetningsstoffer, som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse, gelatin og lignende. Videre kan det for tabletering også anvendes glidemidler som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum. Når det gjelder vandige suspensjoner kan de aktive virkestoffene i tillegg til de ovennevnte 20 hjelpestoffene også tilsettes forskjellige smaksforbedrere eller fargestoffer.

[0520] Likeledes foretrukket er det når forbindelsene med formel 1 administreres inhalativt, spesielt foretrukket er det når administreringen skjer én eller to ganger daglig. For dette formålet må forbindelsene med formel **1** tilbys i en inhalerbar 25 administreringsform. Som inhalerbare administreringsformer kan nevnes inhaleringspulvere, drivgassholdige doseringsaerosoler eller drivgassfrie inhaleringsoppløsninger som eventuelt foreligger i blanding med vanlig fysiologisk godtakbare hjelpestoffer.

30 **[0521]** Innenfor rammen av beskrivelsen omfattes også konsentrater eller sterile, bruksferdige inhaleringsoppløsninger av begrepet drivgassfrie inhaleringsoppløsninger. De innenfor rammen av beskrivelsen anvendbare administreringsformene skal beskrives detaljert i den følgende delen av beskrivelsen.

Inhaleringspulver

[0522] Hvis forbindelsene med formel **1** oppnås i blanding med fysiologisk akseptable hjelpestoffer, kan man for fremstilling av oppfinnelsens inhalerbare pulvere også finne anvendelse for de følgende, fysiologisk godtakbare hjelpestoffene: monosakkarider (f.eks. glukose eller arabinose), disakkarider (f.eks. laktose, sakkarose, maltose), oligo- og polysakkarider (for eksempel dekstraner), polyalkoholer (f.eks. sorbitol, mannitol, xylitol), salter (slik som natriumklorid, kalsiumkarbonat) eller blandinger av disse hjelpestoffene. Fortrinnsvis anvendes mono- eller disakkarider, hvorved anvendelsen av laktose eller glukose, spesielt, men ikke utelukkende i form av deres hydrater, er foretrukket. Som spesielt foretrukket innenfor rammen av oppfinnelsen anvendes laktose, og helt spesielt laktosemonohydrat som hjelpestoff. Fremgangsmåte for fremstilling av oppfinnelsens inhaleringspulvere ved oppmaling og mikronisering samt ved avsluttende blanding av bestanddelene, er kjent fra teknikken.

Drivgassholdige inhaleringsaerosoler

[0523] De innenfor rammen av anvendelsen anvendbare drivgassholdige inhaleringsaerosoler kan inneholde forbindelsene med formel **1** oppløst eller dispergert i drivgassen. De for fremstilling av inhaleringsaerosoler anvendelige drivgasser er kjent fra teknikken. Egnede drivgasser er valgt fra gruppen bestående av hydrogenkarbonforbindelser, slik som n-propan, n-butan eller isobutan, og halogenhydrogenkarbonforbindelser som fortrinnsvis fluorerte derivater av metan, etan, propan, butan, syklopropan eller syklobutan. De ovennevnte drivgassene kan derved finne anvendelse alene eller i blanding av disse. Spesielt foretrukne drivgasser er fluorerte alkanderivater valgt fra TG134a (1,1,1,2-tetrafluoretan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan) og blandinger av disse. De innenfor rammen av oppfinnelsens anvendelse anvendelige, drivgassholdige inhaleringsaerosoler kan videre inneholde ytterligere bestanddeler som medoppløsningsmidler, stabilisatorer, overflateaktive midler (surfaktanter), antioksidanter, smøremidler og midler for justering av pH-en. Alle disse bestanddelene er velkjente i denne teknikken.

Drivgassfrie inhaleringsoppløsninger

[0524] Anvendelse av forbindelser med formel **1** skjer fortrinnsvis for fremstilling av drivgassfrie inhaleringsoppløsninger og -suspensjoner. Som oppløsningsmidler kan det her benyttes vandige eller alkoholiske, fortrinnsvis etanoliske oppløsninger.

Oppløsningsmidlet kan være kun vann eller det kan være en blanding av vann og etanol. Oppløsningene eller suspensjonene justeres med egnede syrer til en pH-verdi på 2 til 7, og fortrinnsvis 2-5. For innstilling av pH-verdien kan syren velges fra uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på spesielt egnede, uorganiske syrer er 5 saltsyre, hydrobromsyre, salpetersyre, svovelsyre og/eller fosforsyre. Eksempler på spesielt egnede organiske syrer er askorbinsyre, sitronsyre, eplesyre, vinsyre, maleinsyre, ravsyre, fumarsyre, eddiksyre, maursyre og/eller propionsyre. Foretrukne uorganiske syrer er saltsyre og svovelsyre. Det kan også anvendes syrer som allerede danner et syreaddisjonssalt med en aktiv bestanddel. Blant de organiske syrene er 10 askorbinsyre, fumarsyre og sitronsyre foretrukket. Eventuelt kan også blandinger av disse syrene anvendes, særlig i tilfellet av syrer, som ved siden av surgjøringssegenskaper også har andre egenskaper, f.eks. som smaksstoffer, antioksidanter eller kompleksdannere som f.eks. sitronsyre eller askorbinsyre. Ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis saltsyre for innstilling av pH-verdien.

15

[0525] De innenfor rammen av anvendelsen anvendbare, drivgassfrie inhaleringsoppløsningene kan inneholde medoppløsningsmidler og/eller ytterligere hjelpestoffer. Foretrukne medoppløsningsmidler er slike som inneholder hydroksylgrupper eller andre polare grupper, eksempelvis alkoholer, særlig 20 isopropylalkohol, glykoler, særlig propylenglykol, polyetylglykol, polypropylenglykol, glykoleter, glyserol, polyoksyetylenalkohol og polyoksyetylenfettsyreeste.

[0526] Med hjelpe- og tilsetningsstoffer menes i denne sammenheng ethvert 25 farmakologisk akseptabelt stoff som ikke er et aktivt virkestoff, men som sammen med den eller de foreliggende aktive virkestoffene kan formuleres i det farmakologisk egnede oppløsningsmidlet for å forbedre de kvalitative egenskapene for formuleringen med det aktive virkestoffet. Fortrinnsvis utøver disse stoffene ingen, eller innenfor konteksten av den tilstrebede terapien, ingen nevneverdig eller i det minste ingen 30 uønsket, farmakologisk effekt. Til hjelpe- og tilsetningsstoffene hører f.eks. overflateaktive stoffer, slik som soyalecitin, oljesyre, sorbitanestere, slik som polysorbater, polyvinylpyrrolidon andre stabilisatorer, kompleksdannere, antioksidanter og/eller konserveringsstoffer som sikrer eller forlenger anvendelsesvarigheten for den ferdige legemiddelformuleringen, smaksstoffer, 35 vitaminer og/eller andre innenfor teknikken kjente tilsetningsstoffer. Til tilsetningsstoffene hører også farmakologisk akseptable salter, som f.eks. natriumklorid som isotoniske midler. Til de foretrukne hjelpestoffene hører

antioksidanter, slik som askorbinsyre, hvis forbindelsen ikke allerede er benyttet for å justere pH-verdien, vitamin A, vitamin E, tokoferoler og lignende som forekommer i den menneskelige organismen av vitaminer eller provitaminer. Konserveringsmidler kan tilsettes for å beskytte formuleringen mot forurensning med kimer. Som

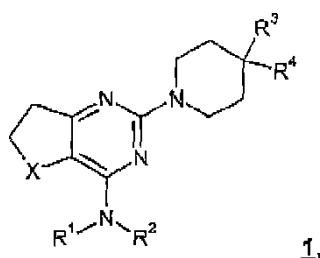
5 konserveringsstoffer egner de fra den kjente teknikken seg, særlig cetylpyridiniumklorid, benzalkoniumklorid eller benzosyre, hhv. benzoater, slik som natriumbenzoat i den fra den kjente teknikk kjente konsentrasjoner.

[0527] For behandlingsformene som er beskrevet ovenfor tilveiebringes det

10 bruksferdige forpakninger av et medikament for behandling av luftveissykdommer, inneholdende en vedlagt beskrivelse, som for eksempel inneholder ordene luftveissykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom eller astma, dihydrotienopyrimidin og én eller flere kombinasjonspartnere valgt fra de ovenfor beskrevne gruppene.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel 1 og deres farmakologisk godtakbare salter, for
 anvendelse i behandlingen av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose,
 5 cystisk fibrose, alfa-1-antitrypsinmangel, og revmatoid artritt



- der **X** er SO eller SO₂,
- 10 **R¹** er H, C₁₋₆-alkyl,
R² er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₁₀-alkyl og C₂₋₆-alkenyl, som
 eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant halogen og C₁₋₃-
 fluoralkyl eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra
 gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl,
 15 -Het, Hetaryl, ett mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
 som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant
 gruppen bestående av OH, halogen, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-
 alkanol, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
 hvorved
- 20 **Het** er et tre- til elleveleddet, mono- eller bisyklisk, mettet eller delvis mettet,
 eventuelt annelert eller brodannet heterosyklus som inneholder 1, 2, 3 eller 4
 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og
 hvorved
- Hetaryl** er et fem- til ti-leddet, mono- eller bisyklisk, eventuelt annelert heteroaryl
 25 som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen
 bestående av N, S eller O,
 og hvorved
- sykloalkyl** kan være mettet eller delvis mettet,
 der **R^{2.1}** er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-
 haloalkyl, mono- eller bisyklisk, -C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-
 30 alkylen-, Het-C₁₋₆-alkylen-, C₃₋₁₀-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen-, et mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-
 aryl, heteroaryl og et -Het,

- som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
 bestående av OH, O-(C₁₋₃-alkyl), halogen, C₁₋₆-alkyl og C₆₋₁₀-aryl,
 der **R^{2.2}** og **R^{2.3}** uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående
 av C₁₋₆-alkyl, mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-
 5 alkylen, mono- eller bisyklisk C₆₋₁₀-aryl, Het, Hetaryl, CO-NH₂, CO-NHCH₃,
 -CO-N(CH₃)₂, SO₂-(C₁-C₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være
 substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, halogen,
 C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og COOR^{2.1},
 eller
 10 **R²** er et mono- eller polysyklisk C₃₋₁₀-sykloalkyl, som eventuelt kan være broddannet én
 eller flere ganger med C₁₋₃-alkylgrupper og som eventuelt kan være substituert med
 én rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-
 fluoralkyl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, Het, -NH-CO-O-(C₁₋₆-
 alkyl), -NH-CO-(C₁₋₆-alkyl), -NH-CO-O-(C₆₋₁₀-aryl), -NH-CO-(C₆₋₁₀-Aryl), -NH-CO-O-
 15 Hetaryl, -NH-CO-Hetaryl, -NH-CO-O-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-
 (C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₆-alkyl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-O-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-
 alkyl)-CO-(C₆₋₁₀-aryl) -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-O-Hetaryl, -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-Hetaryl, -N(C₁₋₃-
 alkyl)-CO-O-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), -N(C₁₋₃-alkyl)-CO-(C₁₋₃-alkylen)-(C₆₋₁₀-aryl), C₆-
 10-aryl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, mono- eller bisyklisk C₃-
 20 10-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3} som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester
 valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl,
 C₆₋₁₀-aryl og NR^{2.2}R^{2.3},
 eller
R² er et mono- eller polysyklisk C₆₋₁₀-aryl,
 25 som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen eller med én eller flere
 rester valgt fra gruppen som består av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, C₃₋₁₀-
 sykloalkyl, Het, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Het-
 C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, C₆₋₁₀-aryl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}
 som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen
 30 bestående av OH, OR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl,
 C₆₋₁₀-aryl og NR^{2.2}R^{2.3}
 eller
R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt kan
 være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen halogen, OH, okso, CF₃,
 35 CHF₂ og CH₂F eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1},
 SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, mono- eller bisyklisk C₃₋₁₀-

sykloalkyl, C₆₋₁₀-aryl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, Het, Hetaryl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1} og NR^{2.2}R^{2.3}

som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, halogen, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl og

5 NR^{2.2}R^{2.3},

eller der

NR¹R² sammen danner en heterosyklisk C₄₋₇-ring som eventuelt kan være broslått, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen

10 bestående av OH, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, okso, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-COO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}-CO-CH₂-NR^{2.2}F^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-C₁₋₃-alkyl, CH₂-NR^{2.2}-SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}-CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}

og der

15 **R³** er et C₆₋₁₀-aryl,

som eventuelt er substituert i orto-, para- eller metaposisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom,

hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, O-R^{2.1}; SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-NH-

20 Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-Het, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₃-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -CO-NR^{2.2}R^{2.3}, -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Het, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, C₆₋₁₀-aryl, C₆₋₁₀-aryl-C₁₋₂-alkylen, Het-C₁₋₂-alkylen, -Het, -CO-Het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og Hetaryl,

25 hvorved disse restene eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant gruppen bestående av OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl, eller der

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het og Hetaryl som eventuelt er substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, C₁₋₃-

30 fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), C₆₋₁₀-aryl, Het, C₃₋₇-sykloalkyl og Hetaryl,

som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, halogen, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, C₆₋₁₀-aryl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),

35 eller der

R³ er -O-R^{3.1},

der $R^{3.1}$ er en rest valgt fra gruppen bestående av $-C_{1-6}$ -alkyl, $-C_{6-10}$ -aryl, $-C_{1-3}$ -alkylen- C_{8-10} -aryl, Hetaryl og Het, som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, $CO-(C_{1-5}$ -alkyl), $-CO-(C_{1-3}$ -fluoralkyl), $-CO-NH-(C_{1-6}$ -alkylen)-Hetaryl $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $(C_{1-6}$ -alkylen)-Hetaryl, $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)-Het, $-CO-N(C_{3-7}$ -sykloalkyl)-Het, $-C_{1-3}$ -alkylen- $OR^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, $O-R^{2.1}$; $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $COOH$, $COO-(C_{1-4}$ -alkyl), $-O-C_{1-3}$ -alkylen- $N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $CO-NR^{2.2}R^{2.3}$, $NR^{2.2}CO-R^{2.1}$, C_{6-10} -aryl, C_{6-10} -aryl- C_{1-2} -alkylen, Het- C_{1-2} -alkylen, $-CO-Het$, Het, $-CO-C_{3-7}$ -sykloalkyl, $-CO-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{3-7} -sykloalkyl C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -sykloalkyl- C_{1-2} -alkylen, Hetaryl- C_{1-2} -alkylen og Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF_3 , og der

R^4 er H, CN, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , F, metyl, etyl, $-O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen-OH, $-COO(C_{1-3}$ -alkyl), $-CO-Het$, $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $NH-SO_2-(C_{1-2}$ -alkyl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $SO_2-(C_{1-2}$ -alkyl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $O-(C_{1-2}$ -alkylen)- C_{6-10} -aryl, $-C_{1-3}$ -alkylen- $O-C_{1-3}$ -alkyl, $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $CO-(C_{1-2}$ -alkyl), $-NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkyl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl) $_2$, $-O-(C_{1-2}$ -alkylen)- $(C_{6-10}$ -aryl), $-C_{1-3}$ -alkylen- $NH-CO-(C_{1-3}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), $-CO-(C_{6-10}$ -aryl), $-(C_{1-2}$ -alkylen)- $N(C_{1-3}$ -alkyl)- $CO-(C_{1-2}$ -alkylen)- $O-(C_{1-3}$ -alkyl), hvorved aryl i de ovennevnte restene eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, $-O-metyl$, $-O-etyl$, $-O-propyl$, $-O-isopropyl$, $-O-syklopropyl$, $-OH$ og CF_3 , eller der

R^3 og R^4 sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av halogen, OH, okso, C_{1-3} -fluoralkyl, CN, C_{1-6} -alkyl, $-O-R^{2.1}$, $-COOR^{2.1}$, $SO-R^{2.1}$, $SO_2-R^{2.1}$, $-C_{1-3}$ -alkylen- $NR^{2.2}R^{2.3}$, $-NR^{2.2}R^{2.3}$, C_{6-10} -aryl, C_{3-7} -sykloalkyl, Het og Hetaryl.

2. Forbindelser med formel 1 ifølge krav 1 samt deres farmakologisk godtakbare salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

X er SO eller SO₂,

R¹ er H

R² er H eller C₁₋₁₀-alkyl, som

eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant halogen og C₁₋₃-fluoralkyl og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, fenyl, Het, Hetaryl, et monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3} som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, OR^{2.1}, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
hvorved

Het er et tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus som inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

Hetaryl er et fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, aromatisk heteroaryl, som eventuelt inneholder 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet, der **R^{2.1}** er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-haloalkyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, Het-C₁₋₆-alkylen, -C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₆-alkylen, fenyl, Hetaryl og et Het, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, -O-(C₁₋₃-alkyl) og fenyl, hvorved **R^{2.2}** og **R^{2.3}** uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₆-alkyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, Hetaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, Het, Hetaryl, CO-NH₂, -CO-NHCH₃, -CON(CH₃)₂, SO₂-(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1}, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, C₁₋₆-alkyl, fenyl og COOR^{2.1}, eller

R² er et monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av forgrenet eller uforgrenet C₁₋₆-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenyl), fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl og

$\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, fenyl og $-\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$,

eller

5 **R²** er ett fenyl som eventuelt kan være substituert med OH, SH eller halogen eller med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av $\text{OR}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, C_{3-7} -sykloalkyl, C_{3-7} -heterosyklus, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, -Het- C_{1-6} -alkylen, -Hetaryl- C_{1-6} -alkylen, fenyl, SO_2 - CH_3 , SO_2 - CH_2CH_3 og SO_2 - $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$ som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt

10 fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, fenyl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$,

eller

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, OH, okso, CF_3 , CHF_2

15 og CH_2F eller med én eller flere rester valgt fra gruppen $\text{OR}^{2.1}$, $-\text{C}_{1-3}$ -alkylen- $\text{OR}^{2.1}$, $\text{SR}^{2.1}$, $\text{SO}-\text{R}^{2.1}$, $\text{SO}_2-\text{R}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, $\text{COR}^{2.1}$, C_{1-6} -alkanol, monosyklisk C_{3-7} -sykloalkyl, fenyl, C_{1-6} -alkyl, fenyl- C_{1-6} -alkylen, -Hetaryl- C_{1-6} -alkylen, -Het, -Hetaryl, og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$ som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, okso, F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_{1-6} -alkyl, fenyl og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$,

20 eller der

NR¹R² sammen betyr en heterosyklisk C_{4-7} -ring som eventuelt kan være broslått og som kan inneholde 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S, og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, $\text{OR}^{2.1}$, C_{1-3} -alkylen- $\text{O}^{\text{R}^{2.1}}$, okso, F, Cl, C_{1-6} -alkyl, fenyl, $\text{COOR}^{2.1}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - $\text{COO}-\text{R}^{2.1}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - $\text{CO}-\text{R}^{2.1}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - $\text{CO}-\text{CH}_2$ - $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - SO_2 - C_{1-3} -alkyl, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - SO_2 - $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}$ - $\text{CO}-\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, $\text{CO}-\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, CH_2 - $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$ og $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$

25

og der

R³

30 er ett naftalen eller fenyl,

som eventuelt er substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én eller flere rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C_{1-6} -alkyl, C_{1-3} -fluoralkyl, $-\text{C}_{1-3}$ -alkylen- $\text{OR}^{2.1}$, $-\text{C}_{1-3}$ -alkylen- $\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, $-\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, $\text{O}-\text{R}^{2.1}$; $\text{SO}-\text{R}^{2.1}$, $\text{SO}_2-\text{R}^{2.1}$, $\text{COOR}^{2.1}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkylen})$ -Hetaryl, $-\text{CO}-\text{NH}$ -Hetaryl, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)$ -Het, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{C}_{1-3}\text{-alkylen})$ -Het, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{C}_{1-3}\text{-alkylen})$ -Hetaryl, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_{3-7}\text{-sykloalkyl})$ -Het, $\text{CO}-\text{NR}^{2.2}\text{R}^{2.3}$, $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{C}_{1-6}\text{-alkylen})$ -Het, $-\text{NR}^{2.2}-\text{CO}-\text{R}^{2.1}$, fenyl, fenyl- C_{1-2} -alkylen, -Het- C_{1-2} -alkylen, -Het, -CO-Het, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)-$

35

Het, CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og -Hetaryl, sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og -Hetaryl, hvorved disse restene eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -C₁₋₃-fluoralkyl, okso, metyl og fenyl,

5 eller der

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het, og Hetaryl som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, OH, okso, -C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -O-R^{2.1}, -COOR^{2.1}, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, Het, C₃₋₇-sykloalkyl og

10 Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, -C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl, -COO(C₁₋₃-alkyl) og O-(C₁₋₃-alkyl),

eller der

R³ er -O-R^{3.1}, hvorved **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₆-alkyl,

15 -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, Hetaryl, og Het, som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₃-fluoralkyl,

CO-(C₁₋₅-alkyl), -CO-(C₁₋₃-fluoralkyl), -CO-NH-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(C₁₋₆-alkylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1},

20 -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}, O-R^{2.1}; SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOH, COO-(C₁₋₄-alkyl), -O-C₁₋₃-alkylen-N(C₁₋₃-alkyl)₂, CO-NR^{2.2}R^{2.3}, NR^{2.2}-CO-R^{2.1}, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen,

Het-C₁₋₂-alkylen, -CO-Het, Het, -CO-C₃₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-C₃₋₇-sykloalkyl C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen og Hetaryl som i sin tur

eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃,

og hvorved

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl,

O-isopropyl, -C₁₋₃-alkylen-OH, -COO(C₁₋₃-alkyl), -CO-Het, -(C₁₋₂-alkylen)-NH-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-SO₂-(C₁₋₂-alkyl), -(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl,

30 -C₁₋₃-alkylen-O-C₁₋₃-alkyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkyl), -NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkyl), -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-N(C₁₋₃-alkyl)₂, -O-(C₁₋₂-alkylen)-fenyl -C₁₋₃-alkylen-NH-CO-(C₁₋₃-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl), -CO-fenyl, -(C₁₋₂-alkylen)-N(CH₃)-CO-(C₁₋₂-alkylen)-O-(C₁₋₃-alkyl),

35 hvorved fenyl i de ovennevnte restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃,

eller der

R³ og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, C₁₋₃-fluoralkyl, CN, C₁₋₆-alkyl, -O-R^{2.1},
 5 -COOR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, -C₁₋₃-alkylen-NR^{2.2}R^{2.3}, -NR^{2.2}R^{2.3}, fenyl, C₃₋₇-sykloalkyl, Het og Hetaryl.

3. Forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 eller 2 samt deres
 10 farmakologisk akseptable salter for anvendes ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt,
 hvorved
X er SO,
 15 **R¹** er H
R² er H eller C₁₋₆-alkyl,
 som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt blant F, Cl, CF₃, CHF₂ eller CH₂F eller som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CONR^{2.2}R^{2.3}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1},
 20 fenyl, Het, Hetaryl, ett monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3} som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3},
 hvorved
 25 **Het**
 er et 3-7-leddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,
 og hvorved
 30 **Hetaryl** er ett fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl, som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O,
 og hvorved
sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet,
 35 hvorved **R^{2.1}** er H eller en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₂-alkylen, -Het-C₁₋₂-alkylen, C₃₋₇-sykloalkyl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, Hetaryl og ett Het, som

eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, O-metyl, O-etyl, O-propyl-, O-isopropyl og fenyl,

hvorved **R^{2.2}** og **R^{2.3}** uavhengig av hverandre er H eller en rest valgt fra gruppen
5 bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl-C₁₋₃-alkylen, Hetaryl-C₁₋₃-alkylen, fenyl, -Het, -Hetaryl, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CON(CH₃)₂, SO₂(C₁₋₂-alkyl), CO-R^{2.1} og COOR^{2.1},

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og COOR^{2.1},

10 eller

R² er ett monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, som eventuelt kan være substituert med en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₂-alkanol, C₁₋₃-fluoralkyl, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, SO₂-NR^{2.2}R^{2.3}, -Het, -NH-CO-O-(fenyl), metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, -Hetaryl-C₁₋₂-alkylen, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl og NR^{2.2}R^{2.3}, som
15 eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3}

eller

R² er ett fenyl som eventuelt kan være substituert med OH, SH, F, Cl eller Br, eller
20 med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OR^{2.1}, COOR^{2.1}, NR^{2.2}R^{2.3}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3}, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, -Het, metyl, etyl, propyl, isopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, fenyl-C₁₋₂-alkylen, Het-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen, fenyl, SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃ og SO₂-NR^{2.2}R^{2.3} som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F,
25 metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

eller

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, OH, okso, CF₃, CHF₂ og CH₂F eller med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av
30 OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, metanol, etanol, monosyklisk C₃₋₇-sykloalkyl, fenyl, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl-C₁₋₂-alkylen, Hetaryl-C₁₋₂-alkylen, -Het, -Hetaryl og NR^{2.2}R^{2.3},

som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl,
35 butyl, isobutyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3},

og der

R³ er ett naftalen eller fenyl,

som eventuelt er substituert i orto-, para- eller metaposisjonen med én eller to rester uavhengig valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO-CH₃, COOCH₃, COOCH₂CH₃, -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-NH-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Het, -CO-N(CH₃)-(etylen)-Het, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(syklopropyl)-Het, CO-NH₂, CONH(CH₃), CON(CH₃)₂, -CO-NH-(metylen)-Het, -CO-NH-(etylen)-Het, -NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-etyl, -NH-CO-propyl, NCH₃-CO-propyl, -NH-CO-isopropyl, NCH₃-CO-isopropyl, fenyl, fenyl-metylen, fenyl-etylen, Het-metylen, Het-etylen, -Het, -CO-Het, -CO-N(CH₃)-Het, CO-N(CH₃)-syklopropyl, C₃₋₇-sykloalkyl, C₃₋₇-sykloalkyl-metylen, C₃₋₇-sykloalkyl-etylen, Hetaryl-metylen, Hetaryl-etylen, -Hetaryl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃) og -N(CH₃)₂, hvorved denne resten eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Cl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, okso, metyl og fenyl, eller der

R³ er en rest valgt fra gruppen som består av et Het og Hetaryl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, Het og Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl, eller der

R³ er -O-R^{3.1},

hvorved **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av -C₁₋₃-alkyl, -fenyl, -C₁₋₃-alkylen-fenyl, Hetaryl og Het,

som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), -CO-(CF₃), -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-Hetaryl-CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(syklopropyl)-Het,

-CO-N(C₅₋₇-sykloalkyl)-Het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -propylen-C-metyl,
 -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -propylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -metylen-NHCH₃,
 -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-NH₂, -etylen-NHCH₃, -etylen-N(CH₃)₂, NH₂, N(CH₃)₂,
 NHCH₃, -O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, O-butyl, O-isobutyl, -SO-CH₃, SO-
 5 etyl, -SO-propyl, -SO-isopropyl, SO₂-metyl, -SO₂-etyl, SO₂-propyl, SO₂-isopropyl,
 COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-
 N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂, -O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂,
 CO-NH(CH₃), CO-N(CH₃)₂, -NH-CO-metyl, -NCH₃-CO-metyl, -NH-CO-etyl, NCH₃-CO-
 etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, Het-metylen-, Het-etylen-, -CO-Het, Het,
 10 -CO-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₅₋₇-sykloalkyl, -CO-N(CH₃)-
 syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl-metylen, C₅₋₇-sykloalkyl-
 etylen, syklopropyl-metylen, syklopropyl-etylen, Hetaryl-metylen, Hetaryl-etylen og
 Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3 eller 4 rester
 uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl,
 15 etyl, O-etyl, OH, okso, og CF₃,
 og der
R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH,
 -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl),
 -COO(isopropyl), -CO-Het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl),
 20 -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl),
 -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-
 (etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-
 (metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl,
 -etylen-O-metyl-etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-
 25 (etyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-
 (metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-
 (etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl),
 -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-
 (etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-
 30 N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-
 (metyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl),
 -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-
 N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(metyl), -(etylen)-
 N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl),
 35 -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl),
 -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl, hvorved fenyl i de ovennevnte
 restene eventuelt kan være substituert med én eller flere ytterligere rester valgt fra

gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -OH og CF₃, eller hvorved

R³ og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet, mettet eller delvis mettet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂CH₃), CH₂-NH₂, CH₂-NH(CH₃), CH₂-N(CH₃)₂, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, fenyl, C₅₋₇-sykloalkyl, Het og Hetaryl.

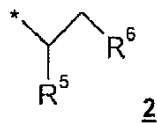
10

4. Forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt,

15

hvorved

R² er en rest med formel **2**



20

der **R⁶** er OH eller NH, og

der **R⁵** er en rest valgt fra gruppen bestående av C₁₋₄-alkyl, ett fem- til seksleddet heteroaryl med 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen S, O og N og fenyl, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, F, Br, OR^{2.1}, okso, metyl, etyl, metanol, etanol, fenyl, COOR^{2.1}, CH₂-NR^{2.2}R^{2.3} og NR^{2.2}R^{2.3}.

25

5. Forbindelser med formel 1 ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt,

30

hvorved

R² er en monosyklisk tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet sykloalkylring, som eventuelt kan substitueres i spiroposisjonen med en rest valgt fra gruppen bestående av -CH₂-OR^{2.1}, forgrenet eller uforgrenet C₂₋₆-alkylen-OR^{2.1}, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F og C₂₋₄-fluoralkyl, hvorved R^{2.1} er valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl og isobutyl.

35

6. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1, 2 eller 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R² er ett syklopropyl som eventuelt kan være substituert med en annen rest valgt fra gruppen bestående av -NH₂, CH₂-NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, -NH-CO-(tert-butyl), -NH-CO-O-(tert-butyl), -N(CH₃)-CO-(tert-butyl), -N(CH₃)-CO-O-(tert-butyl), -CF₃, -CHF₂, CH₂F, F, Cl og Br.

7. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R² er ett fenyl som eventuelt kan være substituert i én eller begge metaposisjonene med én eller flere rester valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, F, Cl, Br, OH, OR^{2.1}, COOR^{2.1}, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NH(CH₃) og N(CH₃)₂, hvorved R^{2.1} kan være H, metyl eller etyl.

8. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av monosyklisk mettet tre-, fire-, fem-, seks- eller syvleddet heterosyklus med 1, 2 eller 3 heteroatomer, i hvert tilfelle valgt fra gruppen bestående av N, O og S, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen av fluor, klor, brom, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH og okso eller med én eller flere rester valgt fra gruppen OR^{2.1}, C₁₋₃-alkylen-OR^{2.1}, SR^{2.1}, SO-R^{2.1}, SO₂-R^{2.1}, COOR^{2.1}, COR^{2.1}, C₁₋₆-alkanol, C₃₋₁₀-sykloalkyl, fenyl, C₁₋₆-alkyl, fenyl-C₁₋₆-alkylen, Hetaryl-C₁₋₆-alkylen, Het, Hetaryl og NR^{2.2}R^{2.3}, som eventuelt i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av OH, OR^{2.1}, okso, F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, C₁₋₆-alkyl, fenyl og NR^{2.2}R^{2.3}, hvorved **R^{2.1}**, **R^{2.2}** og **R^{2.3}** er som angitt i krav 1.

9. Forbindelser med formel **1** ifølge krav 8 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av et monosyklisk, mettet seksleddet heterosyklus inneholdende ett heteroatom valgt fra gruppen bestående av N, O og S, eventuelt substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, okso, NH₂, NHCH₃ og N(CH₃)₂, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, metoksy og etoksy.

10. Forbindelser med formel **1** ifølge krav 8 eller 9 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R² er en rest valgt fra en gruppe bestående av piperidin eller tetrahydropyran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, okso, metyl og metoksy.

11. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R³ er ett naftalen eller fenyl, som eventuelt i enhver posisjon er substituert med én, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, OCH₂CH₃; SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, COOCH₃ og CO-O-CH₂CH₃.

12. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 eller 2 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R³ er en rest valgt fra gruppen bestående av Het, og Hetaryl som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, C₅₋₇-sykloalkyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, Het og Hetaryl, som i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl og O-metyl, O-etyl, O-propyl og O-isopropyl, og der

R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, hvorved

Het er ett tre- til syvleddet, monosyklisk, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et syv- til elleveleddet, bisyklisk, annelert, mettet eller delvis mettet heterosyklus inneholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

Hetaryl er et fem- til seksleddet, monosyklisk, aromatisk heteroaryl eller ett syv- til elleveleddet, bisyklisk, annelert, aromatisk heteroaryl, som i hvert tilfelle inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av N, S eller O, og hvorved

sykloalkyl kan være mettet eller delvis mettet.

13. Forbindelser med formel **1** ifølge krav 12 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R³ er en rest valgt fra et bisyklisk, syv- til elleveleddet, mettet eller delvis mettet heterosyklus eller et bisyklisk, syv- til elleveleddet heteroaryl valgt fra gruppen bestående av indol, dihydroindol, kinazolin, dihydrokinazolin, tetrahydrokinazolin, benzoisoksazol, dihydrobenzoisoksazol, benzooksazin, dihydrobenzooksazin, benzotiazol, dihydrobenzotiazol, triazolopyridin, dihydrotriazolopyridin, benzofuran,

dihydrobenzofuran, isobenzofuran og dihydroisobenzofuran, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, metyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl, -COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl, som i sin tur kan være substituert ed én eller flere rester valgt fra gruppen OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl, -COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl.

14. Forbindelser med formel **1** ifølge krav 12 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved

R³

er en rest valgt fra ett monosyklisk, mettet eller delvis mettet, 3-7-leddet heterosyklus

eller ett monosyklisk fem- til seksleddet heteroaryl,

som er valgt fra gruppen bestående av imidazol, dihydroimidazol, oksadiazol,

oksadiazolidin, pyrazol, pyridin og dihydropyrazol,

som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen

bestående av F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, OH, okso, metyl, etyl, propyl, isopropyl,

butyl, isobutyl, syklopropyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -COO-metyl,

-COO-etyl, -COO-propyl, -COO-isopropyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃). SO-(CH₃), SO-

(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂. NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, furanyl og pyridinyl,

som i sin tur kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen

bestående av OH, F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, CH₂F, metyl, etyl, propyl, isopropyl, fenyl,

-COO-metyl, -COO-etyl og O-metyl, O-etyl.

15. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt,

hvorved

- R³** og **R⁴** sammen danner et mono- eller bisyklisk, umettet eller delvis mettet, tre- til elleveleddet heterosyklus som inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S og som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), SO-(CH₃), SO-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NOCH₃, N(CH₃)₂, et mettet eller delvis mettet, fem- til seksleddet heterosyklus og ett fem- til seksleddet heteroaryl.
16. Forbindelser med formel **1** ifølge krav 15 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved
- R³** og **R⁴** sammen danner ett bisyklisk heterosyklus valgt fra gruppen bestående av tetrahydrokinazolin, tetrahydrobenzoksazin og dihydroindol, dihydroisobenzofuranform, som eventuelt kan være substituert med én eller flere rester valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, OH, okso, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, syklopropyl, COO-metyl, -COO-etyl, O-metyl, O-etyl, SO₂-(CH₃), SO₂-(CH₂-CH₃), fenyl, -CH₂-NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂-N(CH₃)₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, et mettet eller delvis mettet, fem- eller seksleddet heterosyklus og ett fem- eller seksleddet heteroaryl.
17. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 eller 2 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt, hvorved
- R³** er -O-R^{3.1}, hvorved **R^{3.1}** er en rest valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, -fenyl, -metylen-fenyl, -etylen-fenyl, -propylen-fenyl, -isopropylen-fenyl, Hetaryl og Het, som eventuelt kan være substituert i orto-, para- eller metaposisjon med en, to eller tre rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av fluor, klor, brom, hydroksy, CN, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, -CF₃, CHF₂, CH₂F, CO-(metyl), CO-(etyl), CO-(propyl), CO-(isopropyl), CO-(butyl), CO-(isobutyl), -CO-(CF₃), -CO-(CH₂F), -CO-(CHF₂), -CO-NH-(metylen)-Hetaryl, -CO-NH-(etylen)-Hetaryl, -CO-

NH-(propylen)-Hetaryl, -CO-NH-(isopropylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(metylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(etylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(propylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-(isopropylen)-Hetaryl, -CO-N(CH₃)-Het, -CO-N(C₃₋₇-sykloalkyl)-Het, -metylen-O-metyl, -etylen-O-metyl, -metylen-O-etyl, -etylen-O-etyl, -metylen-NH₂, -etylen-NH₂,
 5 -metylen-NHCH₃, -etylen-NHCH₃, -metylen-N(CH₃)₂, -etylen-N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -SO-CH₃, -SO-(CH₂CH₃), -SO₂-CH₃, -SO₂-(CH₂CH₃), COOH, COO-(metyl), COO-(etyl), COO-(propyl), COO-(isopropyl), -O-metylen-N(metyl)₂, -O-etylen-N(metyl)₂-O-metylen-N(etyl)₂, -O-etylen-N(etyl)₂, CO-NH₂, CO-NHCH₃, CO-N(CH₃)₂, NH-CO-metyl, NCH₃-CO-metyl,
 10 NH-CO-etyl, N(CH₃)-CO-etyl, fenyl, fenyl-metylen-, fenyl-etylen-, Het-metylen-, Het-etylen-, -CO-Het, Het, -CO-C₄₋₇-sykloalkyl, -CO-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-syklopropyl, -CO-N(CH₃)-C₄₋₇-sykloalkyl, C₄₋₇-sykloalkyl, syklopropyl, C₄₋₇-sykloalkyl-metylen-, syklopropyl-metylen-, C₄₋₇-sykloalkyl-etylen-, syklopropyl-etylen-, Hetaryl-metylen-, Hetaryl-etylen- og Hetaryl, som i sin tur eventuelt kan være substituert med 1, 2, 3
 15 eller 4 rester uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av F, Cl, Br, metyl, O-metyl, etyl, O-etyl, OH, okso og CF₃.

18. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1, 2 eller 3 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra
 20 gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og revmatoid artritt,
 der

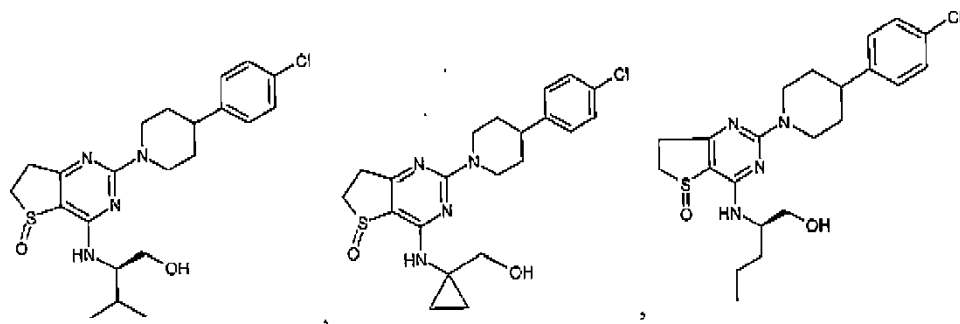
R⁴ er H, CN, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, F, metyl, etyl, O-metyl eller O-etyl, -metylen-OH, -etylen-OH, -propylen-OH, isopropylen-OH, -COO(metyl), -COO(etyl), -COO(propyl),
 25 -COO(isopropyl), -CO-Het, -(metylen)-NH-SO₂-(metyl), -(metylen)-NH-SO₂-(etyl), -(etylen)-NH-SO₂-(metyl), -(etylen)-NH-SO₂-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-SO₂-(etyl), -(metylen)-O-(metylen)-fenyl, -(metylen)-O-(etylen)-fenyl, -(etylen)-O-(metylen)-fenyl, -(etylen)-O-(etylen)-fenyl, -metylen-O-metyl, -metylen-O-etyl,
 30 -etylen-O-metyl -etylen-O-etyl, -(metylen)-N(CH₂)-CO-(metyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etyl)-(etylen)-N(CH₃)-CO-(metyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(etyl), -NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -NH-CO-(metylen)-O-(etyl), -NH-CO-(etylen)-O-(metyl), -NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -metylen-NH-CO-(metyl), -metylen-NH-CO-(etyl), -etylen-NH-CO-(metyl), -etylen-NH-CO-(etyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂,
 35 -metylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(metylen)-N(metyl)₂, -etylen-NH-CO-(etylen)-N(metyl)₂, -metylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-metyl, -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(metyl), -metylen-NH-CO-(metylen)-

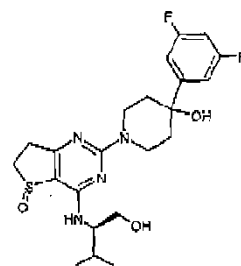
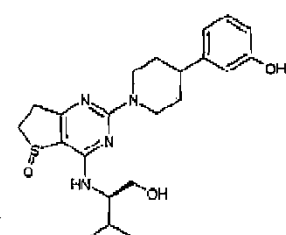
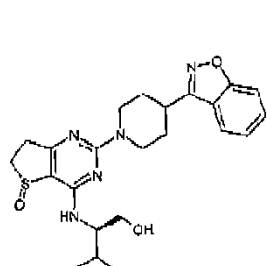
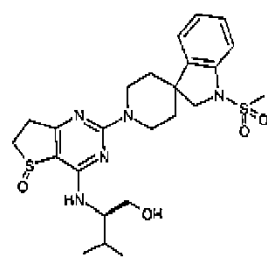
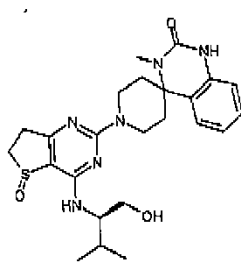
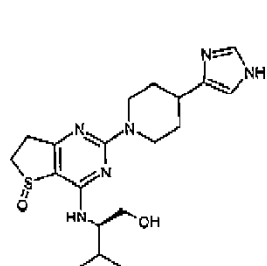
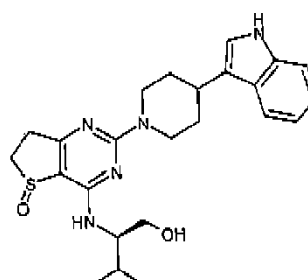
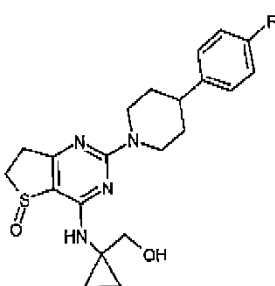
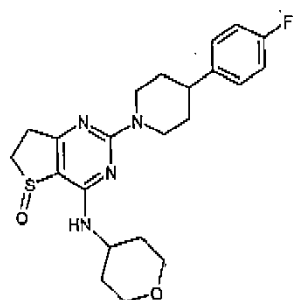
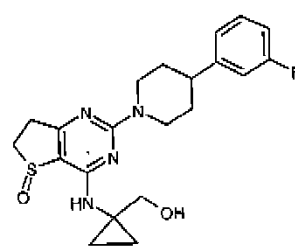
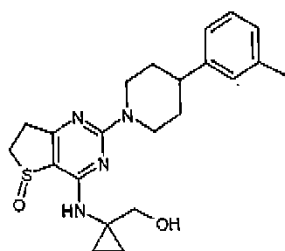
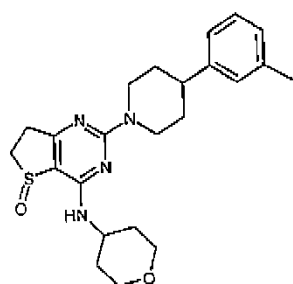
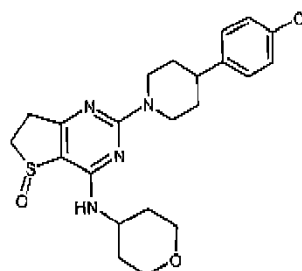
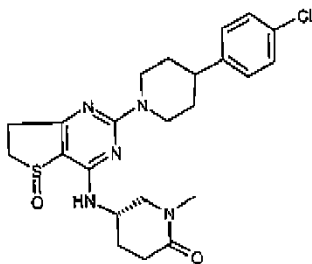
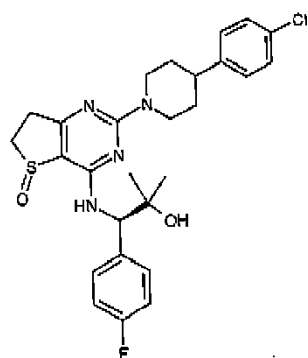
O-(etyl), -metylen-NH-CO-(etylen)-O-(etyl), -etylen-NH-CO-(metylen)-O-(etyl),
 -(metylen)-N(CH₂)-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-
 (etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-
 O-(etyl), -(metylen)-N(CH₃)-CO-(etylen)-O-(etyl), -(etylen)-N(CH₃)-CO-(metylen)-O-
 5 (etyl), -O-(metylen)-fenyl, -O-(etylen)-fenyl, -CO-fenyl,
 hvorved fenyl i restene ovenfor eventuelt kan være substituert med én eller flere
 ytterligere rester valgt fra gruppen F, Cl, Br, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl,
 -O-propyl, -OH og CF₃.

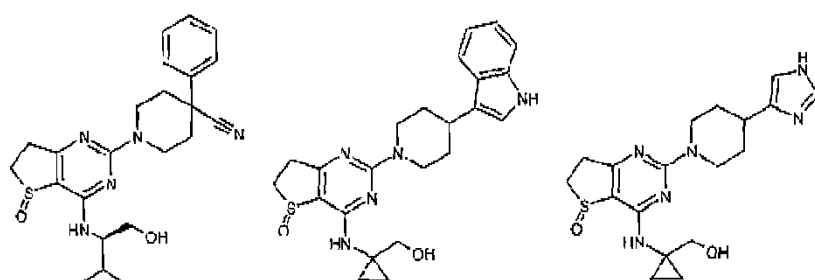
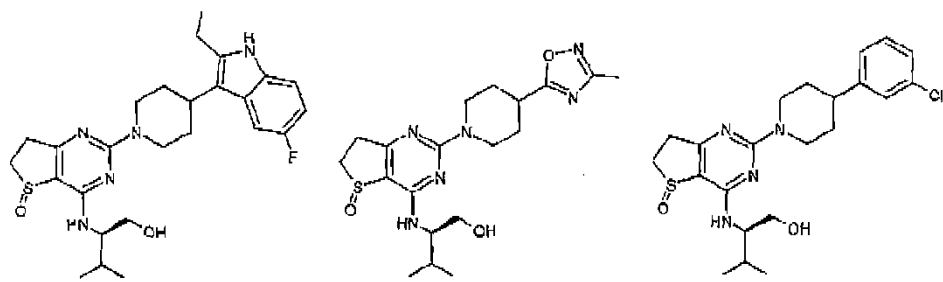
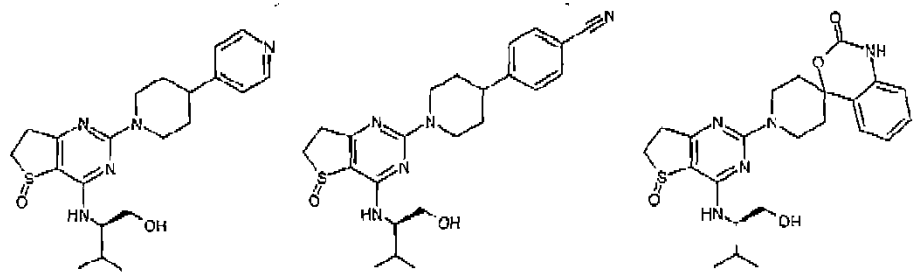
10 19. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1, 2 eller 3 samt deres
 farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra
 gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og
 revmatoid artritt,
 der

15 **R³** er en rest valgt fra gruppen bestående av oksazol, imidazol og tiazol, hvorved
 denne resten eventuelt kan være substituert med én, to eller tre ytterligere rester
 uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, propyl, isopropyl,
 O-metyl, O-etyl, O-propyl, O-isopropyl, OH, F, Cl, Br, CF₃, fenyl, Hetaryl og C₃₋₆-
 20 sykloalkyl.

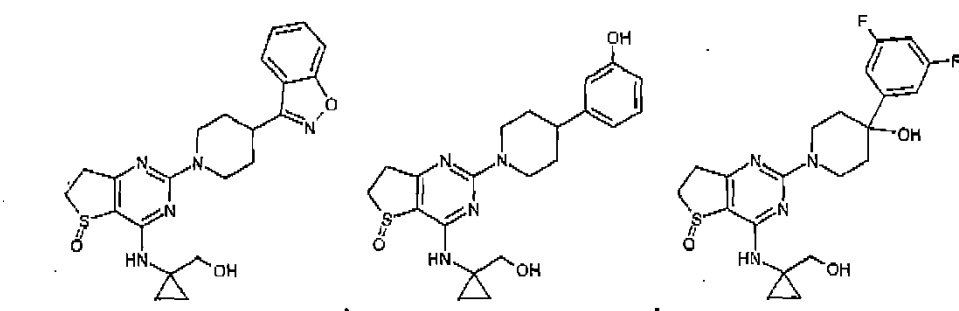
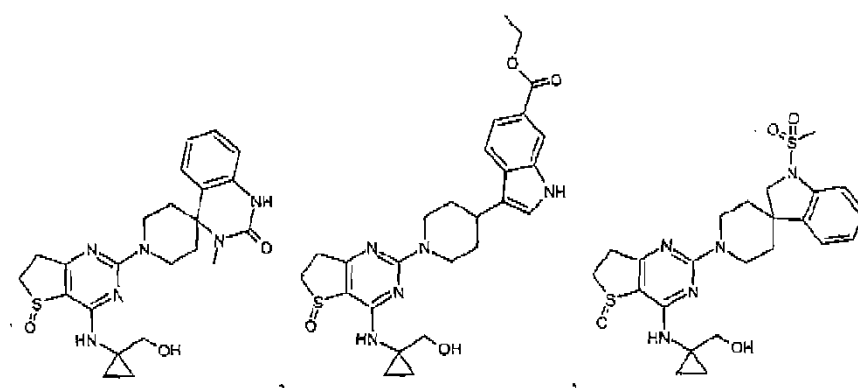
20. Forbindelser med formel **1** ifølge ett av kravene 1 til 3 samt deres
 farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra
 gruppen idiopatisk lungefibrose, cystisk fibrose, alpha-1-antitrypsinmangel og
 25 revmatoid artritt,
 hvorved forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av

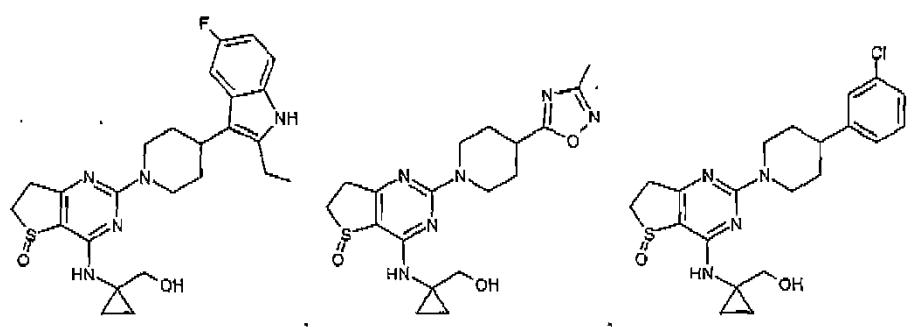
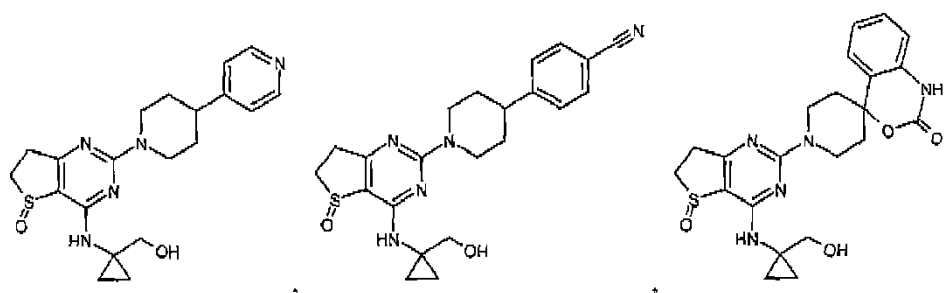




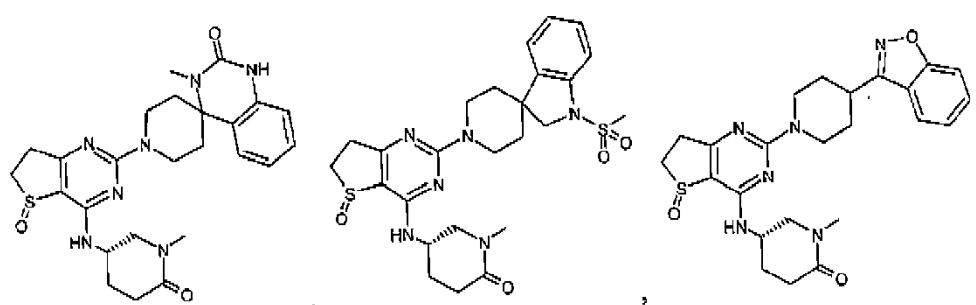
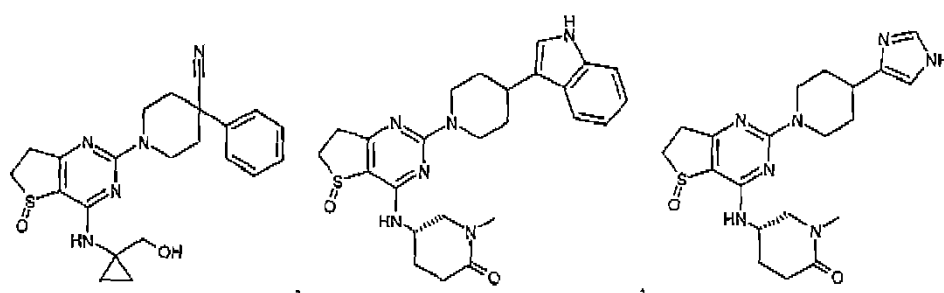


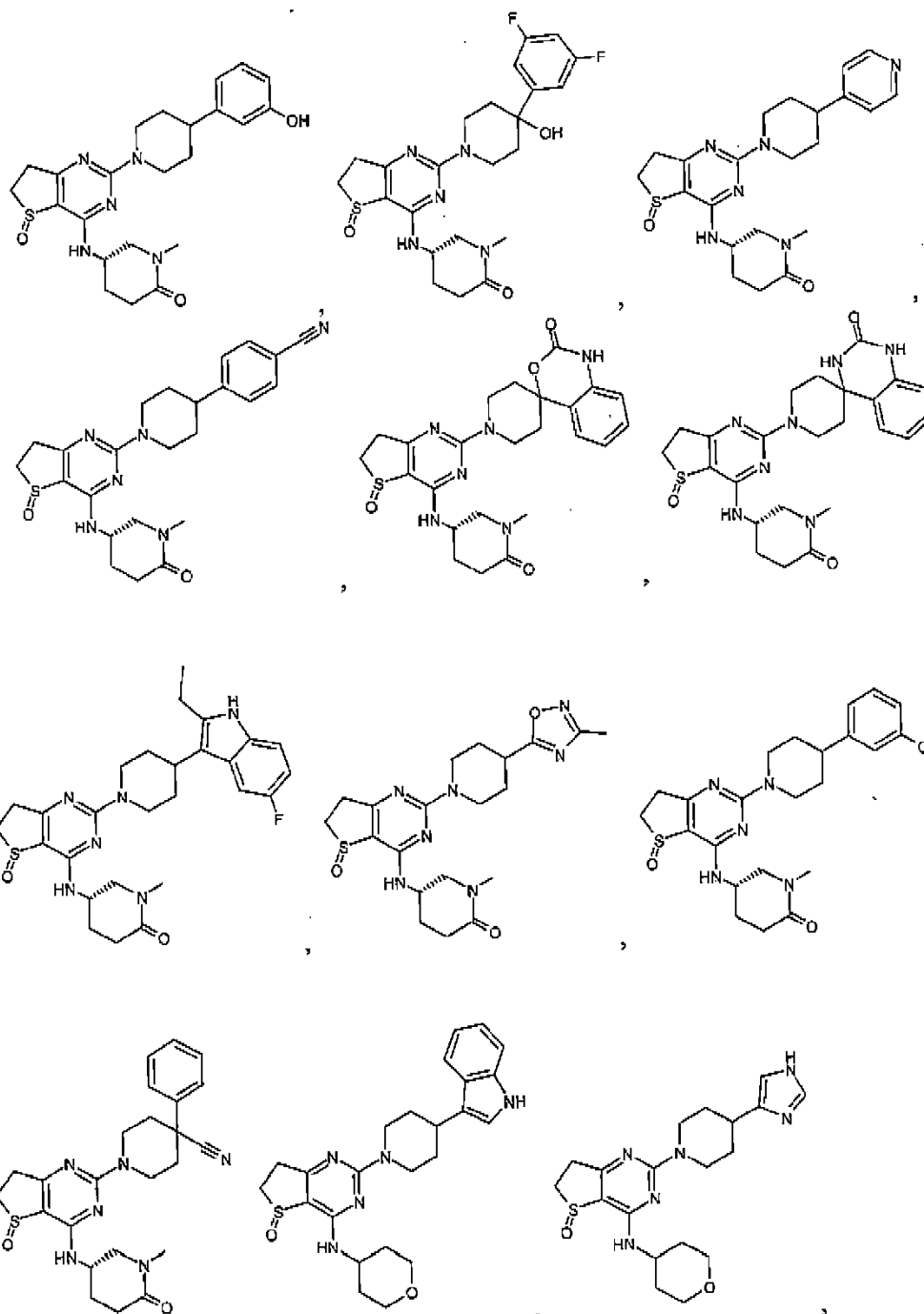
5

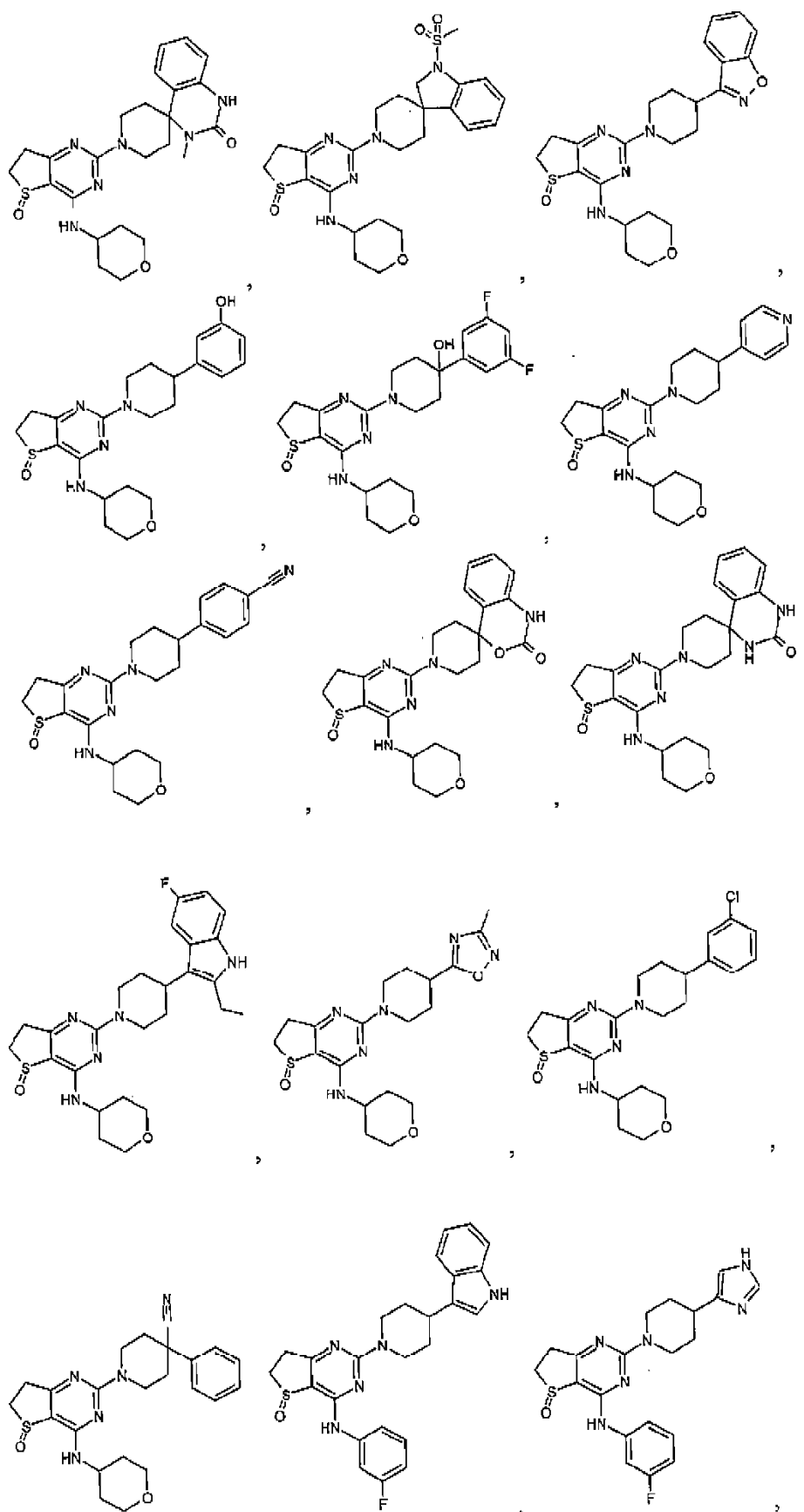


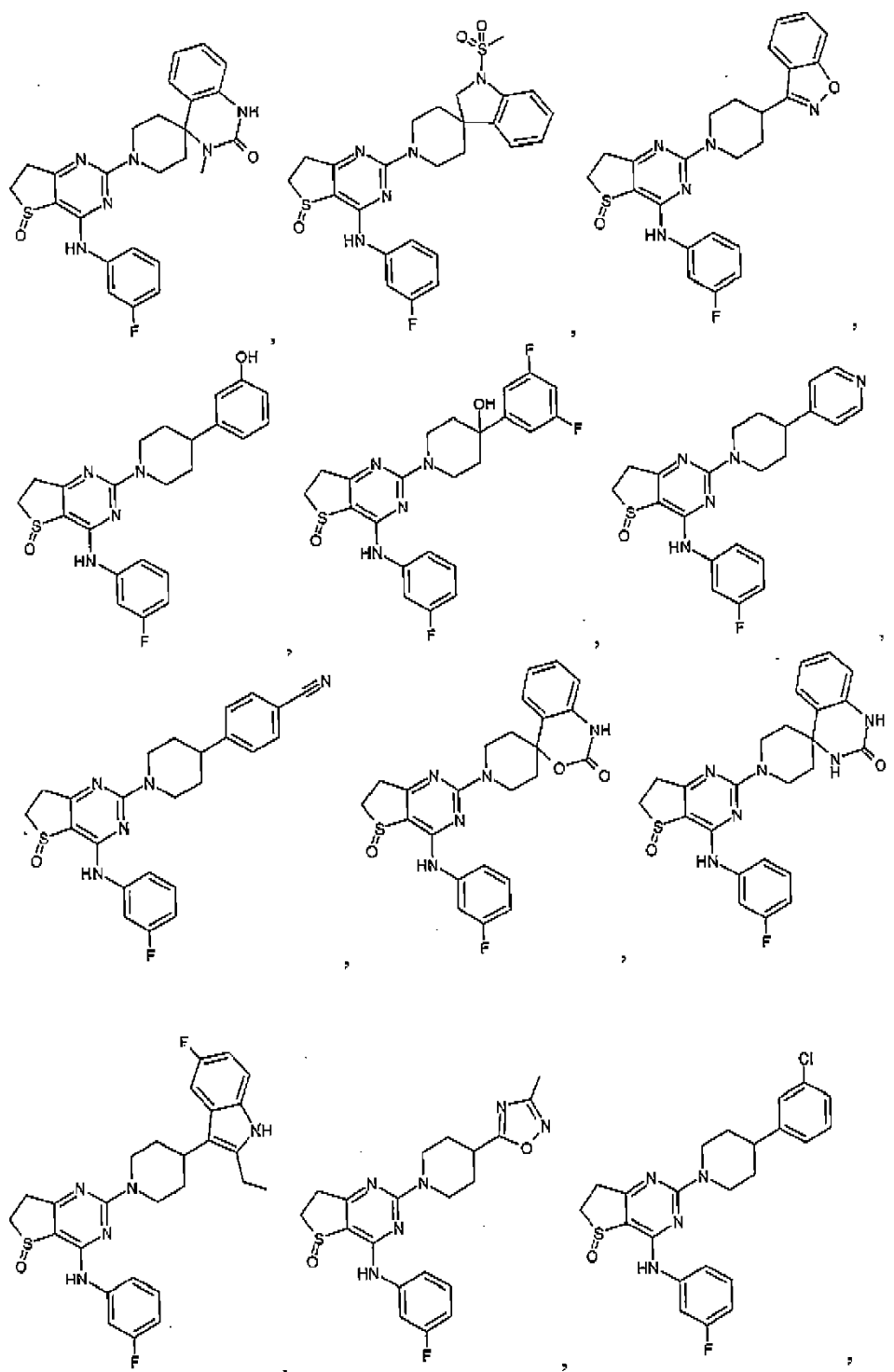


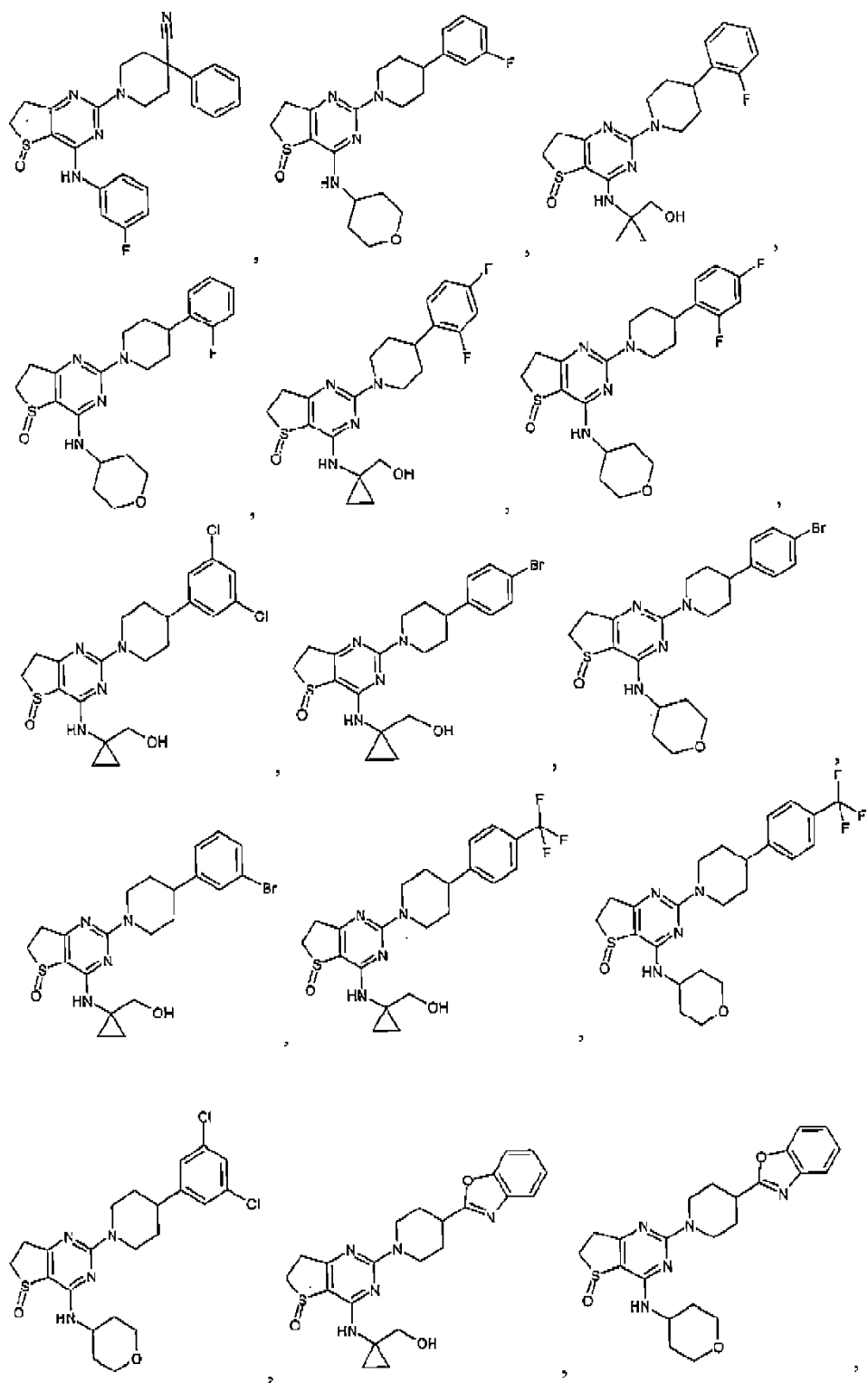
5

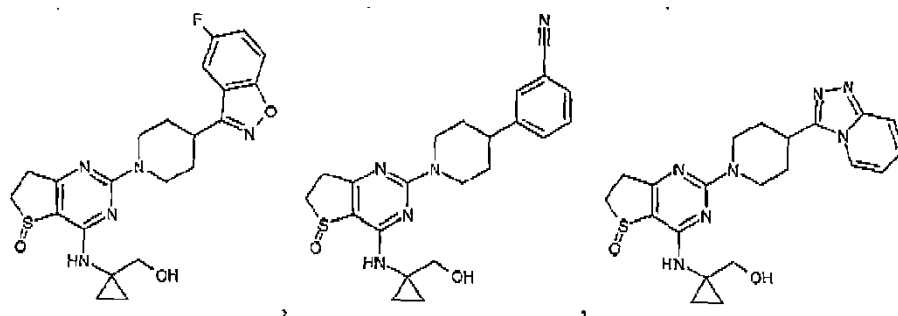
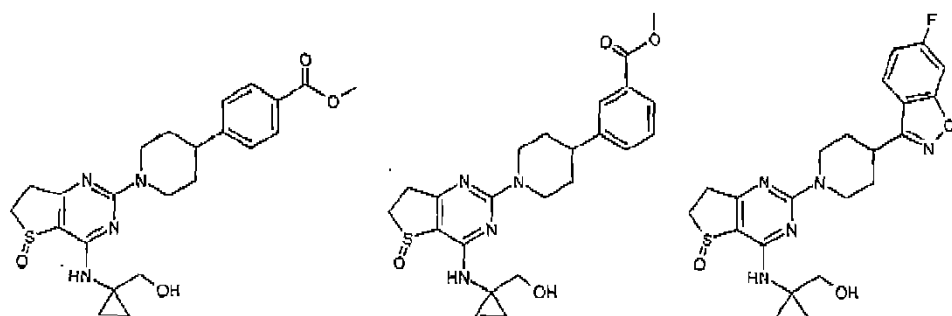
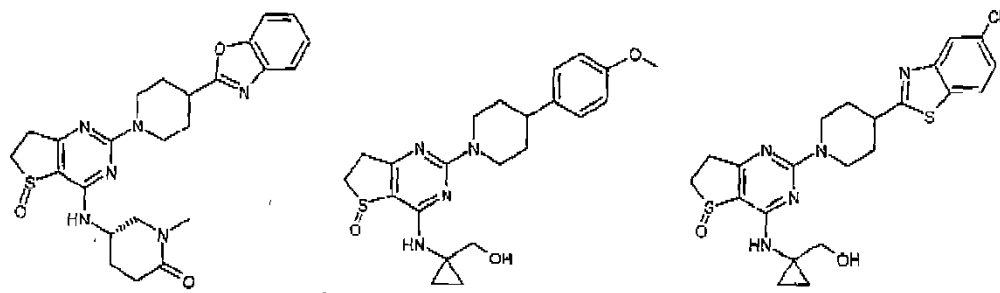




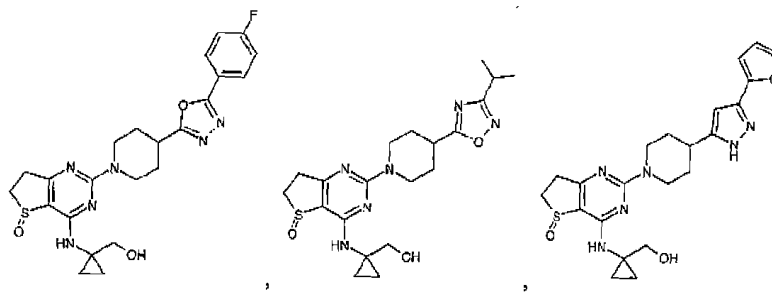
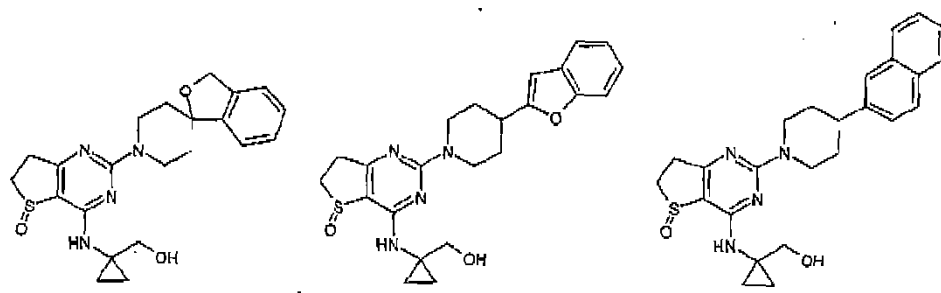


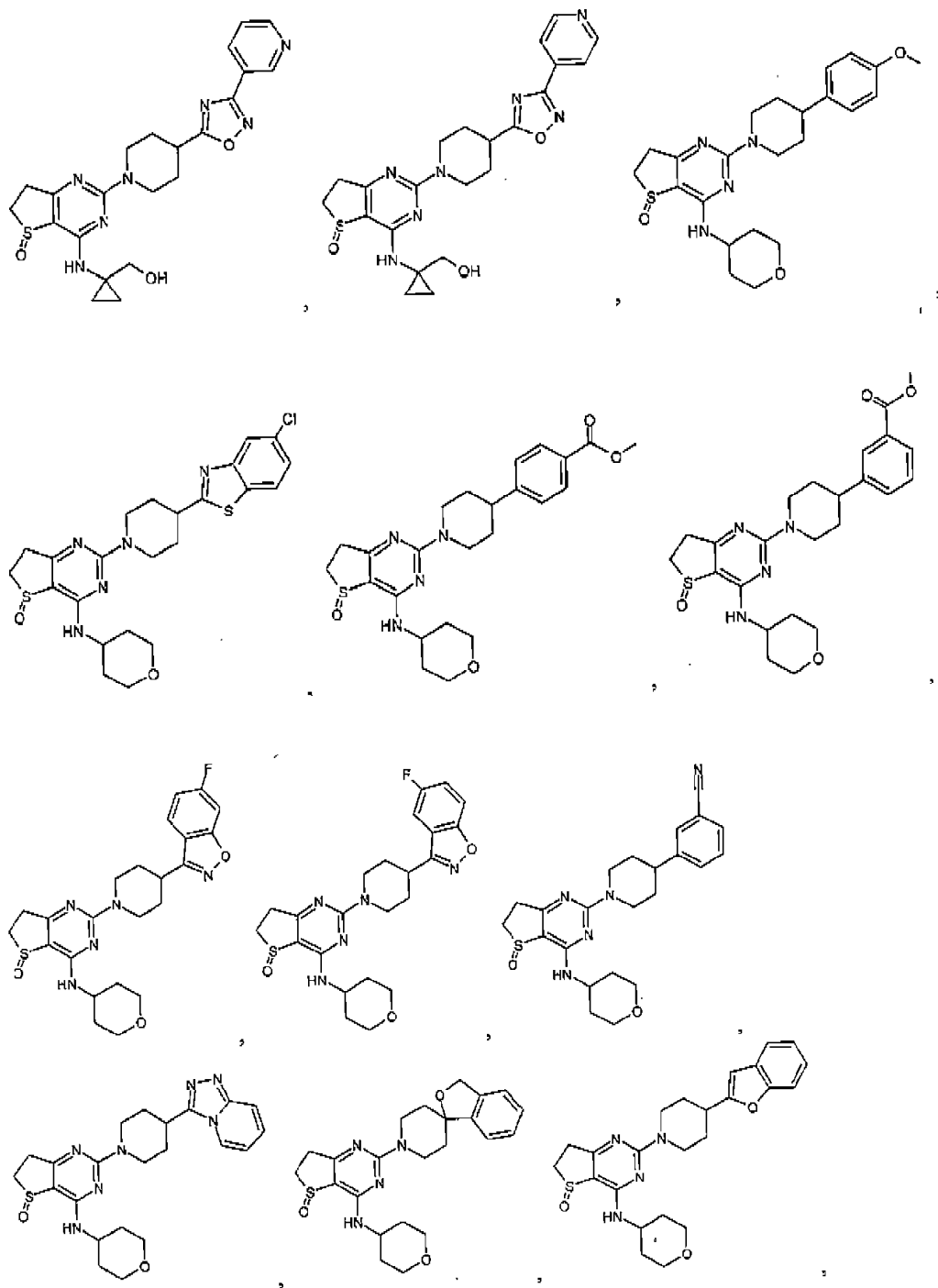


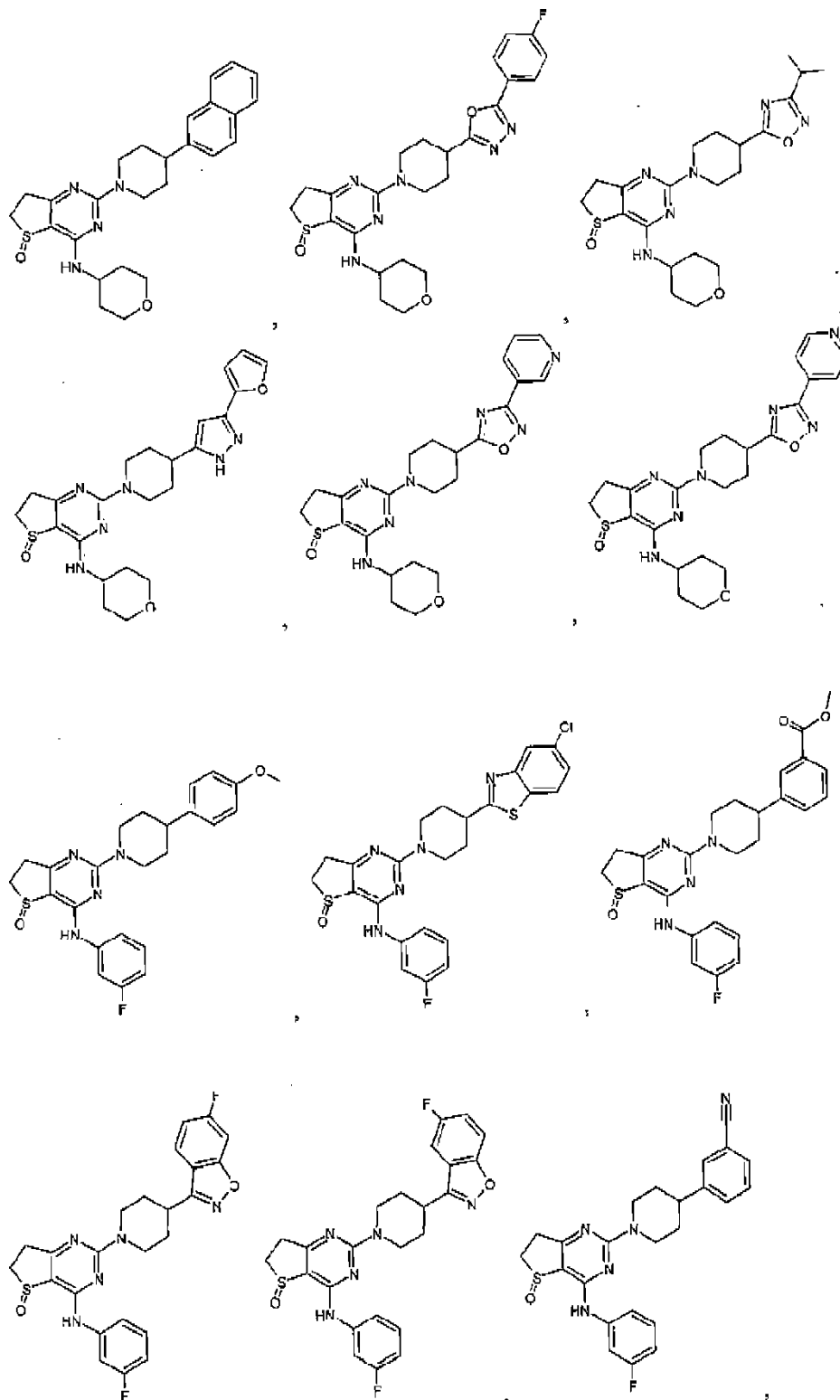


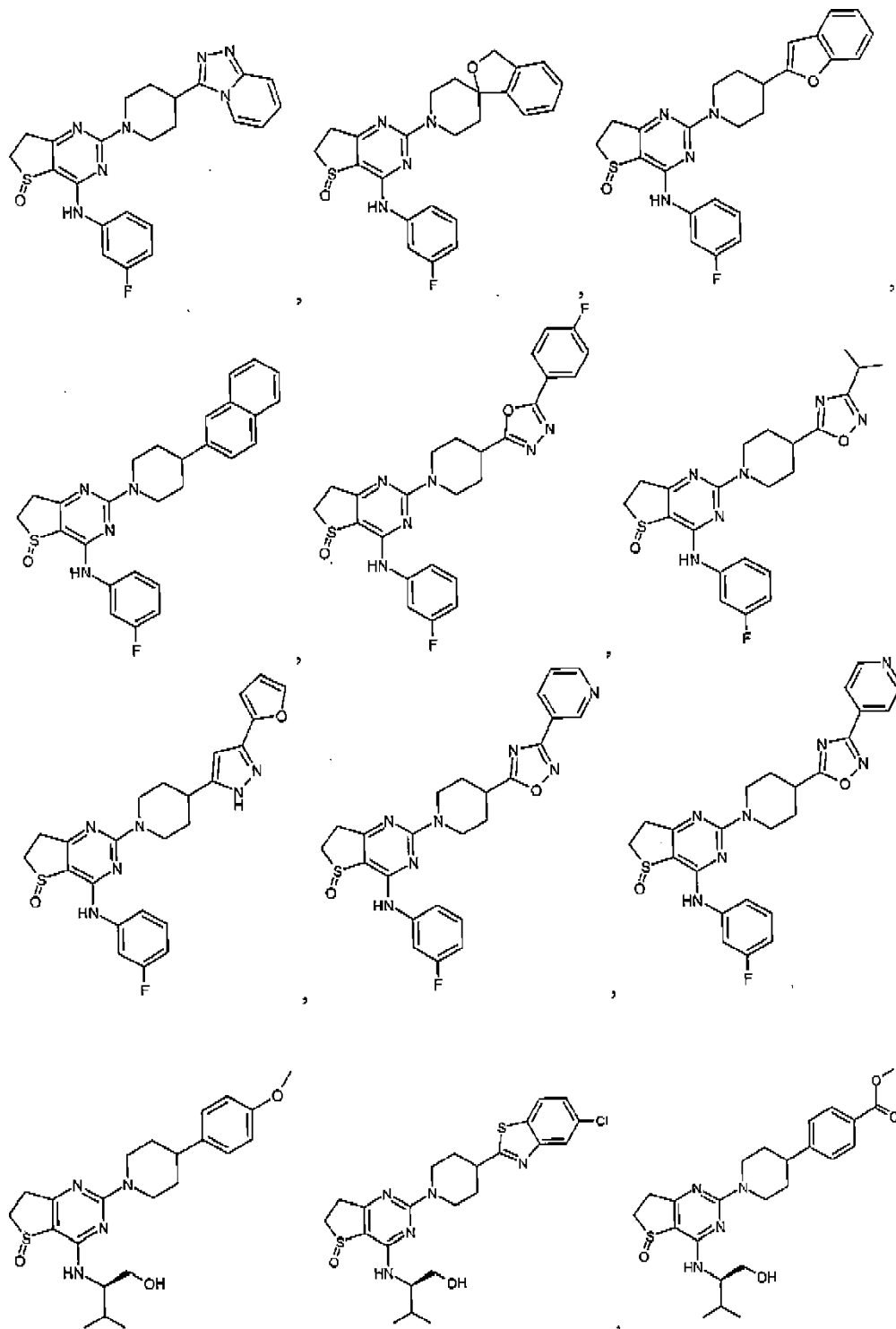


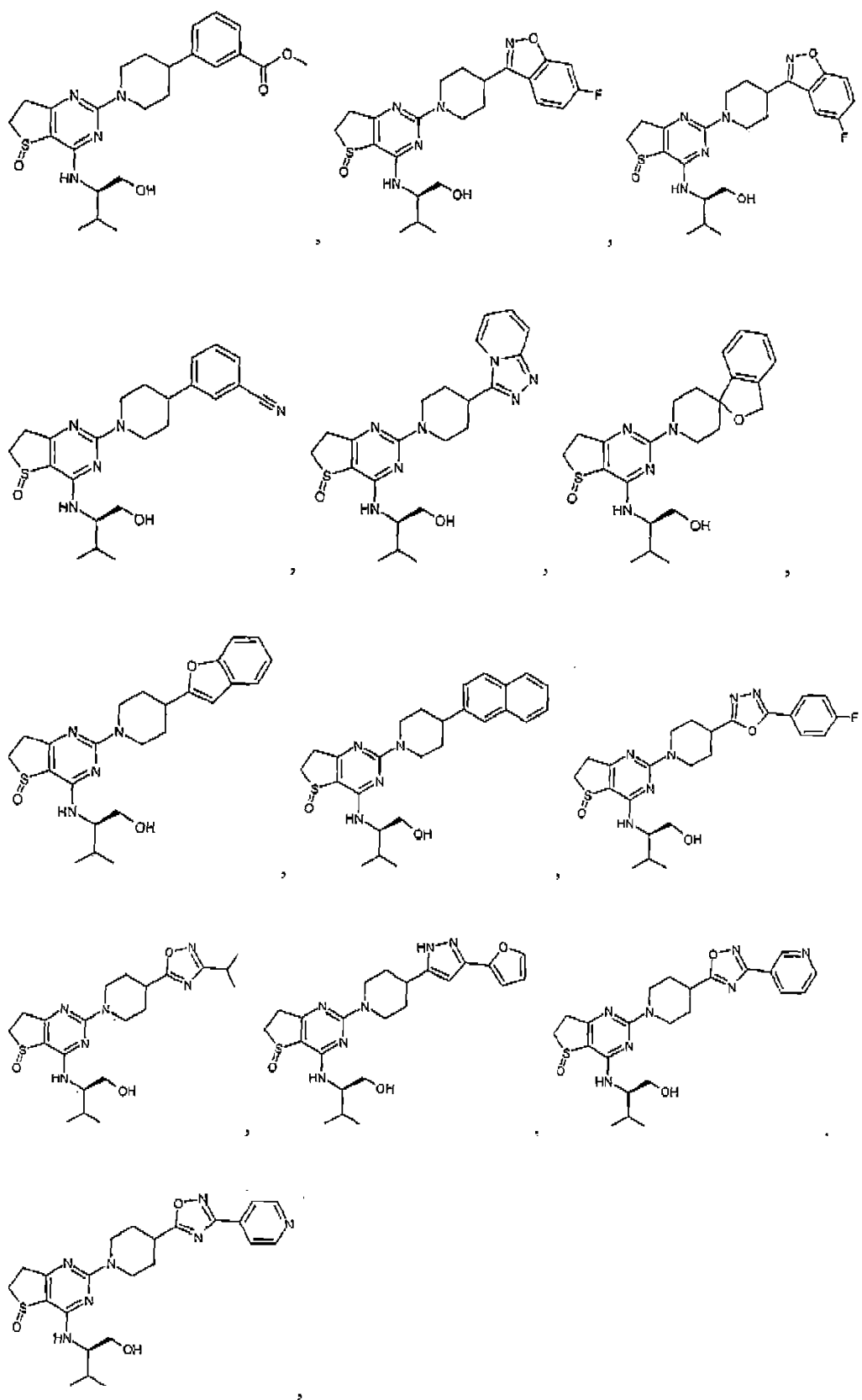
5

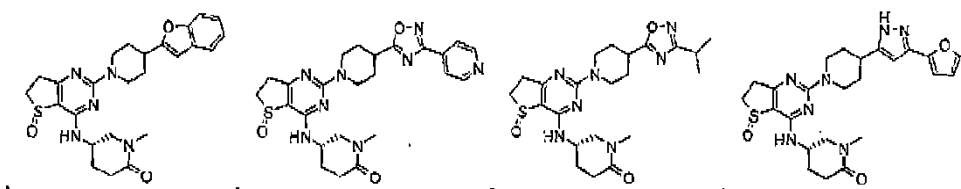
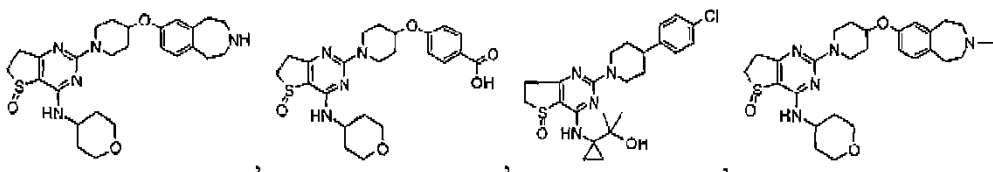
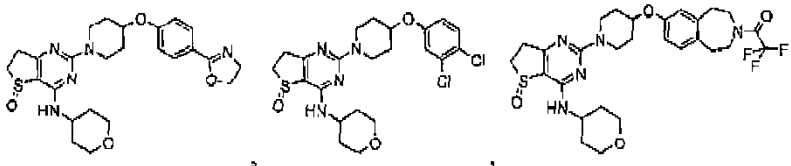
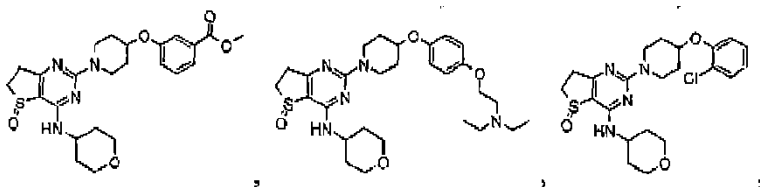
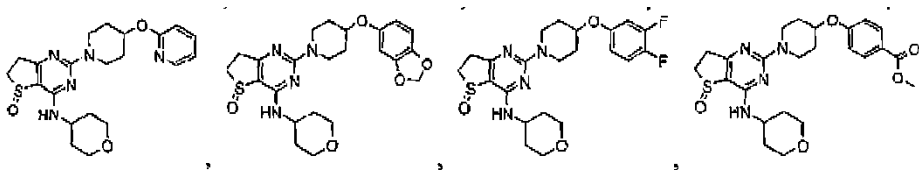
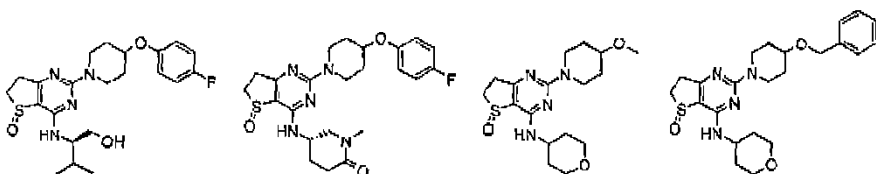
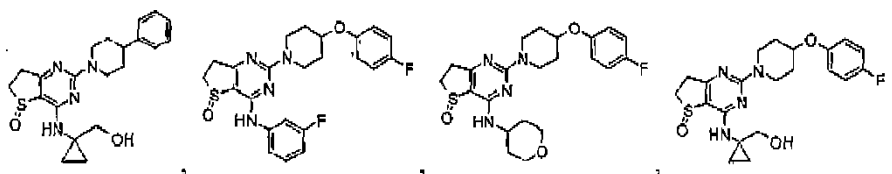


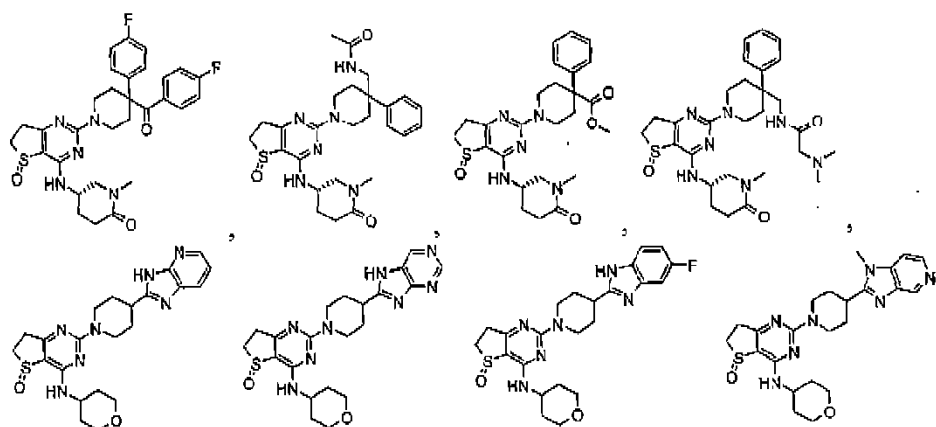
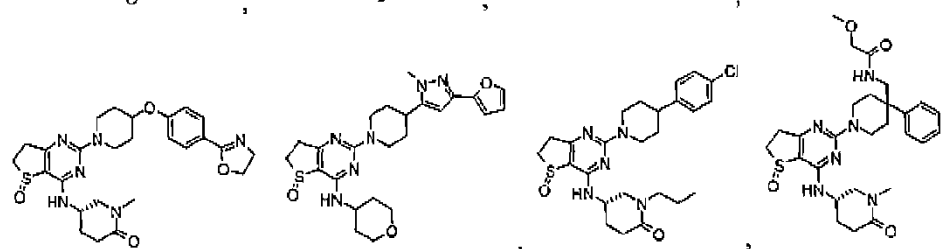
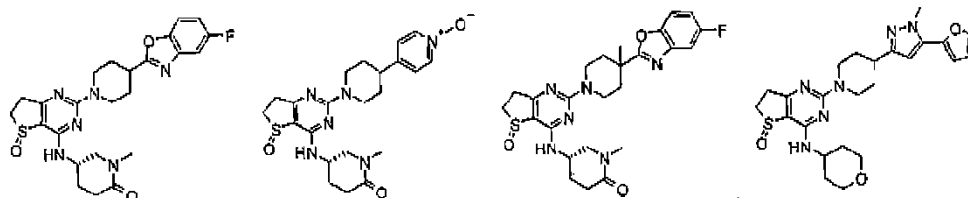
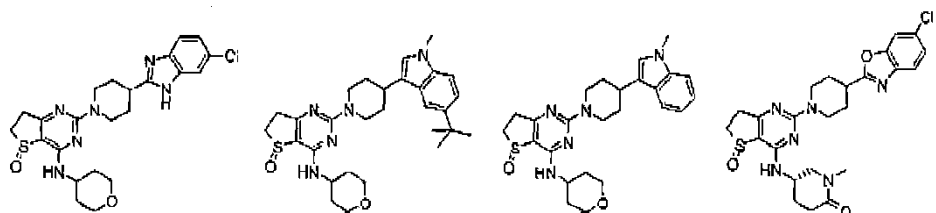




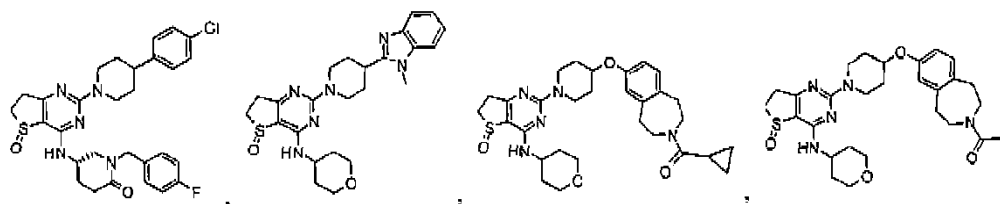


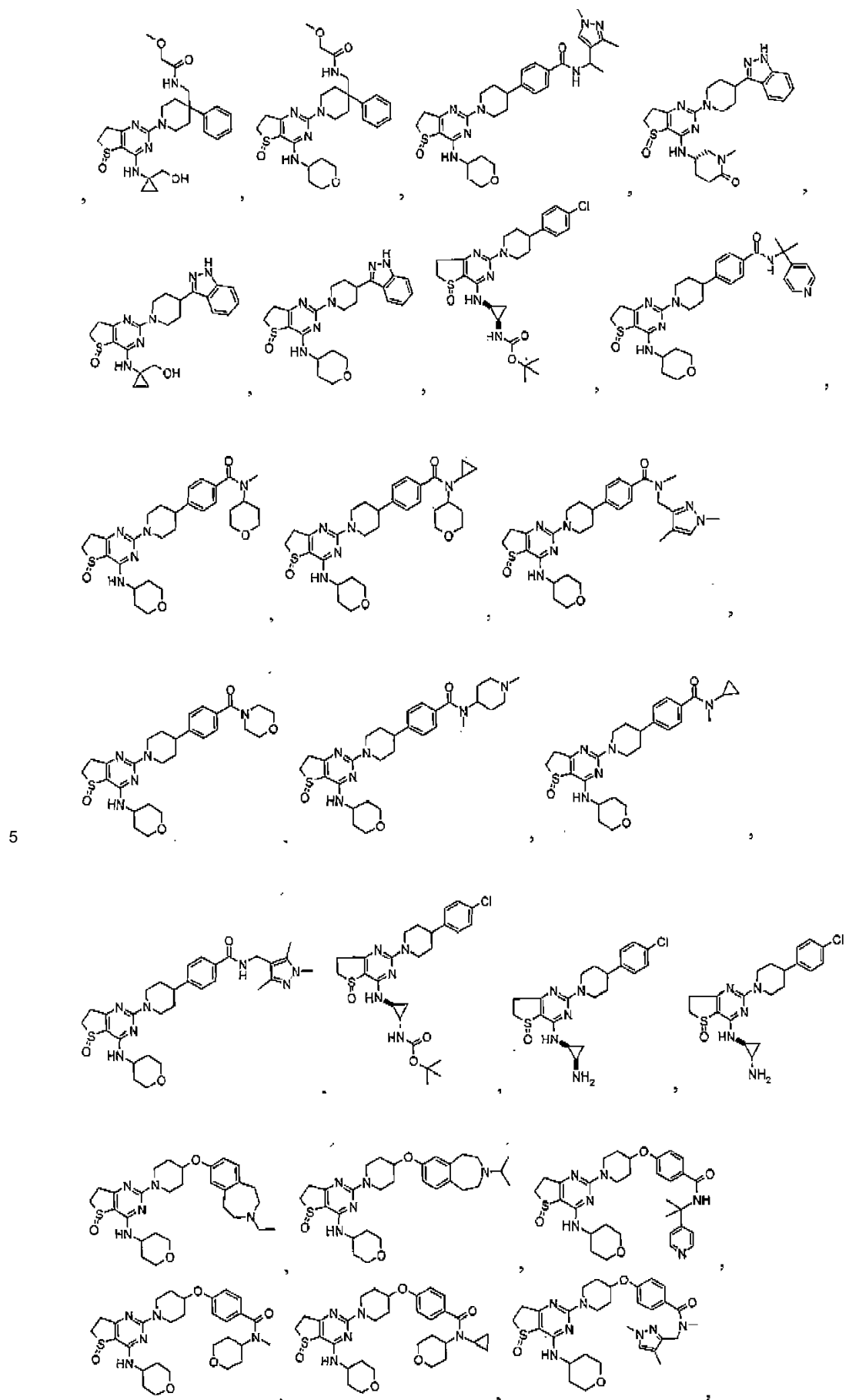


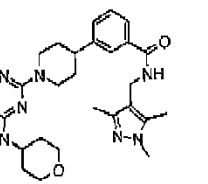
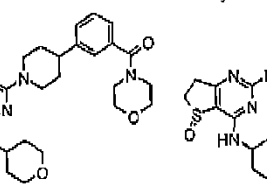
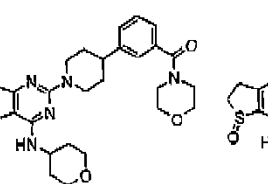
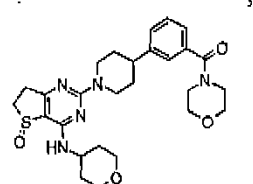
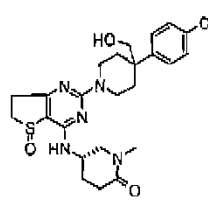
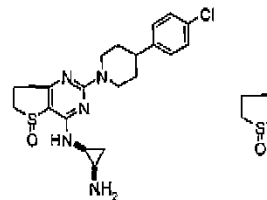
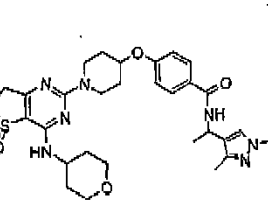
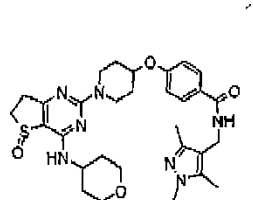
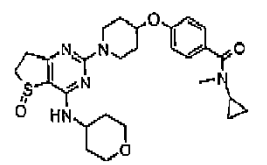
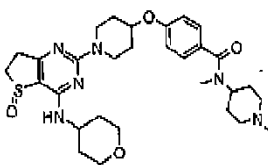
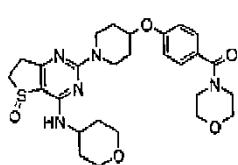




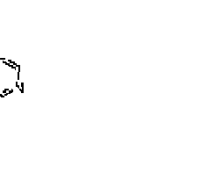
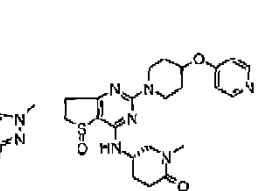
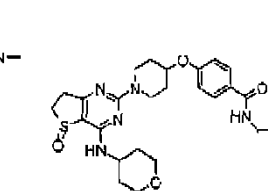
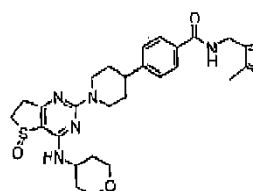
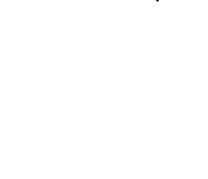
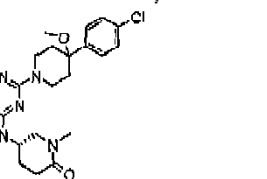
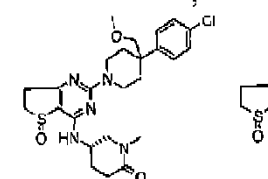
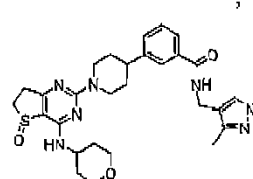
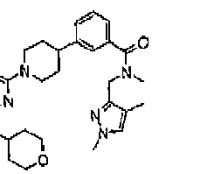
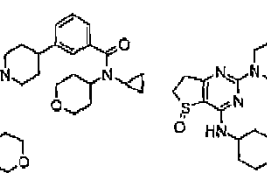
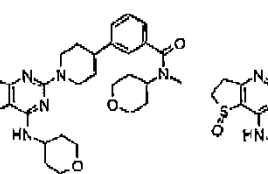
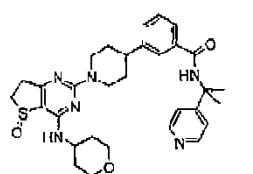
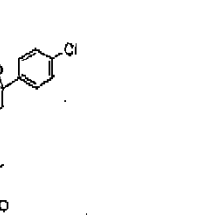
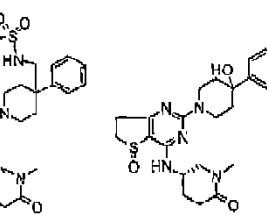
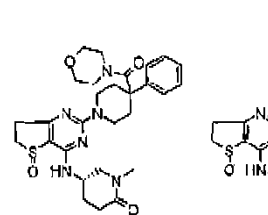
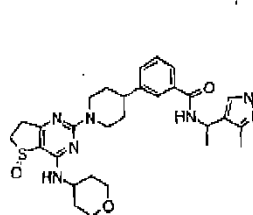
5



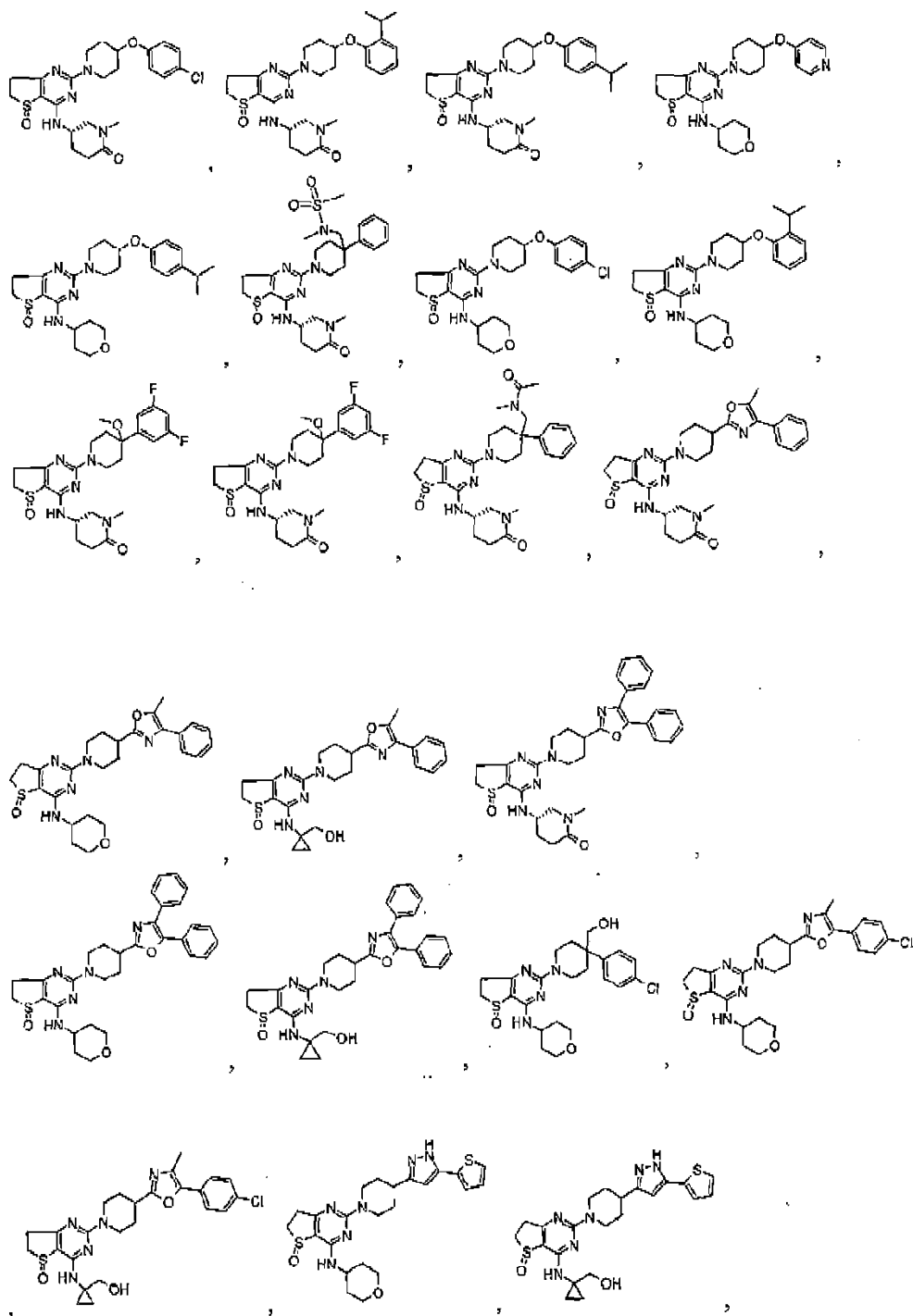


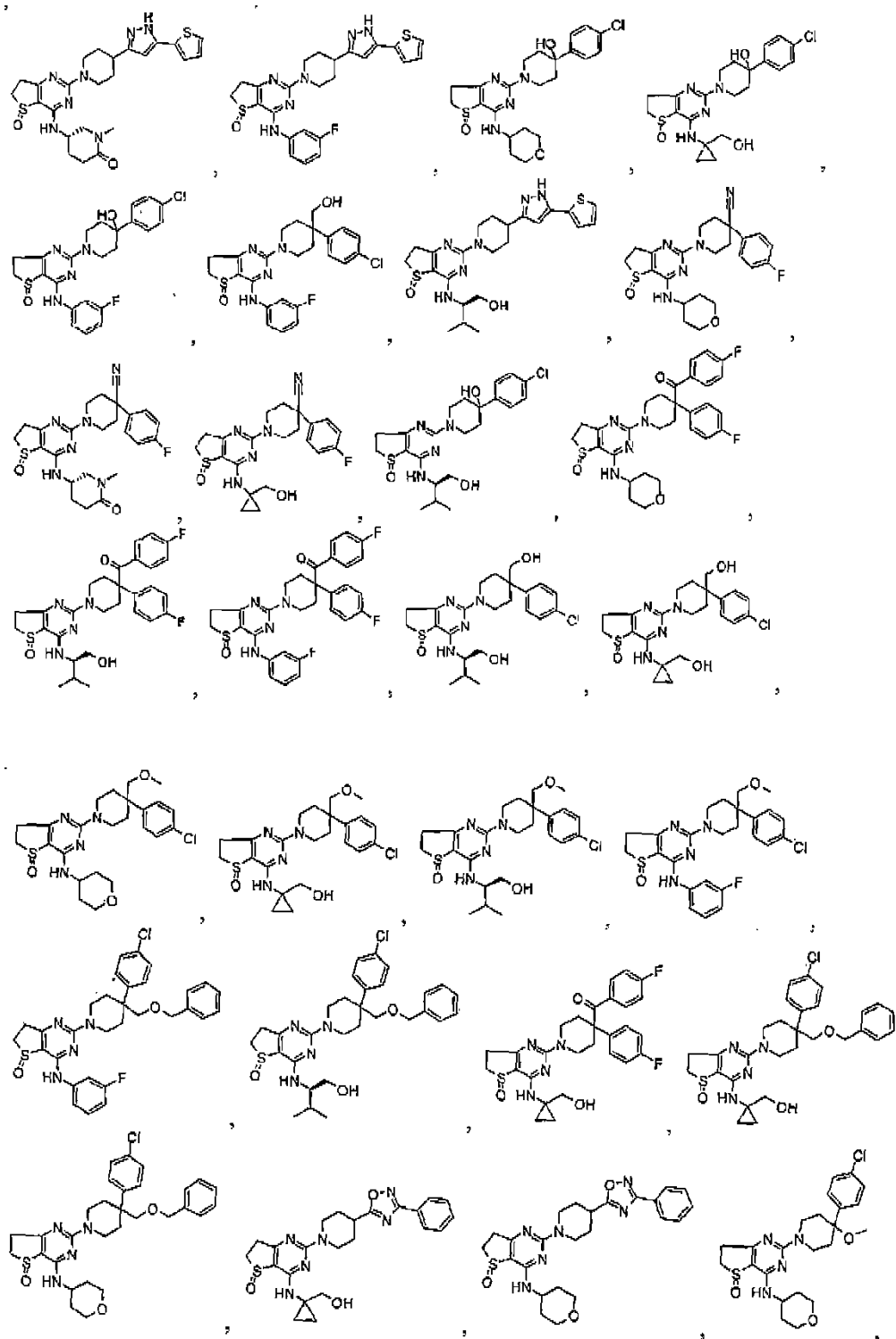


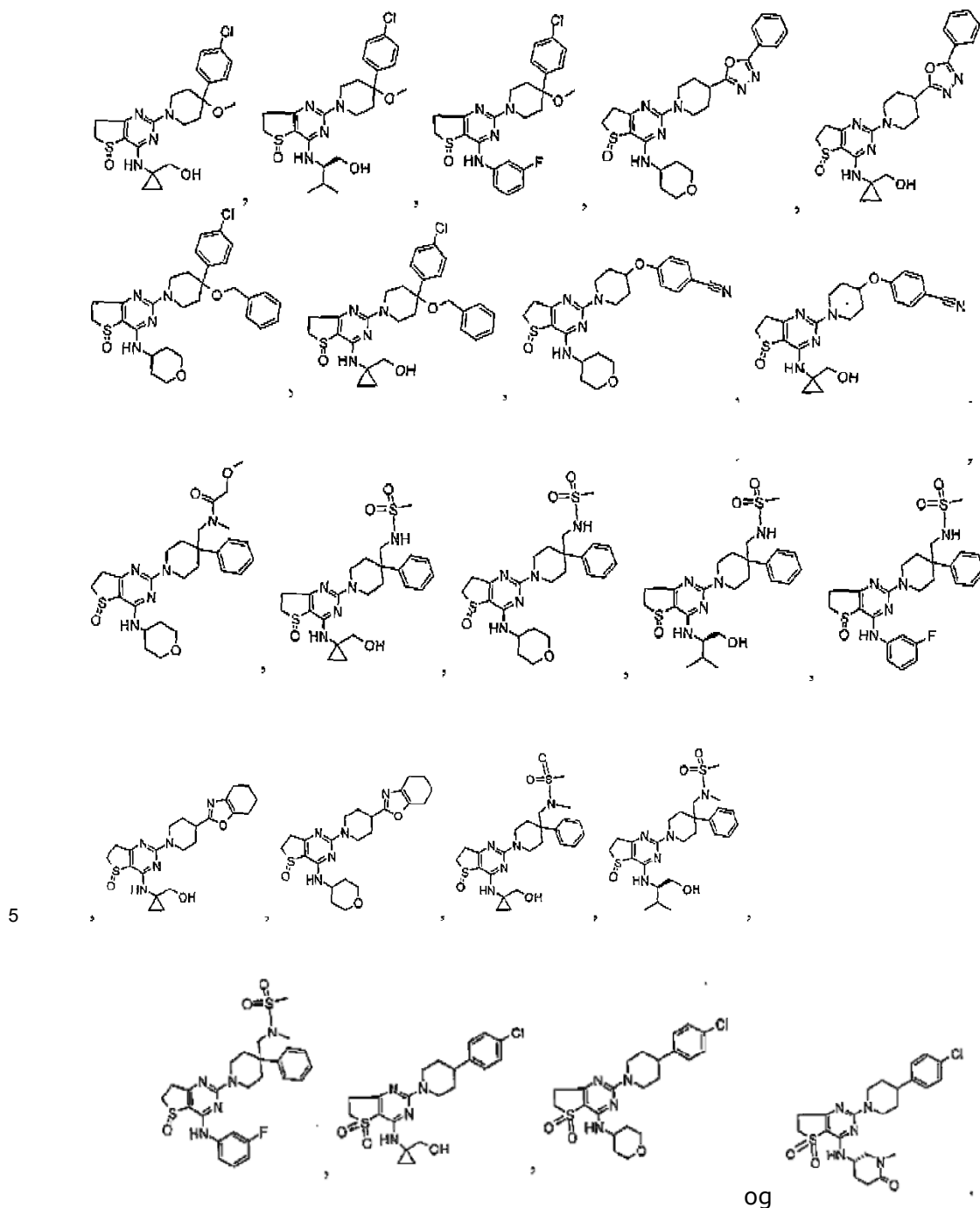
5



10







21. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 20 samt deres farmakologisk akseptable
10 salter for anvendelse ved behandling av idiopatisk lungefibrose.

22. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 20 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av alpha-1-antitrypsinmangel.

23. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 20 samt deres farmakologisk akseptable salter for anvendelse ved behandling av revmatoid artritt.