



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 328767

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 233/65 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

Med flere)

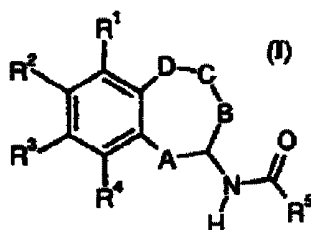
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20033566	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.02.12 PCT/EP02/01449
(22)	Inng.dag	2003.08.12	(85)	Videreføringsdag	2003.08.12
(24)	Løpedag	2002.02.12	(30)	Prioritet	2001.02.13, EP, 01102853
(41)	Alm.tilgj	2003.10.13			
(45)	Meddelt	2010.05.10			
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, DE-65926 FRANKFURT AM MAIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Hartmut Strobel, Erlenweg 22, DE-65835 LIEDERBACH, Tyskland Paulus Wohlfart, Bertolt-Brecht-Ring 16 C, DE-64625 BENSHEIM, Tyskland			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			

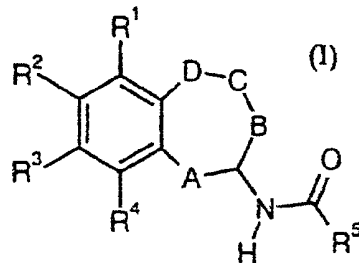
(54) **Benevnelse** **Acylerte 6,7,8,9-tetrehydro-5H-benzocykloheptenyl-aminer, anvendelse derav, farmasøytisk preparat inneholdende minst en slik forbindelse samt fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene**

(56) Anførte publikasjoner
(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser ifølge generell formel (I) hvori R^1 - R^4 har betydningen gitt i beskrivelsen, A er CH_2 , $CHOH$ eller $CH-(C_1-C_3\text{-alkyl})$, B, C og D er uavhengig CH_2 eller $CH-(C_1-C_3\text{-alkyl})$, og R^5 er en aryl- eller heteroarylgruppe, eventuelt substituert med substituentene listet i beskrivelsen. Disse forbindelsene er anvendelige for fremstilling av medikamenter for behandling av kardiovaskulære sykdommer, stabil eller ustabil angina pectoris, koronar hjertesykdom, Prinzmetal angina, akutt koronar syndrom, hjertesvikt, myokardisk infarkt, slag, trombose, perifer arterieokklusiv sykdom, endotelial dysfunksjon, aterosklerose, endotel skade etter PTC A, hypertensjon, essensiell hypertensjon, pulmonær hypertensjon, sekundær hypertensjon, renovaskulær hypertensjon, kronisk glomerulonefritt, erektil dysfunksjon, ventrikulær arytmi diabetes, diabetiske komplikasjoner, nevropati, reinopati, angiogenese, astmabronkial kronisk renalsvikt, kirrose i leveren, osteoporose, begrenset hukommelse eller begrenset evne til å lære, for å redusere kardiovaskulær risiko for postmenopausale kvinner eller etterinntak av kontraseptiver.



Foreliggende oppfinnelse angår acylerte 6, 7, 8, 9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenyl-aminer med generell formel (I) med definisjonene på R¹ til R⁵ og A til D gitt nedenfor i teksten, i en hvilken som helst av deres stereoisomere former eller blandinger derav i et hvilket som helst forhold, eller farmasøytisk akseptable salter derav, og deres anvendelse for fremstilling av farmasøytiske preparater og fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene.



Endothial NO-syntase (eNOS, NOS-III) tilhører en gruppe av tre isoenzymer som fremstiller nitrogenoksid (NO) ved oksidasjon av arginin. Endotelialt frigitt NO er av sentral viktighet innenfor et antall kardiovaskulære nøkkelmekanismer. Den har en vasodilaterende effekt og inhiberer aggregering av blodplater, addisjon av leukocytter til endotelium og proliferasjon av intimale glatte muskelceller.

Endotelial NO-syntase er gjenstand for fysiologisk og patofysiologisk regulering både ved transkripsjonalt og ved posttranskripsjonalt nivå. Enzymer allerede tilstede i endotelium kan gjennomgå kalsiumavhengig og kalsiumuavhengig aktivering gjennom fosforylering av spesifikke aminosyrer, men også ved direkte interaksjoner med spesifikke proteiner. Stimulatorer av denne, vanligvis transiente, NO-frigivelse er ekstracellulært arginin, 17β-østrogen og den mekaniske stimulus som virker på den luminal overflaten til endotelium ved blodstrømmen (skjærstress). Sistnevnte fører ytterligere til regulering av eNOS ved det transkripsjonale nivået. Således var for eksempel Sessa et al. (Circ. Research 74 (1994) 349-353) i stand til, ved hjelp av øvelsestrening og økning i skjærstress assosiert dermed, å oppnå en markert økning i eNOS.

Om reguleringen ved det posttranskripsjonale nivået er relevant in vivo er ikke klart vist. Således blir for eksempel administrasjon av en høy arginindose fulgt kun av en transient forbedring i den endoteliumavhengige vasorelaksasjon hos pasienter med koronar hjertesykdom.

På den annen side er signifikansen av oppreguleringen av eNOS-proteinet vitenskapelig akseptert. Således er det vist at de beskyttende egenskapene til HMB-CoA-reduktase-inhibitoren simvastatin, ved siden av lipidreduksjon, delvis også kan tilskrives en økning i eNOS-ekspresjon in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). Det er i tillegg kjent at enkle punktmutasjoner i 5' flankeregionen til eNOS-genet ("eNOS-promotor"), og reduksjonen i eNOS-gentranskripsjonshastigheten assosiert dermed, i japansk populasjon er assosiert i en økning i risiko for koronare spasmer (Nakayama et al., Circulation 99 (1999) 2864-2870).

10

Den vanlige oppfatning er at transkripsjonale og posttranskripsjonale mekanismer når det gjelder eNOS-regulering er alvorlig forstyrret innenfor et stort antall lidelser, særlig innenfor kardiovaskulære lidelser. Selv i et svært tidlig stadium innenfor et bredt spekter av kardiovaskulære lidelser er det mulig for en dysfunksjon av denne typen i endotelium som kler blodkarene å føre til et undeskudd når det gjelder bioaktivt NO, som manifesteres som utvikling av lidelsen i form av målbare patofysiologiske og morfologiske forandringer. Således blir kritiske trinn i tidlig aterosogenese speedet opp av en reduksjon i endotelial NO-frigivelse slik som for eksempel oksydering av lavtetthetslipoproteiner, rekruttering og avsetning av monocytter i intima til karene og proliferasjon av intimalceller. En konsekvens av aterosogenese er dannelsen av plakk på innsiden av blodkarene som i sin tur, gjennom reduksjon i skjærstress, kan føre til en ytterligere reduksjon i endotelial NO-frigivelse og en ytterligere svekket patologi. Siden endotelial NO også er en vasodilator fører en reduksjon derav hyppig også til hypertensjon, som, som en uavhengig risikofaktor, kan forårsake ytterligere organskade.

25

Formålet med den terapeutiske tilnærmingen for behandling av disse lidelsene må følgelig være å avbryte denne kjeden av hendelser ved å øke den endoteliale NO-ekspresjonen. Genoverføringseksperimenter som in vitro fører til overekspresjon av NO-syntase i tidligere skadede kar er i virkeligheten i stand til å motvirke de beskrevne prosesser, og er således et bevis for korrektheten i denne tilnærmingen (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

30

Noen forbindelser med lav molekylvekt som, i cellekulturer, kan føre til en direkte effekt på eNOS-transkripsjon og ekspresjon er beskrevet i litteraturen. Stammene som allerede er bestemt er imidlertid de eneste substansene for hvilke det har vært mulig per i dag å vise en slik økning i eNOS in vivo som en bivirkning. I lys av kjente bivirk-

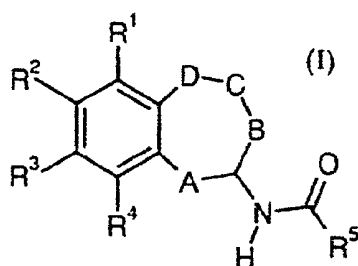
35

ninger av denne klassen substanser er det imidlertid uklart hvor lenge denne effekten er tilstede i en toksikologisk uproblematisk dose.

Liao et al. beskriver i WO 99/47153 og WO 00/03746 anvendelsen av rhoGTPase-inhibitorer og midler som påvirker organiseringen av aktin cytoskjelettet for økning av eNOS i endoteliale celler, og for behandling av forskjellige lidelser, slik som for eksempel slag eller pulmonær hypertensjon, uten imidlertid å indikere en spesifikk måte å oppta dette.

Således eksisterer et behov for forbindelser som oppregulerer eNOS-ekspressjon i endoteliale celler. Formålet med oppfinnelsen er å tilveiebringe forbindelser som viser den evnen.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgende acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin, kjennetegnet ved generell formel (I) i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller blandinger derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav



hvor

R^1 og R^4 uavhengig av hverandre er valgt fra H eller halogen;

20

R^2 og R^3 er uavhengig av hverandre valgt fra H eller halogen;

A er valgt fra gruppen som består av CH_2 eller $CHOH$;

25

B er CH_2 ;

C har samme betydning som B;

D har samme betydning som B;

30

R^5 er en gruppe Ar eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen som består av:

halogener, pseudohalogener, C_1 - C_{10} -alkyl, C_2 - C_{10} -alkenyl, C_2 - C_{10} -alkynyl, C_1 - C_{10} -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, NH_2 , (C_1 - C_8 -alkyl)amino og di(C_1 - C_8 -alkyl)amino, fenyl, heteroaryl, aryl- eller heteroarylsubstituert C_1 - C_4 -alkyl, CF_3 , OH, $S(O)_mR^{20}$, fenylamino, benzylamino, $COOR^{21}$, $SO_2NR^{24}R^{25}$, $R^{26}SO_2NH-$, eller C_1 - C_6 -alkoksy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_{10} -alkoksy som er usubstituert eller minst monosubstituert med F eller C_1 - C_{10} -alkyl som er usubstituert eller monosubstituert med C_1 - C_{10} -alkoksy, og mettede alifatiske, mononukleære 5- eller 6-leddede heterocykler inneholdende 1 eller 2 heteroatomer fra gruppen bestående av N, O og S, hvilke heterocykluser kan være substituert med en eller flere substituenten fra gruppen bestående av C_1 - C_3 -alkyl og okso;

hvor alle aryl, heteroaryl, fenyl, aryllinneholdende, heteroaryllinneholdende og fenyllinneholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituenten på nevnte gruppe Ar eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudohalogener, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoksy og CF_3 ;

R^{20} betyr C_1 - C_{10} -alkyl;

20

R^{21} betyr C_1 - C_{10} -alkyl;

R^{24} betyr H;

25 R^{25} betyr H;

R^{26} er C_1 - C_{10} -alkyl;

heteroaryl er pyridyl;

30

gruppen Hetar er en 5 til 10-leddet aromatisk mono- eller bisyklisk heterosykel inneholdende ett eller flere heteroatomer utvalgt fra gruppen som består av N, O og S valgt blant:

benzimidazolyl, pyridyl, indolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrrolyl, isoksazolyl, pyrimidinyl, oksazolyl, kinolyl, tiazolyl, cinnolyl, tienyl, imidazolyl, pyridazinyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, isokinolyl;

35

aryl er fenyl;

gruppen Ar er fenyl;

5 m er 0, 1 eller 2.

Hvis, i forbindelsen med formel (I), grupper eller substituenten, slike som for eksempel aryl, heteroaryl, alkyl etc. er tilstede flere ganger, har alle uavhengig av hverandre betydningene indikert og kan således, i hvert individuelt tilfelle, være identisk med, eller forskjellig fra hverandre. Et eksempel er de sensitive di(C₁-C₁₀-alkyl)amino-
10 gruppen hvori alkylsubstituentene kan være identiske eller forskjellige.

Alkyl-, alkenyl- og alkynylrester kan være lineære eller forgrenede, asykliske eller sykliske. Dette gjelder også når de er en del av andre grupper, for eksempel i alkoksy-
15 grupper, alkoksykarbonylgrupper eller aminogrupper, eller når de er substituerte.

Eksempler på alkylgrupper er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, n-iosmerene av disse restene, isopropyl, isobutyl, isopentyl, sec-butyl, tert-butyl, neopentyl, 3,3-dimetylbutyl. Begrepet alkyl inkluderer også cykloalkylrester og
20 cykloalkylalkylrester (alkyl substituert med cykloalkyl) som inneholder minst tre karbonatomer. Eksempler på cykloalkylrester er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl. Alle cykloalkylgruppene kan være substituert med en eller flere identiske eller forskjellige (C₁-C₄)-alkylrester, særlig metyl.

Eksempler på substituerte cykloalkylrester er 4-metylcykloheksyl, 4-tert-butylcyklo-
25 heksyl eller 2,3-dimetylcyklopentyl. Videre, med mindre annet er angitt, inkluderer begrepet alkyl her også usubstituerte alkylrester så vel som alkylrester som er substituert med en eller flere, for eksempel en, to, tre eller fire identiske eller forskjellige rester, for eksempel arylgrupper. I substituerte alkylrester, for eksempel arylalkyl, hydroksylalkyl slik som -(C₁-C₃)-alkyl-OH eller alkoksyalkyl slik som -(C₁-C₃)-alkyl-
30 O-(C₁-C₄)-alkyl, kan substituentene være tilstede i hvilken som helst ønsket posisjon.

Eksempler på alkenyl og alkenylgrupper er vinylresten, 1-propenylresten, 2-propenylresten (allylresten), 2-butenylresten, 2-metyl-2-propenylresten, 3-metyl-2-butenylresten, etynylresten, 2-propenylresten (proargylresten), 2-butynylresten eller 3-butynylresten.
35 Begrepet alkenyl inkluderer her også cykloalkylrester og cykloalkenylalkylrester (alkyl substituert med cykloalkenyl) som inneholder minst tre karbonatomer. Eksempler på cykloalkenylrester er syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl og syklooktenyl.

Alle cykloalkenylgruppene kan være substituert med en eller flere identiske eller forskjellige (C₁-C₄)-alkylrester, særlig metyl. Videre, med mindre annet er angitt, inkluderer begrepet alkenyl og alkynyl også usubstituert alkenyl eller alkynylrester som alkenyl og alkynylrester som er substituert med en eller flere, for eksempel en, to, tre eller fire, identiske eller forskjellige rester, for eksempel arylgrupper. I substituerte alkenyl- og alkynylrester, for eksempel arylalkenyl, hydroksyalkenyl, slik som -(C₂-C₃)-alkenyl-OH eller alkoksyalkenyl slik som (C₁-C₃-alkyl)-O-(C₂-C₄-alkenyl)-, kan substituenten være tilstede i en hvilken som helst ønsket posisjon.

10 Eksempler på C₃-C₅-alkandiyl er -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-CH₂CH₂- og -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-grupper.

Hvis ikke annet er angitt kan de ovenfornevnte fenylorester, naftyl og indanylorester og de heterosykliske restene (som inkluderer heteroarylrester) være usubstituerte eller kan være en eller flere, for eksempel en, to, tre eller fire, av substituentene indikert i definisjonen ovenfor som kan være ved en hvilken som helst ønsket posisjon. Hvis 1 forbindelsen med formelen (I) nitrogruppene er tilstede som substituent er totalt kun opptil to nitrogrupper foretrukket tilstede i molekylet. I monosubstituerte fenylorester kan substituenten være i 2-posisjon, 3-posisjon eller 4-posisjon, i disubstituerte fenylorester kan substituentene være i 2,3-posisjon, 2,4-posisjon, 2,5-posisjon, 2,6-posisjon, 3,4-posisjon eller 3,5-posisjon. I trisubstituerte fenylorester kan substituentene være i 2,3,4-posisjon, 2,3,5-posisjon, 2,3,6-posisjon, 2,4,5-posisjon, 2,4,6-posisjon eller 3,4,5-posisjon. I fireganger substituerte fenylorester kan substituentene være i 2,3,4,5-posisjon, 2,3,4,6-posisjon eller 2,3,5,6-posisjon. Toly (≡metylfenyl) kan være 2-tolyl, 3-tolyl eller 4-tolyl. Naftyl kan være 1-naftyl eller 2-naftyl. I monosubstituerte 1-naftylrester kan substituentene være i 2-posisjon, 3-posisjon, 4-posisjon, 5-posisjon, 6-posisjon, 7-posisjon eller 8-posisjon, i monosubstituerte 2-naftylrester i 1-posisjon, 3-posisjon, 4-posisjon, 5-posisjon, 6-posisjon, 7-posisjon eller 8-posisjon. I høyere substituerte naftylradikaler, for eksempel 1-naftylradikaler eller 2-naftylradikaler som bærer to eller tre substituent kan substituenten også være plassert i alle mulige posisjoner. Indanylrestene inkluderer indan-1-yl-rester og indan-2-yl-rester som kan være usubstituerte eller bære en eller flere av de indikerte substituentene. I tilfelle indanylrester er substituert kan substituenten eller substituentene være en hvilken som helst mulig posisjon.

35 De ovenfor angitte definisjonene så vel som følgende definisjoner relatert til monovalente rester gjelder på samme måte de divalente restene fenylen, naftylen og heteroarylen. Disse divalente restene kan være bundet til tilstøtende grupper på et hvilket som

- helst ringkarbonatom. I tilfelle fenylene rester kan disse være i 1,2-posisjon (ortho-fenylene), 1,3-posisjon (meta-fenylene) eller 1,4-posisjon (para-fenylene). I tilfelle en naftylenrest kan den frie bindingen være i 1,2-posisjon (=1,2-naftylen eller 1,2-naftalindiyll) eller i 1,3-posisjon, 1,4-posisjon, 1,5-posisjon, 1,6-posisjon, 1,7-posisjon, 1,8-
 5 posisjon, 2,3-posisjon, 2,6-posisjon eller 2,7-posisjon. I tilfelle 5-leddede ringaromatiske forbindelser som inneholder et heteroatom, slik som for eksempel tiofen eller furan, kan de to frie bindingene være i 2,3-, 2,4-, 2,5-posisjon eller 3,4-posisjon. En divalent rest avledet fra pyridin kan være 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-pyridindiyllrest. I tilfelle usymmetriske divalente rester inkluderer foreliggende oppfinnelse alle
 10 mulige isomerer, det vil si i tilfelle en 2,3-pyridindiyllrest inkluderer den, for eksempel forbindelser hvori den tilstøtende gruppen er tilstede i 2-posisjon og den andre tilstøtende gruppen er tilstede i 3-posisjon så vel som forbindelsen hvori den tilstøtende gruppen er tilstede i 3-posisjon og den andre tilstøtende gruppen er tilstede i 2-posisjon.
- 15 Halogener er fluor, klor, brom eller iod, foretrukket fluor eller iod.

Eksempler på pseudohalogener er CN og N₃, et foretrukket pseudohalogen er CN.

- Foreliggende oppfinnelse inkluderer alle stereoisomere former av forbindelsen med
 20 formel (I). De asymmetriske sentrene som er tilstede i forbindelsen med formel (I) har alle uavhengig av hverandre S-konfigurasjon eller R-konfigurasjon. Oppfinnelsen inkluderer alle mulige enantiomerer og diastereomerer, og blandinger av to eller flere stereoisomerer, for eksempel blandinger av enantiomerer og/eller diastereomerer, i alle forhold. Således kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som eksisterer som
 25 enantiomerer være tilstede i enantiomerren form, både som levorotatoriske og som dekstrorotatoriske antipoder, i form av racemater og i form av blandinger av de to enantiomerene i alle forhold. I tilfelle cis/trans-isomeri inkluderer oppfinnelsen både cisformen og transformen så vel som blandinger av disse formene i alle forhold. Alle disse formene er gjenstand for foreliggende oppfinnelse. Fremstilling av enkeltstereo-
 30 isomerer kan utføres, hvis ønskelig, ved separasjon av en blanding ved vanlig fremgangsmåte, for eksempel ved kromatografi eller krystallisasjon, ved anvendelse av stereokjemisk rene utgangsmaterialer for syntesen, eller ved stereoselektiv syntese. Eventuelt kan derivatisering utføres før separasjon av stereoisomerer. Separasjonen av en blanding av stereoisomerer kan utføres ved trinnene for forbindelser med formel (I)
 35 eller ved intermediattrinn iløpet av syntesen. Foreliggende oppfinnelse inkluderer også alle tautomere former av forbindelser med formel (I). For eksempel innbefatter foreliggende oppfinnelse i tillegg til (S)-2-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylsyre

(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid også dens tautomere form (S)-2-metyl-1H-benzoimidazol-5-karboksylsyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid.

5 I tilfelle forbindelsene med formel (I) inneholder en eller flere sure eller basiske grupper innbefatter forbindelsen også deres korresponderende farmasøytisk eller toksikologisk akseptable salter, særlig deres farmasøytisk anvendbare salter. Således kan forbindelser med formel (I) som inneholder sure grupper være tilstede på disse gruppene, og kan anvendes ifølge foreliggende oppfinnelse, for eksempel som alkalimetallsalter, jord-
10 alkalimetallsalter eller som ammoniumsalter. Mer presise eksempler på slike salter inkluderer natriumsalter, kaliumsalter, kalsiumsalter, magnesiumsalter eller salter med ammoniakk eller organiske aminer, slik som for eksempel etylamin, etanolamin, trietanolamin eller aminosyrer. Forbindelser med formel (I) som inneholder en eller flere basiske grupper, det vil si grupper som kan protoneres, kan være tilstede og kan
15 anvendes ifølge foreliggende oppfinnelse i form av deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på egnede syrer inkluderer hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre, salpetersyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalendisulfonsyre, oksalsyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre, salisylsyre, benzo-
20 syre, maursyre, propionsyre, pivalinsyre, dietyleddiksyre, malonsyre, ravsyre, pimelinsyre, fumarsyre, maleinsyre, epleysyre, sulfaminsyre, fenypropionsyre, glukonsyre, askorbinsyre, isonikotinsyre, sitronsyre, adipinsyre og andre syrer kjente for fagmannen. Hvis forbindelsene med formel (I) samtidig inneholder sure og basiske grupper i molekylet, inkluderer oppfinnelsen også, i tillegg til de nevnte saltformene, innersalter eller betainer (zwitterioner). De respektive saltene ifølge formel (I) kan oppnås ved
25 vanlige fremgangsmåter som er kjente for fagmannen, som for eksempel ved å bringe disse i kontakt med en organisk eller uorganisk syre eller base i et løsemiddel eller dispergeringsmiddel, eller ved anionbyttning eller kationbyttning med andre salter. Foreliggende oppfinnelse inkluderer alle salter av forbindelsen med formel (I) som, på grunn av deres lave fysiologiske kompatibilitet, ikke er direkte egnet for anvendelse i
30 farmasøytiske midler, men som kan anvendes for eksempel som intermediater for kjemiske reaksjoner eller for fremstilling av farmasøytiske akseptable salter.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer videre alle solvater og forbindelser med formel (I), for eksempel hydrater eller addukter med alkoholer, aktive metabolitter av forbindelser
35 med formel (II), og også derivater av forbindelse (I) som inneholder fysiologisk akseptable og spaltbare grupper, for eksempel estere eller amider.

Foretrukne forbindelser med formel (I) er i forbindelsene hvori en eller flere av restene har betydningen gitt nedenfor, med alle kombinasjoner av foretrukne substituent-definisjoner som er gjenstand for foreliggende forbindelse. Med hensyn til alle foretrukne forbindelser med formel (I) inkluderer foreliggende oppfinnelse alle stereoisomere former og blandinger derav i alle forhold, og deres farmasøytisk akseptable salter.

I foretrukne utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse har substituentene R^1 til R^5 , A og B og gruppene aryl og heteroaryl med formel (I) uavhengig av hverandre følgende betydninger. Således kan en eller flere av substituentene R^1 til R^5 og A og B ha foretrukne betydninger, mer foretrukne betydninger, enda mer foretrukne betydninger og mest foretrukne betydninger og særlig foretrukne betydninger gitt nedenfor.

R^1 til R^4 er i særlig H.

A er foretrukket CH_2 .

R^5 er foretrukket en gruppe Ar eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av: halogener, CN, C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkynyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, NH_2 , (C_1 - C_6 -alkyl)amino og di(C_1 - C_6 -alkyl)amino, fenyl, heteroaryl, fenyl- eller heteroarylsubstituert C_1 - C_2 -alkyl, CF_3 , OH, S(O)m(C_1 - C_6)-alkyl, fenylamino, benzylamino, $-SO_2NH_2$, (C_1 - C_6 -alkyl) SO_2NH -, og mettede eller minst monoumettede alifatiske mononukleære 5- til 7-leddede heterosykler som inneholder 1 til 2 heteroatomer utvalgt fra gruppen som består av N, O og S, hvilke heterosykler kan være substituert med en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, C_1 - C_3 -alkyl og okso, hvor nevnte heterosykler eventuelt kan være kondensert til nevnte grupper Ar eller nevnte gruppe Hetar; hvori alle heteroaryl, fenyl, arylinnholdende, heteroaryl-inneholdende og fenylinnholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituent på nevnte gruppe Ar eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudo-halogener, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoksy og CF_3 ;

R^5 er mer foretrukket fenyl eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen bestående av: halogener, CN, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_3 -alkoksy, NH_2 , fenyl, heteroaryl, fenyl- eller heteroarylsubstituert C_1 - C_2 -alkyl, CF_3 , OH, S(O)m(C_1 - C_4)-alkyl, $COO(C_1$ - C_6 -alkyl),

-SO₂NH₂, og mettede og minst monoumettede alifatiske mononukleære 5- til 7-leddede heterosykler som inneholder 1 til 2 heteroatomer utvalgt fra gruppen som består av N, O og S, hvilke heterosykler kan være substituert med en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen som består av halogener, C₁-C₃-alkyl og okso, hvor nevnte heterosykler eventuelt kan være kondensert til nevnte gruppe fenyl eller nevnte gruppe Hetar, og hvori alle heteroaryl, fenyl, arylinneholdende, heteroarylinneholdende og fenylinneholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituenten på nevnte fenyl eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudohalogener, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoksy og CF₃;

10

R⁵ er enda mer foretrukket fenyl eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen bestående av: F, Cl, Br, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoksymetyl, CF₃, fenyl, heteroaryl, benzyl, heteroarylmetyl, OH, C₁-C₃-alkoksy, trifluormetoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, NH₂, (C₁-C₄-alkyl)amino, di(C₁-C₄-alkyl)amino, COO(C₁-C₄-alkyl), pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl og hvori alle heteroaryl, fenyl, heteroarylinneholdende og fenylinneholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituenten på nevnte fenyl eller nevnte gruppe hetar, kan være substituert med en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen bestående av halogener, pseudohalogner, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoksy og CF₃.

20

R⁵ er mest foretrukket utvalgt fra gruppen bestående av: 4-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-bromfenyl, 4-(C₁-C₃-alkoksy)fenyl, 4-trifluometoksyfenyl, 2-brom-4-fluorfenyl, 2-klor-4-fluorfenyl, 3,4-dimetylphenyl, 2,4-dimetylphenyl, 4-klor-2-metylphenyl, 2-hydroksy-4-metylphenyl, 2-hydroksy-4-etoksyfenyl, 2-metoksy-4-metylphenyl, 4-fenoksyfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,2-difluor-benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-klorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-fluorfenyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluormetyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-3-okso-1,2,3,4-tetrahyødro-kinoksalin-6-yl, 1-fenyl-5-trifluormetyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-(2-hydroksy-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-(4-cyanofenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oksazol-5-yl, 2,4-dimetyl-pyrimidin-5-yl, 2,4-dimetyltiazol-5-yl, 2,5-dimetyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-1-fenyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-1-pyridin-4-ylmetyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl, 2,6-diklorpyrid-3-yl, 2,6-dimetoksyppyrid-3-yl, 2,6-dimetylpyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimetyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-klorpyrid-3-yl, 2-aminopyrid-3-yl, 2-klor-6-metylpyrid-3-yl, 2-klorpyrid-4-yl, 2-cyklopropyl-4-metyltiazol-5-yl, 2-dimetylamino-4-metyltiazol-5-yl, 2-dimetylaminopyrid-4-yl, 2-etyl-5-metyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-hydroksy-6-metyl-pyrid-3-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-

35

yl, 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl, 2-metylpyrid-3-yl, 2-metyl-6-trifluormetyl-pyrid-3-yl, 2-metyl-tiazol-5-yl, 2-morfolin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morfolin-4-yl-pyrimidin-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-amino-5,6-dimetyl-pyrazin-2-yl, 3-amino-5-metylpyrazin-2-yl, 3-aminopyrazin-2-yl, 3-dimetylamino-4-metylfenyl, 3-dimetylaminofenyl, 3H-benzoimidazol-5-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 3-metansulfonylamino-2-metylfenyl, 3-metansulfonylamino-2-metylfenyl, 3-metyl-isoksazol-4-yl, 3-morfolin-4-ylfenyl, 3-piperidin-1-ylfenyl, 3-pyrrolidin-1-ylfenyl, 4-(2,2,2-trifluoretoksy)-fenyl, 4,6-dimetylpyrid-3-yl, 4-amino-2-etylsulfanyl-pyrimidin-5-yl, 4-amino-2-metyl-pyrimidin-5-yl, 4-klor-3-metansulfonylamino-2-metylfenyl, 4-klor-3-sulfamoylfenyl, 4-metyl-3-metylaminofenyl, 4-metyltiazol-5-yl, pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-yl, 5-amino-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-metansulfonyl-2-metylfenyl, 5-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-metyl-isoksazol-3-yl, 5-metylpyrid-3-yl, 5-metylpyrazin-2-yl, 6-klorpyrid-3-yl, 6-cyanopyrid-3-yl, 6-dimetylaminopyrid-3-yl, 6-etylnylpyrid-3-yl, 6-metoksymetylpyrid-3-yl, 6-metoksy-pyrid-3-yl, 6-metyl-2-metylaminopyrid-3-yl, 6-metylaminopyrazin-2-yl, 6-metylpyrid-3-yl, 6-morfolin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-trifluormetyl-pyrid-3-yl, pyrimidin-4-yl.

m er foretrukket 0 eller 2.

- 20 Forbindelser med formel (I) hvor noen eller alle av de ovenfornevnte gruppene har foretrukne betydninger, mer foretrukne betydninger, enda mer foretrukne betydninger, mest foretrukne betydninger eller særlig foretrukne betydninger definert ovenfor er også en gjenstand for foreliggende oppfinnelse.
- 25 Mest foretrukne forbindelser ifølge generell formel (I), i en hvilken som helst av deres stereoisomere former eller blandinger derav, i et hvilket som helst forhold eller farmasøytiske akseptable salter derav, er utvalgt fra gruppen som består av:
 2,5-dimetyl-1-pyridin-4-ylmetyl-1H-pyrrol-3-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 5-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 1H-indol-6-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 5-metyl-pyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-amino-6-klor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-nikotinamid, N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-4-(2,2,2-trifluoretoksy)-benzamid, 6-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-nikotinamid, 6-metyl-2-metylamino-N-

(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nikotinamid, 3-amino-5,6-dimetylpyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid, 4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid, 2,4-dimetyltiazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid, 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nikotinamid, 2,6-dimetyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nikotinamid, 4-amino-5-metylpyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid og 3-aminopyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid.

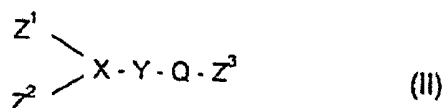
Forbindelsene ved generell formel (I) blir foretrukket fremstilt ved å acylere det respektive 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylaminet, eventuelt etterfulgt av ytterligere funksjonalisering av de således oppnådde forbindelsene. Acyleringen kan eventuelt utføres ved reaksjon mellom aminene ovenfor og en syre, og et egnet koblingsreagens som for eksempel karbodiimid, HATU eller TOTU under nærvær av en base som for eksempel diisopropyletylamin, eller ved reaksjon mellom aminene ovenfor og et karboksylysyreklorid ved anvendelse av løsemidler, som for eksempel diklormetan, THF, toluen eller dioksan under nærvær av en base, som for eksempel trietylamin. Acyleringen blir foretrukket utført ved romtemperatur.

6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylaminer anvendt som edukter kan fremstilles ifølge fremgangsmåter publisert i litteraturen. Passende fremgangsmåter er for eksempel blitt publisert i Vejdelek, Z. J. et al, Collect. Czech. Chem. Commun 39; (1974) 2819; Cannon, J. G. et al. J. Med. Chem. 23 (1980) 745; Seidl, G. et al. Chem. Ber. 97 (1964) 249 eller Lal, B. et al. J. Med. Chem. 15 (1972) 23.

Alle reaksjonene for syntesen av forbindelser med formel (I) er kjente for fagmannen, og kan utføres under standardbetingelser ifølge fremgangsmåter beskrevet i litteraturen eller analoge fremgangsmåter, for eksempel i "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Tieme-Verlag, Stuttgart, eller Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York". Avhengig av omstendighetene i det enkelte tilfellet, for å unngå sidereaksjoner i løpet av syntesen av en forbindelse med formel (I), kan det være nødvendig eller fordelaktig midlertidig å blokkere funksjonelle grupper ved introduksjon av beskyttende grupper, å avbeskytte dem i senere trinn i syntesen, eller introdusere funksjonelle grupper i form av forløperforbindelser som i senere reaksjonstrinn omdannes til ønskede funksjonelle grupper. Slike syntesestrate-

gier, beskyttende grupper og forløpergrupper som er egnet i et egnet tilfelle er kjent for fagmannen. Hvis ønskelig kan forbindelsene med formel (I) renses ved vanlige renseteknikker, for eksempel ved rekrystallisasjon eller kromatografi. Utgangsforbindelsene, for eksempel forbindelsene med formel (I) er kommersielt tilgjengelige, eller kan fremstilles ifølge litteraturprosedyrer eller analoge prosedyrer. Forbindelsen oppnådd med de ovenfor nevnte syntese fremgangsmåtene er en ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

WO 00/51970 beskriver forbindelser ifølge generell formel (II) og deres anvendelse for 10 potensiering av kolinergisk aktivitet.



I formelen ovenfor er:

Z^1 og Z^2 hver aryl eller ar(lavere)alkyl, eller tas sammen for å danne lavere alkylen eller lavere alkenylen, hvor hver kan være substituert med aryl eller kan kondenseres med et syklisk hydrokarbon eventuelt substituert med lavere alkyl, lavere alkoksy, aryl, aryloksy eller halogen, 15 Z^3 er lavere alkyl, lavere alkoksy, alkyl, arylamino eller aryloksy, hvor hver kan være substituert med lavere alkoksy eller halogen, pyridyl eller pyridylamino, 20 X er CH eller N, Y er en enkeltbinding eller -NH-, og

Q er $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$

Med referanse til definisjon av Z^1 og Z^2 i formel (II) er det angitt at foretrukne lavere alkylener er tetrametylen eller pentametylen, foretrukne lavere alkylener er butenylen, pentenylen eller metylpentenylen, et foretrukket syklisk hydrokarbon er benzen og et foretrukket aryl er fenyl.

Videre er det angitt at foretrukne forbindelser ifølge generell formel (II) blant annet er 30 de som har lavere alkenylen som kan være substituert med aryl eller kan være kondensert med benzen, eventuelt substituert med lavere alkoksy for at Z^1 og Z^2 sammen danner aryl eller arylamino hvor hver kan være substituert med halogen,

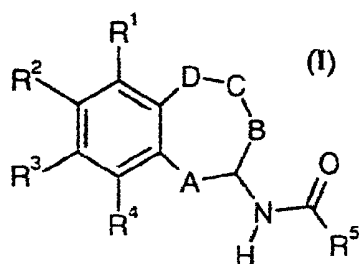
pyridyl eller pyridylamino for Z³, CH eller N for X, en enkeltbinding eller –NH- for Y,

og $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ for Q.

Således er acylerte 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylaminer med generell formel (I) ikke tydelig beskrevet i WO 00/51970. Forbindelsene som sådan, eksklusivt beskrevet i WO 00/51970, er ikke en gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin med generell formel (I)

10



som omtalt ovenfor, i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse som et farmasøytisk middel.

15

Forbindelser med formel (I) for anvendelse som farmasøytiske midler hvori en eller flere, som inkluderer alle av de ovenfornevnte gruppene, har foretrukne betydninger, mer foretrukne betydninger, enda mer foretrukne betydninger, mest foretrukne betydninger og særlig foretrukne betydninger definert ovenfor er også en gjenstand for foreliggende oppfinnelse.

20

Forbindelsen ifølge generell formel (I) kan anvendes for å oppregulere ekspresjon av endotelial NO-syntase, og er viktige farmasøytiske forbindelser for behandling av forskjellige sykdommer. I denne sammenheng inkluderer behandling, terapi så vel som profylakse av respektive sykdommer.

25

Eksempler på sykdommer som kan behandles med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inkluderer kardiovaskulære sykdommer som stabil og ustabil angina

pektoris, koronar hjertesykdom, Prinzmetal angina (spasme), akutt koronart syndrom, hjertesvikt, myokardisk infarkt, slag, trombose, perifer aterieokklusiv sykdom (PAOD, endotelial dysfunksjon, aterosklerose, restenose, endotel skade ellet PTCA, hypertensjon som inkluderer essensiell hypertensjon, pulmonær hypertensjon og sekundær
5 hypertensjon (renovaskulær hypertensjon, kronisk glomerulonefit), erektil dysfunksjon, ventrikulær arytmi og reduksjon av kardiovaskulær risiko for postmenopausale kvinner eller etter inntak av kontraseptiva.

Forbindelser med formel (I) kan i tillegg anvendes ved behandling og profylakse av
10 diabetes og diabetiske komplikasjoner (nefropati, retinopati), angigenese, astma bronkinal, kronisk renal sykdom, kirrose i leveren, osteoporose, begrenset hukommelsesytelse eller begrenset evne til å lære.

Foretrukne indikasjoner er stabil angina pektoris, koronar hjertesykdom, hypertensjon,
15 endotelial dysfunksjon, aterosklerose og diabetiske komplikasjoner.

Forbindelsen ifølge (I) kan også anvendes i kombinasjon med andre farmasøytisk aktive forbindelser, foretrukket forbindelser som er i stand til å øke effekten av forbindelsen med generell formel (I). Eksempler på slike forbindelser inkluderer:
20 Statiner, ACE-inhibitorer, AT1-antagonister, argininaseinhibitorer, PDE V-inhibitorer, Ca-antagonister, alfablokkere, betablokkere, antimazol og analoge forbindelser, arginin, tetrahydrobiopterin, vitaminer, særlig vitamin C og vitamin B6, niacin.

Forbindelsene med formel (I) og dere farmasøytisk akseptable salter, eventuelt i
25 kombinasjon med andre farmasøytiske aktive forbindelser, kan administreres til dyr, foretrukket pattedyr, og særlig mennesker, som farmasøytiske midler i seg selv, i blandinger eller i form av farmasøytiske preparater. Ytterligere anvendelser av foreliggende oppfinnelse er derfor forbindelser med formel (I), og dere farmasøytiske akseptable salter for anvendelse som farmasøytiske midler, deres anvendelse som
30 transkripsjonsstimulerende midler for endotelial NO-syntase og særlig til anvendelse ved behandling av profylakse av de ovenfor nevnte syndromene, så vel som deres anvendelse for fremstilling av medikamenter for disse formålene. Videre er formål ved foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater (eller farmasøytiske sammensetninger) som innbefatter en effektiv dose av minst en forbindelse med formel (I) og/eller
35 et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer, det vil si en eller flere farmasøytisk akseptable bæresubstanser og/eller additiver.

De farmasøytiske midlene ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt, for eksempel i form av piller, tabletter, lakkerte tabletter, sukkerbelagte tabletter, granuler, harde og myke gelatinkapsler, vandige løsninger, alkohol- eller oljeløsning, siruper, emulsjoner eller suspensjoner, eller rektalt, for eksempel i form av stikkpiller. Administrasjon kan
5 også utføres parenteralt, for eksempel subkutant, intramuskulært eller intravenøst i form av løsninger for injeksjon eller infusjon. Andre egnede administrasjonsformer er for eksempel perkutan eller topisk administrasjon i form av salver, tinkturer, sprayer eller transdermale terapeutiske systemer, eller inhalerende administrasjon i form av nasal-sprayer eller aerosolblandinger, eller for eksempel mikrokapsler, implantater eller
10 staver. Den foretrukne administrasjonsformen avhenger for eksempel av sykdommen som behandles og dens alvorlighet.

Mengden av forbindelser med formel (I) og/eller deres farmasøytisk akseptable salter i de farmasøytiske preparatene varierer normalt fra 0.2 til 800 mg, foretrukket fra 0.5 til
15 500 mg, særlig fra 1 til 200 mg per dose, avhengig av type farmasøytisk preparat, kan den også være høyere. De farmasøytiske preparatene innbefatter vanligvis 0.5 til 90 vekt-% av forbindelsen med formel (I) og/eller deres farmasøytiske akseptable salter. Fremstilling av farmasøytiske preparater kan utføres på en i og for seg kjent måte. Her kan en eller flere forbindelser med formel (I) og/eller deres farmasøytiske akseptable
20 salter, sammen med en eller flere faste eller flytende farmasøytiske bæresubstanser og/eller additiver (eller hjelpesubstanser) og, hvis ønskelig, i kombinasjon med farmasøytisk aktive forbindelser som har terapeutisk eller profylaktisk virkning, bringes til en egnet administrasjonsform eller doseringsform som deretter kan anvendes som farmasøytisk middel innen human- eller veterinærmedisin.

25 For fremstilling av piller, tabletter, sukkerbelagte tabletter og harde gelatinkapsler er det mulig å anvende for eksempel laktose, stivelse, for eksempel maisstivelse eller stivelsesderivater, talkum, stearinsyre eller dens salter etc. Bærere for myke gelatinkapsler og stikkpiller er for eksempel fettstoffer, vokser, delvis faste eller flytende
30 polyoler, naturlige eller herdede oljer, etc. Egnede bærere for fremstilling av løsninger, for eksempel løsninger for injeksjon, eller emulsjoner eller siruper er for eksempel vann, fysiologisk natriumkloridløsning, alkoholer, slik som etanol, glycerol, polyoler, sukrose, invert sukker, glukose, mannitol, vegetabiliske oljer, etc. Det er også mulig å lyofilisere forbindelsene med formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter, og å anvende de
35 resulterende lyofiliserte saltene, for eksempel for fremstilling av preparater for injeksjon eller infusjon. Egnede bærere for mikrokapsler, implantater og staver er for eksempel kopolymerer av glykolsyre og melkesyre.

I tillegg til forbindelsen eller forbindelsene ifølge oppfinnelsen og bærerene kan de farmasøytiske preparatene også inneholde additiver, for eksempel fyllstoffer, desintegreringsmidler, bindemidler, smøremidler, fuktmidler, stabilisatorer, emulgatorer, dispergeringsmidler, konserveringsmidler, søtningstoffer, formstoffer, smaksstoffer, aromagivende stoffer, fortykningsmidler, fortynningsmidler, buffersubstanser, løsemidler, løselighetsfremmende forbindelser, midler for å oppnå en depoteffekt, salter for å forandre det osmotiske trykket, beleggmidler eller antioksidanter.

Dosering av forbindelser med formel (I) som administreres og/eller av de farmasøytisk akseptable saltet derav avhenger av det enkelte tilfellet og må, som vanlig, tilpasses de individuelle omstendighetene for å oppnå optimal effekt. Således avhenger det av typen og graden av lidelsen som skal behandles, og også av alder, kjønn, vekt og den individuelle responsen til mennesket eller dyret som behandles, av effektiviteten og virkningsvarigheten til forbindelsen som anvendes, av om behandlingen er akutt, kronisk eller profylaktisk, eller om andre aktive forbindelser administreres i tillegg til forbindelse med formel (I). Generelt er en daglig dose på ca 0.01 til 100 mg/kg, foretrukket 0.1 til 10 mg/kg, særlig 0.3 til 5 mg/kg (i hvert tilfelle mg per kg kroppsvekt) passende for administrasjon til et voksent menneske som veier ca 75 kg for å oppnå de ønskede resultatene. Den daglige dosen kan administreres i en enkel dose, eller særlig ved administrasjon av større mengder, oppdelt i flere, for eksempel 2, 3 eller 4 individuelle doser. I noen tilfeller, avhengig av den individuelle responsen, kan det være nødvendig å avvike oppover eller nedover fra en gitt daglig dose.

Forbindelsen ifølge formel (I) kan også anvendes for andre formål enn de som er angitt i det foregående. Eksempler inkluderer diagnostiske formål, anvendelse som biokjemiske verktøy, og som intermediater for fremstilling av ytterligere forbindelser, for eksempel farmasøytisk aktive forbindelser.

Foreliggende oppfinnelse vil nå bli illustrert ved følgende eksempler:

30

Eksempler:

Fremstilling av 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-ylamin

12 g (75 mmol) benzosuberone ble oppløst i 200 ml metanol ved 45°C og 9.66 g (82.5 mmol) isoamylnitritt ble tilsatt. Deretter ble 10 ml konsentrert HCl tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter, og blandingen ble omrørt i 3 minutter ved 45°C. Etter konsentrering av det således oppnådde residuet ble blandingen kromatografisk fraksjonert på

silikagel ved anvendelse av metylenklorid-metanolblanding (98:2, v/v) som mobilfase. Utbytte: 8.5 g (60%).

8 g av intermediet ovenfor ble oppløst i 400 ml iseddiksyre, 5 ml konsentrert svovelsyre ble tilsatt og intermediet ble hydrogenert ved anvendelse av 3 g palladium på kull under et trykk på 10 bar i 20 timer.

Etter frafiltrering av katalysatoren ble blandingen helt over i vann og ekstrahert ved anvendelse av eddiksyreetyler. Deretter ble den vandige fasen behandlet med natriumhydroksidløsning for å oppnå en basisk fase og deretter ekstrahert ved anvendelse av metylenklorid. Etter tørking og konsentrering av det således oppnådde residuet ble blandingen helt over i iseddiksyreetyler og eterformig HCl ble tilsatt for å oppnå det korresponderende hydrokloridet. Utbytte: 4.2 g (50%).

Ved å redusere hydrogeneringstiden kan følgende produkt oppnås på analog måte:

6-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-5-og lignende

Generell fremgangsmåte for acylering av benzocycloheptenylaminer:

2.5 mmol av det respektive benzocycloheptenylaminet ble blandet med 550 mg trietylamin og 5 ml dioksan, deretter ble 2.5 mmol karboksylsyreklorid tilsatt og det ble omrørt ved romtemperatur i to timer.

Den resulterende blanding ble deretter helt over i en is/HCl-blanding, og det oppnådde presipitatet ble ekstrahert med eddiksyreetyler, tørket med natriumsulfat og deretter konsentrert. Det således oppnådde residuet ble fraksjonert med prep.HPLC.

Følgende forbindelser (eksempler 1-6) ble oppnådd i henhold til fremgangsmåten ovenfor:

Eks. 1: 4-FLUOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

[M+H⁺] målt: 284

Smeltepunkt: 165°C

Enantiomerene ble separert med prep. HPLC (Chiralpeak AD, elueringsmiddel n-heptan:isopropanol 10:1);

a) (-)-4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid

retensjonstid: 10.11

b) (+)-4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid

5 retensjonstid: 11.52

Eks. 2: 4-FLUOR-N-(5-HYDROKSY-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-
CYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

Smeltepunkt: 156°C

10

Eks. 3: 4-KLOR-2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-
CYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

[M+H⁺] målt: 314

Retensjonstid: 5.42

15 Betingelse: c

Eks. 4: 2-KLOR-4-FLUOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-
CYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

[M+H⁺] målt: 318

20 Retensjonstid: 5.19

Betingelse: c

Eks. 5: 4-ETOKSY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-
CYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

25 [M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 5.25

Betingelse: c

Eks. 6: 2,4-DIFLUOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-
CYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

30

[M+H⁺] målt: 302

Retensjonstid: 5.30

Betingelse: c

**Eks. 7: (S)-2-METYL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

Til en løsning av 1.2 g (6.8 mmol) 2-metyl-1H-benzimidazol-5-karboksytsyre i 50 ml abs. THF ble det tilsatt 2.44 g (7.44 mmol) O-[(cyano-etoksykarbonylmetylen)-amino]-
 5 N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafluorborat (TOTU) i 4 ml dimetylformamid (DMF) og 1.93 g (14.9 mmol) etyldiisopropylamin og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. 1.0 g (6.2 mmol) (S)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-6-ylamin ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt i tre timer. Den resulterende blandingen ble tilsatt til mettet natriumhydrogenkarbonatløsning, ekstrahert med etylacetat, tørket over
 10 natriumsulfat og kromatografert over silikagel ved anvendelse av metylenklorid/metanol 95:5 som elueringsmiddel. Utbytte: 1.38 g (70%), alternativt kan forbindelsen også renses med preparativ HPLC (RP18, acetonitril/vann, 0.1% TFA).

Smeltepunkt: 206°C;

15

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.28-1.46 (m, 1H, H-alkyl), 1.80-2.14 (m, 3H, H-alkyl), 2.5 (m, CH₃ og DMSO), 2.72-2.90 (m, 3H, H-alkyl), 3.07-3.20 (m, 1H, H-alkyl), 3.80 (bred q, 1H, H-6), 7.07-7.20 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 7.47 (d, 1H, H-6'/H-7'), 7.67 (d, 1H, H-7'/H-6'), 7.98 (s, 1H, H-4'), 8.31 (d, 1H, NHCO), 12.40 (s, 1H, NH).

20

Alternativt ble forbindelsen syntetisert på samme måte ved anvendelse av racemisk 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-6-ylamin og separasjon av det resulterende racematet ved kiral preparativ HPLC. (Daicel Chiralpeak AD, 20 μ, 250 x 50 mm, løsemiddel: acetonitril/isopropanol=95:5 + 0.1% dietylamin, strømning: 50 ml/min.,
 25 tilbakestrømsmodus).

[M+H⁺] målt: 320

Retensjonstid: 8.95

Betingelse: a

**Eks. 8: (R)-2-METYL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

fremstilling som beskrevet for eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet

[M+H⁺] målt: 320

35 Retensjonstid: 13.33

Betingelse: a

Eks. 9: 4-BROM-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 344

5 Retensjonstid: 5.42

Betingelse: c

Eks. 10: 6-KLOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 301

Retensjonstid: 4.96

Betingelse: c

15 **Eks. 11: 2-HYDROKSY-6-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 4.12

20 Betingelse: c

Eks. 12: 1H-INDOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

25 [M+H⁺] målt: 305

Retensjonstid: 4.66

Betingelse: c

30 **Eks. 13: 1H-BENZOTRIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 307

Retensjonstid: 4.26

Betingelse: c

35

Eks. 14: 1-(4-KLORFENYL)-5-TRIFLUORMETYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

5 [M+H⁺] målt: 434

Retensjonstid: 5.59

Betingelse: c

Eks. 15: 2,6-DIMETOKSY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

10

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 327

Retensjonstid: 5.55

Betingelse: c

15

Eks. 16: 2-KLOR-6-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 315

20 Retensjonstid: 4.87

Betingelse: c

Eks. 17: 4-METYL-2-FENYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

25 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 363

Retensjonstid: 5.65

Betingelse: c

Eks. 18: 2-METYL-4-TRIFLUORMETYL-TIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

30

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 355

Retensjonstid: 5.17

35 Betingelse: c

Eks. 19: 5-TRIFLUORMETYLTIENO[3,2-B]PYRIDIN-6-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

- 5 [M+H⁺] målt: 391
Retensjonstid: 4.87
Betingelse: c

Eks. 20: 1H-INDOL-6-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

- [M+H⁺] målt: 305
Retensjonstid: 4.77
Betingelse: c

15

Eks. 21: 6-CYANO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN)-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

- 20 [M+H⁺] målt: 292
Retensjonstid: 4.86
Betingelse: c

Eks. 22: BENZO[1,2,3]TIADIAZOL-4-KARBOKSYLSYRE-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

25 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

- [M+H⁺] målt: 324
Retensjonstid: 5.12
Betingelse: c

30 **Eks. 23:** 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- 35 [M+H⁺] målt: 282
Retensjonstid: 5.21
Betingelse: a

Eks. 24: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- 5 [M+H⁺] målt: 282
Retensjonstid: 5.90
Betingelse: a

Eks. 25: 2-AMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID HYDROKLORID

10

223 mg (0.79 mmol) av forbindelse fra eksempel 224 ble oppløst i 20 ml metanol, behandlet med 0.5 ml 2N HCl og delvis fordampet. Forbindelsen i overskriften krystalliserte fra resten av løsningen, og ble samlet opp ved filtrering. Utbytte: 183 mg (73%).

- 15 [M+H⁺] målt: 282

Eks. 26: 2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

20

- [M+H⁺] målt: 281
Retensjonstid: 4.27
Betingelse: b

Eks. 27: 2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

25

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- [M+H⁺] målt: 281
30 Retensjonstid: 6.94
Betingelse: b

Eks. 28: 2,4-DIMETYL-TIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER I)

35

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 301

Retensjonstid: 5.26

Betingelse: b

- 5 **Eks. 29:** 2,4-DIMETYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

10 [M+H⁺] målt: 301

Retensjonstid: 5.99

Betingelse: b

- 15 **Eks. 30:** 5-METYL-1-FENYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 346

20 Retensjonstid: 5.44

Betingelse: a

- 25 **Eks. 31:** 5-METYL-1-FENYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 346

Retensjonstid: 6.28

30 Betingelse: a

- Eks. 32:** 5-METYLPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER I)

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 282

Retensjonstid: 6.17

Betingelse: b

5 **Eks. 33:** **5-METYLPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 282

10 Retensjonstid: 7.53

Betingelse: b

15 **Eks. 34:** **1-FENYL-5-TRIFLUORMETYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID(ENANTIOMER I)**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 400

Retensjonstid: 3.64

20 Betingelse: a

25 **Eks. 35:** **1-FENYL-5-TRIFLUORMETYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 400

Retensjonstid: 3.81

Betingelse: a

30

Eks. 36: **(S)-2-METYL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID HYDROKLORID**

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 320

Eks. 37: N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUORMETYL-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

5 [M+H⁺] målt: 335

Retensjonstid: 4.06

Betingelse: a

Eks. 38: N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUORMETYL-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 335

Retensjonstid: 5.96

15 Betingelse: a

Eks. 39: 2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUORMETYL-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

20 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 281

Retensjonstid: 6.94

Betingelse: b

Eks. 40: 2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-6-TRIFLUORMETYL-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

25 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 349

30 Retensjonstid: 3.82

Betingelse: a

Eks. 41: 2-DIMETYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 148

[M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 1.72

Betingelse: d

5 **Eks. 42: 2-KLOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 301

Retensjonstid: 2.40

Betingelse: d

10

Eks. 43: 3-DIMETYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

15 [M+H⁺] målt: 309

Retensjonstid: 6.17

Betingelse: b

20

Eks. 44: 3-DIMETYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 309

Retensjonstid: 7.71

25 Betingelse: b

Eks. 45: 3-AMINOPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER I)

30 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 283

Retensjonstid: 5.05

Betingelse: b

35

Eks. 46: 3-AMINOPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID
(ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
5 av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 283

Retensjonstid: 5.60

Betingelse: b

10 **Eks. 47:** (+)-2,5-DIMETYL-1-PYRIDIN-4-YLMETYL-1H-PYRROL-3-
KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
av det resulterende racematet.

15 [M+H⁺] målt: 374

Retensjonstid: 7.42

Betingelse: b

20 **Eks. 48:** (-)-2,5-DIMETYL-1-PYRIDIN-4-YLMETYL-1H-PYRROL-3-
KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 374

25 Retensjonstid: 9.07

Betingelse: b

30 **Eks. 49:** (+)-2,5-DIMETYL-1H-PYRROL-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID
(ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 283

Retensjonstid: 3.63

35 Betingelse: e

Eks. 50: (-)-2,5-DIMETYL-1H-PYRROL-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
5 av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 283

Retensjonstid: 4.02

Betingelse: e

10 **Eks. 51:** 5-METYL-ISOKSAZOL-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 279

Retensjonstid: 2.41

15 Betingelse: d

Eks. 52: 2,4-DIMETILPYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

20 [M+H⁺] målt: 296

Retensjonstid: 1.99

Betingelse: d

25 **Eks. 53:** 6-PYRROLIDIN-1-YL-PYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 336

30 **Eks. 54:** 6-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 281

Retensjonstid: 8.96

35 Betingelse: b

Eks. 55: 6-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- 5 [M+H⁺] målt: 281
Retensjonstid: 14.54
Betingelse: b

Eks. 56: 2-AMINO-4,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- [M+H⁺] målt: 310
Retensjonstid: 8.13
15 Betingelse: b

Eks. 57: 2-AMINO-4,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

- 20 [M+H⁺] målt: 310
Retensjonstid: 13.88
Betingelse: b

Eks. 58: 2,4-DIMETYL-OKSAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

- [M+H⁺] målt: 285
Retensjonstid: 1.75
30 Betingelse: f

Eks. 59: 3-AMINO-5-METILPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

- 35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7
[M+H⁺] målt: 297
Retensjonstid: 1.86

Betingelse: f

Eks. 60: 6-ETYNYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 291

Retensjonstid: 1.79

Betingelse: f

10

Eks. 61: 5-AMINO-1-FENYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15 [M+H⁺] målt: 379

Retensjonstid: 1.80

Betingelse: f

20

Eks. 62: 4-AMINO-2-PYRIDIN-3-YL-PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 360

Retensjonstid: 2.86

Betingelse: f

25

Eks. 63: 4-AMINO-2-PYRIDIN-4-YL-PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 360

30 Retensjonstid: 2.82

Betingelse: f

35

Eks. 64: 2-MORFOLIN-4-YL-PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID, SALT MED TRIFLUOR-EDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel

[M+H⁺] målt: 353

Retensjonstid: 1.75

Betingelse: f

5 **Eks. 65: 2-FENYLAMINO-PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 359

Retensjonstid: 1.84

10 Betingelse: f

Eks. 66: 4-AMINO-2-PYRIDIN-2-YL-PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15 [M+H⁺] målt: 360

Retensjonstid: 2.71

Betingelse: f

20 **Eks. 67: 3-METYL-2-PYRIDIN-4-YL-1H-INDOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 396

25 Retensjonstid: 2.57

Betingelse: f

30 **Eks. 68: 2-(2-HYDROKSYPYRIDIN-4-YL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 399

Retensjonstid: 2.62

35 Betingelse: f

Eks. 69: PYRIMIDIN-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

5 [M+H⁺] målt: 268

Retensjonstid: 2.80

Betingelse: f

Eks. 70: 2,6-DIKLOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

10 [M+H⁺] målt: 335

Retensjonstid: 2.96

15 Betingelse: f

Eks. 71: 2-METYLPYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

20 [M+H⁺] målt: 282

Retensjonstid: 2.86

Betingelse: f

Eks. 72: 3-AMINO-5,6-DIMETYLPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

25 [M+H⁺] målt: 311

Retensjonstid: 3.05

30 Betingelse: f

Eks. 73: 2,6-BIS-DIMETYLAMINOPYRIMIDIN-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 354

Retensjonstid: 3.07

Betingelse: f

**Eks. 74: 4-AMINO-2-ETYLSULFANYLPYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-
AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

5

fremstilt som beskrevet i eksempel

[M+H⁺] målt: 343

Retensjonstid: 2.89

Betingelse: f

10

**Eks. 75: 6-PYRROLIDIN-1-YL-PYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT
MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15

[M+H⁺] målt: 337

Retensjonstid: 3.03

Betingelse: f

20

**Eks. 76: 6-METYLAMINOPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT
MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 2.80

25

Betingelse: f

**Eks. 77: 6-(4-METYLPIPERAZIN-1-YL)-PYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H—BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-
AMID**

30

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 365

Retensjonstid: 2.59

Betingelse: f

Eks. 78: 5-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

5 [M+H⁺] målt: 336

Retensjonstid: 2.56

Betingelse: f

Eks. 79: 5-(4-METYLPIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

10

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 365

Retensjonstid: 2.51

Betingelse: f

15

Eks. 80: 5-MORFOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

20 [M+H⁺] målt: 352

Retensjonstid: 2.57

Betingelse: f

Eks. 81: 6-DIMETYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

25

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 2.44

30 Betingelse: f

Eks. 82: 6-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NITODINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 336

Retensjonstid: 2.64

Betingelse: f

Eks. 83: 5-**(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YLKARBAMOYL)-PYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE ETYLESTER;**
5 **SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 453

Retensjonstid: 2.81

Betingelse: f

10

Eks. 84: 4-AMINO-2-(4,4-DIMETYL-2-OKSO-IMIDAZOLIDON-1-YL)-
PYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15 [M+H⁺] målt: 281

Retensjonstid: 2.67

Betingelse: f

20

Eks. 85: IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 306

Retensjonstid: 2.91

Betingelse: f

25

Eks. 86: 2-METYL-1-FENYL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 396

30 Retensjonstid: 2.75

Betingelse: f

35

Eks. 87: 1-ISOPROPYL-2-TRIFLUORMETYL-1H-BENZOIMIDAZOL-5-
KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 416

Retensjonstid: 3.06

Betingelse: f

5 **Eks. 88:** N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-4-
TRIFLUORMETYL-NIKOTINAMID; SALT MED
TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 335

Retensjonstid: 2.83

10 Betingelse: f

Eks. 89: 3,5-DIMETYL-1H-PYRAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15 [M+H⁺] målt: 284

Retensjonstid: 2.64

Betingelse: f

20 **Eks. 90:** KINOLIN-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED
TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 318

Retensjonstid: 2.76

25 Betingelse: f

Eks. 91: 5-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-
6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

30 [M+H⁺] målt: 281

Retensjonstid: 2.65

Betingelse: f

35 **Eks. 92:** 2-ETYL-5-METYL-2H-PYRAZOL-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 298

Retensjonstid: 2.90

Betingelse: f

Eks. 93: 4-METYL-[1,2,3]TIADIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
5 TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 288

Retensjonstid: 2.85

Betingelse: f

10

Eks. 94: 3-METYL-ISOKSAZOL-4-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 271

15 Retensjonstid: 2.28

Betingelse: f

Eks. 95: 1-(4-FLUORFENYL)-3,5-DIMETYL-1H-PYRAZOL-4-
KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
20 BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 378

Retensjonstid: 2.60

Betingelse: f

25

Eks. 96: 2,5-DIMETYL-1-FENYL-1H-PYRROL-3-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 359

30 Retensjonstid: 2.87

Betingelse: f

Eks. 97: 3-METANSULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 359

Retensjonstid: 4.68

Betingelse: f

Eks. 98: 4-KLOR-3-METANSULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

5 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 393

Retensjonstid: 4.90

Betingelse: f

10 **Eks. 99: 3-METANSULFONYLAMINO-2-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 373

Retensjonstid: 4.61

15 Betingelse: f

Eks. 100: 4-AMINO-2-METYLPYRIMIDIN-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

20 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 2.07

Betingelse: f

25 **Eks. 101: 6-MORFOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 352

30 Retensjonstid: 4.40

Betingelse: f

Eks. 102: 6-METOKSY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

35 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 4.9

Betingelse: f

5 **Eks. 103: 2,6-DIMORFOLIN-4-YL-PYRIMIDIN-4-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-
AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 438

Retensjonstid: 5.56

10 Betingelse: f

**Eks. 104: 2-METYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-
5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

15 [M+H⁺] målt: 287

Retensjonstid: 4.63

Betingelse: f

20 **Eks. 105: 2-(4-CYANOFENYL)-1H-BENZOIMIDAZOL-5-
KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 407

Retensjonstid: 5.02

25 Betingelse: f

**Eks. 106: 3-PIPERIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel

30 [M+H⁺] målt: 349

Retensjonstid: 4.73

Betingelse: f

35 **Eks. 107: 3-(4-METYLPIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 364

Retensjonstid: 3.49

Betingelse: f

Eks. 108: 3-MORFOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 351

Retensjonstid: 5.11

Betingelse: f

Eks. 109: 4-METYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 287

Eks. 110: 4,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 295

Retensjonstid: 10.32

Betingelse: b

Eks. 111: 4,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 295

Retensjonstid: 17.01

Betingelse: b

Eks. 112: 2,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER I)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 295

Retensjonstid: 6.37

Betingelse: b

Eks. 113: 2,6-DIMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZO-CYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

5 fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 295

Retensjonstid: 10.41

Betingelse: b

10

Eks. 114: (S)-3-AMINO-5-METILPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel

[M+H⁺] målt: 297

15 Retensjonstid: 2.52

Betingelse: d

Eks. 115: (S)-3-AMINO-5,6-DIMETILPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

20 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 311

Retensjonstid: 2.60

Betingelse: d

25 **Eks. 116: (S)-6-METYLAMINOPYRAZIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 2.28

30 Betingelse: d

Eks. 117: (S)-6-DIMETYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

35 [M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 1.75

Betingelse: d

Eks. 118: (S)-6-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 336

5 Retensjonstid: 1.82

Betingelse: d

Eks. 119: (S)-3-METANSULFONYLAMINO-4-METYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 373

Retensjonstid: 2.26

Betingelse: d

15 **Eks. 120:** (S)-2-CYKLOPROPYL-4-METYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 327

Retensjonstid: 2.52

20 Betingelse: d

Eks. 121: (S)-2,5-DIMETYL-1-FENYL-1H-PYRROL-3-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

25 [M+H⁺] målt: 359

Retensjonstid: 2.83

Betingelse: d

Eks. 122: (S)-2,5-DIMETYL-2H-PYRAZOL-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

30 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 284

Retensjonstid: 2.28

Betingelse: d

35

Eks. 123: 6-METYL-2-METYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER D)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
5 av det resulterende racematet.

[M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 9.35

Betingelse: g

10 **Eks. 124:** 6-METYL-2-METYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID (ENANTIOMER II)

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i racemisk amin og separasjon
av det resulterende racematet.

15 [M+H⁺] målt: 310

Retensjonstid: 9.88

Betingelse: g

Eks. 125: (S)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-
20 4-(2,2,2-TRIFLUORETOKSY)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 364

Eks. 126: (S)-3H-BENZOIMIDAZOL-5-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-
25 TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 306

Retensjonstid: 3.81

Betingelse: d

30 **Eks. 127:** 1-METYL-3-OKSO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-KINOKSALIN-6-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

35 [M+H⁺] målt: 350

Eks. 128: (S)-2-AMINO-6-KLOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 316

5 Retensjonstid: 2.52

Betingelse: d

Eks. 129: (S)-DIMETYLAMINO-4-METYLTIAZOL-5-KARBOKSYLSYRE
(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

10 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 330

Retensjonstid: 1.91

Betingelse: d

15 **Eks. 130:** (S)-6-METOKSY-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 297

Retensjonstid: 2.34

20 Betingelse: d

Eks. 131: (S)-3-DIMETYLAMINO-4-MEYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

25 [M+H⁺] målt: 323

Retensjonstid: 1.85

Betingelse: d

30 **Eks. 132:** (S)-3-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 335

Retensjonstid: 2.71

Betingelse: d

Eks. 133: (S)-6-METOKSYMETYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 311

5 Retensjonstid: 2.00

Betingelse: d

Eks. 134: 5,6,7,8-TETRAHYDROKINOLIN-3-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

10

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 321

Retensjonstid: 1.83

Betingelse: f

15

Eks. 135: 4-METYL-3-METYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 309

20 Retensjonstid: 2.15

Betingelse: f

Eks. 136: 2-KLOR-5-METANSULFONYLAMINO-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

25 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 393

Retensjonstid: 2.78

Betingelse: f

Eks. 137: 2-AMINO-6-KLOR-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-NIKOTINAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

30

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 316

35 Retensjonstid: 2.91

Betingelse: f

Eks. 138: 4-KLOR-3-SULFAMOYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID; SALT MED TRIFLUOREDDIKSYRE

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

5 [M+H⁺] målt: 379

Retensjonstid: 2.75

Betingelse: f

Eks. 139: 3-METANSULFONYL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

10

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 344

Retensjonstid: 2.74

Betingelse: f

15

Eks. 140: 5-METANSULFONYL-2-METYL-N-86,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 358

20 Retensjonstid: 2.77

Betingelse: f

Eks. 141: 3,6-DIKLORPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

25 fremstilt som beskrevet i eksempel 7

[M+H⁺] målt: 336

Retensjonstid: 5.19

Betingelse: c

Eks. 142: 4-BENZYLAMINOPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

30

Tittelforbindelsen ble oppnådd med utgangspunkt i 4-klorpyridin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-6-yl)-amid ved anvendelse av benzylamin som løsemiddel ved 130°C. Etter 4 timer ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Residuet ble omrørt med etylacetat og H₂O. Filtrering av det krystallinske faste stoffet ga substitusjonsproduktet i 52% utbytte.

35

[M+H⁺] målt: 372

Retensjonstid: 2.00

Betingelse: d

Eks. 143A: 3-BENZYLAMINO-6-KLORPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE

5 **(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID**

En løsning av forbindelsen 141 (383 mg, 1.14 mmol) i 6 ml benzylamin ble omrørt i 4 timer ved 130°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsemiddelet fjernet i vakuum.

Residuet ble løst i etylacetat og vasket med H₂O og 1N HCl. Det organiske sjiktet ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert i vakuum. Rensing med silikagelkromotografi ga
10 tittelforbindelsene som krystallinske faste stoffer i 56% (eksempel 143A) og 35% (eksempel 143B) utbytte, respektivt.

[M+H⁺] målt: 406

Retensjonstid: 6.20

Betingelse: c

15

Eks. 143B: 6-BENZYLAMINO-3-KLORPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE

(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

fremstilt som beskrevet i eksempel 143A

[M+H⁺] målt: 406

20 Retensjonstid: 5.46

Betingelse: c

Eks. 144: 3-AMINOPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

25 255 mg (0.63 mmol) av forbindelsen i eksempel 143A ble oppløst i 15 ml metanol og 1 ml diklormetan. Etter tilsetning av en katalytisk mengde Pd/C (10%) ble reaksjonsblandingen rørt under H₂-atmosfære i 3 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celitt og filtratet konsentrert i vakuum.

[M+H⁺] målt: 282

30 Retensjonstid: 2.58

Betingelse: d

Eks. 145: 3-METANSULFONYLAMINOPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE

(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

35 Til en oppløsning av forbindelsen i eksempel 144 (113 mg, 0.40 mmol) i 3 ml pyridin ble det tilsatt en katalytisk mengde DMAP og en løsning av 50.4 mg (0.44 mmol) metansulfonylchlorid i 0.5 ml diklormetan. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30

minutter ved 0°C, og 5 timer ved romtemperatur. Etter at reaksjonen var holdt ved romtemperatur over natten, ble ytterligere 1.2 ekvivalenter metansulfonylchlorid tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 10 minutter. Etter fjerning av løsemiddelet i vakuum ble det urene produktet løst i etylacetat, vasket tre ganger med H₂O og tørket over Na₂SO₄. Silikagelkromatografi ga 138 mg av tittelforbindelsen som et krystallinsk faststoff.

[M+H⁺] målt: 360

Retensjonstid: 2.68

Betingelse: d

10

Eks. 146: 4-AMINOPYRIDIN-2-KARBOKSYLSYRE (6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-AMID

Debenzylering av forbindelsen i eksempel 142 ifølge fremgangsmåten beskrevet for forbindelsen i eksempel 144, ved anvendelse av metanol/maursyre (23:1) som løsemiddel, ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff.

[M+H⁺] målt: 282

Retensjonstid: 1.69

Betingelse: d

20 **Eks. 147: (R)-(+)-4-BROM-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H—
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-BENZAMID**

fremstilt som beskrevet i eksempel 7 med utgangspunkt i (R)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptan-6-ylamin

[M+H⁺] målt: 344

25 Retensjonstid: 5.42

Betingelse: c

**Eks. 148: 2-(4-METYLPIPERAZIN-1-YL)-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-
BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID; SALT MED
TRIFLUOREDDIKSYRE**

30

200 mg (0.67 mmol) 2-klor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptan-6-yl)-isonikotinamid (eksempel 42) og 2 ml N-metylpiperazin ble varmet til 180°C i 8 timer i en autoklav. Den resulterende blandingen ble fordampet til tørrhet og renses ved anvendelse av HPLC (RP18, acetonitril/vann, 0.1% TFA). Utbytte: 170 mg (70%).

35 [M+H⁺] målt: 365

Retensjonstid: 3.75

Betingelse: c

Eks. 149: (+)-2-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID

fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 148 og deretter separasjon av enantiomerene med kiral HPLC.

5 [M+H⁺] målt: 336

Retensjonstid: 6.60

Betingelse: b

Eks. 150: (-)-2-PYRROLIDIN-1-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID

10

fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 148 og deretter separasjon av enantiomerene med kiral HPLC.

[M+H⁺] målt: 336

Retensjonstid: 8.15

15 Betingelse: b

Eks. 151: (-)-2-MORFOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID

20

fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet for eksempel 148 og deretter separasjon av enantiomerene med kiral HPLC.

[M+H⁺] målt: 352

Retensjonstid: 5.25

Betingelse: b

Eks. 152: (+)-2-MORFOLIN-4-YL-N-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-BENZOCYKLOHEPTEN-6-YL)-ISONIKOTINAMID

25

fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 148, og deretter separasjon av enantiomerene med kiral HPLC.

[M+H⁺] målt: 352

30 Retensjonstid: 6.22

Betingelse: b

35

KROMATOGRAFISKE BETINGELSER (HPLC) FOR EKSEMPLENE 3-152

Betingelse a	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril:isopropanol:n-heptan=50:3:4, 1 ml/min.
Betingelse b	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril, 1 ml/min.
Betingelse c	Merck Porospher 55 x 2 mm, 5 μ , gradient: 95% H ₂ O (0.05% TFA) til 95% acetonitril, 4 min. 95% acetonitril 1,5 min., 0.5 ml/min.
Betingelse d	YMC J'Sphere ODS H80, 33 x 2.1 mm, 3 μ , gradient: 90% H ₂ O (0.05% TFA) til 95% acetonitril, 2.5 min., 95% acetonitril 0.8 min., 1 ml/min.
Betingelse e	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), acetonitril:metanol = 95.5, 1ml/min.
Betingelse f	LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18e (MERCK), løsemiddel A: acetonitril/vann (90:10) + 0.5% maursyre; løsemiddel B: acetonitril/vann (10:90) + 0.5% maursyre; gradient: 95% B 0,5 min, 95% B til 5% B i 1,75 min., 5% B 2,5- min; 1 ml/min
Betingelse g	Chiralpak AD, 250 x 4,6 mm, 10 μ (Daicel), n-heptan:etanol/metanol = 50:1:1, 1 ml/min.

Retensjonstid er gitt i minutter (for hver betingelse).

Måling av aktivering av eNOS-transkripsjon

Aktivering av en eNOS-transkripsjon ble målt som beskrevet i detalj i Li et al.

5 "Activation of protein kinase C α and/or ϵ enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", *Mol. Pharmacol.* 1998; 53: 630-637.

Kort fortalt ble et 3.5 kB langt fragment 5' av startkodon til eNOS-genet klonet, sekvensert og klonet i ildflue luciferaseekspressjonsplasmider for å overvåke aktivering av eNOS-promotoren ved reporter genaktivitet. En human endothelial cellelinje stabilt
10 transfektert og som uttrykker denne promotorreporterkonstruksjonen ble anvendt for forbindelsestesting. Celler ble inkubert i 18 timer med forbindelser.

Alle forbindelsene ble løst på forhånd i sterilt DMSO. En sluttkonsentrasjon på 0.5% DMSO i ferdig medium ble tillatt. Induksjon av reporter genekspressjon i disse cellene
15 ble målt ved anvendelse av et standard luciferaseundersøkelsessystem (Promega, Cat. No E150) ifølge produsentens instruksjoner. Luciferaseinduksjon i celler inkubert med forbindelser ble sammenlignet med de inkubert med løsemiddel alene. Forholdet mellom begge aktivitetene (transkripsjonsinduksjonsforhold, TIR) ble plottet som en funksjon av forbindelseskonsentrasjon. Typisk startet TIR-verdiene ved lave konsen-
20 trasjoner ved et forhold på 1, hvilket indikerer ingen forbindelseseffekt, og som strekker seg opp til en maksimal TIR-verdi TIR(maks) som indikerer økning av eNOS-transkripsjon. EC_{50} -verdiene til transkripsjonsinduksjonsforholdene som en funksjon av forbindelseskonsentrasjon ble bestemt grafisk.

25 Effekten av forbindelsene på eNOS-transkripsjon ble bekreftet i en andre undersøkelse basert på eNOS proteindeteksjon. Primære humane umbilikale venekordendoteliale celler (HUVEC) ble isolert og dyrket ifølge standardprosedyrer. Sammenflytende celler ble inkubert med forbindelser i 18 timer, og effekten på eNOS proteinekspressjon ble bestemt ved en kvantitativ Westernblottingprosedyre. Etter forbindelsesinkubering ble
30 HUVEC lysert i iskald lysinbuffer som inneholdt 10 mm Tris-HCl, pH 8.0, 1% SDS og proteaseinhibitorer. Lysatet ble gjenstand for standarddenaturering polyakrylamid gelelektroferesen og blottet til nitrocellulosemembraner. Ved anvendelse av et spesifikt primært monoklonalt antistoff (Transduction Laboratories, UK) og alkalisk fosfatase-merket sekundært antistoff (Jackson Labs), ble et spesifikt eNOS proteinbånd visualisert
35 og kvantifisert basert på en kjemifluorescensdeteksjonsmetode.

Resultatene er vist i tabellen nedenfor.

Forbindelsesnummer	EC-50 (μM)	TIR(maks)
1	0.02.	3.3
1a	0.001	3.2
1b	6.0	2.9
2	6.0	2.2
3	<0.08	2.2
4	<0.08	2.8
5	<0.08	3.0
6	<0.08	3.0
7	0.075	3.3
10	0.256	3
11	2.1	2.0
12	0.136	3.0
13	8.8	2.0
14	1.2	1.7
15	0.779	3.1
16	0.038	2.9
20	0.016	3.1
21	8.2	2.6
22	0.083	3.1
24	0.030	3.1
25	0.031	3.1
26	1.8	2.6
28	0.049	3.1
29	9.6	3.1
30	0.020	3.1
31	5.0	2.8
32	0.047	3
33	3.3	2.6
34	0.060	2.8
35	3.3	3.5
36	0.050	3.3
37	0.283	2.9
39	0.496	2.9
43	0.080	3.2

Forbindelsesnummer	EC-50 (μM)	TIR(maks)
45	0.060	2.9
47	0.020	3.4
48	0.590	3.4
49	0.040	3
50	1.8	3
54	0.042	3.2
56	0.168	3
58	19	2.5
59	0.019	3.2
61	2.3	3.4
64	16	3.1
70	2.0	3.1
72	0.071	3.1
74	34	3.1
76	0.572	3.1
81	0.053	3.3
82	0.283	3.2
85	15	3
91	2.3	2.9
96	0.020	3
97	1.0	2.5
98	0.574	2.6
99	2.8	2.5
101	6.0	3.1
102	0.083	2.9
106	4.8	2.5
108	14	3.1
109	1.8	2.8
110	1.0	3.1
112	0.040	3.1
114	0.030	2.9
115	0.020	3
116	0.150	2.9
117	0.136	3
118	0.140	3

Forbindelsesnummer	EC-50 (μM)	TIR(maks)
119	0.230	3
120	0.041	3.1
122	0.015	2.85
123	0.260	2.9
124	0.006	2.9
125	0.040	3
126	0.351	2.9
127	4.9	2.7
128	0.002	3.1
129	0.100	3.1
130	0.110	3.1
131	0.440	3.1
132	0.050	3.1
133	0.128	3.1
134	3.0	3.5
135	0.589	3
137	0.090	3
138	10	3
139	1.9	3
140	1,3	3
141	0.250	3.2
142	3.0	2.5
143B	28	2.5
144	0.010	2.9
145	3.8	1.6
146	2.4	2.9
149	3.4	3

- Effekten av forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan også undersøkes i følgende dyremodeller. (Dyreforsøk ble utført i samsvar til den tyske dyrebeskyttelsesloven og retningslinjer for anvendelse av forsøksdyr gitt i "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" utgitt av US National Institutes of Health).

Dyr og behandling (eksperimentene A-C)

Mus med ApoE- og eNOS-mangel (C57Bl/6J bakgrunn, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) ble anvendt. Alle dyrene var 10-12 uker gamle og veide 22 til 28 g. Tre dager før kirurgi ble musene inndelt i fire grupper (apoE-kontroll, n=10-12; apoE med testforbindelser, n=10-12; eNOS-kontroll, n=10-12; eNOS med testforbindelser, n=10-12) og mottok enten et standard gnagefor (inneholdende 4% fett og 0.001% kolesterol; i etterfølgende angitt som plasebogrupper) eller et standardgnagefor + testforbindelse (10 eller 30 mg/kg/d p.o.).

10

A. Antihypertensiv effekt hos ApoE-utslåtte mus

Blodtrykket ble bestemt hos bevisste mus ved anvendelse av et databasert halemansjett-system (Visitech Systems, Apex, Nc.). Etter behandling av mus med ApoE-mangel og mus med eNOS-mangel med testforbindelsene ble blodtrykket sammenlignet med resultatene oppnådd med en placebobehandling.

15

B. Inhibering av neointimadannelse og aterogenese (lårarteriemansjett)

Etter 3 dagers behandling av mus med ApoE-mangel med respektive forbindelser, (10 mg/kg/d presset i for), ble dyrene anestesibehandlet med en intraperitoneal injeksjon av pentobarbital (60 mg/kg) etterfulgt av en intramuskulær injeksjon av xylazin (2 mg/kg) og en mansjett ble plassert rundt lårarterien som beskrevet i Moroi et al. (J.Clin Invest. 101:1225-32, 1998). Kort fortalt ble venstre lårarterie dissekert. En ikke-okklusiv 2.0 mm polyetylenmansjett fremstilt fra PE-50-rør (indre diameter 0.56 mm, ytre diameter 0.965 mm, Becton Dickinson Mountain View, Ca) ble plassert rundt arterien og anbragt på plass med to 7-0 suturer. Høyre lårarterie ble isolert fra omkringliggende vev, men en mansjett ble ikke plassert. Behandling med de respektive forbindelsene fortsatte 14 dager etter kirurgi. Deretter ble dyrene avlivet. Aorta ble tatt ut for bestemmelse av vaskulære eNOS-ekspresjoner ved kvantitativ westernblotting. Begge lårarteriene ble høstet, fiksert i formalin og nedsenket i parafin. 20 tverrseksjoner (10 µm) ble kuttet fra den mansjettdekkede delen av den venstre lårarterien og fra det tilsvarende segmentet av høyre arterie. Seksjoner ble gjort til gjenstand for standard hematoxylin og eosinfargning. Morfometriske analyser ble utført ved anvendelse av et avbildingsanalyse-computerprogram (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). For hvert tverrsnitt ble arealet av lumen, neointima og media bestemt. Her blir neointima definert som arealet mellom lumen og den interne elastiske lamina, og media er definert som arealet mellom den interne og den eksterne elastiske lamina. Forholdet mellom arealet

30

35

av neointima og arealet av media er uttrykt som neointima/mediaforholdet. Resultatene oppnådd i forbindelsesgruppen sammenlignes med de som oppnås i placebogruppen.

C. Hindring av aterosklerotisk plakkdannelse ved kronisk behandling

5 Mus med ApoE-mangel ble behandlet i 16 uker med respektive forbindelse presset i før og til slutt avlivet. Aortaer ble fjernet fra hver mus, fiksert i formalin og nedsenket i parafin. Plakkdannelser ble målt i form av lipidlesjondannelse i aortaer (fra aortisk ark til diafragma) og analysert ved oljerød O-farging. For kvantifisering av effekten til den respektive forbindelsen på en vaskulær eNOS-ekspressjon ble lårarteriene anvendt i dette
10 eksperimentet. Resultatene oppnådd i forbindelsesgruppe sammenlignes med de som oppnås i placebogruppen.

D. Forbedring av koronar funksjon hos mus med ApoE-mangel rammet av sykdom

15 Gamle villtype C57BL/6J-hannmus (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), og mus med apoE-mangel (C57BL/6J-bakgrunn, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) 6 måneder gamle og som veide 28-36 g ble anvendt i disse eksperimentene. Musene ble delt i tre grupper (C57BL/6, n=8; apoE-kontroll, n=8; apoE med respektive forbindelse, n=8) og mottok i 8 uker enten standardgnagerfôr (som inneholdt 4% fett og 0.001% kolesterol)
20 eller standardgnagerfôr + respektive forbindelse (30 mg/kg/d p.o.). Musene ble anestesibehandlet med natriumpentobarbiton (100 mg/kg i.p.), og hjertene ble raskt fjernet og plassert i iskald perfusjonsbuffer. Aorta ble kanylert og forbundet til en perfusjonsapparat (HUGO SACHS ELEBRONICS, Freiburg, Tyskland) som ble startet umiddelbart ved et konstant perfusjonsstrykk på 60 mmHg. Hjertene ble perfusert og en
25 retrogradmåte med modifisert Krebs bikarbonatbuffer likevektsinnstilt med 95% O₂ og 5% CO₂ og holdt ved 37.5°C.

Et skråstilt lite rør (PE 50) ble passert gjennom en pulmonærvene til venstre ventrikkel og trykket gjennom ventrikulærveggen, forankret i høydepunktet ved en riflet ende og
30 forbundet til et tupp-mikromanometer (Millar 1.4 French). Den venstre atrium ble kanylert gjennom samme pulmonære vene og hjertet omstilt til arbeidsmodus med et konstant forhåndsbelastningstrykk på 10 mmHg og et etterbelastningstrykk på 60 mmHg. Aorta utstrøm og atrial innstrøm ble kontinuerlig målt ved anvendelse av ultralydstrømningsprober (HSE/Transonic Systems Inc.). Koronar strømming ble
35 beregnet som forskjell mellom atrialstrøm og aortastrøm. Alle hemodynamiske data ble digitalisert ved en prøvetakningshastighet på 1000 Hz og avlest med en PC som anvendes spesielt software (HEM, Notocord).

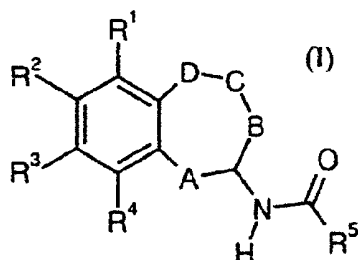
Hjertene ble stabilisert i 30 minutter. Alle funksjonelle hemodynamiske data ble målt i løpet av likevektsinnstilling og i løpet av volum- og trykkbelastning.

Venstre ventrikulære funksjonskurver ble konstruert ved å variere forhåndsbelastnings-
s trykket. For opptak av forhåndsbelastningskurver ble etterbelastningen satt til 60 mmHg
og forhåndsbelastningen ble justert i 5 mmHg-trinn over et område på 5 til 25 Hg.
Hjertene ble stabilisert ved grunnlinjebetingelser mellom trykk- og volumbelastning.

P a t e n t k r a v

1.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenylamin, k a r a k t e r i -
 5 s e r t v e d generell formel (I) i en hvilken som helst av dens stereoisomere
 former eller blandinger derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk
 akseptabelt salt derav



hvor

10 R¹ og R⁴ uavhengig av hverandre er valgt fra H eller halogen;

R² og R³ er uavhengig av hverandre valgt fra H eller halogen;

A er valgt fra gruppen som består av CH₂ eller CHOH;

15

B er CH₂;

C har samme betydning som B;

20 D har samme betydning som B;

R⁵ er en gruppe Ar eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av:

25 halogener, pseudohalogener, C₁-C₁₀-alkyl, C₂-C₁₀-alkenyl, C₂-C₁₀-alkynyl, C₁-C₁₀-alkoksy, C₃-C₈-cykloalkyl, NH₂, (C₁-C₈-alkyl)amino og di(C₁-C₈-alkyl)amino, fenyl, heteroaryl, aryl- eller heteroarylsubstituert C₁-C₄-alkyl, CF₃, OH, S(O)_mR²⁰, fenylamino, benzylamino, COOR²¹, SO₂NR²⁴R²⁵, R²⁶SO₂NH-, eller C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₀-alkoksy som er usubstituert eller minst monosubstituert med F eller C₁-C₁₀-alkyl som er usubstituert eller monosubstituert med C₁-C₁₀-alkoksy,

og mettede alifatiske, mononukleære 5- eller 6-leddede heterocykler inneholdende 1 eller 2 heteroatomer fra gruppen bestående av N, O og S, hvilke heterocykluser kan være substituert med en eller flere substituenten fra gruppen bestående av C₁-C₃-alkyl og okso;

- 5 hvori alle aryl, heteroaryl, fenyl, arylinneholdende, heteroarylinneholdende og fenylinneholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituenten på nevnte gruppe Ar eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med en eller flere substituenten utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudohalogener, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoksy og CF₃;

10

R²⁰ betyr C₁-C₁₀-alkyl;

R²¹ betyr C₁-C₁₀-alkyl;

- 15 R²⁴ betyr H;

R²⁵ betyr H;

R²⁶ er C₁-C₁₀-alkyl;

20

heteroaryl er pyridyl;

gruppen Hetar er en 5 til 10-leddet aromatisk mono- eller bisyklisk heterosykel inneholdende ett eller flere heteroatomer utvalgt fra gruppen som består av N, O og S

- 25 valgt blant:

benzimidazolyl, pyridyl, indolyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrrolyl, isoksazolyl, pyrimidinyl, oksazolyl, kinolyl, tiazolyl, cinnolyl, tienyl, imidazolyl, pyridazinyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl, isokinolyl;

- 30 aryl er fenyl;

gruppen Ar er fenyl;

m er 0, 1 eller 2.

35

2.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et hvilket som helst salt derav ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 i formel (I) er

R^1, R^2, R^3 og R^4 uavhengig av hverandre H eller halogen;

A er utvalgt fra gruppen som består av CH_2 og $CHOH$;

10 B, C og D betyr CH_2 ;

R^5 er en gruppe Ar eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av:

halogener, CN, C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -alkynyl, C_1 - C_8 -alkoksy, C_3 - C_8 -cykloalkyl, NH_2 ,
 15 (C_1 - C_6 -alkyl)amino og di(C_1 - C_6 -alkyl)amino, feny, heteroaryl, feny- eller hetero-
 arylsubstituert C_1 - C_2 -alkyl, CF_3 , OH, S(O)m(C_1 - C_6)-alkyl, fenylamino, benzylamino, -
 SO_2NH_2 , (C_1 - C_6 -alkyl) SO_2NH -, og mettede eller minst monomettede alifatiske mono-
 nukleære 5- til 7-leddede heterosykler som inneholder 1 til 2 heteroatomer utvalgt fra
 gruppen som består av N, O og S, hvilke heterosykler kan være substituert med en eller
 20 flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, C_1 - C_3 -alkyl og okso,
 hvor nevnte heterosykler eventuelt kan være kondensert til nevnte grupper Ar eller
 nevnte gruppe Hetar; hvori alle heteroaryl, feny, arylinnholdende, heteroaryl-
 innholdende og fenylinnholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte
 substituent på nevnte gruppe Ar eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med
 25 en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudo-
 halogener, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoksy og CF_3 ;

heteroaryl er pyridyl;

30 gruppen Hetar er som definert i krav 1;

gruppen Ar er feny;

m er 0, 1 eller 2.

3.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller farmasøytisk akseptable salter derav ifølge krav 1 eller 2, k a r a k -
 5 t e r i s e r t v e d a t i formel (I) er

R^1 H, halogen;

R^2 og R^3 er hver H;

10

R^4 har uavhengig samme betydning som R^1 ;

A, B, C og D er hver CH_2 ;

15 R^5 er fenyl eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen bestående av: halogener, CN, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_3 -alkoksy, NH_2 , fenyl, heteroaryl, fenyl- eller heteroaryl-substituert C_1 - C_2 -alkyl, CF_3 , OH, $S(O)_m(C_1-C_4)$ -alkyl, $COO(C_1-C_6)$ -alkyl, $-SO_2NH_2$, og mettede og minst monomettede alifatiske mononukleære 5- til 7-leddede heterosykler
 20 som inneholder 1 til 2 heteroatomer utvalgt fra gruppen som består av N, O og S, hvilke heterosykler kan være substituert med en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, C_1 - C_3 -alkyl og okso, hvor nevnte heterosykler eventuelt kan være kondensert til nevnte gruppe fenyl eller nevnte gruppe Hetar, og hvori alle heteroaryl, fenyl, arylinneholdende, heteroarylinneholdende og fenylinneholdende
 25 grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituent på nevnte fenyl eller nevnte gruppe Hetar, kan være substituert med en eller flere substituent utvalgt fra gruppen som består av halogener, pseudohalogener, C_1 - C_3 -alkyl, OH, C_1 - C_3 -alkoksy og CF_3 ;

heteroaryl er pyridyl;

30

gruppen Hetar er som definert i krav 1;

m er 0, 1 eller 2.

35 4.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t i formel (I) er

R¹ H, halogen;

5

R² og R³ er hver H;

R⁴ har uavhengig samme betydning som R¹;

10 A, B, C og D er hver CH₂;

R⁵ er fenyl eller en gruppe Hetar hvor begge kan være usubstituert eller bære en eller flere substituent utvalgt fra gruppen bestående av: F, Cl, Br, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₃-alkoksymetyl, CF₃, fenyl, heteroaryl, benzyl, heteroarylmetyl, OH, C₁-C₃-alkoksy,
15 trifluometoksy, 2,2,2-trifluoretoksy, NH₂, (C₁-C₄-alkyl)amino, di(C₁-C₄-alkyl)amino, COO(C₁-C₄-alkyl), pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl og tiomorfolinyl og hvori alle heteroaryl, fenyl, heteroarylinneholdende og fenylinneholdende grupper, som eventuelt er tilstede i nevnte substituent på nevnte fenyl eller nevnte gruppe hetar, kan være substituert med en eller flere substituent utvalgt fra gruppen bestående av halogener,
20 pseudohalogen, C₁-C₃-alkyl, OH, C₁-C₃-alkoksy og CF₃.

5.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptanylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller
25 farmasøytisk akseptable salter derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t i formel (I) er

R¹ H eller halogen;

30 R² og R³ er hver H;

R⁴ har uavhengig samme betydning som R¹;

A, B, C og D er hver CH₂;

35

R⁵ er mest foretrukket utvalgt fra gruppen bestående av: 4-fluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-bromfenyl, 4-(C₁-C₃-alkoksy)fenyl, 4-trifluometoksyfenyl, 2-brom-4-fluorfenyl, 2-klor-

4-fluorfenyl, 3,4-dimetylphenyl, 2,4-dimetylphenyl, 4-klor-2-metylphenyl, 2-hydroksy-4-metylphenyl, 2-hydroksy-4-etoksyfenyl, 2-metoksy-4-metylphenyl, 4-fenoksyfenyl, 3-fluor-4-metylphenyl, benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,2-difluor-benzo[1,3]dioksol-5-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, 1-(4-klorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1-(4-fluorfenyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-6-yl, 1-isopropyl-2-trifluormetyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1-metyl-3-okso-1,2,3,4-tetrahyødro-kinoksalin-6-yl, 1-fenyl-5-trifluormetyl-1H-pyrazol-4-yl, 2-(2-hydroksypyridin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-(4-cyanofenyl)-1H-benzoimidazol-5-yl, 2,4-dimetyl-oksazol-5-yl, 2,4-dimetyl-pyrimidin-5-yl, 2,4-dimetyltiazol-5-yl, 2,5-dimetyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-1-fenyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-1-pyridin-4-ylmetyl-1H-pyrrol-3-yl, 2,5-dimetyl-2H-pyrazol-3-yl, 2,6-diklorpyrid-3-yl, 2,6-dimetoksy-3-yl, 2,6-dimetylpyrid-3-yl, 2-amino-4,6-dimetyl-pyrid-3-yl, 2-amino-6-klorpyrid-3-yl, 2-aminopyrid-3-yl, 2-klor-6-metylpyrid-3-yl, 2-klorpyrid-4-yl, 2-cyklopropyl-4-metyltiazol-5-yl, 2-dimetylamino-4-metyltiazol-5-yl, 2-dimetylamino-4-yl, 2-etyl-5-15 metyl-2H-pyrazol-3-yl, 2-hydroksy-6-metyl-pyrid-3-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl, 2-metylpyrid-3-yl, 2-metyl-6-trifluormetyl-pyrid-3-yl, 2-metyl-tiazol-5-yl, 2-morfolin-4-yl-pyridin-4-yl, 2-morfolin-4-yl-pyrimidin-5-yl, 2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-4-yl, 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl, 3-amino-5,6-dimetyl-pyrazin-2-yl, 3-amino-5-metylpyrazin-2-yl, 3-aminopyrazin-2-yl, 3-dimetylamino-4-20 metylphenyl, 3-dimetylamino-4-yl, 3H-benzoimidazol-5-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 3-metansulfonylamino-2-metylphenyl, 3-metansulfonylamino-4-yl, 3-metyl-isoksazol-4-yl, 3-morfolin-4-ylfenyl, 3-piperidin-1-ylfenyl, 3-pyrrolidin-1-ylfenyl, 4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-fenyl, 4,6-dimetylpyrid-3-yl, 4-amino-2-etylsulfanyl-pyrimidin-5-yl, 4-amino-2-metyl-pyrimidin-5-yl, 4-klor-3-metansulfonylamino-4-yl, 4-klor-3-sulfamoylphenyl, 4-25 metyl-3-metylamino-4-yl, 4-metyltiazol-5-yl, pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydrokinolin-3-yl, 5-amino-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-metansulfonyl-2-metylphenyl, 5-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-yl, 5-metyl-isoksazol-3-yl, 5-metylpyrid-3-yl, 5-metylpyrazin-2-yl, 6-klorpyrid-3-yl, 6-cyanopyrid-3-yl, 6-dimetylamino-4-yl, 6-etylnylpyrid-3-yl, 6-metoksymetylpyrid-3-yl, 6-metoksy-4-yl, 6-metyl-2-metylamino-4-yl, 6-30 metylamino-4-yl, 6-metylpyrid-3-yl, 6-morfolin-4-yl-pyrid-3-yl, 6-pyrrolidin-1-yl-pyrid-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 6-trifluormetyl-pyrid-3-yl, pyrimidin-4-yl.

6.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et 35 farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d a t A er CH₂.

7.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 hver er H.

8.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et
 10 farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at R^5 er valgt fra gruppen bestående av 4-fluorfenyl, 6-metoksymetyl-pyrid-3-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl og 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-yl.

15 9.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er utvalgt fra gruppen som
 20 består av:

2,5-dimetyl-1-pyridin-4-ylmetyl-1H-pyrrol-3-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 5-metyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 1H-indol-6-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 5-metyl-pyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-amino-6-klor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-nikotinamid, N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-4-(2,2,2-trifluoretoksy)-benzamid, 6-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-nikotinamid, 6-metyl-2-metyl-amino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-nikotinamid, 3-amino-5,6-dimetyl-pyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-benzamid, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-benzamid, 3-pyrrolidin-1-yl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-benzamid, 2,4-dimetyltiazol-5-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptan-6-yl)-amid, 2-amino-N-(6,7,8,9-tetrahydro-

5H-benzocyclohepten-6-yl)-nikotinamid, 2,6-dimetyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-nikotinamid, 4-amino-5-metylpyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid og 3-aminopyrazin-2-karboksylysyre (6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid.

5

10.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 9,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen bestående av 4-fluor-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-benzamid, 2-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylysyre(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid og 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-karboksylysyre(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid.

15

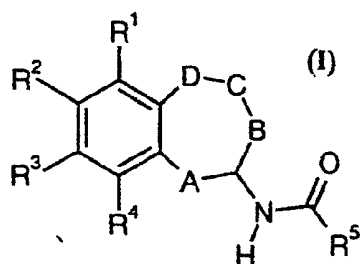
11.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 9,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen bestående av (S)-6-metoksymetyl-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)nikotinamid og (S)-2-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylysyre(6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-yl)-amid.

25 12.

Acylert 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenylamin med generell formel (I)



ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse som et farmasøytisk middel.

5 13.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for stimulering av ekspresjon av endotelial NO-syntase.

10

14.

Anvendelse av forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 i en hvilken som helst av dens stereoisomere former, en blanding derav i et hvilket som helst forhold eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament for
15 behandling av kardiovaskulære sykdommer, stabil eller ustabil angina pectoris, koronar hjertesykdom, Prinzmetal angina, akutt koronart syndrom, hjertesvikt, myokardisk infarkt, slag, trombose, perifer atrieokklusiv sykdom, endotelial dysfunksjon, aterosklerose, endotel skade etter PTCA, hypertensjon, essensiell hypertensjon, pulmonær hypertensjon, sekundær hypertensjon, renovaskulær hypertensjon, kronisk
20 glomerulonefritt, erektil dysfunksjon, ventrikulær arytmi, diabetes, diabetiske komplikasjoner, nevropati, retinopati, angiogenese, astmabronkial, kronisk renalsvikt, kirrose i leveren, osteoporose, begrenset hukommelse eller begrenset evne til å lære, for å redusere kardiovaskulær risiko for postmenopausale kvinner eller etter inntak av
kontraseptiver.

25

15.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter en effektiv dose av minst en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 11 i en hvilken som helst av dens stereoisomere former eller en
30 blanding derav i et hvilket som helst forhold og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer.

16.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t
35 v e d at det farmasøytiske preparatet er i form av en pille, tablett, lakkert tablett, sukkerbelagt tablett, granul, hard eller myk gelatinkapsel, vandig, alkoholisk eller oljeløsning, sirup, emulsjon eller suspensjon, stikkpille, løsning for injeksjon eller

infusjon, salve, tinktur, spray, transdermale terapeutiske systemer, nasalspray, aerosolblanding, mikrokapsel, implantat eller stav.

17.

- 5 Fremgangsmåte for å syntetisere en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten innbefatter koblingsreaksjonen mellom respektivt 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenylamin og en passende syre eller et syreklorid under nærvær av en passende base og/eller et passende koblingsmiddel, eventuelt etterfulgt av en funksjonalisering av den
- 10 således oppnådde forbindelsen.