



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) 324519

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 207/416 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

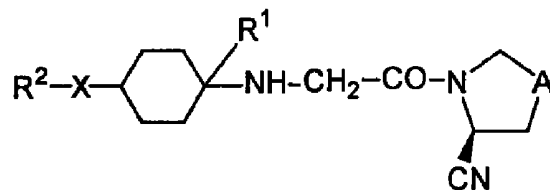
C07D 413/12 (2006.01)

Patentstyret

| | | | | | |
|------|------------|---|------|---------------------------|---|
| (21) | Søknadsnr | 20031490 | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2001.10.05 PCT/JP01/08803 |
| (22) | Inng.dag | 2003.04.02 | (85) | Videreføringsdag | 2003.04.02 |
| (24) | Løpedag | 2001.10.05 | (30) | Prioritet | 2000.10.06, JP, 308528/00 2000.10.12, JP, 312562/00 2001.03.30, JP, 099251/01 |
| (41) | Alm.tilgj | 2003.06.02 | | | |
| (45) | Meddelt | 2007.11.12 | | | |
| (73) | Innehaver | Tanabe Seiyaku Co Ltd, 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, 541-8505 OSAKA-SHI, OSAKA, JP | | | |
| (72) | Oppfinner | Kosuke Yasuda, 14-24, Fujimi 4-chome, Fukiage-machi, Kita-adachi-gun, Saitama 369-0121, JP Hiroshi Morimoto, 750-2-606, Onaricho 4-chome, Saitama-shi, Saitama 331-0043, JP Saburo Kawanami, 10-10, Negishi 2-chome, Saitama-shi, Saitama 336-0024, JP Masataka Hikota, 16-19, Kashiwacho 2-chome, Shiki-shi, Saitama 353-0007, JP Takeshi Matsumoto, 3-10-1203, Takasago 3-chome, Saitama-shi, Saitama 336-0011, JP Kenji Arakawa, 3-2-211, Segasaki 2-chome, Saitama-shi, Saitama 336-0909, JP | | | |
| (74) | Fullmektig | Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL | | | |

| | | |
|------|-----------------------|---|
| (54) | Benevnelse | Alifatisk nitrogenholdig 5-kantet ring-forbindelse |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen |
| (57) | Sammendrag | |

Alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse representert ved formelen [I] der A representerer -CH₂- eller -S-, R¹ representerer hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en hydroksy lavere alkylgruppe eller en lavere alkoksy lavere alkylgruppe, X representerer -N(R³)-, -O- eller -CO-, der R³ representerer hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og R² representerer (1) en syklisk gruppe som kan være substituert, eller (2) en aminogruppe som kan være substituert, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.



Oppfinnelsen angår en ny alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse med overlegen dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) -inhiberende virkning egnet til bruk som et farmasøytisk middel.

5 Bakgrunn

Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) er en type serinprotease som spesifikt hydrolyserer et dipeptid av Xaa-Pro eller Xaa-Ala (der Xaa kan være enhver aminosyre) fra N-enden i en polypeptid-kjede.

Det foreligger flere rapporter med hensyn til hvilken rolle DPPIV (også referert til som CD26) spiller i kroppen og dens forhold til sykdommer (Holst, et al., Diabetes, Vol. 47, s. 1663-1670, 1998; Augurstyns, et al., Current Medicinal Chemistry, Vol. 6, s. 311-327, 1999; Meester, et al., Immunol. Today, Vol. 20, s. 367-375, 1999; og, Fleicher, et al., Immunol. Today, Vol. 15, s. 180-184, 1994).

GLP-1 (glucagon-liknende peptid 1) er et peptidhormon som hovedsakelig virker i pankreas etter utskillelse fra den nedre delen av tynntarmen etter inntak av måltider, og har primært en funksjon ved å forsterke glukose-indusert insulin-utskillelse. I tillegg foreligger det flere rapporter som foreslår at GLP-1 har en appetitt-dempende virkning. DPPIV hydrolyserer GLP-1 og danner et inaktivt eller antagonistisk peptid.

Substanser som inhiberer enzym-aktiviteten i DPPIV fremmer insulinutskillelses-responsen til oralt tilført glukose ved å fremme virkningen av indre GLP-1 for på denne måten å fremme svekket glukose-toleranse.

Følgelig er DPPIV-inhibitorer ansett for å være egnet til profylakse og behandling av diabetes (særlig diabetes type 2), osv. De er også forventet å være effektive i profylakse og behandling av andre sykdommer induert eller forverret av redusert glukose-toleranse (inkludert hyperglykemi (slik som postprandial hyperglykemi), hyperinsulinemi, diabetes-komplikasjoner (slik som nyreforstyrrelser og neurologiske forstyrrelser), lipid-metabolismeforstyrrelser og fedme mm).

En forventer også at DPPIV-inhibitorer er effektive i profylakse og behandling av sykdommer som en tenker å forbedre ved å fremme den appetitt-hemmende virkningen av GLP-1 (inkludert overspising og fedme mm).

DPPIV (CD26) tilstede på overflata av T-celler blir også sterkt oppregulert etter T-celleaktivering, og spiller en viktig rolle i aktivering og forøkning av T-celler. T-celleaktivitet er kjent for å bli undertrykt når DPPIV (CD26) blokkeres av antistoffer eller inhiberende substanser. Det har også vært interesse for vekselvirkningen mellom dette enzymet og den patologiske tilstanden i kollagen-metabolismeforstyrrelser og sykdommer forbundet med unormal immunitet. For eksempel blir DPPIV (CD26) den positive raten for perifere blod T-celler økt i rheumatoide pasienter, og det er påvist høye verdier for DPPIV-aktivitet i

rutinen hos pasienter med nyrebetennelse. Dessuten har DPPIV (CD26) vist seg å spille en viktig rolle ved inntrengen av HIV i lymfocytter.

- Følgelig er substanser som hindrer DPPIV (CD26) forventet å oppvise profylaktiske og terapeutiske effekter mot sykdommer inkludert autoimmune sykdommer (slik som artritt og reumatisk artritt), osteoporose, AIDS og frastøting av transplanterte organer og vev.

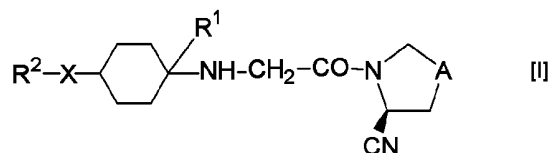
På den andre siden er det beskrevet 2-cyanipyrrolidin-derivater med DPPIV-inhiberende effekt patentpublikasjonene WO98/19998 og WO00/34241.

Oppfinnelsen

- 10 Den foreliggende oppfinnelsen anviser en ny alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse med en utmerket DPPIV-inhiberende effekt.

Som et resultat av flittig forskning for å løse problemene beskrevet foran, har oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen framskaffet en ny alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse med DPPIV-inhiberende effekt.

- 15 Den foreliggende oppfinnelsen angår en alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse representert ved formelen [I]:



der A representerer $-CH_2-$ eller $-S-$,

- 20 R^1 representerer hydrogenatom, en C_{1-6} alkylgruppe, en hydroksy C_{1-6} alkylgruppe eller en C_{1-6} alkoksy C_{1-6} alkylgruppe,

X representerer $-CO-$,

R^2 representerer

- (1) en syklisk gruppe valgt blant: fenyl-, sykloheksyl-, pyrrolidinyl-, tetrazolyl-, furyl-, thienyl-, thiazolyl-, piperidyl-, piperazinyl-, morfolinyl-, thiomorfolinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyridazinyl-, perhydroazepinyl-, indolinyl-, isoindolinyl-, benzothienyl-, thienopyridyl-, pyrrolopyridyl-, dihydropyrrolopyridyl-, quinolyl-, isoquinolyl-, quinoksalinyl- og helt eller delvis mettete sykliske grupper av samme; som kan ha 1-3 substituentersom er identiske eller forskjellige og kan velges blant de følgende substituentene i gruppe A:

Substituenters i gruppe A:

- 30 et halogenatom; en cyanogruppe; nitrogruppe; oksogruppe; hydroksygruppe; karboksygruppe; oksidylgruppe; aminogruppe; karbamoylgruppe; aminosulfonylgruppe; en C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} alkoksygruppe; en C_{2-7} alkanoylgruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en C_{1-6} alkoksy-substituert C_{2-7} alkanoylgruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonyl-substituert C_{1-6} alkoksygruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonyl-substituert C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en C_{1-6}

- alkylthiogruppe; en C_{1-6} alkylsulfonylgruppe; en di- C_{1-6} alkylamino-substituert C_{1-6} alkoksygruppe; en di- C_{1-6} alkylaminokarboksy-gruppe; en C_{1-6} alkylgruppe substituert med gruppe(r) valgt blant amino-, karbamoyl-, et halogenatom, hydroksy-, karboksy-, en C_{1-6} alkoksygruppe og mono- eller di-substituert aminogruppe; en mono- eller di-substituert aminogruppe; en mono- eller di-substituert karbamoylgruppe; en substituert eller usubstituert C_{3-8} sykloalkylgruppe; en substituert eller usubstituert C_{3-8} sykloalkyl-CO-; en substituert eller usubstituert C_{3-8} sykloalkyl- C_{1-6} alkylgruppe; en substituert eller usubstituert fenylgruppe; en substituert eller usubstituert fenyl-O-gruppe; en substituert eller usubstituert fenyl-CO-gruppe; en substituert eller usubstituert fenyl- C_{1-6} alkylgruppe; en substituert eller usubstituert fenyl-O- C_{1-6} alkylgruppe; en substituert eller usubstituert fenylsulfonylgruppe; en substituert eller usubstituert fenyl- C_{1-6} alkoksygruppe; en substituert eller usubstituert fenyl- C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en substituert eller usubstituert C_{3-8} sykloalkenylgruppe; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO- C_{1-6} alkylgruppe; og en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6} alkylgruppe, eller
- (2) en aminogruppe som kan ha 1 eller 2 substituenten som er identiske eller forskjellige og valgt blant de følgende substituentene i gruppe B:
- en C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} alkoksy-substituert C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonyl-substituert C_{1-6} alkylgruppe; en hydroksy C_{1-6} alkylgruppe; en karboksy C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} sykloalkylgruppe; en C_{1-6} sykloalkyl- C_{1-6} alkylgruppe; en fenylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkylgruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; og en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6} alkylgruppe;
- hvor, når "substituenten valgt blant substituentene i gruppe A" er en mono- eller di-substituert amino- C_{1-6} alkylgruppe, en mono- eller di-substituert aminogruppe eller en mono- eller di-substituert karbamoylgruppe, så har substituenten substituent(er) valgt blant substituentene fra gruppe C:
- en C_{1-6} alkylgruppe; en hydroksy- C_{1-6} alkylgruppe; en C_{2-7} alkanoylgruppe; en C_{3-8} sykloalkylkarbonylgruppe; en C_{1-6} alkoksygruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en C_{1-6} alkylsulfonylgruppe; en di- C_{1-6} alkyl-substituert karbamoylgruppe; en di- C_{1-6} alkylamino-substituert C_{2-7} alkanoylgruppe; en fenylgruppe; en fenyl-O-gruppe; en fenyl-CO-gruppe; en fenyl- C_{2-7} alkanoylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkoksygruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet

heterosyklisk gruppe-O-; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-; og en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-substituert aminogruppe;

når "substituenten valgt blant substituentene fra gruppe A" er en substituert C_{3-8} sykloalkylgruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkyl-CO-gruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkyl-
 5 C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenylgruppe, en substituert fenyl-O-, en substituert fenyl-CO-gruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenyl-O- C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenylsufonylgruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkoksylgruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkoksylkarbonylgruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkenylgruppe, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert monosyklisk 5- eller 6-
 10 leddet heterosyklisk gruppe-O-, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO- C_{1-6} alkylgruppe eller en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6} alkylgruppe, så har substituenten substituent(er) valgt blant et halogenatom, en cyanogruppe, nitrogruppe og en oksogruppe;
 15 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

Selv om optiske isomerer basert på et asymmetrisk karbon kan være tilstede i forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen, omfatter den foreliggende oppfinnelsen enhver av disse optiske isomerer samt blandinger av samme. Selv om isomerer (cis-form eller trans-
 20 form) også er tilstede basert på de relative posisjonene for substituenten med hensyn til standardplanet for en syklisk gruppe, omfatter også den foreliggende oppfinnelsen enhver av disse isomerer samt blandinger av samme.

I følge oppfinnelsen omfatter eksempler på en lavere alkylgruppe, en lavere alkylthio-
 25 gruppe, en lavere alkylsufonylgruppe, en lavere alkoksylgruppe og en lavere alkylamino-gruppe lineære eller forgrenete grupper med 1 til 6 karbonatomer, og særlig de med 1 til 4 karbonatomer. Og eksempler på en lavere alkanoylgruppe og en lavere alkanoylamino-gruppe omfatter lineære eller forgrenete grupper med 2 til 7 karbonatomer, og særlig de med 2 til 5 karbonatomer. Eksempler på en lavere sykloalkylgruppe og lavere sykloalkenyl-
 30 gruppe omfatter de med 3 til 8 karbonatomer, og særlig 3 til 6 karbonatomer. Eksempler på en lavere alkylengruppe omfatter lineære eller forgrenete grupper med 1 til 6 karbonatomer, og særlig 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på en lavere alkenylgruppe og lavere alkenylengruppe omfatter de med 2 til 7 karbonatomer, og særlig 2 til 5 karbonatomer. Videre omfatter eksempler på et halogenatom fluor, klor, brom og jod.

I tittelforbindelsen [II] ifølge oppfinnelsen omfatter eksempler på hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe representert ved R^3 hydrogenatom, metylgruppe, osv. Blant disse er
 35 hydrogenatom mest foretrukket.

I forbindelsen [III] ifølge oppfinnelsen omfatter eksempler på "hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en hydroksyl lavere alkylgruppe eller lavere alkoksyl lavere alkylgruppe"

representert ved R^1 : hydrogenatom, metylgruppe, hydroksymetyl-gruppe og metoksymetyl-gruppe. Blant disse er hydrogenatom foretrukket.

I forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen omfatter en syklisk gruppedel av "en syklisk gruppe som kan være substituert" representert ved R^2 :

- 5 (i) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk hydrokarbon-gruppe og
 (ii) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklisk gruppe.

Slike monosykliske, bisykliske eller trisykliske hydrokarbon-grupper omfatter de med 3 til 15 karbonatomer, som kan være helt eller delvis mettet.

- 10 Monosykliske hydrokarbon-grupper inkluderer de med 3 til 7 karbonatomer, slik som fenylgruppe, sykloheksylgruppe, syklopentylgruppe, syklobutylgruppe, syklopropylgruppe, osv.

Bisykliske hydrokarbon-grupper omfatter slike med 9 til 11 karbonatomer, slik som en indanylgruppe, en indenylgruppe, en naftylgruppe, en tetrahydronaftylgruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av samme, osv.

- 15 Trisykliske hydrokarbon-grupper omfatter slike med 12 til 15 karbonatomer, slik som en fluorenylgruppe, en anthrylgruppe, en fenanthrylgruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av samme.

- 20 Monosykliske, bisykliske eller trisykliske heterosykliske grupper omfatter en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 4 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, som kan være helt eller delvis mettet.

- 25 Monosykliske heterosykliske grupper omfatter en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og som omfatter en mettet eller umettet 5- til 7-leddet ring, slik som: pyrrolidinyllgruppe, en imidazolidinyllgruppe, en pyrazolidinyllgruppe, en oksolanyllgruppe, en thiolanyllgruppe, en pyrrolinyllgruppe, en imidazolinyllgruppe, en pyrazolinyllgruppe, en pyrrolyllgruppe, en imidazolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en triazolylgruppe, en tetrazolylgruppe, en furyllgruppe, en oksazolylgruppe, en isoksazolylgruppe, en oksadiazolylgruppe, en thienylgruppe, en thiazolylgruppe, en isothiazolylgruppe, en thiadiazolylgruppe, en piperidylgruppe, en piperazinyllgruppe, en morfolinyllgruppe, en thiomorfolinyllgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinyllgruppe, en pyrazinyllgruppe, en pyridazinyllgruppe, en pyranylgruppe, en tetrahydropyridylgruppe, en dihydropyridazinyllgruppe, en perhydroazepinyllgruppe, en perhydrothiazepinyll og helt eller delvis mettede sykliske grupper av slike.

- 35 Bisykliske heterosykliske grupper omfatter en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 3 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og omfattende to mettede eller umettete 5- til 7-leddete sammenkoplete ringer, slik som:

en indolinylgruppe, en isoindolinylgruppe, en indolylgruppe, en indazolylgruppe, en isoindolylgruppe, en benzimidazolylgruppe, en benzothiazolylgruppe, en benzoksazolylgruppe, en benzodioksolanlylgruppe, en benzothienylgruppe, en benzofurylgruppe, en thienopyridylgruppe, en thiazolopyridylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolo-
 5 pyridylgruppe, en quinolylgruppe, en isoquinolylgruppe, en quinoksalinylgruppe, en quina-
 zolinylgruppe, en ftalazinylgruppe, en cinnolinylgruppe, en kromanylgruppe, en
 isokromanylgruppe, en naftyridinylgruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av
 disse.

Trisykliske heterosykliske grupper omfatter en heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til
 10 4 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og omfattende tre
 mettede eller umettete 5- til 7-leddete ringer som er sammenkoplet, slik som:

en benzoksolanopyrimidylgruppe, en -karbolinylgruppe, en carbazolylgruppe, en
 fenothiazinylgruppe, a fenoksazinylgruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av
 disse.

15 Blant disse sykliske grupper (monosykliske, bisykliske eller trisykliske hydrokarbon-
 grupper eller monosykliske, bisykliske eller trisykliske heterosykliske grupper),

"(i) en monosyklisk hydrokarbon-gruppe med 3 til 7 karbonatomer,

(ii) en bisyklisk hydrokarbon-grupper med 9 til 11 karbonatomer,

(iii) en monosyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt
 20 blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, eller

(iv) en bisyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 3 heteroatomer valgt blant
 nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og omfattende to 5- til 7-leddete ringer som er
 sammenkoplet"

er foretrukket, slik som:

25 "fenyl-, sykloheksyl-, syklopentyl-, syklobutyl-, syklopropyl-, indanyl-, indenyl-, naftyl-,
 tetrahydronaftyl, pyrrolidinyll-, imidazolidinyll-, pyrazolidinyll-, oksolanlyll-, thiolanlyll-, pyrrol-
 inyl-, imidazolinyll-, pyrazolinyll-, pyrrolyll-, imidazolyl-, pyrazolyl-, triazolyl-, tetrazolyl-, furyll-,
 oksazolyl-, isoksazolyl-, oksadiazolyl-, thienyl-, thiazolyl-, isothiazolyl-, thiadiazolyl-,
 piperidyl-, piperazinyll-, morfolinyll-, thiomorfolinyll-, pyridyl-, pyrimidinyll-, pyrazinyll-,
 30 pyridazinyll-, pyranlyll-, tetrahydropyridyl-, dihydropyridazinyll-, perhydroazepinyll-, perhydro-
 thiazepinyll-, indolinyll-, isoindolinyll-, indolyll-, indazolyl-, isoindolyl-, benzimidazolyl-, benzo-
 thiazolyl-, benzoksazolyl-, benzodioksolanlyll-, benzothienyl-, benzofuryll-, thienopyridyl-,
 thiazolopyridyl-, pyrrolopyridyl-, dihydropyrrolopyridyl-, quinolyl-, isoquinolyl-, quinoksalinyll-,
 quinazolinyll-, ftalazinyll-, cinnolinyll-, kromanyl-, isokromanyl-, naftyridinyll- og helt eller
 35 delvis mettede sykliske grupper av disse".

Blant disse omfatter de mere foretrukne eksemplene:

"fenylgruppe, sykloheksylgruppe, en pyrrolidinygruppe, en tetrazolygruppe, en furylgruppe, en thienylgruppe, en thiazolygruppe, en piperidylgruppe, en piperazinygruppe, en morfolinygruppe, en thiomorfolinygruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinygruppe, en pyrazinygruppe, en pyridazinygruppe, en perhydroazepinygruppe, en indolinygruppe, en isoindolinygruppe, en benzothienylgruppe, en thienopyridylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe, en quinolygruppe, en isoquinolygruppe, en quinoksalinygruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av disse", og ytterligere foretrukne eksempler omfatter:

"en pyrrolidinygruppe, en piperidylgruppe, en piperazinygruppe, en morfolinygruppe, en thiomorfolinygruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinygruppe, en indolinygruppe, en isoindolinygruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe og helt eller delvis mettede sykliske grupper av disse"

Blant disse omfatter spesielt foretrukne eksempler:

"1-pyrrolidinygruppe, 1-piperidylgruppe, 1-piperazinygruppe, 4-morfolinygruppe, 4-thiomorfolinygruppe, 2-pyridylgruppe, 2-pyrimidinygruppe, 2-isoindolinygruppe, 1-indolinygruppe, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ylgruppe".

"En syklisk gruppe (en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk hydrokarbon-gruppe eller en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklisk gruppe) som kan være substituert representert ved R^2 kan være usubstituert eller ha 1 til 3 substituenters som kan være identiske eller forskjellige.

Substituenters den sykliske gruppen har ingen spesielle begrensninger, og eksempler på slike er substituenters valgt blant "substituenters i gruppe A". Blant disse er "substituenters i Gruppe A" mere foretrukket.

I tittelforbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen, kan "en aminogruppe som kan være substituert" representert ved R^2 være usubstituert eller kan være en aminogruppe med 1 eller 2 substituenters som er identiske eller forskjellige (en mono- eller di-substituert aminogruppe).

Substituenters i aminogruppen har ingen spesielle begrensninger, og eksempler på slike substituenters er "substituenters fra gruppe B". Blant disse er "substituenters fra gruppe B" de mest foretrukne.

"En aminogruppe som kan være substituert" representert ved R^2 er fortrinnsvis en substituert aminogruppe (en mono- eller di-substituert aminogruppe), og helst "en aminogruppe substituert med 1 eller 2 substituenters som er identiske eller forskjellige og valgt blant gruppen bestående av en lavere alkylgruppe (metylgruppe, etylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, osv.), en lavere sykloalkylgruppe, en lavere alkosy-substituert lavere alkylgruppe, en pyrimidinygruppe, en thiazolygruppe og en thiadiazolygruppe" er foretrukket. Blant disse er følgende spesielt foretrukket:

"(i) en aminogruppe di-substituert med substituenten som er identiske eller forskjellige og valgt blant en lavere alkylgruppe (metylgruppe, etylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, osv.), en lavere sykloalkylgruppe og en lavere alkoksy-substituert lavere alkylgruppe; eller

5 (ii) en aminogruppe mono-substituert med en substituent valgt blant en pyrimidinylgruppe, en thiazolylgruppe og en thiadiazolylgruppe", og

"en aminogruppe di-substituert med substituenten som er identiske eller forskjellige og valgt blant en lavere alkylgruppe (metylgruppe, etylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, osv.), en lavere sykloalkylgruppe og en lavere alkoksy-substituert lavere alkylgruppe".

10

---- **Substituenten fra gruppe A:-----**

Som substituenten fra gruppe A, kan en nevne følgende substituenten:

et halogenatom (Cl, F, Br, osv.); cyanogruppe; nitrogruppe, oksogruppe, hydrokso-
 gruppe, karboksylgruppe; oksidylgruppe; aminogruppe; karbamoylgruppe; aminosulfonyl-
 15 gruppe; en lavere alkylgruppe; en lavere alkoksygruppe; en lavere alkanoylgruppe; en
 lavere alkoksykarbonylgruppe; en lavere alkoksy-substituert lavere alkanoylgruppe; en
 lavere alkoksykarbonyl-substituert lavere alkoksygruppe; en lavere alkoksykarbonyl-
 substituert lavere alkoksykarbonylgruppe; en lavere alkylthiogruppe; en lavere
 alkylsulfonylgruppe; en di-lavere alkylamino-substituert lavere alkoksygruppe; en di-lavere
 20 alkylaminokarboksy-gruppe; en lavere alkylgruppe substituert med gruppe(r) valgt blant
 aminogruppe, karbamoylgruppe, et halogenatom, hydroksoylgruppe, karboksylgruppe, en
 lavere alkoksygruppe og en mono- eller di-substituert aminogruppe (substituenten iden
 substituerte aminogruppe-delen har ingen spesielle begrensninger, og eksempler på disse
 omfatter substituenten fra gruppe C beskrevet nedenfor.);
 25 en mono- eller di-substituert aminogruppe eller en mono- eller di-substituert
 karbamoylgruppe (substituenten i den substituerte aminogruppen eller den substituerte
 karbamoylgruppen har ingen spesielle begrensninger, og eksempler på disse omfatter
 substituenten fra gruppe C beskrevet nedenfor.);
 en substituert eller usubstituert lavere sykloalkylgruppe, en substituert eller usubstituert
 30 lavere sykloalkyl-CO-, en substituert eller usubstituert lavere sykloalkyl-lavere alkylgruppe,
 en substituert eller usubstituert fenylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-O-,
 en substituert eller usubstituert fenyl-CO-, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere
 alkylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-O-lavere alkylgruppe, en substituert eller
 usubstituert fenylsulfonylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere alkoksy-
 35 gruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere alkoksykarbonylgruppe, en substituert
 eller usubstituert sykloalkenylgruppe (en syklobutenylgruppe, osv.), en substituert eller
 usubstituert bisyklisk heterosyklisk gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5-

eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-lavere alkylgruppe, og en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-lavere alkylgruppe (substituerer i den substituerte lavere sykloalkylgruppe-delen, substituerte fenyylgruppe-delen, substituerte lavere sykloalkenylgruppe-delen, substituerte bisykliske heterosykliske gruppe-delen eller den substituerte monosykliske 5- eller 6-leddete heterosykliske gruppe-delen har ingen spesielle begrensninger, og eksempler på disse omfatter et halogenatom (Cl, F, Br, osv.), cyanogruppe, nitrogruppe, oksogruppe og substituerer substituentene fra gruppe C beskrevet nedenfor.

Den monosykliske 5- eller 6-leddete heterosykliske gruppe-delen omfatter også en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, og spesifikke eksempler omfatter en piperidylgruppe, en piperazinyllgruppe, en morfolinyllgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinyllgruppe, en pyrazinyllgruppe, en pyridazinyllgruppe, en pyrrolidinyllgruppe, en imidazolidinyllgruppe, en pyrazolidinyllgruppe, en pyrrolyllgruppe, en imidazolyllgruppe, en pyrazolyllgruppe, en thiazolyllgruppe, en thiadiazolyllgruppe, en thienylgruppe, osv.

Den bisykliske heterosykliske gruppe-delen omfatter også en bisyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 3 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og omfattende to 5- eller 6-leddete ringer som er forenet, og eksempler på slike omfatter en isoindolinyllgruppe, en indolinyllgruppe, osv.)

---Substituentene gruppe A' (spesielt foretrukne substituentene for gruppe A):-----

Som spesielt foretrukne substituentene fra gruppe A kan en nevne følgende substituentene :

et halogenatom (Cl, osv.); cyanogruppe; nitrogruppe; oksogruppe; karbamoyllgruppe; en lavere alkylgruppe; en lavere alkoksygruppe; en lavere alkanoyllgruppe; en lavere alkoksykarbonyllgruppe; en lavere alkoksy-substituert lavere alkylgruppe, en mono- eller di-substituert aminogruppe (en lavere sykloalkylkarbonyl-substituert aminogruppe, osv.), en mono- eller di-substituert karbamoyllgruppe (en fenyyl-substituert karbamoyllgruppe, osv.), en lavere sykloalkyl-CO-, en substituert eller usubstituert fenyylgruppe (fenylgruppe, en halofenyllgruppe, osv.), en substituert eller usubstituert fenyyl-lavere alkylgruppe (en fenyyl-lavere alkylgruppe, en halofenyyl-lavere alkylgruppe, osv.), en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe (en thienylgruppe, osv.), en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O- (en pyrimidinyll-oksogruppe, en halopyrimidinylloksogruppe, osv.), og en substituert eller usubstituert

monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO- (en pyridylkarbonylgruppe, en thienylkarbonylgruppe, osv.).

(I beskrivelsen foran omfatter den monosykliske 5- eller 6-leddete heterosykliske gruppe-delen en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, slik som en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en thienylgruppe.)

-----Substituent gruppe B:-----

Substituent fra gruppe B omfatter:

10 en lavere alkylgruppe; en lavere alkoksi-substituert lavere alkylgruppe; en lavere alkoksykarbonyl-substituert lavere alkylgruppe; en hydroksy lavere alkylgruppe; en karboksy lavere alkylgruppe; en substituert eller usubstituert lavere sykloalkylgruppe, en substituert eller usubstituert lavere sykloalkyl-lavere alkylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyyl-lavere alkylgruppe, 15 en substituert eller usubstituert bisyklisk hydrokarbon-gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-lavere alkylgruppe, og en substituert eller usubstituert bisyklisk heterosyklisk gruppe-lavere alkylgruppe (substituent i den substituerte lavere sykloalkylgruppe-delen, substituerte fenyylgruppe-delen, substituerte bisykliske hydrokarbon-gruppe-delen, substituerte monosykliske 5- eller 20 6-leddete heterosykliske gruppe-delen eller den substituerte bisykliske heterosykliske gruppe-delen har ingen spesielle begrensninger, slik som substituent fra gruppe C angitt nedenfor.

En bisyklisk hydrokarbongruppe-del omfatter en bisyklisk hydrokarbon-gruppe med 9 til 25 11 karbonatomer, slik som en indanylgruppe.

En monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-del omfatter også en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, slik som

en piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en 30 pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, en pyridazinylgruppe, en pyrrolidinylgruppe, en imidazolidinylgruppe, en pyrazolidinylgruppe, en pyrrolylgruppe, en imidazolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en thiazolylgruppe, en thiadiazolylgruppe, en thienylgruppe.

En bisyklisk heterosyklisk gruppe-del omfatter også en bisyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 3 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom 35 og omfattende to 5- eller 6-leddete sammenkoplete ringer, slik som en benzodioksolanylgruppe).

-----Substituenten fra gruppe B' (mere foretrukket substituent fra gruppe B):-----

Foretrukket substituent fra gruppe B er:

5 en lavere alkylgruppe (metylgruppe, etylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, osv.), en lavere sykloalkylgruppe, en lavere alkoksy-substituert lavere alkylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en thiazolylgruppe, en thiadiazolylgruppe.

Spesielt foretrukket substituent fra gruppe B er:

10 I tilfellet der R² er en di-substituert aminogruppe, en lavere alkylgruppe (metylgruppe, etylgruppe, isopropylgruppe, butylgruppe, osv.), en lavere sykloalkylgruppe og en lavere alkoksy-substituert lavere alkylgruppe; og i tilfellet der R² er en mono-substituert aminogruppe, en pyrimidinylgruppe, en thiazolylgruppe og en thiadiazolylgruppe.

-----Substituenten gruppe C:-----

Substituenten i gruppe C er for eksempel:

15 en lavere alkylgruppe; en hydrokso-lavere alkylgruppe; en lavere alkanoylgruppe; en lavere sykloalkylkarbonylgruppe; en lavere alkoksygruppe; en lavere alkoksykarbonylgruppe; en lavere alkylsulfonylgruppe; en di-lavere alkyl-substituert karbamoylgruppe; en di-lavere alkylamino-substituert lavere alkanoylgruppe; og en substituert eller usubstituert fenylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-O-, en substituert eller usubstituert fenyl-
20 CO-, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere alkanoylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere alkylgruppe, en substituert eller usubstituert fenyl-lavere alkoksygruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O- (en pyridyloksygruppe, osv.), en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-
25 leddet heterosyklisk gruppe-CO- (en pyridylkarbonylgruppe, osv.), og en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-substituert aminogruppe (en pyridylaminogruppe, osv.) (substituenten i den substituerte fenylgruppe-delen eller substituerte monosykliske 5- eller 6-leddete heterosykliske gruppe-delen har ingen spesielle begrensninger, og omfatter for eksempel et halogenatom (Cl, F, Br, osv.), en
30 cyanogruppe, nitrogruppe, oksogruppe, en lavere alkylgruppe, en lavere alkoksygruppe, en lavere alkanoylgruppe, og en lavere alkoksykarbonylgruppe.

En monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-del omfatter også en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oxygenatom og svovelatom, slik som

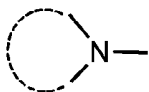
35 en piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, en pyridazinylgruppe, en pyrrolidinylgruppe, en

imidazolidinylgruppe, en pyrazolidinylgruppe, en pyrrollylgruppe, en imidazolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en thiazolylgruppe, en thiadiazolylgruppe, en thienylgruppe, osv.)

I forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen, kan en som R^2 når X er -CO-, nevne

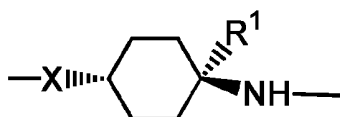
(1) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan
5 være substituert eller

(2) en aminogruppe som kan være substituert, representert ved formelen:



som foretrukket eksempel.

I forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen, blant de to typene cis-trans isomerer basert på en
10 sykloheksyl-ring i strukturen [I] som et standardplan, er en trans-isomerisk forbindelse
mere foretrukket sett fra det synspunkt at en oppnår høyere DPPIV-inhiberende aktivitet. I
henhold til forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen vil dette bety at en forbindelse med følgende
partiell struktur:



15

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme er foretrukket.

For en forbindelse der gruppen X er -CO-, er overlegenheten for slike transisomerer
betydelig.

Blant forbindelsene [I], kan en gruppere de der R^2 er (1) en syklisk gruppe som kan ha
20 1 til 3 substituenten som er identiske eller ulike og valgt blant substituentene fra gruppe A,
der den sykliske gruppe-delen er (i) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk hydrokarbon-
gruppe, eller (ii) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk heterosyklisk gruppe, eller (2) en
aminogruppe med 1 eller 2 substituenten som er identiske eller forskjellige og valgt blant
substituentene fra gruppe B. (Forbindelsesgruppe 1)

25 Som andre forbindelsesgrupper, blant forbindelsene [I] eller den ovennevnte gruppe 1,
kan en nevne forbindelser der R^2 er

(1) en syklisk gruppe som kan være substituert, der den sykliske gruppe-delen er valgt
blant følgende (i) til (iv):

30 "(i) en monosyklisk hydrokarbon-gruppe med 3 til 7 karbonatomer,

(ii) bisykliske hydrokarbon-grupper med 9 til 11 karbonatomer,

(iii) en monosyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 eller 2 heteroatomer valgt
blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom, og

(iv) en bisyklisk heterosyklisk gruppe som inneholder 1 til 3 heteroatomer valgt blant nitrogenatom, oksygenatom og svovelatom og omfattende to 5- to 7-leddete ringer som er forenet; eller

(2) en substituert aminogruppe (Forbindelsesgruppe 2).

5 Blant den ovennevnte forbindelsesgruppen 2 kan en også nevne forbindelser der R^2 er (1) en syklisk gruppe som kan være substituert der den sykliske gruppe-delen er en gruppe valgt blant

fenylgruppe, sykloheksylgruppe, syklopentylgruppe, syklobutylgruppe, syklopropylgruppe, en indanylgruppe, en indenylgruppe, en naftylgruppe, tetrahydronaftyl, en pyrrolidinyl-

10 gruppe, en imidazolidinylgruppe, en pyrazolidinylgruppe, en oksolanylgruppe, en thiolanylgruppe, en pyrrolinylgruppe, en imidazolinyllgruppe, en pyrazolinyllgruppe, en pyrrolylgruppe, en imidazolylgruppe, en pyrazolylgruppe, en triazolylgruppe, en tetrazolylgruppe, en furylgruppe, en oksazolylgruppe, en isoksazolylgruppe, en oksadiazolylgruppe, en thienylgruppe, en thiazolylgruppe, en isothiazolylgruppe, en thiadiazolylgruppe, en
15 piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en thiomorfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, en pyridazinylgruppe, en pyranylgruppe, en tetrahydropyridylgruppe, en dihydropyridazinylgruppe, en perhydroazepinylgruppe, en perhydrothiazepinylgruppe, en indolinyllgruppe, en isoindolinyllgruppe, en indolylgruppe, en indazolylgruppe, en isoindolylgruppe, en benzimidazolylgruppe, en
20 benzothiazolylgruppe, en benzoksazolylgruppe, en benzodioksolanylgruppe, en benzothienylgruppe, en benzofurylgruppe, en thienopyridylgruppe, en thiazolopyridylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe, en quinolylgruppe, en isoquinolylgruppe, en quinoksalinylgruppe, en quinazolinyllgruppe, en ftalazinylgruppe, en cinnolinyllgruppe, en kromanylgruppe, en isokromanylgruppe, en naftyridinylgruppe og helt eller
25 delvis mettete sykliske grupper av disse; eller

(2) en substituert aminogruppe (Forbindelsesgruppe 3).

I gruppe 3, kan en som mere foretrukket forbindelser nevne slike der R^2 er

(1) en syklisk gruppe som kan være substituert, der den sykliske gruppe-delen er en gruppe valgt blant gruppen bestående av fenylgruppe, sykloheksylgruppe, en pyrrolidinylgruppe, en tetrazolylgruppe, en furylgruppe, en thienylgruppe, en thiazolylgruppe, en
30 piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en thiomorfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en pyrazinylgruppe, en pyridazinylgruppe, en perhydroazepinylgruppe, en indolinyllgruppe, en isoindolinyllgruppe, en benzothienylgruppe, en thienopyridylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe,
35 en quinolylgruppe, en isoquinolylgruppe, en quinoksalinylgruppe og helt eller delvis mettete sykliske grupper av disse; eller

(2) en substituert aminogruppe (Forbindelsesgruppe 4).

Foretrukkede forbindelser i gruppe 4 er forbindelser der R^2 er

1) en syklisk gruppe som kan være substituert der den sykliske gruppe-delen er en gruppe valgt blant

5 n pyrrolidinylgruppe, en piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en thiomorfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en indolinylgruppe, en isoindolinylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe og helt eller delvis mettete sykliske grupper av samme; eller

2) en substituert aminogruppe (Forbindelsesgruppe 5).

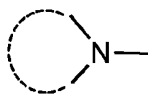
Andre foretrukkede forbindelser blant forbindelsene [I] er slike der R^2 er

10 1) en syklisk gruppe som kan ha 1 til 3 substituent, som er identiske eller forskjellige, valgt blant substituentene fra gruppe A', der den sykliske gruppe-delen er valgt blant gruppen bestående av

15 n pyrrolidinylgruppe, en piperidylgruppe, en piperazinylgruppe, en morfolinylgruppe, en thiomorfolinylgruppe, en pyridylgruppe, en pyrimidinylgruppe, en indolinylgruppe, en isoindolinylgruppe, en pyrrolopyridylgruppe, en dihydropyrrolopyridylgruppe og helt eller delvis mettete sykliske grupper av disse; eller

2) en aminogruppe substituert med 1 eller 2 substituent, som er identiske eller forskjellige, valgt blant substituentene fra gruppe B'. (Forbindelsesgruppe 6)

20 Blant forbindelsene [I], eller blant hver av de ovennevnte gruppene 1, 2, 3, 4, 5 og 6, kan en, når X er -CO-, nevne en gruppe forbindelser der R^2 er (1) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan være substituert eller (2) en aminogruppe som kan være substituert, representert ved formelen:



(Gruppe 8)

25

Blant forbindelsene [I] eller de ovennevnte gruppene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8, kan en som foretrukkede grupper forbindelser nevne:

en forbindelses-gruppe der X er -CO- og A er -CH₂-;

en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -CH₂- og R¹ er hydrogenatom;

30 en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -CH₂- og R¹ er hydrogenatom;

en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -CH₂-, R¹ er hydrogenatom og R² er en syklisk gruppe som kan være substituert;

en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -CH₂-, R¹ er hydrogenatom og R² er en substituert aminogruppe;

35 en forbindelses-gruppe der X er -CO- og A er -S-;

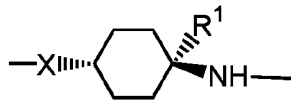
en gruppe forbindelser der X er -CO-, A er -S- og R¹ er hydrogenatom;

en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -S- og R¹ er hydrogenatom;

en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -S-, R¹ er hydrogenatom og R² er en syklisk gruppe som kan være substituert;

- 5 en forbindelses-gruppe der X er -CO-, A er -S-, R¹ er hydrogenatom og R² er en substituert aminogruppe.

I hver av gruppene angitt foran kan en som en foretrukket gruppe forbindelser nevne en gruppe forbindelser med følgende partiell struktur:



- 10 Blant forbindelsene [I] kan en nevne følgende forbindelser som eksempler på foretrukket forbindelser:
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(dimetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-pyrimidinylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 15 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-etyl-N-metoksyetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-etyl-N-isopropylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-metyl-N-butylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 20 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(S)-2-metoksymetylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(3-karbamoylpiperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 25 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-acetylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-isoindolinyllkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-pyridylkarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 30 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-thenoyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimetylmorfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 35

- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(piperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-karbamoylpiperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetyl-
 pyrrolidin;
- 5 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-pyrrolidinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-syklopropylnokarbonylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]-
 acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-propionylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]acetyl-
 pyrrolidin;
- 10 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-indolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ylkarbonyl)sykloheksyl-
 amino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-pyrimidinyloksi)piperidinokarbonyl]sykloheksylamino]-
 acetylpyrrolidin;
- 15 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(5-brom-2-pyrimidinyloksi)piperidinokarbonyl]sykloheksyl-
 amino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimetyl-4-benzylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksyl-
 amino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-sykloheksylkarbonylaminopiperidinokarbonyl)sykloheksyl-
 amino]acetylpyrrolidin;
- 20 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(N-fenylkarbamoyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]-
 acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-etoksykarbonylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]-
 acetylpyrrolidin;
- 25 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-thienyl)piperidinokarbonyl]sykloheksylamino]acetyl-
 pyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1,1-dioksoperhydro-1,4-thiazin-4-ylkarbonyl)sykloheksylamino]-
 acetylpyrrolidin;
 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(dimetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin;
- 30 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(2-isoindolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin;
 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin; og
 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(pyrrolidinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin.

Tittelforbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen har en overlegen inhiberende effekt på enzymaktiviteten hos DPPIV. De har særlig en
 35 overlegen inhiberende effekt på humant DPPIV. I tillegg kan de også oppvise høy
 selektivitet med hensyn til DPPIV (det vil si type IV dipeptidylpeptidase) i ulike serinprotear
 (for eksempel plasmin, thrombin, prolylendopeptidase, trypsin og dipeptidylpeptidase II).

Forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen fremmer dessuten insulin-utskilleelsesresponsen til oralt tilført glukose ved hjelp av dens DPPIV-inhiberende effekt.

5 Følgelig er forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen egnet som profylaktisk eller terapeutiske midler mot sykdommer relatert til DPPIV (sykdommer formidlet av DPPIV), det vil si, sykdommer som en forventer blir lindret ved inhibering av DPPIV enzym-aktivitet.

Eksempler på slike sykdommer er diabetes (for eksempel type 1 diabetes og type 2 diabetes), hyperglykemi (slik som postprandial hyperglykemi), hyperinsulinemi, diabetes-10 komplikasjoner (slik som nyreforstyrrelser og neurologiske forstyrrelser), fedme, forspising, lipidmetabolisme-forstyrrelser (slik som hyperlipemi inkludert hypertriglyceridemi med flere), autoimmune sykdommer (slik som artritt og reumatoid artritt), osteoporose, AIDS og frastøting av transplanterte organer og vev.

15 Forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen er spesielt egnet som et profylaktisk eller terapeutisk middel mot diabetes (og særlig type 2 diabetes).

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har også lav giftighet og har slik en høy grad av sikkerhet når den brukes som en farmasøytisk forbindelse. Den oppviser også overlegen farmakokinetiske karakteristikk [inkludert biotilgjengelighet, in vitro metabolsk stabilitet20 (stabilitet i humant lever-homogenat), P450-inhiberende effekt, proteinbindende evne mm].

Den DPPIV-inhiberende effekt ved forbindelsen ifølge oppfinnelsen samt dens farmasøytiske effektivitet (inkludert anti-hyperglykemisk effekt og effekten ved å forbedre insulin-utskilleelsesrespons ved glukosetilførsel) basert på at virkning kan bekreftes med kjente framgangsmåter eller metoder ekvivalent med disse (WO98/19998; WO00/ 34241;25 Holst, et al., Diabetes, Vol. 47, s. 1663-1670, 1998; Augustyns, et al., Current Medicinal Chemistry, Vol. 6, s. 311-327, 1999; Meester, et al., Immunol. Today, Vol. 20, s. 367-375, 1999; og, Fleicher, et al., Immunol. Today, Vol. 15, s. 180-184, 1994).

Forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen kan anvendes i farmasøytisk sammenheng eller i fri form eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Eksempler på farmasøytisk30 akseptable salter av forbindelsen [I] omfatter et uorganisk syresalt slik som hydroklorid, sulfat, fosfat eller hydrobromid, og et organisk syresalt slik som acetat, fumarat, oksalat, citrat, metansulfonat, benzenesulfonat, tosylat eller maleat, osv. I det tilfellet at en forbindelse har substituent(er) slik som karboksylgruppe, kan en nevne et salt med en base (for eksempel, et alkalimetallsalt slik som et natriumsalt, et kaliumsalt, osv., eller et35 alkali-jordmetallsalt slik som et kalsium salt og tilsvarende).

Forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen inkluderer dets interne salt, et addukt, en oppløsning og et hydrat.

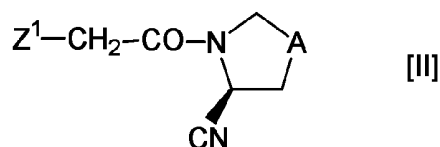
Forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt eller parenteralt og anvendes som kommersielt anvendte farmasøytiske preparater slik som en tablett, granulat, kapsler, pulver, injeksjonsløsning og inhaleringsmiddel. For eksempel kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen brukes med et bindemiddel eller et fortynningsmiddel akseptable for generelle farmasøytiske midler, slik som et bindemiddel, disintegrasjonsmiddel, fyllmateriale og smøremiddel, for å danne et preparat i henhold til de kjente framgangsmåtene.

Dosen for administrering av forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme ifølge oppfinnelsen kan variere avhengig av administrerings-måten, alder, vekt og pasientens tilstand, og dosen er generelt 0.01 til 300 mg/kg, særlig 0.1 til 30 mg/kg per dag.

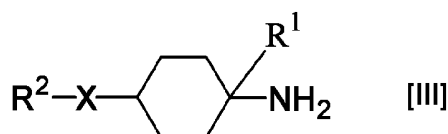
Forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen kan framstilles i henhold til følgende (framgangsmåte A) og (framgangsmåte B), men er ikke begrenset til disse.

15 (Framgangsmåte A)

Forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen kan framstilles ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [II]:



der Z^1 representerer en reaktiv rest og A har samme betydning som angitt foran, med en forbindelse representert ved formelen [III]:



der R^1 , R^2 og X har samme betydning som definert foran, eller et salt av samme, og valgfritt, ved å omdanne produktet til et farmasøytisk akseptabelt salt.

Som eksempler på saltet av forbindelsen [III], kan en anvende et salt med en uorganisk syre slik som hydroklorid og sulfat, eller et salt med en uorganisk base slik som et alkalimetallsalt og et alkali-jordmetallsalt.

Som den reaktive rest av Z^1 , kan en særlig anvende vanlig brukte reaktive rester slik som et halogenatom, en lavere alkylsulfonyloksygruppe og en arylsulfonyloksygruppe, og blant disse er halogenatomet særlig foretrukket.

Reaksjonen av forbindelsen [II] med forbindelsen [III] eller saltet av samme kan utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten løsningsmiddel i nærvær eller fravær av en syreakseptor.

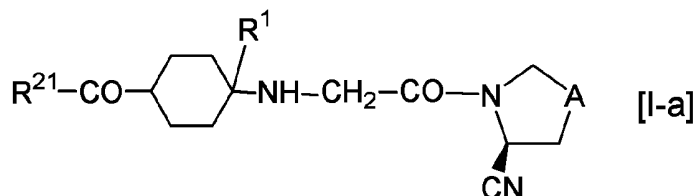
5 Det kan anvendes ethvert løsningsmiddel så fremt det ikke påvirker reaksjonen på en negativ måte, for eksempel acetonitril, metanol, etanol, isopropylalkohol, propylalkohol, aceton, dimetylformamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, eter, dioksan, etylacetat, toluen, metylenklorid, dikloretan, kloroform eller en blanding av disse løsningsmidlene.

Denne reaksjonen kan finne sted ved 0 til 120°C, særlig i området fra romtemperatur til 80°C.

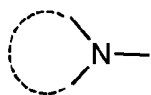
10 Som syreakseptor kan en anvende en uorganisk base (for eksempel, alkalimetallhydrid slik som natriumhydrid, alkalimetallkarbonat slik som natriumkarbonat og kaliumkarbonat, alkalimetallalkoksid slik som natrium-metoksid, alkalimetall slik som natrium, og alkalimetall-hydroksid slik som natriumhydroksid og kaliumhydroksid, osv.) eller en
15 organisk base (for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, dimetylanilin, dimetylamino-pyridin).

(Framgangsmåte B)

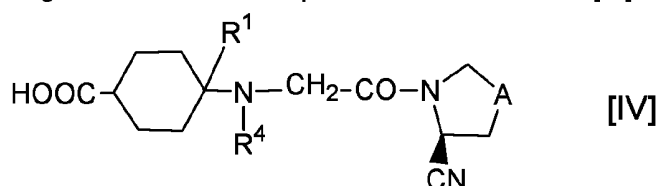
Blant forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen, kan forbindelsen representert ved formelen [I-a]:



der R²¹ representerer (1) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan være substituert eller (2) en aminogruppe som kan være substituert, representert ved formelen:



og R¹ og A har samme betydning som angitt foran, framstilles ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [IV]:

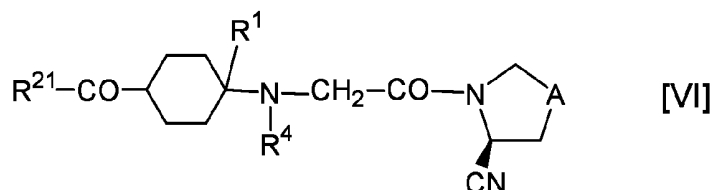


der R^4 representerer en beskyttende gruppe for en aminogruppe, og R^1 og A har samme betydning som angitt foran,

eller et salt av samme med forbindelsen representert ved formelen [V]:



- 5 eller et salt av samme for å framskaffe en forbindelse representert ved formelen [VI]:



der R^1 , R^4 , R^{21} og A har samme betydning som definert foran, eller et salt av samme, og ved å fjerne den beskyttende gruppen for aminogruppen (R^4) fra produktet, og valgfritt ved å omdanne produktet til et farmasøytisk akseptabelt salt.

- 10 Som eksempler på salter av forbindelsene [IV] til [VI], kan det anvendes et salt med en uorganisk syre slik som hydroklorid og sulfat, eller et salt med en uorganisk base slik som et alkalimetallsalt og et alkali-jordmetall-salt.

- 15 Som den beskyttende gruppen for aminogruppen i R^4 , kan en anvende hvilken som helst av de vanlig brukte beskyttende grupper for aminogruppen slik som t-butoksykarbonylgruppe, benzyloksykarbonylgruppe, trifluoracetylgruppe, kloracetylgruppe, 9-fluorenylmetyloksykarbonylgruppe.

Reaksjonen av forbindelsen [IV] eller et salt av samme med forbindelsen [V] eller et salt av denne kan utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten løsningsmiddel i nærvær eller fravær av et kondenseringsmiddel.

- 20 En kan anvende et hvilket som helst løsningsmiddel så lenge det ikke påvirker reaksjonen på en negativ måte, slik som acetonitril, metanol, etanol, isopropylalkohol, propylalkohol, aceton, dimetylformamid, tetrahydrofuran, eter, dioksan, etylacetat, toluen, metylenklorid, dikloretan, kloroform eller en blanding av disse løsningsmidlene.

- 25 Denne reaksjonen forløper fortrinnsvis ved 0 til 120°C, særlig i området fra romtemperatur til 80°C.

Som kondenseringsmiddel kan en anvende O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexafluorofosfat, DCC (disykloheksylkarbodiimid), EDC (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid), klorformat (for eksempel, etylklorformat og isobutylklorformat) og karbonyldiimidazol.

- 30 For å fremme reaksjonen kan det også tilsettes additiver til de ovennevnte kondenseringsmidlene, slik som base (natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en), 1-hydroksybenzotriazol, 1-hydroksysuccinimid.

Den påfølgende fjerning av den beskyttende gruppe (R^4) for aminogruppen av forbindelsen [VI] kan utføres i henhold til den konvensjonelle framgangsmåten, og den kan for eksempel utføres i et egnet løsningsmiddel eller uten løsningsmiddel ved en syrebehandling, basebehandling eller katalytisk reduksjon.

- 5 Det kan anvendes ethvert løsningsmiddel så lenge det ikke påvirker reaksjonen negativt, og kan for eksempel være metanol, etanol, isopropylalkohol, propylalkohol, dioksan, metylenklorid, kloroform, dikloretan, eter, tetrahydrofuran, etylacetat, toluen eller en løsningsmiddelblanding av disse.

10 Reaksjonen forløper med fordel i området -78 til 80°C , særlig i området 0°C til romtemperatur.

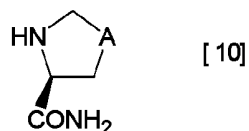
Som syre kan en anvende en uorganisk syre slik som saltsyre, svovel syre, og en organisk syre slik som eddiksyre, trifluoreddiksyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre.

15 Som base kan en anvende en uorganisk base (for eksempel alkalimetallhydrid slik som natriumhydrid, alkalimetall-karbonat slik som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, alkalimetallalkoxid slik som natriummetoksid, alkalimetall slik som natrium, og alkalimetallhydroksid slik som natriumhydroksid, kaliumhydroksid) eller en organisk base (for eksempel trietylamin, diisopropyletylamin, morfolin, N-metylmorfolin, pyridin, piperidin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin).

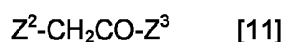
20 Den katalytiske reduksjon kan utføres ved bruk av palladium-karbon, palladium hydroksid-karbon, platinumoksid eller Raney-nikkel under en hydrogenatmosfære.

Utgangsmaterialet [I] ifølge oppfinnelsen for eksempel framstilles i henhold til framgangsmåten beskrevet i patentpublikasjonene WO 98/19998, WO 00/34241, referanse-eksemplene (referanseeksempel 1 eller 2) angitt nedenfor og tilsvarende.

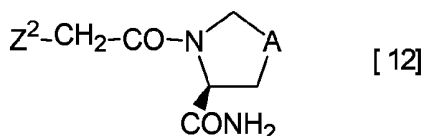
25 For eksempel kan en framskaffe forbindelsen [II] ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [10]:



der A har samme betydning som definert foran, med en forbindelse representert ved formelen [11]:



30 der Z^2 og Z^3 representerer reaktive rester som kan være identiske eller forskjellige, i nærvær av en syreakseptor (for eksempel, trietylamin) for å framskaffe en forbindelse representert ved formelen [12]:



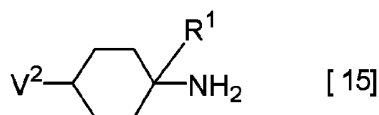
der Z^2 og A har samme betydning som definert foran, og behandle produktet med et dehydreringsmiddel (for eksempel forsforoksyklorid, trifluoreddikanhydrid, osv.) i henhold til kjente framgangsmåter.

5 Som den reaktive rest av Z^2 eller Z^3 , kan en avende den samme reaktive rest som vanligvis brukes i den ovennevnte Z^1 .

Utgangsmateriale [III] kan for eksempel framstilles med samme framgangsmåte som beskrevet i referanse-eksemplene (referanseeksempler 3 til 14) angitt nedenfor. For eksempel kan en framstille forbindelsen [III] der X er -CO- og R^2 er en gruppe representert ved formelen:



ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [15]:



15 der V^2 representerer -COOH og R^1 har samme betydning som definert foran, et aminogruppe-beskyttet materiale av samme eller et salt av samme med en forbindelse representert ved formelen [16]:

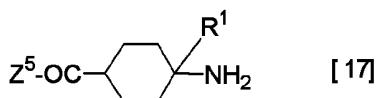


der R^{22} representerer (1) en monosyklisk, bisyklisk eller trisyklisk nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan være substituert eller (2) en aminogruppe som kan være substituert, representert ved formelen:



og danner et syklisk eller rettkjedet amin sammen med hydrogenatomet, eller et salt av samme, i nærvær av et kondenseringsmiddel (1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid, osv.) og om nødvendig ved å fjerne den beskyttende gruppe for aminogruppen i henhold til den konvensjonelle framgangsmåten.

25 Ellers kan en framskaffe forbindelsen [III] der X er -CO- ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [17]:



30 der Z^5 representerer en reaktiv rest og R^1 har samme betydning som definert foran, et aminogruppe-beskyttet materiale av samme eller et salt av samme med en forbindelse representert ved formelen [18]:



der R^5 representerer en lavere alkylgruppe og R^2 har samme betydning som definert foran, i nærvær av en palladiumkatalysator (for eksempel, diklorbis(trifenylfosfine)palladium).

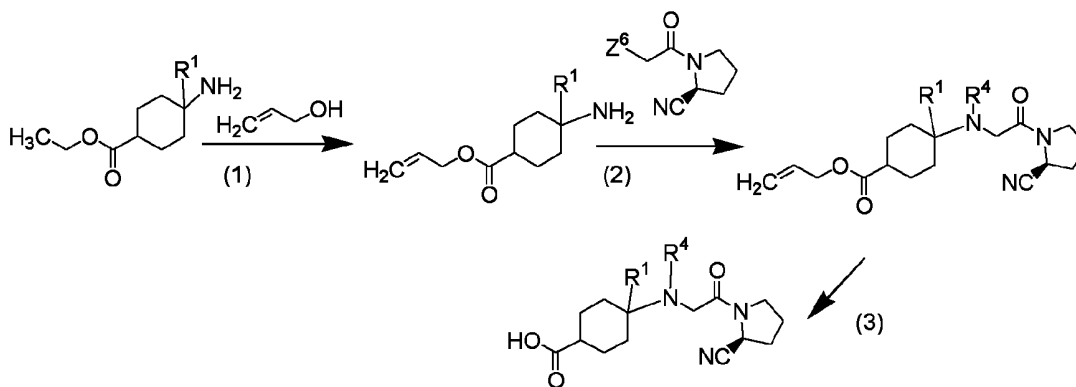
Som den beskyttende gruppe for aminogruppen, kan det anvendes enhver av de samme beskyttende grupper som vanligvis brukes i den ovennevnte R^4 . Som den reaktive rest av Z^5 , kan det også anvendes de samme reaktive restene som vanligvis brukes som i den ovennevnte Z^1 .

Utgangsmaterialene [10] til [20] kan framstilles i henhold til kjente framgangsmåter eller på samme måte som beskrevet i referanseeksempler angitt nedenfor.

For å framskaffe en trans-form av utgangsmaterialet [III] ved å ta en sykloheksanring som et standardplan, kan hver trans-form av de opprinnelige sykloheksan-forbindelsene anvendes (forbindelsene [13], [15], [17], osv.).

Utgangsmaterialet [IV] kan også framstilles for eksempel på samme måte som i framgangsmåten beskrevet i eksempel (eksempel 3-1, (1) til (3)) angitt nedenfor eller i henhold til de framgangsmåtene som er vist i den etterfølgende figuren. (I figuren representerer Z^6 en reaktiv rest, R^4 representerer en beskyttende gruppe for en aminogruppe og andre symboler har samme betydning som definert foran.)

Som den reaktive rest av Z^6 , kan en anvende de samme reaktive restene som vanligvis brukes som i den ovennevnte Z^1 .



[Forbindelse IV]

20

Forbindelsen [I] ifølge oppfinnelsen eller dens utgangsmateriale framstilt i henhold til den ovennevnte isoleres i fri form eller i form av et salt av samme, og renses. Saltet kan framstilles ved underlegge den for en konvensjonell salt-dannende behandling.

Isolering og rensing kan utføres ved bruk av de vanlige kjemiske operasjonene slik som ekstraksjon, konsentrering, krystallisasjon, filtrering, re-krystallisasjon, ulike typer kromatografi og tilsvarende.

25

I forbindelsen ifølge oppfinnelsen, kan optiske isomerer slik som rasemiske isomerer, optisk aktive isomerer, diastereomerer, osv. være tilstede alene eller som en blanding av

disse. En stereokjemisk ren isomer kan avledes ved bruk av et stereokjemisk rent utgangsmateriale eller ved separasjon av en optisk isomer i henhold til den generelle separasjonsprosessen for rasemiske løsninger. Diastereomere blandinger kan også separeres i henhold til den konvensjonelle framgangsmåten, slik som fraksjonell
5 krystallisasjon eller ved kromatografi.

Eksempler

Oppfinnelsen er beskrevet i nærmere detail ved hjelp av de etterfølgende eksemplene.

10 Eksempel 1a-1

En acetonitril-metanol-løsning inneholdende 100 mg (S)-1-bromacetyl-2-cyanopyrrolidin (referanseeksempel 1 angitt nedenfor) og 327 mg N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-sykloheksandiamin (referanseeksempel 3-1 angitt nedenfor) ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloro-
15 form. Etter at ekstraktet ble tørket over natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved diolkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: 0 til 10% metanol-kloroform) for å framskaffe et oljeaktig produkt. Det oljeaktige produktet ble oppløst i 0,5 ml etylacetat-0,5 ml kloroform, hvorefter 1,0 ml 2N saltsyre-eter og 2 ml eter gradvis ble tilsatt til samme. Bunnfall ble samlet ved filtrering og vasket med eter for å
20 framskaffe (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin-dihydroklorid (eksempel 1a-1 i tabell 1a).

Eksempel 1a-2 til 1d-152

Ved bruk av (S)-1-bromacetyl-2-cyanopyrrolidin og tilsvarende utgangsmaterialer, ble de
25 behandlet på samme måte som i eksempel 1a-1, og det ble framskaffet forbindelser ifølge tabell 1a til 1d illustrert nedenfor (eksempel 1c-1 til 1c-52 og 1d-1 til 152). For øvrig ble de tilsvarende utgangsmaterialene framskaffet ved den samme framgangsmåten som beskrevet i referanseeksempler angitt nedenfor, med kjente framgangsmåter eller ved en kombinasjon av disse.

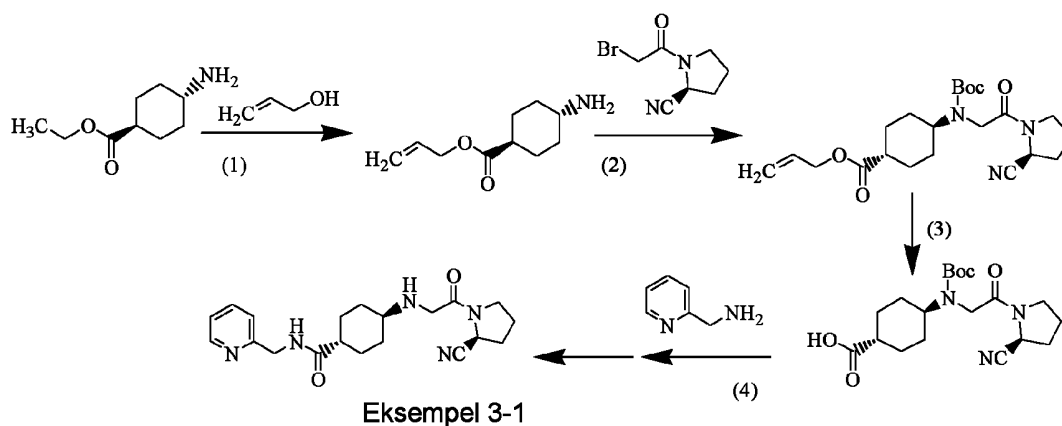
30 Det ble forutsatt at forbindelsen ifølge eksempel 1d-77 ble framskaffet ved bruk av trans-4-(1-piperazinykarbonyl)sykloheksylamin som utgangsmateriale.

Forbindelsen ifølge eksempel 1c-39 (dvs. (S)-2-cyano-1-{trans-4-[(N-karboksymetyl-N-metylamino)karbonyl]sykloheksylamino}acetylpyrrolidin-hydroklorid) ble framskaffet ved å behandle forbindelsen fra eksempel 1c-38 (dvs. (S)-2-cyano-1-{trans-4-[(N-tert-butoksy-
35 karbonylmetyl-N-metylamino)karbonyl]sykloheksylamino}acetylpyrrolidin) med trifluoreddiksyre, etterfulgt av behandling med saltsyre.

Forbindelsen ifølge eksempel 1d-14 (dvs. (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-piperazinyll-karbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin dihydroklorid) ble framskaffet ved å behandle den frie form av forbindelsen fra eksempel 1d-70 ((S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-benzylloksy-karbonyl-1-piperazinyllkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin) med trimetylsilyliodid.

5

Eksempel 3-1



- (1) I vann ble det oppløst 5.0 g trans-4-etoksykarbonylsykloheksylamin-dihydroklorid, og etter at løsningen ble gjort basisk ved tilsats av kaliumkarbonat, ble løsningen ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. En blanding av residuet, 5.1 g p-toluensulfonsyre-monohydrat og 50 ml allylalkohol ble satt under reflux i 48 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og deretter fortynnet med kloroform. Kloroform-løsningen ble vasket med en vandig kaliumkarbonat-løsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol-vandig ammoniakk (500:10:1)) for å framskaffe 3.29 g trans-4-(2-propenylloksykarbonyl)sykloheksylamin.
- (2) En blanding av 507 mg av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1), 400 mg (S)-1-bromacetyl-2-cyanopyrrolidin, 714 mg N,N-diisopropyletylamin og 4 ml acetonitril ble omrørt ved 50°C i 12 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble det tilsatt 476 mg N,N-diisopropyletylamin, etterfulgt av 4 ml acetonitril-løsning inneholdende 803 mg di-tert-butyl-dikarbonat til reaksjonsblandingen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer.
- (3) Etter at reaksjonsblandingen ble konsentrert, ble konsentratet fortynnet med etylacetat. Etylacetat-løsningen ble vasket med en vandig 10% sitronsyreløsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel flash- kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (100:1)) for

å framskaffe 658 mg (S)-2-cyano-1-[N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(2-propenyloksykarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin.

(3) En blanding av 600 mg av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (2), 165 mg tetrakis(trifenylfosfin)palladium, 271 mg ammoniumformat og 6 ml dioksan ble omrørt ved 50°C i 1 time. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt over i vann og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset med silikagel flash-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (50:1)) for å framskaffe 394 mg (S)-2-cyano-1-(N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-karboksysykloheksylamino)acetylpyrrolidin.

(4) en løsning av 2 ml N,N-dimetylformamid inneholdende 150 mg av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (3), 64 mg 2-aminometylpyridin, 114 mg 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid og 80 mg 1-hydroksybenzotriazol ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. En vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 3 ml acetonitril, og 1 ml av en acetonitril-løsning av 118 mg trimetylsilyliodid ble tilsatt dråpevis til løsningen under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt metanol og vann, og etter omrøring for en stund ble blandingen nøytralisert med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, og deretter ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved diolkromatografi (løsningsmiddel: kloroform) for å framskaffe et oljeaktig produkt. Det oljeaktige produktet ble oppløst i 1 ml etylacetat, og deretter ble 0,5 ml 1N saltsyre-eter etterfulgt av 2 ml eter tilsatt til samme, og bunnfallet ble vasket med eter for å framskaffe 106 mg (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-pyridylmetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin dihydroklorid (Eksempel 3-1 i tabell 3).

Eksempel 3-2 til 3-12

Forbindelsene i eksempel 3-2 til 3-12 i tabell 3 ble framskaffet på samme måte som i Eksempel 3-1 (4), ved bruk av (S)-2-cyano-1-(N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-karboksysykloheksylamino)acetylpyrrolidin (forbindelsen fra det ovennevnte eksempel 3-1 (3)) og de tilsvarende utgangsmaterialene.

Eksempel 4-1 til 4-32

En løsning av 2 ml acetonitril-1 ml metanol inneholdende 100 mg (R)-3-kloracetyl-4-cyanothiazolidin (forbindelsen fra referanseeksempel 2 angitt nedenfor) og 372 mg N-(5-

nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-sykloheksandiamin ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Etter at ekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved diol kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: 0 til 5% metanol-kloroform) for å framskaffe et oljeaktig produkt. Det oljeaktige produktet ble oppløst i 0.5 ml etylacetat-0.5 ml kloroform, og 1.0 ml 2N saltsyre-eter ble tilsatt etterfulgt av 2 ml eter. Bunnfall ble samlet ved filtrering og vasket med eter for å oppnå 173 mg (R)-4-cyano-3-[trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino)sykloheksylamino]acetylthiazolidin-dihydroklorid (Eksempel 4-1 i tabell 4).

10 Forbindelsene fra eksempel 4-2 til 4-32 i tabell 4 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempel 1

15 I henhold til framgangsmåten beskrevet i litteraturen (WO 98/19998), ble (S)-1-brom-acetyl-2-cyanopyrrolidin framskaffet ved å reagere L-prolineamid (kommersielt tilgjengelig produkt) og bromacetyl-bromid, etterfulgt av dehydrering.

Referanseeksempel 2

20 L-thioprolinamid-hydroklorid ble syntetisert i henhold til framgangsmåten beskrevet i Ashworth et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., Vol. 6, s. 2745-2748, 1996. 2,36 ml kloracetylchlorid ble tilsatt til en løsning av 150 ml diklormetan inneholdende 5,00 g L-thioprolinamid hydroklorid framskaffet på denne måten og 8,67 ml trietylamin under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 time. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt en diklormetan-løsning inneholdende 4,8 ml pyridin og 8,4 ml trifluoreddikyanhydrid, 25 og blandingen ble ytterligere omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble vasket med en vandig 10% HCl-løsning og vann, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk, og residuet ble deretter krystallisert fra eter for å oppnå 4,82 g (R)-3-kloracetyl-4-cyanothiazolidin i form av gulbrune krystaller.

30 Referanseeksempler 3-1 til 3-40

En løsning av 5-nitro-2-klorpyridin (2,50 g) og trans-1,4-sykloheksandiamin (5,40 g) i etanol (15 ml)-tetrahydrofuran (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Bunnfallet ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert med silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol-konsentrert vandig ammoniakk (20:4:1)) og krystallisert fra etylacetat for å oppnå N-(5-nitro-2-pyridyl)-trans-1,4-sykloheksandiamin (Referanseeksempel 3-1 i tabell 5).

Forbindelsene fra eksempel 3-2 til 3-40 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempler 3-41 til 3-44

- 5 En N,N-dimetylacetamid (30 ml)-løsning inneholdende 4-nitrofluorbenzen (1.69 g) og trans-1,4-sykloheksandiamin (4.1 g) ble omrørt ved 144°C i 3 dager. Etter kjøling ble en vandig mettet kaliumkarbonat løsning tilsatt til reaksjonsløsningen, og teaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket over vannfritt kaliumkarbonat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset med silikagel flash
- 10 kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol-ammoniakk (90:10:1)), og løsningsmidlet ble fjernet for å oppnå trans-N-(4-nitrofenyl)-1,4-sykloheksandiamin (Referanseeksempel 3-41 i tabell 5) (2.31 g).

Forbindelsene fra eksempel 3-42 til 3-44 i tabell 5 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

15

Referanseeksempler 3-45 til 3-47

- 25 mL av en etanol-løsning inneholdende 1.23 g N-tert-butoksykarbonyl-trans-1,4-sykloheksandiamin, 1.0 g 2-klor-3-nitro-pyridin 1-oksid og 700 mg dimetylaminopyridin ble refluksset under argonatmosfære i 2 timer.
- 20 Etter kjøling, ble reaksjonsløsningen konsentrert under redusert trykk, residuet ble oppløst i kloroform, vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (30:1)) for å oppnå rødt pulver. Den resulterende forbindelsen ble oppløst i 5ml trifluoreddiksyre, og løsningen ble
- 25 omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Etter at løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, ble residuet rensset med silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: vandig ammoniakk-mettet kloroform-metanol (10:1)) for å oppnå 110 mg N-(3-nitropyridin-1-oksid-2-yl)-trans-1,4-sykloheksandiamin (Referanseeksempel 3-45 i tabell 5).

- 30 Forbindelsene fra eksempel 3-46 til 3-47 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempler 3-48 til 3-49

- 35 I det blandete løsningsmidlet av 5 ml etanol og 4 ml tetrahydrofuran ble det oppløst 168 mg N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-[(6-klor-3-pyridaziny)amino]sykloheksylamin (Referanseeksempel 3-46) og 0,5 ml trietylamin. Til løsningen ble det tilsatt 50 mg 10% palladiumkarbon og blandingen ble omrørt under hydrogenatmosfære med normalt trykk ved romtemperatur i ett døgn. Etter at katalysatoren var fjernet ved filtrering, ble

løsningsmidlet fjernet, og residuet ble omrørt i 2 ml trifluoreddiksyre i 3 timer. Løsningsmidlet ble fjernet, en vandig 10% natriumhydroksid-løsning ble tilsatt til residuet, blandingen ble ekstrahert med kloroform og tørket over vannfritt natriumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å oppnå 61 mg trans-4-(pyridazin-3-ylamino)sykloheksylamin (Referanseeksempel 3-48 i tabell 5).

5 Forbindelsen fra eksempel 3-49 i tabell 5 ble også framskaffet ved å behandle det tilsvarende utgangsmaterialet (Referanseeksempel 3-47) på samme måte som beskrevet foran.

10 Referanseeksempler 3-50 til 3-58

Forbindelsene fra eksempel 3-50 til 3-58 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som i referanseeksempel 9-50 eller referanseeksempel 9-55.

Referanseeksempel 3-59

15 Etyl-4-klor-2-fenyl-5-pyrimidinkarboksylat og N-tert-butoksykarbonyl-trans-1,4-sykloheksandiamin ble reagert i etanol i nærvær av dimetylamino-pyridin på samme måte som i referanseeksempel 3-49 for å oppnå N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(5-etoksykarbonyl-2-fenyl-4-pyrimidinylamino)sykloheksylamin.

20 Forbindelsen ble behandlet på samme måte som i referanseeksempel 9-56 (1) og (2) for å oppnå trans-4-(5-morfolinokarbonyl-2-fenyl-4-pyrimidinylamino)sykloheksylamin (referanse 3-59 i tabell 5).

Referanseeksempel 4

(1) Til 150 ml av en tetrahydrofuran-suspensjon inneholdende 10 g trans-4-aminosykloheksanol ble det tilsatt 15 ml trietylamin, og 50 ml av en tetrahydrofuran-løsning inneholdende 2-klor-5-nitropyridin ble ytterligere tilsatt til samme under iskjøling, hvorefter blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblanding, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (2:1)) for å oppnå 8.52 g trans-4-(5-nitro-2-pyridylamino)sykloheksanol.

(2) Til 10 ml av en diklormetan-løsning inneholdende 1,0 g av forbindelsen oppnådd i den ovennevnte (1) ble det tilsatt 1,8 ml trietylamin, 0,65 ml metansulfonylchlorid ble ytterligere tilsatt til samme under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. En vandig mett natriumbikarbonat-løsning ble tilsatt til reaksjonsblanding, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over

vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. 1,37 g natriumazid ble tilsatt til en løsning av residuet oppløst i 10 ml dimetylformamid, og blandingen ble omrørt ved 50°C i 3 dager. Etter kjøling, ble en vandig mettet natriumbikarbonat-løsning tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset med silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:5)) for å framskaffe 758 mg cis-4-azide-N-(5-nitro-2-pyridyl)sykloheksylamin.

(3) En løsning omfattende 10 ml tetrahydrofuran-1 ml vann, inneholdende 640 mg av forbindelsen oppnådd i den ovennevnte (2) og 704 mg trifenyfosfin ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og residuet ble renset ved silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-metanol (10:1)) for å framskaffe 531 mg N-(5-nitro-2-pyridyl)-cis-1,4-sykloheksandiamin (forbindelsen fra referanseeksempel 4 i tabell 5).

15

Referanseeksempler 5-1 til 5-6

(1) I 600 ml dimetylformamid ble det suspendert 60.0 g trans-4-tert-butoksykarbonylaminosykloheksyl-metansulfonat og 20.1 g natriumazid, og suspensjonen ble omrørt ved 90°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å framskaffe 47,9 g cis-4-azid-N-(tert-butoksykarbonyl)sykloheksylamin.

(2) I 8 ml tetrahydrofuran ble det suspendert 500 mg av forbindelsen oppnådd i den ovennevnte (1) og 100 mg palladium-karbon (vått) og suspensjonen ble voldsomt omrørt under hydrogenatmosfære ved romtemperatur i 1,5 timer. Under dette forløpet ble hydrogenet i systemet erstattet to ganger. De uløselige substansene ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (20:1), etterfulgt av kloroform-metanol-vandig ammoniakk (100:10:1)) for å framskaffe 395 mg N-tert-butoksykarbonyl-cis-1,4-sykloheksandiamin.

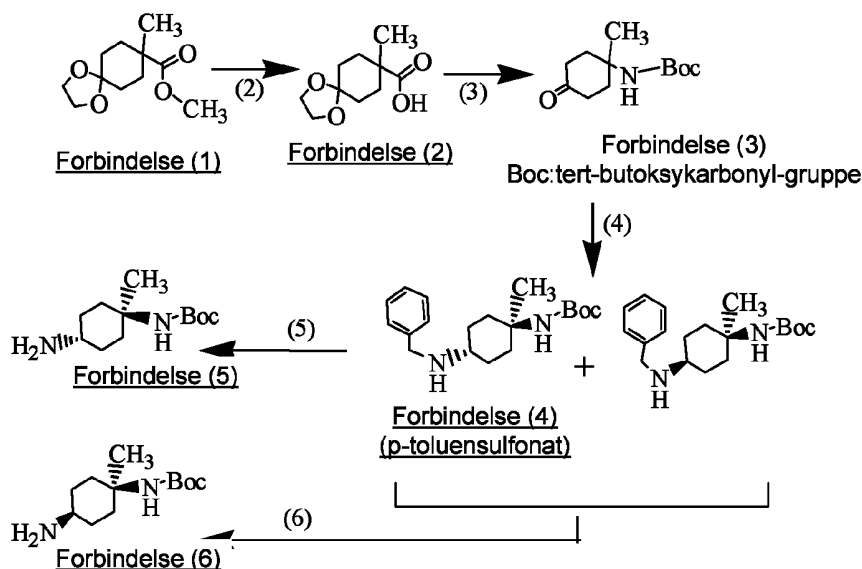
(3) En suspensjon omfattende 10 ml 2-propanol, 2,0 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (2), 1,63 g 2-klor-3-nitropyridin og 1,95 ml diisopropyletylamin ble omrørt ved 80°C i ett døgn. Etter at reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, ble vann tilsatt til samme og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform, etterfulgt av kloroform-etylacetat (7:1)). Til en suspensjon den

35

resulterende forbindelsen i etanol ble det tilsatt saltsyre-dioksan, blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer, og bunnfallet ble samlet ved filtrering for å framskaffe 2,15 g N-(3-nitro-2-pyridyl)-cis-1,4-sykloheksandiamin- dihydroklorid (Referanseeksempel 5-1 i tabell 5).

- 5 Forbindelsene fra referanseeksempler 5-2 til 5-6 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempel 6-1



10

(1) I henhold til framgangsmåten beskrevet JP83-118577, ble metyl 1,4-dioksaspiro[4.5]decan-8-karboksylate reagert med metyliodid i nærvær av LDA (lithium-diisopropylamid) for å framskaffe metyl-8-metyl-1,4-dioksaspiro[4.5]decan-8-karboksylat (forbindelsen (1) i figuren over).

15

(Utgangsmaterialene ble syntetisert i henhold til framgangsmåten beskrevet av Rosemund et al. i Chem. Ber., 1975, Vol. 108, s. 1871-1895, og av Black et al. i Synthesis, 1981, p. 829).

- (2) En blanding av 3.80 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1), 3.55 g natriumhydroksid, 16 ml metanol og 25 ml vann ble satt under reflux i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble iskjølt, pH-justert til 5 med 2N saltsyre og en vandig 10% sitronsyreløsning, og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å framskaffe 3.46 g 8-metyl-1,4-dioksaspiro[4.5]decan-8-karboksylsyre (forbindelsen (2) i figuren foran).
- 20

(3) En blanding omfattende 16,19 g av forbindelsen oppnådd i den ovennevnte (2), 24,51 g difenylfosforyl-azid, 9,00 g trietylamin og 160 ml toluen ble satt under reflux i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble iskjølt, vasket med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av den resulterende forbindelsen i 100 ml dimetylacetamid ble det gradvis tilsatt 9,55 g kaliumtert-butoksid under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over i isvann, og de utfelte krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket. Til en løsning av den resulterende forbindelsen i 100 ml tetrahydrofuran ble det tilsatt 100 ml av en vandig løsning inneholdende 30,87 g p-toluensulfonsyrehydrat, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å framskaffe 10,41 g 4-tert-butoksykarbonylamino-4-metylsykloheksanon (forbindelsen (3) i figuren foran).

(4) En blanding omfattende 10,41 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (3), 11,01 g natriumtriacetoksyborhydrid, 5,10 ml benzylamin og 150 ml metylenklorid ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble fortynnet med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Til en løsning av den resulterende forbindelsen i 15 ml metanol, ble det tilsatt 3,32 g p-toluensulfonsyre-hydrat, etterfulgt av 160 ml eter. Bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med eter og tørket for å framskaffe 7,49 g N-benzyl-t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin-p-toluensulfonat (forbindelsen (4) i figuren foran).

(5) En blanding omfattende 16,63 g av forbindelsen oppnådd i den ovennevnte (4), 5,0 g 10% palladium-karbon og 400 ml metanol ble omrørt under hydrogenatmosfære (1 atm) i 24 timer. 10% palladium-karbon ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert. Det resulterende residuet ble oppløst i en blanding av 50 ml en vandig 10% natriumhydroksid-løsning og 300 ml eter, eterlaget ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å framskaffe 6,87 g t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin (forbindelsen (5) i figuren foran).

(6) Filtratet i trinnet i den ovennevnte (4) ble behandlet med en vandig natriumhydroksid-løsning og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble tilført en NH-silikagelkolonne-kromatograf (løsningsmiddel:

heksan-etylacetat (30:1 til 3:1) for å framskaffe N-benzyl-c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin. Denne forbindelsen ble deretter behandlet på samme måte som beskrevet i den ovennevnte (5) for å framskaffe c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin (forbindelsen (6) i figuren foran).

5

Referanseeksempel 6-2

På samme måte som in referanseeksempel 6-1 (1) til (5) eller (6) bortsett fra at det ble brukt benzyloksymetylchlorid i stedet for metyliodid i trinnet i referanseeksempel 6-1 (1), t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-hydroksymetyl-r-1-sykloheksylamin eller c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-hydroksymetyl-r-1-sykloheksylamin ble oppnådd.

10

På samme måte som i referanseeksempel 6-1 (1) til (5) eller (6) bortsett fra bruk av metoksymetylchlorid istedet for metyliodid i trinnet i referanseeksempel 6-1 (1), t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metoksymetyl-r-1-sykloheksylamin eller c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metoksymetyl-r-1-sykloheksylamin ble oppnådd.

15

Referanseeksempler 7-1 til 7-18

En blanding omfattende 1.70 g t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin (forbindelsen oppnådd i det ovennevnte referanseeksempel 6-1 (5)), 2,04 g 2-klorpyrimidin, 3,24 ml diisopropyletylamin og 13 ml 2-propanol ble satt under refluks i 12 timer. Etter kjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (30:70 til 50:50). Den resulterende forbindelsen ble oppløst i 4 ml dioksan, 10 ml 4N saltsyre-dioksan ble tilsatt til samme, og blandingen ble omrørt i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med eter, og de utfelte krystallene ble samlet ved filtrering og vasket med eter. De resulterende krystallene ble oppløst i vann, som ble mettet med kaliumkarbonat, og deretter ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å framskaffe 587 mg 1-metyl-t-4-(2-pyrimidinylamino)-r-1-sykloheksylamin (Referanseeksempel 7-1 i tabell 5).

20

25

30

Forbindelsene i referanseeksemplene 7-2 til 7-5 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Forbindelsene i referanseeksemplene 7-6 til 7-9 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet i det ovennevnte referanseeksempel 6-1, (6)) og de tilsvarende utgangsmaterialene.

35

Forbindelsene fra referanseeksempler 7-10 til 7-18 i tabell 5 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av t- eller c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-hydroksymetyl-r-1-sykloheksylamin (Referanseeksempel 6-2) og de tilsvarende utgangsmaterialene.

5

Referanseeksempler 7-19 til 7-23

4-tert-Butoksykarbonylamino-4-metylsykloheksanon (forbindelsen (3) i referanseeksempel 6-1) og de tilsvarende utgangsmaterialene (en aminforbindelse) ble reagert i nærvær av natriumtriacetoksyborhydrid ved romtemperatur i 16 timer under omrøring, og deretter ble det utført en syrebehandling av reaksjonsblandingen for å fjerne en beskyttende gruppe (t-butoksykarbonylgruppe), for å framskaffe forbindelsene i referanseeksempler 7-19 til 7-23 i tabell 5.

10

Referanseeksempler 8-1 til 8-4

(1) Til 160 ml av en metylenklorid-løsning inneholdende 16,93 g 4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksanon og 10,55 ml N-metylbenzylamin ble det tilsatt 19,08 g natriumtriacetoksyborhydrid under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med en vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble suspendert i heksan og samlet ved filtrering. Denne mor-væsken ble konsentrert, og residuet ble rensset ved NH-silikagel kromatografi (løsningsmiddel: heksan-etylacetat (97:3 til 83:17), og residuet ble ytterligere suspendert i heksan og samlet ved filtrering, hvorved det ble kombinert med produktet oppnådd tidligere ved filtrering for å gi 13,55 g N'-benzyl-N-tert-butoksykarbonyl-N'-metyltrans-1,4-syklohexanediamin.

15

20

25

En suspensjon av 13,53 g av denne forbindelsen og 2,00 g palladiumhydroksid-karbon suspendert i metanol ble underlagt katalytisk hydrogenering under normalt trykk ved romtemperatur i løpet av 5 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å framskaffe 9,93 g N-tert-butoksykarbonyl-N'-metyltrans-1,4-syklohexanediamin.

30

(2) Forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) og de tilsvarende utgangsmaterialene (klorid) ble brukt og reagert under reflux i 2-propanol i nærvær av diisopropyletylamin i 12 timer som i referanseeksempel 7-1, og den resulterende forbindelsen ble underlagt syrebehandling med saltsyre, og ble deretter nøytralisert med kaliumkarbonat for å framskaffe forbindelsene i referanseeksempler 8-1 til 8-4 i tabell 5.

35

Referanseeksempler 9-1 til 9-45

2,04 g 60 % natriumhydrid ble gradvis tilsatt til 150 ml av en tetrahydrofuran-løsning inneholdende 10,0 g trans-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksanol og 7,35 g 2-klor-5-nitropyridin, og 30 ml dimetylsulfoksid ble ytterligere tilsatt til samme hvoretter blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ett døgn. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble underlagt silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform alene mot kloroform-etylacetat (20:1)). De oppnådde pulverkristallene ble suspendert i en etylacetat-heksan-blandet løsning og samlet ved filtrering for å framskaffe 12.20 g trans-1-tert-butoksykarbonylamino-4-(5-nitro-2-pyridyloksy)sykloheksan. Til 10 ml av en etanol-suspensjon inneholdende 800 mg av denne forbindelsen ble det tilsatt 2 ml 2N saltsyredioksanløsning, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Bunnfallet ble samlet ved filtrering for å framskaffe 568 mg trans-4-(5-nitro-2-pyridyloksy)sykloheksylamin-hydroklorid (Referanseeksempel 9-1 i tabell 6).

Forbindelsene fra referanseeksempler 9-2 til 9-45 i tabell 6 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempler 9-46 til 9-47

60% natriumhydrid ble tilsatt til 10 ml av en tetrahydrofuransuspensjon inneholdende 1,00 g trans-4-aminosykloheksanol-hydroklorid, og blandingen ble satt under reflux i 1 time. Etter nedkjøling til romtemperatur, ble 2-klorpyrimidin langsomt tilatt til samme, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med saltvannsløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved NH-silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:4) til kloroform alene) for å framskaffe 788 mg trans-4-(2-pyrimidinyloksy)sykloheksylamin (Referanseeksempel 9-46 i tabell 6).

Forbindelsen fra eksempel 9-47 i tabell 6 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempel 9-48

På samme måte som i Referanseeksempel 9-1, ble trans-1-tert-butoksykarbonylamino-4-(3-nitro-2-pyridyloksy)sykloheksan framskaffet. Deretter ble en suspensjon av 3,35 g av denne forbindelsen i 30 ml etanol omrørt ved 50°C, og 155 mg palladium-karbon (tørt) hvoretter 1,6 ml hydrazinmonohydrat ble tilsatt til samme. Etter at blandingen var blitt omrørt i 10 minutter, ble det til samme tilsatt 185 mg av det resterende palladium-karbon,

og blandingen ble satt under reflux i 40 minutter. Etter at reaksjonsblandingen var kjølt ned til romtemperatur ble de uløselige substansene fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble krystallisert fra etanol-vann (1:1) og krystallene ble samlet ved filtrering for å oppnå 2,58 g trans-1-tert-butoksy-

5 karbonylamino-4-(3-amino-2-pyridyloksy)sykloheksan.

Deretter ble saltsyre-dioksan tilsatt til en etanol-løsning av denne forbindelsen for å effektivere syrebehandling for å oppnå trans-4-(3-amino-2-pyridyloksy)sykloheksylamin-hydroklorid (Referanseeksempel 9-48 i tabell 6).

10 Referanseeksempel 9-49

På samme måte som i referanseeksempel 9-1, ved bruk av trans-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksanol og de tilsvarende utgangsmaterialene, ble det framskaffet trans-4-(5-etoksykarbonyl-2-metylthiopyrimidin-4-yloksy)sykloheksylamin-hydroklorid.

Hydroklorid-forbindelsen ble omdannet til en vandig løsning, og løsningen ble behandlet med kaliumkarbonat og ekstrahert med kloroform for å oppnå dens frie form (Referanse-

15 eksempel 9-49).

Referanseeksempler 9-50 til 9-54

I 50 ml kloroform ble det oppløst 2.75 g N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(5-etoksy-

20 karbonyl-2-metylthiopyrimidin-4-yloksy)sykloheksylamin (en forbindelse fra referanseeksempel 9-49 før avbeskyttelse (saltsyre-dioksan behandling)), 1,73 g 75%-m-klorperbenzoesyre ble tilsatt til løsningen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter ble 1,14 g dimetylaminhydroklorid og 2,79 ml trietylamin tilsatt til samme, og blandingen ble omrørt i ytterligere 5 timer. En vandig mettet natrium ydrogenkarbonat-

25 løsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble omrørt. Deretter ble kloroformlaget samlet ved separasjon, tørket over vannfritt natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel flash kromatografi (løsnings-

middel: heksan-kloroform (50:50 til 100:0)) for å oppnå 2,74 g N-tert-butoksykarbonyl-

trans-4-[5-etoksykarbonyl-2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yloksy]sykloheksylamin.

30 Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med saltsyre-dioksan, og deretter nøytralisert med kaliumkarbonat for å oppnå trans-4-[5-etoksykarbonyl-2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yloksy]sykloheksylamin (Referanseeksempel 9-50 i tabell 6).

Forbindelsene fra referanseeksempler 9-51 til 9-54 i tabell 6 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

35

Referanseeksempler 9-55 til 9-57

(1) I 15 ml etanol ble det oppløst 2,675 g N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-[5-etoksykarbonyl-2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yloksy]sykloheksylamin (forbindelsen fra referanseeksempel 9-50 før avbeskyttende behandling), 3,27 ml av en vandig 3N-natriumhydroksid-løsning ble tilsatt til samme ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt over natta. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann hvoretter sitronsyre ble tilsatt inntil løsningen ble nøytral. De bunnfelle krystallene ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket under redusert trykk for å oppnå 2,015 g N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-[5-karboksy-2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yloksy]sykloheksylamin.

(2) Forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) ble brukt som utgangsmateriale og reagert med en (utgangs)-aminforbindelse på samme måte som i referanseeksempel 11-1. Den resulterende forbindelsen (hydroklorid) ble omdannet til en vandig løsning, og løsningen ble behandlet med kaliumkarbonat og ekstrahert med kloroform for å oppnå en fri form.

På denne måten ble forbindelsene fra referanseeksempler 9-55 til 9-57 i tabell 6 framskaffet.

Referanseeksempler 9-58 til 9-64

(1) 0,494 ml DMSO ble langsomt tilsatt dråpevis til 10 ml av en metylenklorid-løsning inneholdende 0,526 ml oksalyklorid under argongass-atmosfære ved -78°C . 15 minutter etter at dråpevis tilsats av 30 ml av en metylenklorid-suspensjon inneholdende trans-4-tert-butoksykarbonylaminosykloheksanol var ferdig og ytterligere 30 minutter senere, ble det tilsatt 2,52 ml trietylamin, og blandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og ved 0°C i 15 minutter. En vandig natriumbikarbonatløsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble suspendert i et blandet heksan-isopropyleter løsningsmiddel og samlet ved filtrering for å oppnå 0,903 g 4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksanon.

(2) Til 350 ml av en toluen-løsning inneholdende 33,05 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) ble det tilsatt dråpevis 313 ml 1,0 M diisobutylaluminumhydrid-toluen-løsning ved -78°C , og blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 4 timer. Etter at overskytende reagens ble dekomponert ved tilsats av 33 ml metanol dråpevis til blandingen, ble det tilsatt 100 ml vann, og blandingen ble omrørt i 1 time. De bunnfelle uløselige substansene ble fjernet ved filtrering. Det organiske sjiktet av filtratet ble fraskilt og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, det resulterende residuet ble suspendert i kloroform-isopropyleter-løsningsmiddel under oppvarming, og de uløselige substansene ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert, og deretter ble samme operasjon utført med isopropyleter. Det resulterende filtratet ble

konsentrert og residuet ble rensert ved silikagel flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:2 til 1:1)), og de oppnådde fargeløse krystallene ble suspendert i heksan-isopropyleter under oppvarming og underlagt filtrering ved 0°C for å oppnå 6,95 g cis-4-tert-butoksykarbonylaminosykloheksanol.

- 5 (3) Forbindelsene fra referanseeksempler 9-58 til 9-64 i tabell 6 ble framskaffet på samme måte som i referanseeksempel 9-1, ved bruk av den ovennevnte cis-4-tert-butoksykarbonylaminosykloheksanol og de tilsvarende utgangsmaterialene.

Referanseeksempel 10-1

- 10 (1) En blanding omfattende 9,13 g 4-tert-butoksykarbonylamino-4-metylsykloheksanon, 3,05 g natriumborhydrid og 100 ml isopropylalkohol ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Under iskjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med en vandig mettet ammoniumklorid-løsning og ekstrahert med etylacetat. Det resulterende ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat hvoretter løsningsmidlet ble fjernet
15 under redusert trykk for å oppnå 9,20 g av en blanding av t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol og c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol.

- (2) En blanding omfattende 9,20 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1), 8,26 g p-metoksy-benzosyreklorid, 5,93 g dimetylaminopyridin og 100 ml metylenklorid ble satt under reflux i 20 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen vasket med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, en vandig 10% sitronsyreløsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet.
20 Residuet ble krystallisert fra n-heksan for å oppnå 0,68 g c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-O-(4-metoksyfenylkarbonyl)-r-1-sykloheksanol (cis-forbindelse).

- Residuet ble også rensert ved silikagelkolonne-kromatografi [løsningsmiddel: etylacetat/
25 n-heksan (1/10)] for å oppnå 3,50 g en blanding (1:5) av den ovennevnte forbindelsen (cis-forbindelse) og t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-O-(4-metoksyfenylkarbonyl)-r-1-sykloheksanol (trans-forbindelse).

- (3) En blanding omfattende 10,68 g av cis-forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (2), 6,10 g natriumhydroksid, 150 ml metanol og 120 ml vann ble varmet ved en ekstern
30 temperatur på 75°C i 1 time. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med en vandig mettet natriumhydrogenkarbonat-løsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk for å oppnå 6,61 g c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol.

- 35 (4) På samme måte som i den ovennevnte (3) ved bruk av 3,50 g av blandingen (1:5) av cis-formen og trans-formen framskaffet i den ovennevnte (2), ble det framskaffet 1,77 g t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol.

Referanseeksempler 10-2 til 10-8

Forbindelsene fra referanseeksempler 10-2 og 10-3 i tabell 6 ble framskaffet på samme måte som i referanseeksempel 9-1 ved bruk av t-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol (Referanseeksempel 10-1 (4)) og de tilsvarende utgangsmaterialene. Forbindelsene fra referanseeksempler 10-4 til 10-8 i tabell 6 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran ved bruk av c-4-tert-butoksykarbonylamino-4-metyl-r-1-sykloheksanol (Referanseeksempel 10-1 (3)) og de tilsvarende utgangsmaterialene.

10 Referanseeksempler 11-1 til 11-38 og 12-1 til 12-96

En blanding omfattende 500 mg trans-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksankarboksylysyre, 250 mg N-metyl-benzylamin, 434 mg 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid, 306 mg 1-hydroksybenzotriazol og 5 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk ved tilsats av en vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning, og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat hvorefter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk for å oppnå 691 mg N-benzyl-trans-4-tert-butoksykarbonylamino-N-metylsykloheksankarboksamid. En blanding omfattende 670 mg av denne forbindelsen, 5 ml 4N-saltsyre-dioksan og 5 ml dioksan ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert for å oppnå 585 mg trans-4-amino-N-benzyl-N-metylsykloheksankarboksamid-hydroklorid (Referanseeksempel 11-1 i tabell 7).

Forbindelsene fra referanseeksempler 11-2 til 11-38 og 12-1 til 12-96 i tabell 7 og tabell 8 angitt nedenfor ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran ved bruk av de tilsvarende aminforbindelsene (rettkjedete aminforbindelser eller sykliske sekundære aminforbindelser slik som en piperidinforbindelse, en piperazinforbindelse, osv.). (I tilfelle med frie forbindelser kan de framskaffes ved å mette en vandig løsning av en hydroklorid-salt-forbindelse med kaliumkarbonat, og etter ekstraksjon av løsningen med kloroform, tørke ekstraktet over natriumsulfat og fjerne løsningsmidlet under redusert trykk.)

(Som innledende aminforbindelser (en piperidinforbindelse, en piperazinforbindelse, osv.), kan en benytte de som er syntetisert ved framgangsmåtene ifølge referanseeksempler 15-1 til 15-11 angitt nedenfor, eller kjente framgangsmåter, eller ved en kombinasjon av disse.)

35 Referanseeksempel 12-97

(1) En blanding omfattende 4,5 g trans-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksankarboksylysyre, 2,29 g thiomorfolin, 3,90 g 1-(3-dimetylamino)propyl-3-etylkarbodiimid, 2,74

g 1-hydroksybenzotriazol og 30 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer.

Reaksjonsblandingen ble gjort basisk ved tilsats av en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat hvorefter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i diisopropyleter, og bunnfallet ble samlet ved filtrering for å oppnå N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(4-thiomorfolinylkarbonyl)sykloheksylamin.

(2) Til 50 ml av en kloroform-løsning inneholdende 5,4 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) ble det tilsatt 8,9 g 75%-m-klorperbenzosyre under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk ved tilsats av en vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i diisopropyleter, og bunnfallet ble samlet ved filtrering.

Denne forbindelsen ble deretter suspendert i 25 ml dioksan, 4N saltsyre-dioksan-løsning (25 mL) ble tilsatt til samme, og blandingen ble omrørt i 16 timer. Eter ble tilsatt til teaksjonsblandingen og bunnfallet ble samlet ved filtrering og oppløst i vann. Løsningen ble gjort basisk ved tilsats av kaliumkarbonat, og ekstrahert med kloroform. Etter at ekstraktet var blitt tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i diisopropyleter og bunnfallet ble samlet ved filtrering for å oppnå trans-4-(1,1-dioksa-4-thiomorfolinylkarbonyl)sykloheksylamin (Referanseeksempel 12-97 i tabell 8).

25 Referanseeksempler 13-1 til 13-7

Til 50 ml av en metylenkloridsuspensjon inneholdende 5,07 g trans-4-(benzyloksykarbonylamino)sykloheksankarboksylysyre ble det tilsatt 4,0 ml thionylklorid og 0,3 ml N,N-dimetylformamid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og 500 mg av det gjenværende faststoffet ble tilsatt til 8 ml av en iskald metylenklorid-løsning inneholdende 207 mg 2-aminopyrimidin og 0,4 ml trietylamin. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer, ble vann tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble konsentrert under redusert trykk, og det resulterende residuet ble rensset ved silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (50:1)) for å framskaffe 240 mg N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(pyrimidin-2-ylamino)karbonyl]sykloheksylamin.

Denne forbindelsen ble underlagt avbeskyttende behandling for å framskaffe trans-4-[(pyrimidin-2-ylamino)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-1 i tabell 8).

Forbindelsene i referanseeksemplene 13-2 til 13-7 i tabell 8 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene istedet for 2-aminopyrimidin.

5 Avbeskyttelsesprosessen ble utført som angitt nedenfor ved bruk av hydrogenbromid-eddiksyre. Det vil si, forbindelsen ble omrørt i 3 ml 30% hydrogenbromid-eddiksyre-løsning ved 50°C i 4 timer. 30 ml diisopropyleter ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og bunnfallet ble samlet ved filtrering for å framskaffe et hydrobromid av den avbeskyttete forbindelsen. Dettehydrobromidet ble omdannet til en løsning, og løsningen ble mettet med kalium-

10 Avbeskyttelsen av forbindelsen i referanseeksempel 13-2 ble utført ved bruk av palladium-karbon som angitt nedenfor. Nærmere bestemt ble det til en metanol-tetrahydrofuransuspensjon av forbindelsen tilsatt 10% palladium-karbonkatalysator og ammoniumformat, og blandingen ble satt under reflux. Det uløselige materialet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble konsentrert under redusert trykk.

15

Referanseeksempler 13-8 til 13-16

Under argonatmosfære, ble en blanding omfattende 1.0 g trans-4-(benzyloksykarbonyl-amino)sykloheksankarbonyl-klorid, 1,92 g tributylfenylin, 61 mg diklorbis(trifenylofosfine)-palladium og 10 ml dioksan omrørt ved 110°C i 12 timer. Etter avkjøling ble reaksjons-

20 blandingen konsentrert med en sentrifugal-konsentrator, og deretter ble residuet oppløst i tetrahydrofuran og inndampet til tørrhet med 5 g silikagel. Det resulterende residuet ble rensert ved silikagel flash kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:2) til (1:1) for å framskaffe 883 mg N-benzyloksykarbonyl-trans-4-benzoylcycloheksylamin.

25 870 mg av denne forbindelsen ble omrørt med 1,0 g trimetylsilyliodid og 5 ml kloroform under argonatmosfære ved romtemperatur i 2 timer. Forsvinning av utgangsmaterialene ble bekreftet med TLC, 0,17 ml metanol og 5 ml dietyleter ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Det resulterende bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket med vannfri dietyleter og tørket for å framskaffe 830 mg trans-4-benzoylsykloheksylamin (Referanseeksempel 13-8 i tabell 8).

30 Forbindelsene fra referanseeksempler 13-9 til 13-16 i tabell 8 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

Referanseeksempel 13-17

35 (1) trans-4-Metoksykarbonylsykloheksan-1-karbonylklorid ble framskaffet fra 5 g trans-4-metoksykarbonylsyklohexan-1-karboxylsyre og oksalylklorid. 7,58 g morfolin ble tilsatt dråpevis til 50 ml av en metylenklorid-løsning av samme under iskjøling, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i en vandig 10% sitronsyreløsning,

ekstrahert med kloroform, tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel flash kolonnekromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:1) til etylacetat-kloroform (1:1)) og krystallisert fra heksan for å framskaffe 6.49 g trans-1-metoksykarbonyl-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksan.

5 (2) Under argonatmosfære ble 10 ml av en tetrahydrofuran-løsning inneholdende 2,0 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) tilsatt dråpevis til 40 ml av en heksan-tetrahydrofuran (3:5) -løsning inneholdende LDA (litium- diisopropylamid) (0,024 mol) framstilt ved dette tidspunkt ved -78°C , og temperaturen i blandingen ble økt til -30°C i 10 løpet av 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble igjen nedkjølt til -78°C , reagert med 1,46 ml metyliodid, og tillatt å hvile ved 0°C , og deretter ble det ble tilsatt vann og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble gradvis vasket med en vandig 10% sitronsyreløsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagel 15 flash kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:2) til (1:1)) for å framskaffe 1,47 g isomerblending av 1-metoksykarbonyl-1-metyl-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksan. Denne blandingen ble omrørt i en blanding omfattende 158 mg natriumhydroksid, 1 ml etanol og 1 ml vann ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med dietyleter, ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natrium- 20 sulfat, hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rekrystallisert fra et blandet løsningsmiddel omfattende dietyleter-heksan for å framskaffe 592 mg enkel isomer av 1-metoksykarbonyl-1-metyl-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksan.

(3) 546 mg av forbindelsen (enkelt isomer) framskaffet i den ovennevnte (2) ble omrørt i 25 en blanding omfattende 251 mg natriumhydroksid, 5 ml metanol og 10 ml vann ved 110°C i 2 timer. Etter nedkjøling ble reaksjonsblandingen pH justert til 3 med 10% saltsyre, ekstrahert tre ganger med kloroform, ekstraktet ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. 5 ml av en toluen-løsning inneholdende 479 mg av den resulterende forbindelsen (karboksylsyre), 550 mg difenylfosforylazid og 216 mg benzylalkohol ble omrørt under oppvarming i 12 timer. Etter 30 nedkjøling ble det tilsatt en vandig 10% sitronsyre-løsning til reaksjonsblandingen, og toluensjiktet ble fraskilt, vasket med saltvannsløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble renset ved silikagel flash kromatografi (løsningsmiddel: etylacetat-heksan (1:2)) til (1:1) for å framskaffe 387 mg N-benzyloksykarbonyl-1-metyl-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamin.

35 Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med trimetylsilyliodid for å framskaffe 1-metyl-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-17 i tabell 8).

Referanseeksempler 13-18 til 13-21

N-tert-butoksykarobonyl-trans-4-(1-piperazinylkarbonyl)sykloheksylamin ble framskaffet ved behandling av trans-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksankarboksytsyre og piperazin på samme måte som i det ovennevnte referanseeksempel 11-1.

- 5 Metylklorkarbonat ble tilsatt dråpevis til en blanding omfattende 400 mg av denne forbindelsen, 260 mg trietylamin og 8 ml metylenklorid under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natta. Reaksjonsblandingen ble gradvis vasket med vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Det resulterende residuet ble suspendert i diisopropyleter, og bunnfallet ble samlet ved
10 filtrering for å framskaffe 410 mg N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(4-metoksykarbonyl-1-piperazinylkarbonyl)sykloheksylamin.

- Denne forbindelsen ble avbeskyttet under sure betingelser i henhold til de konvensjonelle framgangsmåtene og den sure blandingen ble igjen gjort basisk for å framskaffe trans-4-(4-metoksykarbonyl-1-piperazinylkarbonyl)sykloheksylamin (Referanse-
15 eksempel 13-18 i tabell 8).

Forbindelsene i referanseeksemplene 13-19 til 13-21 i tabell 8 ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

Referanseeksempel 13-22

- 20 En blanding omfattende 623 mg N-tert-butoksykarbonyl-trans-4-(piperazinokarbonyl)sykloheksylamin, 340 mg 3,4-dietoksy-3-syklobuten-1,2-dion og 5 ml etanol ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 dager. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det resulterende residuet ble rensset ved silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (50:1) og deretter finfordelt (eng.: 'tritured') med eter.

- 25 Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med saltsyre-dioksan for å framskaffe trans-4-[4-(4-etoksy-1,2-diookso-3-syklobuten-3-yl)piperazinylkarbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-22 i tabell 8).

Referanseeksempel 13-23

- 30 (1) En blanding omfattende 1101 mg N-benzylloksykarbonylpiperazin, 1131 mg 3,4-dibutoksy-3-syklobuten-1,2-dion og 5 ml etanol ble omrørt ved romtemperatur i 25 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og det resulterende residuet ble rensset ved silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat (19:1)) for å framskaffe 1570 mg 1-benzylloksykarbonyl-4-(4-butoksy-1,2-diookso-3-syklobuten-3-
35 yl)-piperazin.

Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med palladium-karbon i nærvær av 3 ml 10% saltsyre under hydrogenatmosfære for å framskaffe 4-(4-butoksy-1,2-diokso-3-syklobuten-3-yl)-piperazin.

(2) Forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) ble reagert med trans-(4-benzyloksykarbonylamino)sykloheksan-karbonylchlorid i metylenklorid i nærvær av trietylamin for å framskaffe N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[4-(4-butoksy-1,2-diokso-3-syklobuten-3-yl)piperazinokarbonyl]-sykloheksylamin.

(3) Forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (2) og dimetylaminhydroklorid ble reagert i etanol i nærvær av trietylamin for å framskaffe N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[4-(4-dimetyl-amino-1,2-diokso-3-syklobuten-3-yl)piperazinyllkarbonyl]sykloheksylamin. Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med trimetylsilyliodid for å framskaffe trans-4-[4-(4-dimetyl-amino-1,2-diokso-3-syklobuten-3-yl)piperazinyllkarbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-23 i tabell 8).

15 Referanseeksempel 13-24

0,15 ml trietylamin og 0,07 ml metansulfonylchlorid ble tilsatt til 10 ml av en tetrahydrofuran-metylenklorid-suspensjon inneholdende 0.31 g N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(5-hydroksylmetyl-2-isoindolinyll)karbonyl]sykloheksylamin under iskjøling, og blandingen ble omrørt under iskjøling i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet var blitt tørket over natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Til residuet ble det tilsatt 5 ml dimetylformamid og 0,25 ml morfolin, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natta. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet var tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagel-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol = 100:1). Denne forbindelsen ble behandlet med palladium-karbon under hydrogenatmosfære for å framskaffe trans-4-[(5-morfolinometyl-2-isoindolinyll)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-24 i tabell 8).

30 Referanseeksempler 13-25 til 13-29

(1) 20 g mangandioksid ble tilsatt til 120 ml av en kloroformløsning inneholdende 4,0 g N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(5-hydroksymetyl-2-isoindolinyll)karbonyl]sykloheksylamin, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Mangandioksid ble fjernet ved filtrering gjennom Celite, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i heksan-etylacetat og krystallene ble samlet ved filtrering for å framskaffe N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindolinyll)karbonyl]sykloheksylamin.

(2) Til en vandig løsningsmiddel inneholdende 3,35 g sølvnitrat ble det tilsatt 2,75 g av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1) og 110 ml etanol under iskjøling, og deretter ble en vandig løsningsmiddel inneholdende 2,61 g kaliumhydroksid tilsatt dråpevis. Blandingen ble omrørt under iskjøling i 1 time og fraskilt ved filtrering gjennom Celite hvorefter løsnings-
5 midlet ble fjernet under redusert trykk. Til residuet ble det tilsatt 50 ml av en vandig 1N saltsyre-løsningsmiddel, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Etter at ekstraktet var tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i heksan-eter og krystallene ble samlet ved filtrering for å framskaffe N-benzyl-
10 oksykarbonyl-trans-4-[(5-karboksy-2-isoindolinyl)karbonyl]sykloheksylamin.

(3) Forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (2) ble brukt og kondensert med en aminforbindelse på samme måte som i referanseeksempel 11-1, og deretter behandlet med palladium-karbon under hydrogenatmosfære for å framskaffe trans-4-[(5-dimetyl-aminokarbonyl-2-isoindolinyl)karbonyl]sykloheksylamin (referanse 13-25 i tabell 8).

Forbindelsene fra referanseeksemplene 13-26 til 13-29 i tabell 8 ble også framskaffet
15 på samme måte som beskrevet foran.

Referanseeksempler 13-30 til 13-33

(1) 2,6 g tert-butylkarbammat, 3,5 ml trietylsilan og 1.15 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til 25 ml en acetonitrilsuspensjon inneholdende 3,0 g N-benzyl-oksokarbonyl-trans-4-[(5-
20 formyl-2-isoindolinyl)karbonyl]sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet i referanse-eksempel 13-25 (1)), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natta. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Etter at ekstraktet var blitt tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble suspendert i heksan-etylacetat og krystallene ble samlet ved
25 filtrering for å framskaffe N-benzyl-oksokarbonyl-trans-4-[(5-tert-butoksykarbonylamino-metyl-2-isoindolinyl)karbonyl]sykloheksylamin.

(2) Forbindelsen framskaffet i ovennevnte (1) ble behandlet med palladium-karbon under hydrogenatmosfære for å framskaffe trans-4-[(5-tert-butoksykarbonylamino-metyl-2-isoindolinyl)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-30 i tabell 8).

(3) Forbindelsen framskaffet i ovennevnte (1) ble behandlet med 4N saltsyre-dioksan for å framskaffe N-benzyl-oksokarbonyl-trans-4-[(5-aminometyl-2-isoindolinyl)karbonyl]-
30 sykloheksylamin·hydroklorid.

(4) 0,25 ml syklopropankarbonylchlorid ble tilsatt til 5 ml av en metylenklorid-pyridin-løsningsmiddel inneholdende 0,5 g av forbindelsen (hydroklorid) framskaffet i ovennevnte (3), og
35 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Fortynnet vandig saltsyreløsningsmiddel ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Etter at ekstraktet var tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert

trykk. Residuet ble renset ved silikagelkromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol = 50:1) for å framskaffe krystaller. Denne forbindelsen ble behandlet med palladium-karbon under hydrogenatmosfære for å framskaffe trans-4-[(5-syklopropylkarbonylaminometyl-2-isoindoliny)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-31 i tabell 8).

- 5 Forbindelsene fra referanseeksempler 13-32 til 13-33 i tabell 8 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

Referanseeksempel 13-34

- (1) 0,08 g hydroksylaminhydroklorid og 0,09 g natriumformat ble tilsatt til 3 ml av en maursyreløsning inneholdende 0.3 g N-benzylloksykonyl-trans-4-[(5-formyl-2-isoindoliny)karbonyl]sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet i referanseeksempel 13-25 (1)), og blandingen ble satt under reflux i 3 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet var tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved NH silikagelkromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat = 50:1), og den resulterende forbindelsen ble behandlet med trimetylsilyl iodid for å framskaffe trans-4-[(5-cyano-2-isoindoliny)karbonyl]sykloheksylamin·hydroiodid (Referanseeksempel 13-34 i tabell 8).

Referanseeksempler 13-35 til 13-46

- (1) 17,33 g tinnklorid ble tilsatt til en hydratisert etanol (120 ml etanol + 1.2 ml vann) - suspensjon inneholdende 6.08 g N-benzylloksykonyl-trans-4-[(6-nitro-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet på samme måte som i referanseeksempel 13-1 før avbeskyttelse), og blandingen ble satt under reflux under argonatmosfære for 4,5 timer. En vandig 10% natriumhydroksid-løsning ble tilsatt til reaksjonsblandingen for å justere pH i blandingen til pH 9 til 10, blandingen ble fortynnet med 300 ml kloroform og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter ble det uløselige materialet fjernet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk, og det resulterende residuet ble renset ved silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat (2:1)) for å framskaffe 4.72 g N-benzylloksykonyl-trans-4-[(6-amino-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin.

- (2) 0,12 ml pyridin og 0,104 ml eddiksyreanhydrid ble tilsatt til 10 ml av en metylenklorid-løsning inneholdende 396 mg av forbindelsen framskaffet i ovennevnte (1), og blandingen ble omrørt i 5 timer. 5% saltsyre ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med kloroform. Det ekstraherte sjiktet ble gradvis vasket med vann og en vandig mettet natriumbikarbonat-løsning og tørket over vannfritt natriumsulfat hvorefter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble renset ved silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat (1:1)).

Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med palladium-karbon for å framskaffe trans-4-[(6-acetylamino-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-35 i tabell 8).

5 Forbindelsene fra referanseeksempler 13-36 til 13-37 i tabell 8 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

(3) 0,085 ml metansulfonylchlorid ble tilsatt til 10 ml av en pyridin-løsning inneholdende 400 mg av forbindelsen framskaffet i ovennevnte (1) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, residuet ble oppløst i kloroform, vasket gradvis med 5% saltsyre, vann og en vandig mettet natrium-10 bikarbonat-løsning og tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat (2:1)).

Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med palladium-karbon for å framskaffe trans-4-[(6-metylsulfonylamino-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin 15 (Referanseeksempel 13-38 i tabell 8).

(4) 15 ml N,N-dimetylformamid-løsning inneholdende 403 mg av forbindelsen framskaffet i den ovennevnte (1), 169 mg N,N-dimetylglycin-hydroklorid, 243 mg 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid-hydroklorid, 173 mg 1-hydroksybenzotriazol og 0,181 ml trietylamin ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble 20 konsentrert under redusert trykk, residuet ble oppløst i etylacetat, gradvis vasket med en vandig mettet natriumbikarbonatløsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (50:1)).

Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med palladiumkarbon for å 25 framskaffe trans-4-[[6-(dimetylamino)metylkarbonyl-1-indoliny]karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-39 i tabell 8).

(5) 0,8 ml av en vandig 37% formalin-løsning og 635 mg natriumtriacetoksyborhydrid ble tilsatt til 10 ml av en acetonitrilsuspensjon inneholdende 402 mg av forbindelsen framskaffet i ovennevnte (1) ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. 30 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Det ekstraherte sjiktet ble vasket med vann og saltvannsløsning i angitt rekkefølge, tørket over vannfritt natriumsulfat, og deretter ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensed ved silikagel kolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat (2:1)).

Denne forbindelsen ble avbeskyttet ved behandling med palladium-karbon for å 35 framskaffe trans-4-[(6-dimetylamino-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel 13-40 i tabell 8).

(6) Forbindelsene fra referanseeksempler 13-41 til 13-46 ble framskaffet på samme måte som i den ovennevnte (1) til (5) bortsett fra bruken av N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(5-nitro-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet på samme måte som i referanseeksempel 13-1) som utgangsmateriale.

5

Referanseeksempler 13-47 til 13-52

451 mg kaliumkarbonat og 238 mg 2-(dimetylamino)etylchlorid-hydroklorid ble tilsatt til 5 ml av en N,N-dimetylformamid-løsning inneholdende 400 mg N-benzyloksykarbonyl-trans-4-[(5-hydroksy-1-indoliny)karbonyl]sykloheksylamin (forbindelsen framskaffet på samme

10

måte som i referanseeksempel 13-1), og blandingen ble omrørt ved 50°C i 19 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og en løsning residuet i kloroform ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagelkolonne-kromatografi (løsningsmiddel: kloroform-metanol (30:1)).

15

100 mg 10% palladium-karbon-katalysator og 920 mg ammoniumformat ble tilsatt til 10 ml metanol-10 ml tetrahydrofuran-suspensjon inneholdende denne forbindelsen, og blandingen ble satt under reflux i 17 timer. De uløselige substansene ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å framskaffe 281 mg trans-4-[[5-(2-dimetylaminoetyl)oksy-1-indoliny]karbonyl]sykloheksylamin (Referanseeksempel

20

13-47 i tabell 8).
Forbindelsene fra referanseeksempler 13-48 til 13-52 i tabell 8 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

Referanseeksempler 14-1 til 14-16

25

En blanding omfattende 400 mg cis-4-(tert-butoksykarbonylamino)sykloheksan-karboksylyse, 216 mg 4-hydroksypiperidin, 244 mg 1-hydroksybenzotriazol, 686 mg O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat, 398 µl N-metylmorfolin og 11 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket

30

med en vandig 10% sitronsyreløsning, vann og saltvannsløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat hvoretter løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Det resulterende residuet ble oppløst i 5 ml dioksan og deretter tilsatt 6 ml 4N saltsyre-dioksan, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, metanol ble tilsatt til residuet og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Deretter

35

ble eter tilsatt til residuet, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk for å framskaffe cis-4-(4-hydroksypiperidinokarbonyl)sykloheksylamin·hydroklorid (Referanseeksempel 14-1 i tabell 8).

Forbindelsene i eksempel 14-2 til 14-16 i tabell 8 ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran, ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene. (I tilfeller med frie forbindelser kan de framskaffes ved metting av en vandig løsning av en hydrokloridsalt-
5 ekstraktet over vannfritt natriumsulfat og fjerne løsningsmidlet under redusert trykk.)

Referanseeksempel 15-1

Til en dimetylformamid (7 ml) -løsning inneholdende N-(tert-butoksykarbonyl)piperazin (1,0 g) ble det tilsatt kaliumkarbonat (742 mg) og deretter butyliodid (1,09 g), og
10 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer for å reagere, for på denne måten å framskaffe N-tert-butoksykarbonyl-N-butylpiperazin. Denne forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe N-butylpiperazin dihydroklorid.

N-isopropylpiperazin dihydroklorid ble framskaffet på samme måte som beskrevet foran.
15

Referanseeksempel 15-2

Dimetylaminhydroklorid (430 mg) ble tilsatt til en metylenklorid (10 ml) -løsning inneholdende 4-(tert-butoksykarbonyl)piperidon (1,0 g), og under iskjøling ble det tilsatt trietylamin (0,84 ml) og triacetoksyborhydrid (1,17 g), og blandingen ble omrørt ved
20 romtemperatur i 3 timer for å reagere, for på denne måten å framskaffe N-tert-butoksykarbonyl-4-dimetylaminopiperidin. Denne forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 4-(dimetylamino)piperidin dihydroklorid.

Referanseeksempel 15-3

Natriumtriacetoksyborhydrid (10,51 g) ble tilsatt til en metylenklorid (50 ml) -løsning inneholdende N-formylpiperazin (5,08 g) og sykloheksankarboksyaldehyd (7,50 g) under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer for å reagere, for på
25 denne måten å framskaffe 1-formyl-4-sykloheksylmetyl piperazin, som deretter ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 1-(sykloheksylmetyl)piperazin hydroklorid.

30

Referanseeksempel 15-4

60% Natriumhydrid (0,232 g) ble gradvis tilsatt til en tetrahydrofuran (4,5 ml) -løsning inneholdende 1-tert-butoksykarbonyl-4-hydroksypiperidin (0,900 g) og 2-klorpyrimidin (0,666 g), og 2 timer senere ble det tilsatt dimetylsulfoksid (1,0 ml), og blandingen ble
35 omrørt ved romtemperatur i ett døgn for å reagere, for slik å framskaffe 1-tert-butoksykarbonyl-4-(2-pyrimidinyloksi)piperidin. Denne forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 4-(2-pyrimidinyloksi)piperidin hydroklorid.

Følgende forbindelser ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

4-(5-cyano-2-pyridyloksy)piperidin·hydroklorid

4-(5-brom-2-pyrimidinyloksi)piperidin·hydroklorid

4-(p-nitrofenoksi)piperidin·hydroklorid

5

Referanseeksempel 15-5

En blanding omfattende N-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-karboksylysyre (700 mg), morfolin (319 µL), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (702 mg), 1-hydroksybenzotriazol (495 mg) og N,N-dimetylformamid (9 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer for å reagere, og den resulterende forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 4-(morfolinokarbonyl)piperidin·hydroklorid.

10

Følgende forbindelser ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

4-(dietylaminokarbonyl)piperidin·hydroklorid

4-(N-metyl-N-benzylaminokarbonyl)piperidin·hydroklorid

15

4-(p-klorfenylaminokarbonyl)piperidin·hydroklorid

Referanseeksempel 15-6

En blanding omfattende 4-amino-1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin (700 mg), benzosyre (512 mg), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (804 mg), 1-hydroksybenzotriazol (567 mg) og N,N-dimetylformamid (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer for å reagere, og den resulterende forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 4-(benzoylamino)piperidin·hydroklorid.

20

Følgende forbindelser ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

4-(2-pyridylkarbonylamino)piperidin·hydroklorid

25

4-(sykloheksylkarbonylamino)piperidin·hydroklorid

Referanseeksempel 15-7

En acetonitril (7 ml) -løsning inneholdende N-(tert-butoksykarbonyl)piperazin (700 mg), N-metyl-N-fenylkarbamoylchlorid (700 mg) og trietylamin (1,05 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer for å reagere, og den resulterende forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 1-(N-metyl-N-fenylaminokarbonyl)piperazin·hydroklorid.

30

Referanseeksempel 15-8

Metansulfonylchlorid (3,65 ml) ble tilsatt til en metylenklorid (50 ml)-løsning inneholdende N-formylpiperazin (5,08 g) og trietylamin (6,85 ml) under iskjøling, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer for å reagere, for slik å framskaffe 1-formyl-4-metan-

35

sulfonylpiperazin. Denne forbindelsen ble syrebehandlet med saltsyre for å framskaffe 1-metansulfonylpiperazin·hydroklorid. Forbindelsen 1-(fenylsulfonyl)piperazin·hydroklorid ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran ved bruk av de tilsvarende utgangsmaterialene.

5

Referanseeksempel 15-9

0,84 ml trietylamin og 0,37 ml metansulfonylchlorid ble tilsatt til 10 ml av en tetrahydrofuran-løsning inneholdende 0,99 g 2-tert-butoksykarbonyl-5-(hydroksylmetyl)-isoindolin under iskjøling, og blandingen ble omrørt under iskjøling i 1 time. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet var tørket over natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Til residuet ble det tilsatt 20 ml etanol og 1,02 ml diisopropyletylamin, og blandingen ble satt under reflux i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og etylacetat og en vandig 5% saltsyre-løsning ble tilsatt til residuet, etterfulgt av ekstraksjon. Etter at ekstraktet var tørket over natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkromatografi (løsningsmiddel: heksan-etylacetat = 4:1) for å framskaffe et oljeaktig produkt. Dette oljeaktige produktet ble oppløst i 5 ml dioksan, deretter ble 8 ml 4N saltsyre-dioksan tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Bunnfallet utfelt ved tilsatt av 20 ml eter ble samlet ved filtrering og vasket med eter for å framskaffe 5-(etoksymetyl)isoindolin·hydroklorid.

15

20

Følgende forbindelser ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

5-(metoksymetyl)isoindolin·hydroklorid

5-(isopropyloksymetyl)isoindolin·hydroklorid

25

Referanseeksempel 15-10

0,85 ml trietylamin og 0,35 ml metylkloroformat ble tilsatt til 8 ml av en metylenklorid-løsning inneholdende 0,72 g 5-amino-2-tert-butoksykarbonylisoindolin, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Etter at ekstraktet var blitt tørket over vannfritt natriumsulfat, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkromatografi (løsningsmiddel: kloroform-etylacetat = 2:1) for å framskaffe en olje. Denne oljen ble oppløst i 5 ml dioksan, hvorefter 8 ml 4N saltsyre-dioksan ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur. Bunnfallet utfelt ved tilsatt av 20 ml eter ble samlet ved filtrering og vasket med eter for å framskaffe 5-(metoksykarbonylamino)isoindolin·hydroklorid.

30

35

Følgende forbindelse ble også framskaffet på samme måte som beskrevet foran.

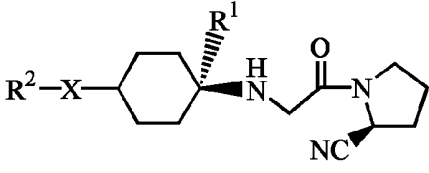
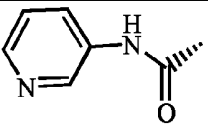
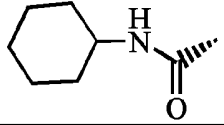
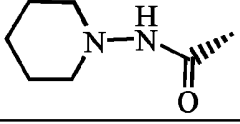
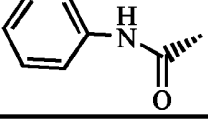
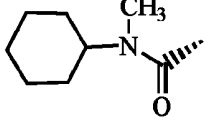
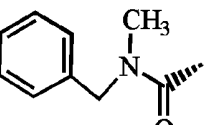
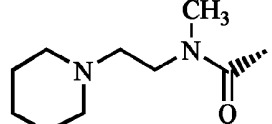
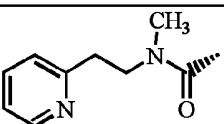
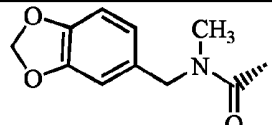
5-(acetylamino)isoindolin·hydroklorid

Referanseeksempel 15-11

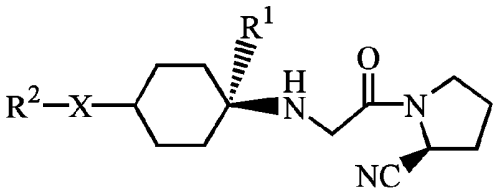
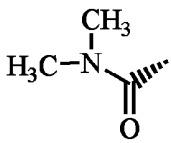
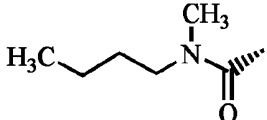
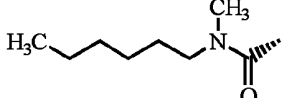
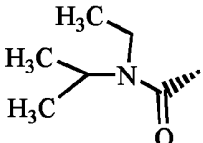
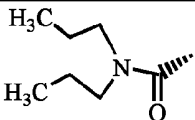
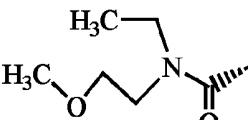
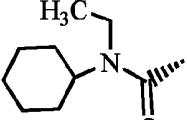
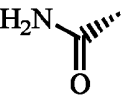
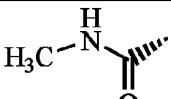
2-tert-Butoksykarbonyl-5-aminoisoindolin (forbindelsen framskaffet på samme måte som i WO 00/23428) og dimetylglycin ble brukt som råmaterialer og reagert på samme måte som i referanseeksempel 11-1 for å framskaffe 5-(dimetylaminometylkarbonylamino)-isoindolin.

I de etterfølgende tabellene 1a - 1d og 2 - 8, er de kjemiske strukturene og fysikalske egenskapene for forbindelsene fra de ovennevnte eksemplene og referanseeksemplene. (I tabellene representerer "Me" en metylgruppe. I tabellene representerer MS-APCI (m/z) massespektrometrisk verdi (atmosfærisk trykk kjemisk ioniserings-massespektrum).)

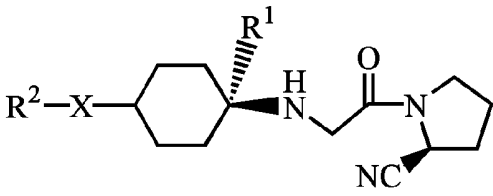
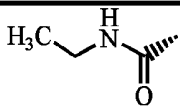
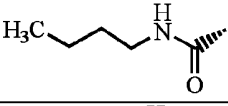
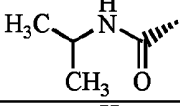
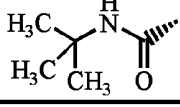
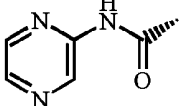
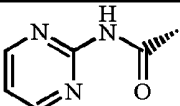
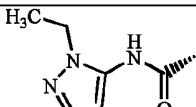
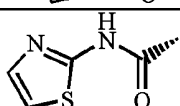
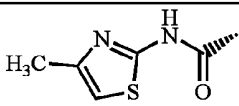
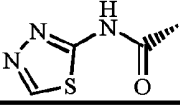
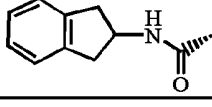
Tabell 1c

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1c-1 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 356[M+H] ⁺ |
| 1c-2 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 361 [M+H] |
| 1c-3 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 362 |
| 1c-4 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 355[M+H] ⁺ |
| 1c-5 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 375 [M+H] |
| 1c-6 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 383[M+H] ⁺ |
| 1c-7 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 404 |
| 1c-8 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 398 [M+H] |
| 1c-9 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 427 |

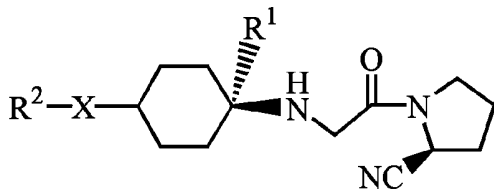
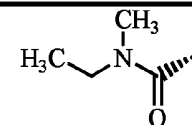
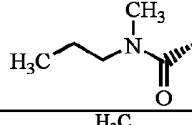
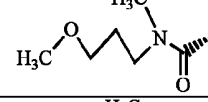
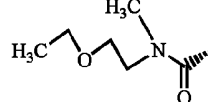
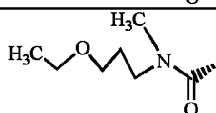
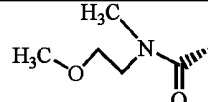
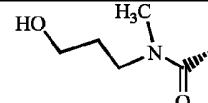
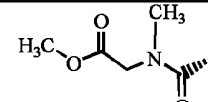
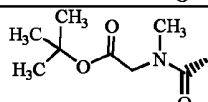
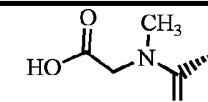
Tabell 1c (fortsett)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1c-10 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 211°C (dekomponerte) MS·APCI(m/z): 307 [M+H] |
| 1c-11 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 349 |
| 1c-12 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 377 [M+H] ⁺ |
| 1c-13 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 349 |
| 1c-14 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 363[M+H] ⁺ |
| 1c-15 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 365 |
| 1c-16 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 389 [M+H] ⁺ |
| 1c-17 |  | H | HCl | Lysebrunt purified harpiks- tilstand MS·APCI(m/z): 279[M+H] ⁺ |
| 1c-18 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 293[M+H] ⁺ |

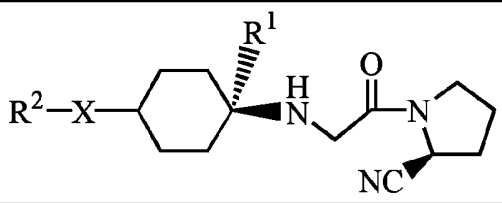
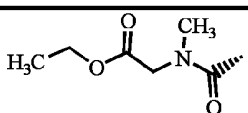
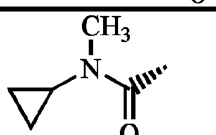
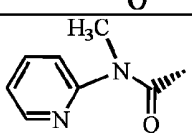
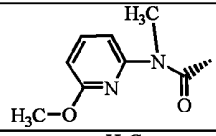
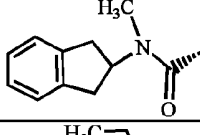
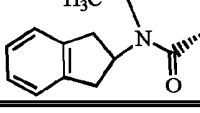
Tabell 1c (fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1c-19 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 307[M+H] ⁺ |
| 1c-20 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 335[M+H] ⁺ |
| 1c-21 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 321[M+H] ⁺ |
| 1c-22 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 335[M+H] ⁺ |
| 1c-23 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 357[M+H] ⁺ |
| 1c-24 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 357[M+H] ⁺ |
| 1c-25 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 373[M+H] ⁺ |
| 1c-26 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 362[M+H] ⁺ |
| 1c-27 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 376[M+H] ⁺ |
| 1c-28 |  | H | HCl | Lysebrunt pulver MS·APCI(m/z): 363[M+H] ⁺ |
| 1c-29 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 395 [M+H] ⁺ |

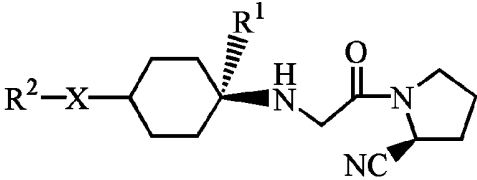
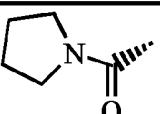
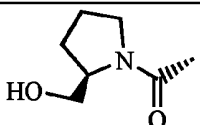
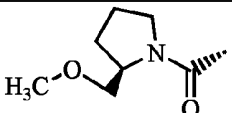
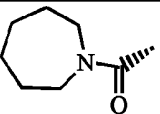
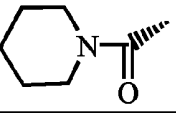
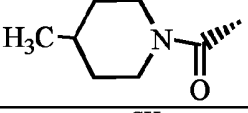
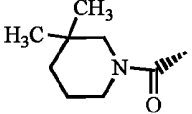
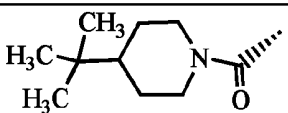
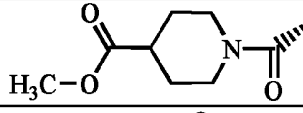
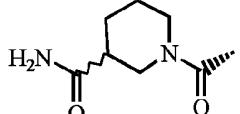
Tabell 1c (Fortsatt)

|  | | | | |
|--|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1c-30 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 321[M+H] ⁺ |
| 1c-31 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 335[M+H] ⁺ |
| 1c-32 |  | H | HCl | Brunaktig renset harpikstilstand MS·APCI(m/z): 365[M+H] ⁺ |
| 1c-33 |  | H | HCl | Lysebrunt renset pulver MS·APCI(m/z): 365[M+H] ⁺ |
| 1c-34 |  | H | HCl | Lysebrunt renset harpikstilstand MS·APCI(m/z): 379[M+H] ⁺ |
| 1c-35 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 351 |
| 1c-36 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 351 |
| 1c-37 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 365[M+H] ⁺ |
| 1c-38 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 407[M+H] ⁺ |
| 1c-39 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 351[M+H] ⁺ |

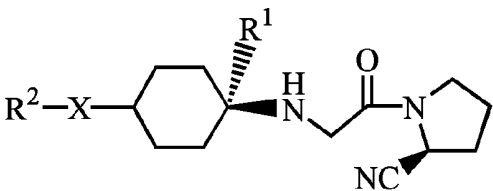
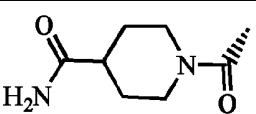
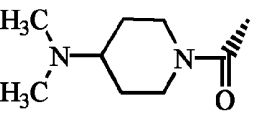
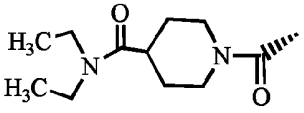
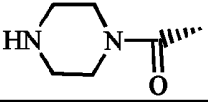
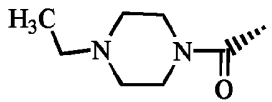
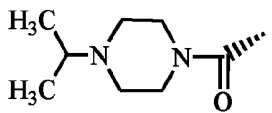
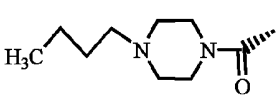
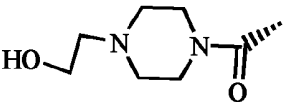
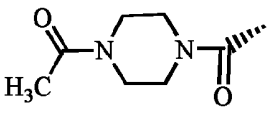
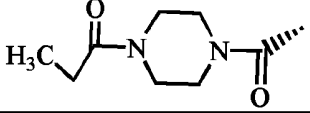
Tabell 1c (Fortsatt)

|  | | | | |
|--|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1c-40 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 379[M+H] ⁺ |
| 1c-41 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 333[M+H] ⁺ |
| 1c-42 |  | H | 2HCl | Rensset pulver MS·APCI(m/z): 370 [M+H] ⁺ |
| 1c-43 |  | H | 2HCl | Rensset pulver MS·APCI(m/z): 400 [M+H] ⁺ |
| 1c-44 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 409 [M+H] ⁺ |
| 1c-45 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 423 [M+H] ⁺ |

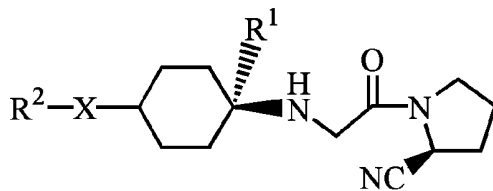
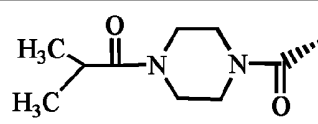
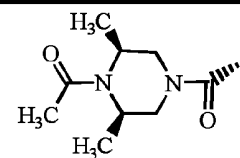
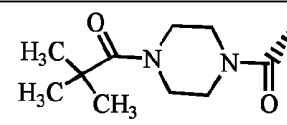
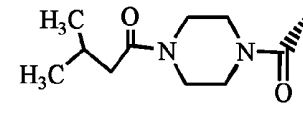
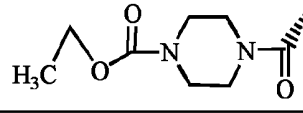
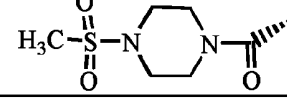
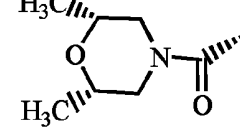
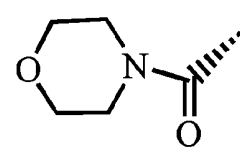
Tabell 1d

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-1 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 333 [M+H] ⁺ |
| 1d-2 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 363 |
| 1d-3 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 377 |
| 1d-4 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 361 [M+H] ⁺ |
| 1d-5 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 347 [M+H] ⁺ |
| 1d-6 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 361 [M+H] ⁺ |
| 1d-7 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 375 [M+H] ⁺ |
| 1d-8 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 403[M+H] ⁺ |
| 1d-9 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 405[M+H] ⁺ |
| 1d-10 |  | H | Fri form | Renset pulver MS·APCI(m/z): 390 |

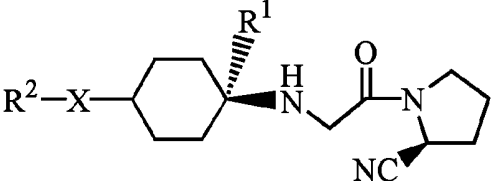
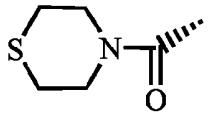
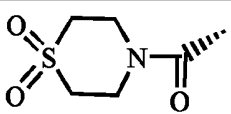
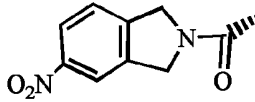
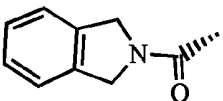
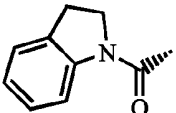
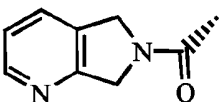
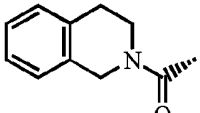
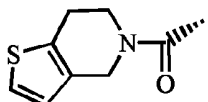
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-11 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 390 [M+H] ⁺ |
| 1d-12 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 390[M+H] ⁺ |
| 1d-13 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 446 [M+H] ⁺ |
| 1d-14 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 348 [M+H] ⁺ |
| 1d-15 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 376 |
| 1d-16 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 390[M+H] ⁺ |
| 1d-17 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 404[M+H] ⁺ |
| 1d-18 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 392[M+H] ⁺ |
| 1d-19 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 390 [M+H] |
| 1d-20 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 404 |

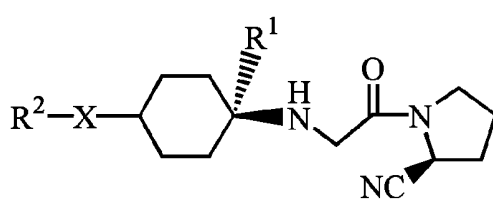
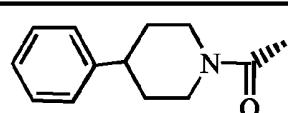
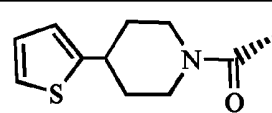
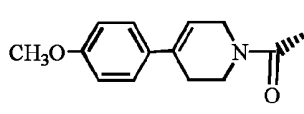
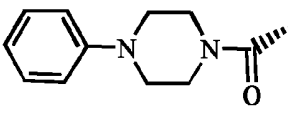
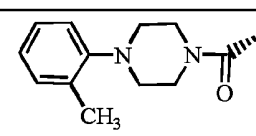
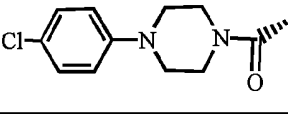
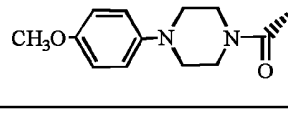
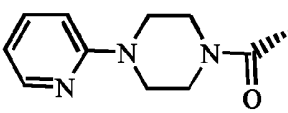
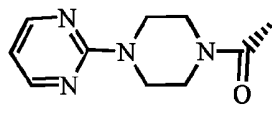
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|---------------------------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-21 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 418 |
| 1d-22 |  | H | HCl | Fargeløst pulver |
| 1d-23 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 432 |
| 1d-24 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 432 |
| 1d-25 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller dekomponerte gradvis ved smeltepunkt: 198°C MS-APCI(m/z): 420 [M+H] ⁺ |
| 1d-26 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 426[M+H] ⁺ |
| 1d-27 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 207-211°C MS-APCI(m/z): 377 [M+H] |
| 1d-28 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 219°C (dekomponerte) MS-APCI(m/z): 349 [M+H] ⁺ |
| | | | Metan- sulfon- syre | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 217-218°C (dekomponerte) |

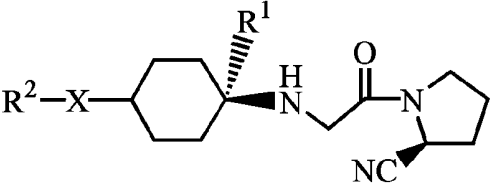
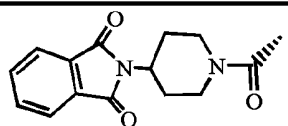
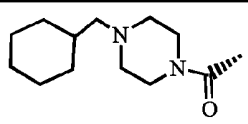
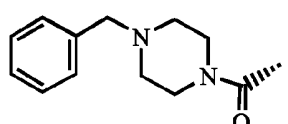
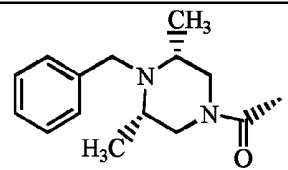
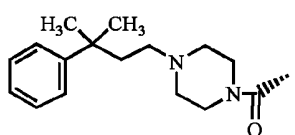
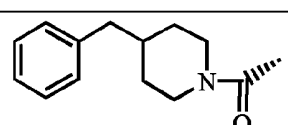
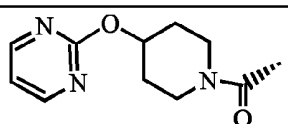
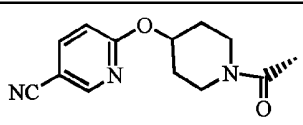
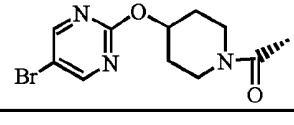
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-29 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 365 [M+H] ⁺ |
| 1d-30 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 397 [M+H] ⁺ |
| 1d-31 |  | H | HCl | Lysebrunt pulver MS-APCI(m/z): 426 [M+H] ⁺ |
| 1d-32 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 198-200°C(dekomponerte) MS-APCI(m/z): 381 [M+H] ⁺ |
| 1d-33 |  | H | HCl | Lysegult pulver MS-APCI(m/z): 381[M+H] ⁺ |
| 1d-34 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: > 300°C MS-APCI(m/z): 382[M+H] ⁺ |
| 1d-35 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 395 |
| 1d-36 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 401 |

Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-37 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 423 |
| 1d-38 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 429 [M+H] ⁺ |
| 1d-39 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 451 [M+H] ⁺ |
| 1d-40 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 424 |
| 1d-41 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 438 [M+H] ⁺ |
| 1d-42 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 458 [M+H] ⁺ |
| 1d-43 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 454 |
| 1d-44 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 425 |
| 1d-45 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 426[M+H] ⁺ |

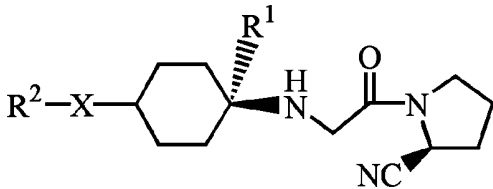
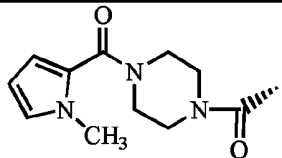
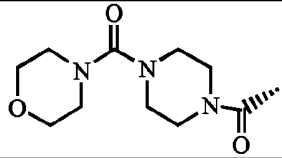
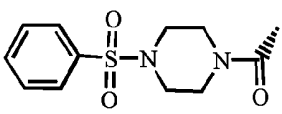
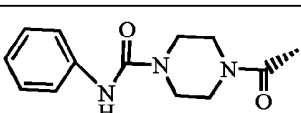
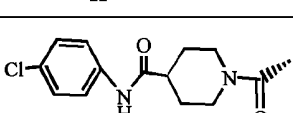
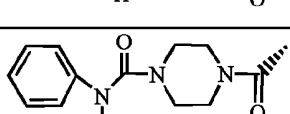
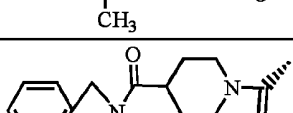
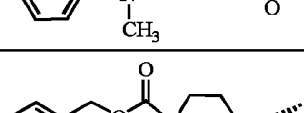
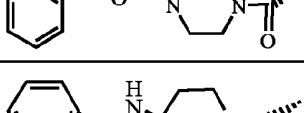
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-46 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 492[M+H] ⁺ |
| 1d-47 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 444[M+H] ⁺ |
| 1d-48 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 438 |
| 1d-49 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 466 [M+H] |
| 1d-50 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 494 |
| 1d-51 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 437 |
| 1d-52 |  | H | Maleinsyre | Renset pulver Smeltepunkt: 180-183°C |
| 1d-53 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 465 |
| 1d-54 |  | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 521, 519 |

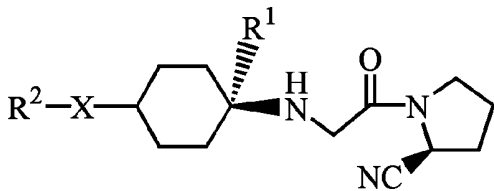
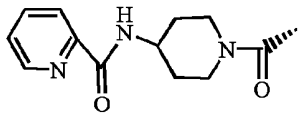
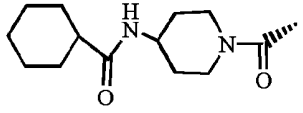
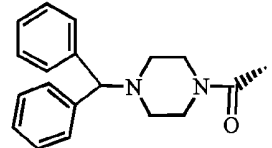
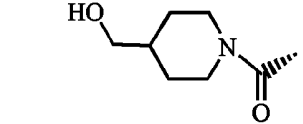
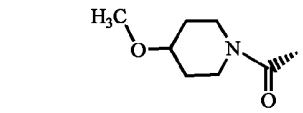
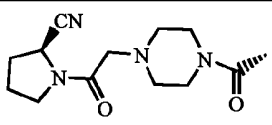
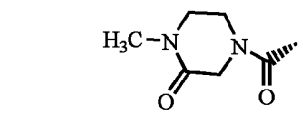
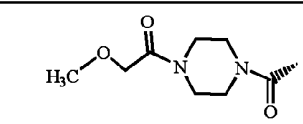
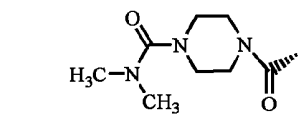
Tabell 1d (Fortsatt)

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|--|
| 1d-55 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 484 |
| 1d-56 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 451 |
| 1d-57 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 460 [M+H] ⁺ |
| 1d-58 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 416 |
| 1d-59 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 458 |
| 1d-60 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 452 [M+H] |
| 1d-61 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 453 [M+H] |
| 1d-62 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 458 [M+H] |

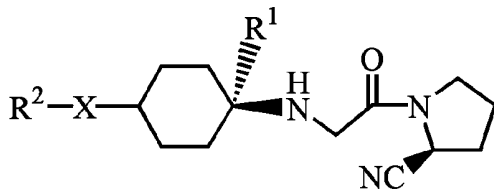
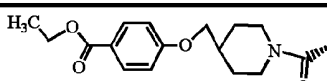
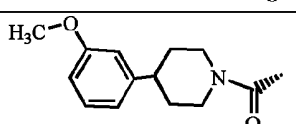
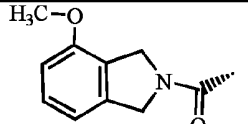
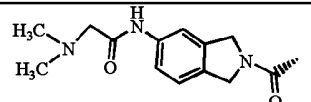
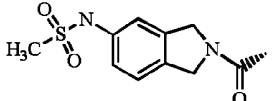
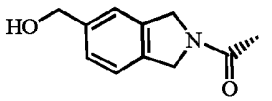
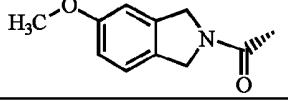
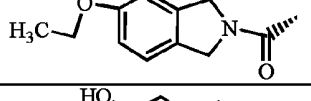
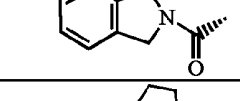
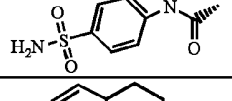
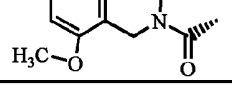
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-63 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 455 [M+H] |
| 1d-64 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 461 [M+H] ⁺ |
| 1d-65 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 488[M+H] ⁺ |
| 1d-66 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 467 [M+H] ⁺ |
| 1d-67 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 500 [M+H] ⁺ |
| 1d-68 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 481 [M+H] ⁺ |
| 1d-69 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 494 [M+H] ⁺ |
| 1d-70 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 482 [M+H] ⁺ |
| 1d-71 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 466 [M+H] ⁺ |

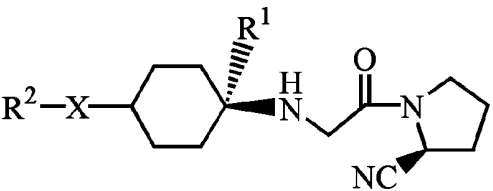
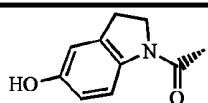
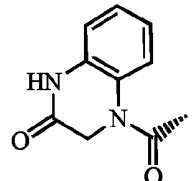
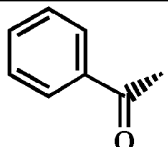
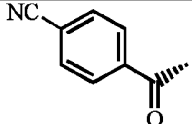
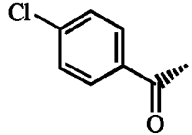
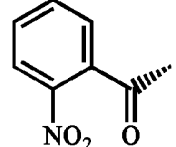
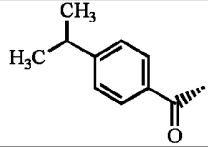
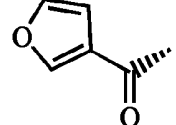
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-72 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 467 [M+H] ⁺ |
| 1d-73 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 472 [M+H] ⁺ |
| 1d-74 |  | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 514[M+H] ⁺ |
| 1d-75 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 377 |
| 1d-76 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 377 |
| 1d-77 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 484[M+H] ⁺ |
| 1d-78 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 376 |
| 1d-79 |  | H | HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 420[M+H] ⁺ |
| 1d-80 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 419 [M+H] ⁺ |

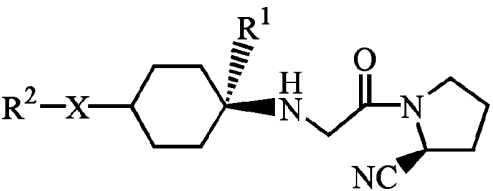
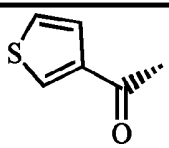
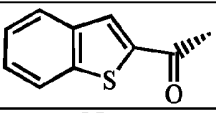
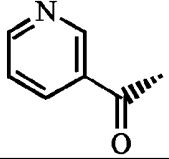
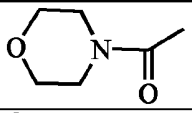
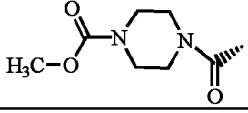
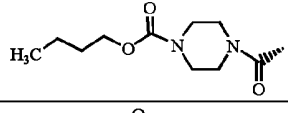
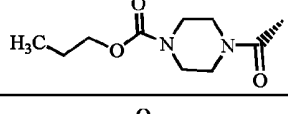
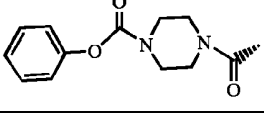
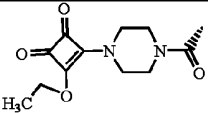
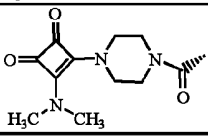
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-81 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 524[M+H] ⁺ |
| 1d-82 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 453[M+H] ⁺ |
| 1d-83 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 411[M+H] ⁺ |
| 1d-84 |  | H | 2HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 481 [M+H] ⁺ |
| 1d-85 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 474 [M+H] ⁺ |
| 1d-86 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 411[M+H] ⁺ |
| 1d-87 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 411[M+H] ⁺ |
| 1d-88 |  | H | HCl | Fargeløst renset pulver MS·APCI(m/z): 425[M+H] ⁺ |
| 1d-89 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 397[M+H] ⁺ |
| 1d-90 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 460[M+H] ⁺ |
| 1d-91 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 425 [M+H] ⁺ |

Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-92 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 397 [M+H] |
| 1d-93 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 410 |
| 1d-94 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 340 [M+H] |
| 1d-95 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 365 [M+H] |
| 1d-96 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 374[M+H] |
| 1d-97 |  | H | HCl | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 385[M+H] |
| 1d-98 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 382[M+H] |
| 1d-99 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 330 [M+H] |

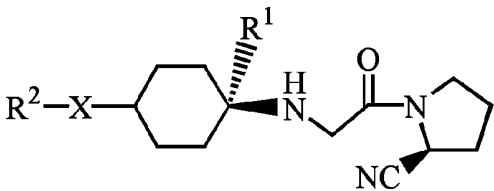
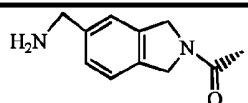
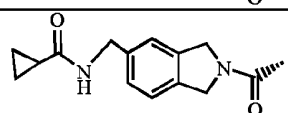
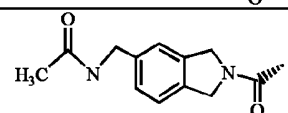
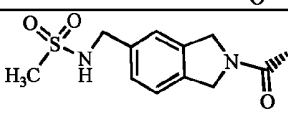
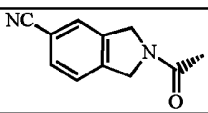
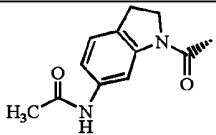
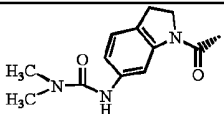
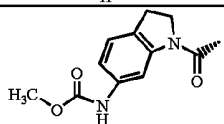
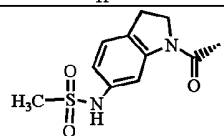
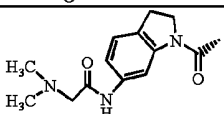
Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
| 1d-100 |  | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 346 [M+H] |
| 1d-101 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 396[M+H] |
| 1d-102 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 341[M+H] |
| 1d-103 |  | Me | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 363 [M+H] |
| 1d-104 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 406[M+H] |
| 1d-105 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 448[M+H] |
| 1d-106 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 434[M+H] |
| 1d-107 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 468[M+H] |
| 1d-108 |  | H | HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 472 [M+H] |
| 1d-109 |  | H | HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 471 [M+H] |

Tabell 1d (Fortsatt)

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|--|
| 1d-110 | | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 439 [M+H] ⁺ |
| 1d-111 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 425 [M+H] ⁺ |
| 1d-112 | | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 453 [M+H] ⁺ |
| 1d-113 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 454 [M+H] ⁺ |
| 1d-114 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 438 [M+H] ⁺ |
| 1d-115 | | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 480 [M+H] ⁺ |
| 1d-116 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 452 [M+H] ⁺ |
| 1d-117 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 424 [M+H] ⁺ |
| 1d-118 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 468 [M+H] ⁺ |
| 1d-119 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 478 [M+H] ⁺ |
| 1d-120 | | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 494 [M+H] ⁺ |

Tabell 1d (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 1d-121 |  | H | 2HCl | Fargeløst rensset pulver MS-APCI(m/z): 410 |
| 1d-122 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS-APCI(m/z): 478[M+H] ⁺ |
| 1d-123 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS-APCI(m/z): 452[M+H] ⁺ |
| 1d-124 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS-APCI(m/z): 488[M+H] ⁺ |
| 1d-125 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS-APCI(m/z): 406 [M+H] ⁺ |
| 1d-126 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 438 [M+H] |
| 1d-127 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 467 [M+H] |
| 1d-128 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 454 [M+H] |
| 1d-129 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 474 [M+H] |
| 1d-130 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 481 [M+H] |

Tabell 1d (Fortsatt)

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|---|
| 1d-131 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 424 [M+H] |
| 1d-132 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 438 [M+H] |
| 1d-133 | | H | HCl | Gulbrunt pulver MS·APCI(m/z): 467 [M+H] |
| 1d-134 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 454 [M+H] |
| 1d-135 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 474 [M+H] |
| 1d-136 | | H | 2HCl | Lysebrunt pulver MS·APCI(m/z): 481 [M+H] |
| 1d-137 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 424 [M+H] |
| 1d-138 | | H | 2HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 468[M+H]+ |
| 1d-139 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 411[M+H]+ |
| 1d-140 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 468[M+H]+ |
| 1d-141 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 469 [M+H] |

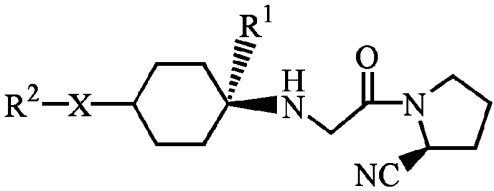
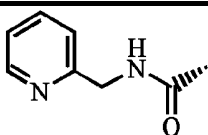
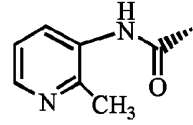
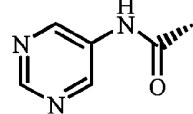
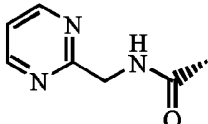
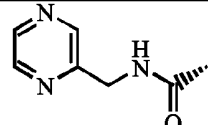
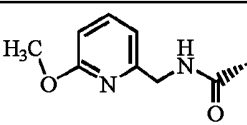
Tabell 1d (Fortsatt)

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|---|
| 1d-142 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 468[M+H] ⁺ |
| 1d-143 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 469[M+H] ⁺ |
| 1d-144 | | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 363 [M+H] ⁺ |
| 1d-145 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 349 [M+H] ⁺ |
| 1d-146 | | H | HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 381 [M+H] ⁺ |
| 1d-147 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 425 [M+H] ⁺ |
| 1d-148 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 425 [M+H] ⁺ |
| 1d-149 | | H | 2HCl | Fargeløs harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 430 [M+H] ⁺ |
| 1d-150 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 439 [M+H] ⁺ |

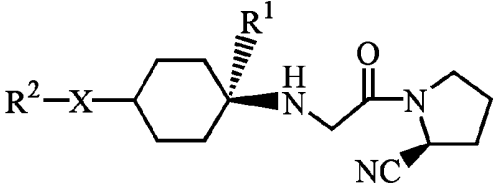
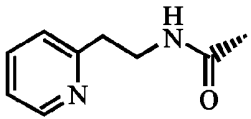
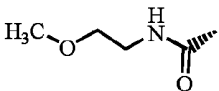
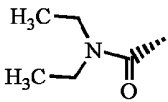
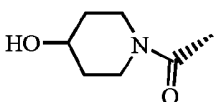
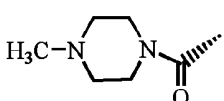
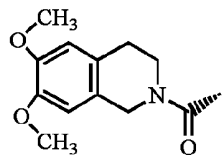
Tabell 1d (Fortsatt)

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|--|
| 1d-151 | | H | 2HCl | Renset pulver MS·APCI(m/z): 438 [M+H] ⁺ |
| 1d-152 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 438 [M+H] ⁺ |

Tabell 3

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 3-1 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI (m/z): 370 [M+H] ⁺ |
| 3-2 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 370 [M+H] ⁺ |
| 3-3 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 357 [M+H] ⁺ |
| 3-4 |  | H | 2HCl | Harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 371 [M+H] ⁺ |
| 3-5 |  | H | 2HCl | Harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 371 [M+H] ⁺ |
| 3-6 |  | H | 2HCl | Harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 400 [M+H] ⁺ |

Tabell 3 (Fortsatt)

|  | | | | |
|--|---|----------------|------|--|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 3-7 |  | H | 2HCl | Harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 384 [M+H] ⁺ |
| 3-8 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 337 [M+H] ⁺ |
| 3-9 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 335 [M+H] ⁺ |
| 3-10 |  | H | HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 363 [M+H] ⁺ |
| 3-11 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 362 [M+H] ⁺ |
| 3-12 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 455 [M+H] ⁺ |

Tabell 4

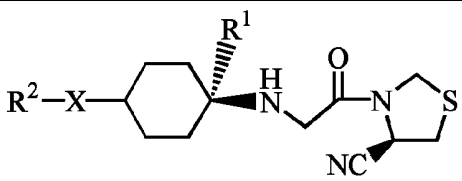
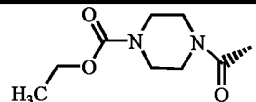
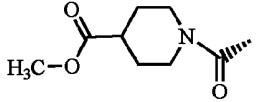
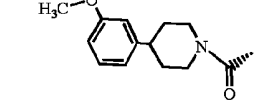
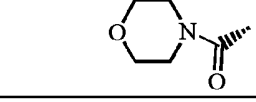
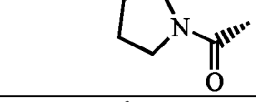
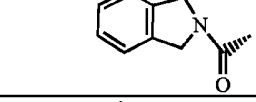
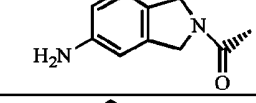
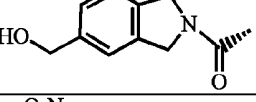
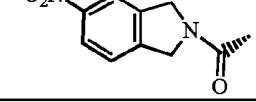
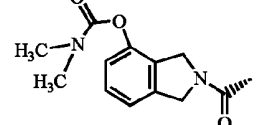
* ikke del av oppfinnelsen

| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-------------|--------------------|----------------|------|--|
| 4-1* | | H | 2HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 391 [M+H] ⁺ |
| 4-2* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 346[M+H] ⁺ |
| 4-3* | | H | 2HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 371 [M+H] ⁺ |
| 4-4* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 414[M+H] ⁺ |
| 4-5* | | H | HCl | Fargeløst pulver Smeltepunkt: >300°C MS·APCI (m/z): 347 [M+H] ⁺ |
| 4-6* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI (m/z): 425 427 [M+H] ⁺ |
| 4-7* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 393 [M+H] ⁺ |
| 4-8* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 381 |
| 4-9* | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 352 [M+H] ⁺ |
| 4-10* | | H | 2HCl | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 391 [M+H] ⁺ |
| 4-11* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 392[M+H] ⁺ |

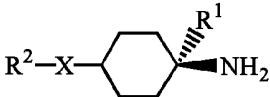
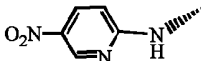
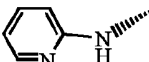
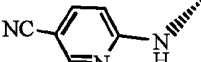
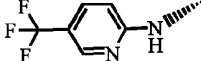
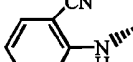
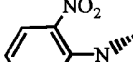
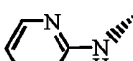
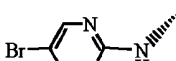
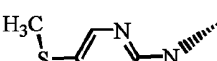
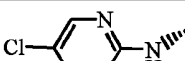
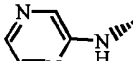
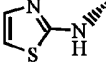
Tabell 4 (Fortsatt)

| Eksempe l Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|--------------------|--------------------|----------------|------|---|
| 4-12* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 372[M+H] ⁺ |
| 4-13* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 426[M+H] ⁺ |
| 4-14* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 382[M+H] ⁺ |
| 4-15* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 394[M+H] ⁺ |
| 4-16* | | H | HCl | Fargeløst pulver Smeltepunkt: 80°C- (Dekomponerte) MS-APCI (m/z): 348 [M+H] ⁺ |
| 4-17* | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 414 [M+H] ⁺ |
| 4-18* | | H | HCl | Lysegult pulver MS-APCI(m/z): 391[M+H] ⁺ |
| 4-19 | | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 374 [M+H] ⁺ |
| 4-20 | | H | HCl | Fargeløst rensed pulver MS-APCI(m/z): 297[M+H] ⁺ |
| 4-21 | | H | HCl | Renset pulver MS-APCI(m/z): 325[M+H] ⁺ |
| 4-22 | | H | HCl | Fargeløst rensed pulver MS-APCI(m/z): 397[M+H] ⁺ |

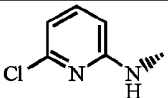
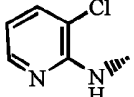
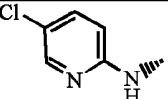
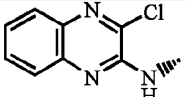
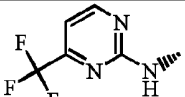
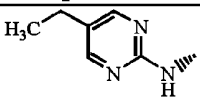
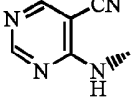
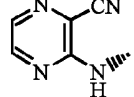
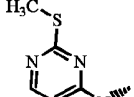
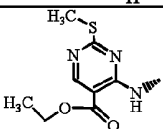
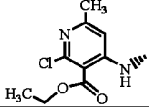
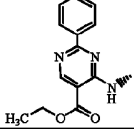
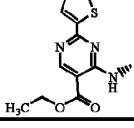
Tabell 4 (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|------|---|
| Eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 4-23 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 438[M+H] ⁺ |
| 4-24 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 423[M+H] ⁺ |
| 4-25 |  | H | HCl | Fargeløst rensset pulver MS·APCI(m/z): 471[M+H] ⁺ |
| 4-26 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 367[M+H] ⁺ |
| 4-27 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 351[M+H] ⁺ |
| 4-28 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 399[M+H] ⁺ |
| 4-29 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 414[M+H] ⁺ |
| 4-30 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 429[M+H] ⁺ |
| 4-31 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 444[M+H] ⁺ |
| 4-32 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 486[M+H] ⁺ |

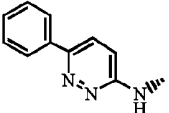
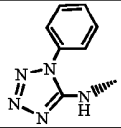
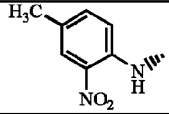
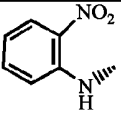
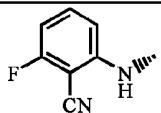
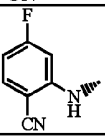
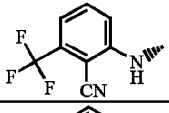
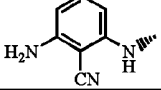
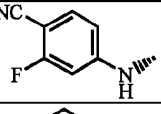
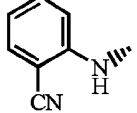
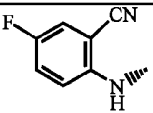
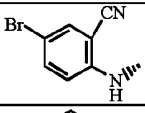
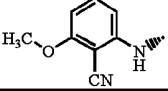
Tabell 5

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|---|
| Referanse-eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 3-1 |  | H | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 156-158°C |
| 3-2 |  | H | Fri form | Lysebrune krystaller Smeltepunkt: 110-122°C |
| 3-3 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 152-154°C |
| 3-4 |  | H | Fri form | Lysebrune krystaller Smeltepunkt: 77-80°C |
| 3-5 |  | H | Fri form | Lysegulaktige nåleliknende krystaller Smeltepunkt: 107-108°C |
| 3-6 |  | H | Fri form | Gulaktige nåleliknende krystaller Smeltepunkt: 84°C- |
| 3-7 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 128-129°C |
| 3-8 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 140-141°C |
| 3-9 |  | H | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 116-118°C |
| 3-10 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: >300°C |
| 3-11 |  | H | Fri form | Lysegulaktige nåleliknende krystaller Smeltepunkt: 92-94°C |
| 3-12 |  | H | Fri form | Brunaktige krystaller Smeltepunkt: 120-123°C |

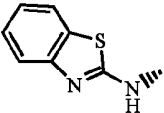
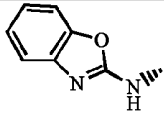
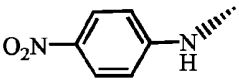
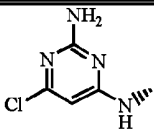
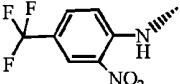
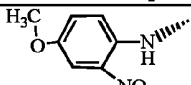

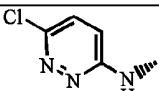
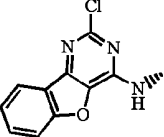
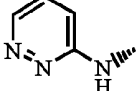
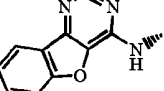
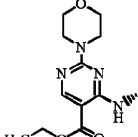
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 3-13 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 228,226 |
| 3-14 |  | H | Fri form | Olje MS·APCI(m/z): 228,226 |
| 3-15 |  | H | Fri form | Olje MS·APCI(m/z): 228,226 |
| 3-16 |  | H | Fri form | Olje |
| 3-17 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 261 |
| 3-18 |  | H | Fri form | Olje MS·APCI(m/z): 221 |
| 3-19 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 218 |
| 3-20 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 218 |
| 3-21 |  | H | Fri form | Gulaktig olje MS·APCI(m/z): 239[M+H] ⁺ |
| 3-22 |  | H | Fri form | Gulaktig skum MS·APCI(m/z): 311[M+H] ⁺ |
| 3-23 |  | H | Fri form | Gulaktig olje MS·APCI(m/z): 312[M+H] ⁺ |
| 3-24 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-25 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |

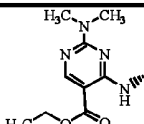
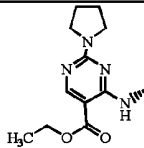
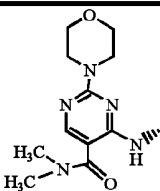
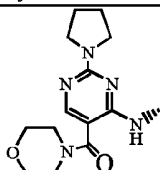
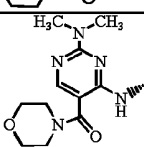
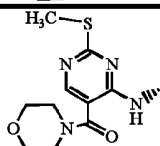
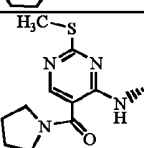
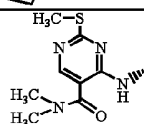
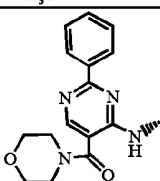
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 3-26 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 269 |
| 3-27 |  | H | Fri form | Gulaktig olje MS-APCI(m/z): 259[M+H] ⁺ |
| 3-28 |  | H | Fri form | Olje MS-APCI(m/z): 250 |
| 3-29 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 236 |
| 3-30 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 234 |
| 3-31 |  | H | Fri form | Olje MS-APCI(m/z): 234 |
| 3-32 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 284 |
| 3-33 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 231 |
| 3-34 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 234 |
| 3-35 |  | H | Fri form | Lysebrune krystaller Smeltepunkt: 99-102°C MS-APCI(m/z): 216[M+H] |
| 3-36 |  | H | Fri form | Gulaktig harpiks MS-APCI(m/z): 234[M+H] |
| 3-37 |  | H | Fri form | Lyserødt brunaktig pulver MS-APCI(m/z): 296, 294[M+H] |
| 3-38 |  | H | Fri form | Lyserødt brunaktig pulver MS-APCI(m/z): 246[M+H] |

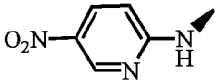
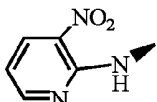
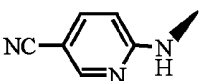
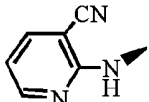
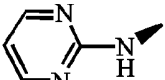
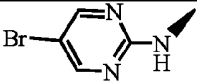
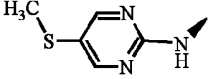
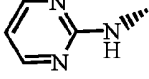
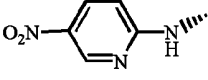
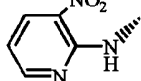
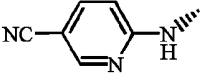
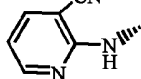
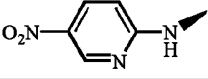
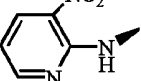
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ¹ -X-Y- | R ² | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 3-39 |  | H | Fri form | Olje |
| 3-40 |  | H | Fri form | Olje |
| 3-41 |  | H | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 135-136.5°C |
| 3-42 |  | H | Fri form | Gulaktig pulver MS-APCI(m/z): 242[M+H] ⁺ |
| 3-43 |  | H | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 81.5-83.5°C |
| 3-44 |  | H | Fri form | Rødaktig væske MS-APCI(m/z): 266 [M+H] |
| 3-45 |  | H | Fri form | Mørkerødt pulver MS-APCI(m/z): 253[M+H] |
| 3-46 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 229,227 |
| 3-47 |  | H | Fri form | Olje |
| 3-48 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 193 |
| 3-49 |  | H | Fri form | Olje |
| 3-50 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |

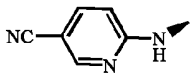
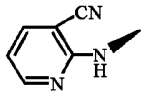
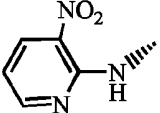
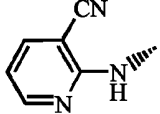
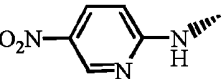
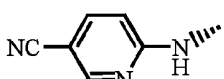
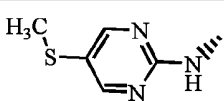
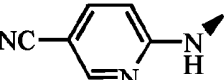
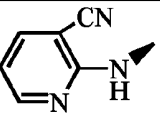
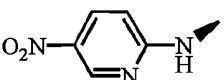
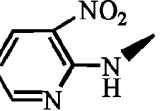
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|-----------------------------|
| 3-51 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-52 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-53 |  | H | Fri form | Gulaktig olje |
| 3-54 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-55 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-56 |  | H | Fri form | Gulaktig olje |
| 3-57 |  | H | Fri form | Fargeløst skum |
| 3-58 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 3-59 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |

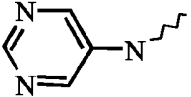
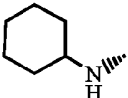
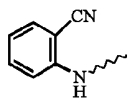
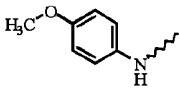
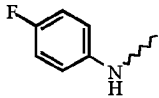
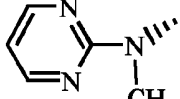
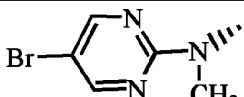
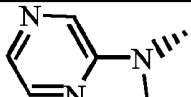
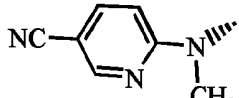
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 4 |  | H | Fri form | Lysegulaktig faststoff Smeltepunkt: 153-155°C |
| 5-1 |  | H | 2HCl | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 219-222°C |
| 5-2 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 217 [M+H] ⁺ |
| 5-3 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 215-218°C |
| 5-4 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 245-250°C |
| 5-5 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 303°C |
| 5-6 |  | H | 2HCl | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 234-237°C |
| 7-1 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 121-123°C |
| 7-2 |  | Me | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 164-166°C |
| 7-3 |  | Me | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 40-43°C |
| 7-4 |  | Me | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 147-148°C |
| 7-5 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 111-112°C |
| 7-6 |  | Me | Fri form | Lysebrune krystaller Smeltepunkt: 121-124°C |
| 7-7 |  | Me | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 58-59°C |

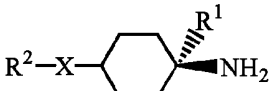
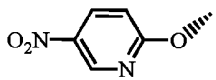
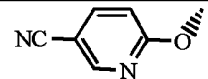
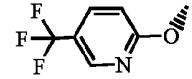
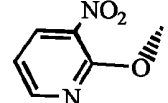
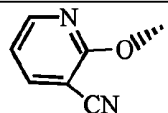
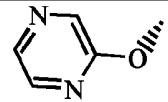
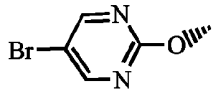
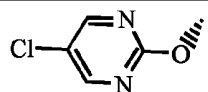
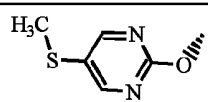
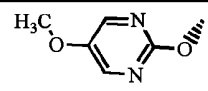
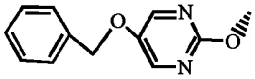
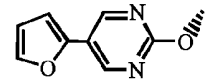
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|--------------------|----------|---|
| 7-8 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 182-184°C |
| 7-9 |  | Me | Fri form | Lysebrune krystaller Smeltepunkt: 76-79°C |
| 7-10 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Lysegulaktig faststoff MS·APCI(m/z): 267[M+H] ⁺ |
| 7-11 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 247[M+H] ⁺ |
| 7-12 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 267[M+H] ⁺ |
| 7-13 |  | CH ₂ OH | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 247[M+H] ⁺ |
| 7-14 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Lysegulaktig faststoff MS·APCI(m/z): 269[M+H] ⁺ |
| 7-15 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 247[M+H] ⁺ |
| 7-16 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 247[M+H] ⁺ |
| 7-17 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 267[M+H] ⁺ |
| 7-18 |  | CH ₂ OH | 2HCl | Lysegulaktig faststoff MS·APCI(m/z): 267[M+H] ⁺ |

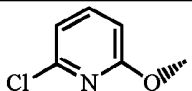
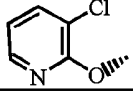
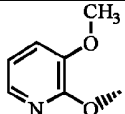
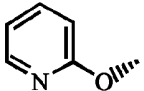
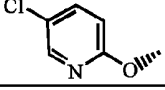
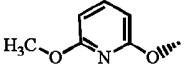
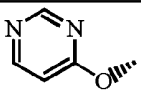
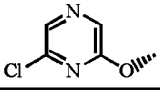
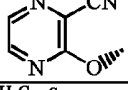
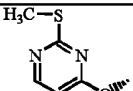
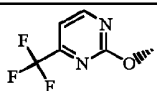
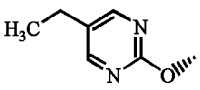
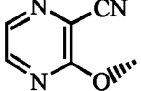
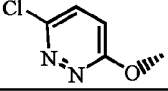
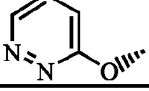
Tabell 5 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 7-19 |  | Me | 2HCl | Fargeløs harpiks-tilstand MS·APCI(m/z): 207 [M+H] ⁺ |
| 7-20 |  | Me | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 311 |
| 7-21 |  | Me | | |
| 7-22 |  | Me | | |
| 7-23 |  | Me | | |
| 8-1 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 207 [M+H] ⁺ |
| 8-2 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 109-112°C |
| 8-3 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks MS·APCI(m/z): 207 [M+H] ⁺ |
| 8-4 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 85-87°C |

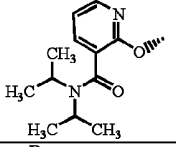
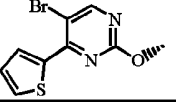
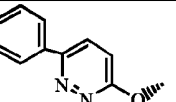
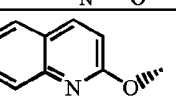
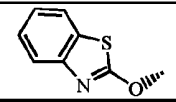
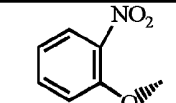
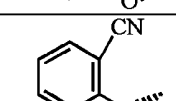
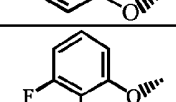
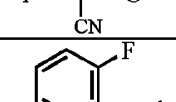
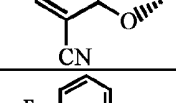
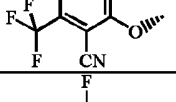
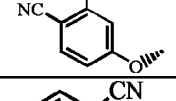
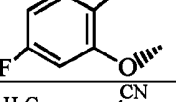
Tabell 6

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|--|
| Referanse-eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 9-1 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 271°C |
| 9-2 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 289°C |
| 9-3 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 253-254°C |
| 9-4 |  | H | HCl | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 230°C |
| 9-5 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 70-72°C |
| 9-6 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 58-59°C |
| 9-7 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 284°C (dekomponerte) |
| 9-8 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 279-280°C (dekomponerte) |
| 9-9 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 275°C (dekomponerte) |
| 9-10 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 275-276°C (dekomponerte) |
| 9-11 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 194°C |
| 9-12 |  | H | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 222-223°C |

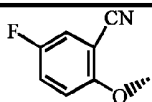
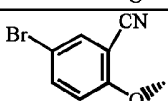
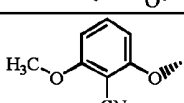
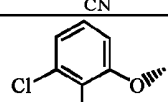
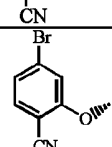
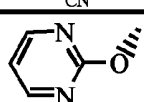
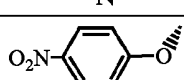
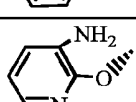
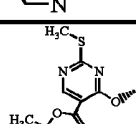
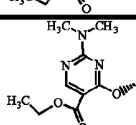
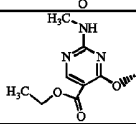
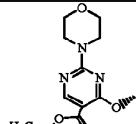
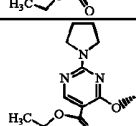
Tabell 6 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 9-13 |  | H | Fri form | Krystaller Smeltepunkt: 91-94°C MS-APCI(m/z): 229,227 |
| 9-14 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 229,227 |
| 9-15 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 223 |
| 9-16 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 193 |
| 9-17 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 229,227 |
| 9-18 |  | H | | |
| 9-19 |  | H | Fri form | Olje |
| 9-20 |  | H | | |
| 9-21 |  | H | | |
| 9-22 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS-APCI (m/z): 240 (M+H ⁺) ⁺ |
| 9-23 |  | H | | |
| 9-24 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 222 |
| 9-25 |  | H | Fri form | Olje |
| 9-26 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 262,260 |
| 9-27 |  | H | Fri form | Pulver MS-APCI(m/z): 194 |

Tabell 6 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 9-28 |  | H | Fri form | Olje MS·APCI(m/z): 320 |
| 9-29 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 356,354 |
| 9-30 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 270 |
| 9-31 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 243 |
| 9-32 |  | H | Fri form | Olje |
| 9-33 |  | H | Fri form | Pulver MS·APCI(m/z): 237 |
| 9-34 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 215-218°C MS·APCI(m/z): 217[M+H] |
| 9-35 |  | H | Fri form | Gulaktig olje |
| 9-36 |  | H | Fri form | Gulaktig olje |
| 9-37 |  | H | Fri form | Gulaktig olje |
| 9-38 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 9-39 |  | H | Fri form | Fargeløs olje |
| 9-40 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 253-254°C MS·APCI(m/z): 231[M+H] |

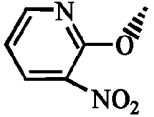
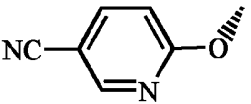
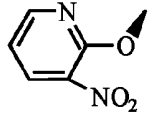
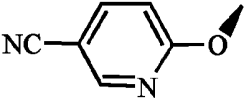
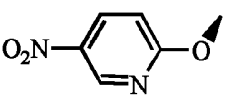
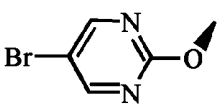
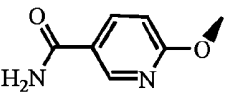
Tabell 6 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 9-41 |  | H | HCl | Lysegrønn smeltepunkt: 270-285°C MS·APCI(m/z): 235[M+H] |
| 9-42 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 283-284°C MS·APCI(m/z): 297, 295[M+H] |
| 9-43 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 246-247°C MS·APCI(m/z): 247[M+H] |
| 9-44 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 285-294°C MS·APCI(m/z): 251[M+H] |
| 9-45 |  | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: >300°C MS·APCI(m/z): 297, 295[M+H] |
| 9-46 |  | H | Fri form | Lysebrunt halvfast stoff MS·APCI (m/z): 194 [M+H] IR(cm-1): 3351 |
| 9-47 |  | H | HCl | Gule brunaktige krystaller smeltepunkt: 238-240°C |
| 9-48 |  | H | HCl | Lysebrune krystaller smeltepunkt: (dekomponerte) 180°C |
| 9-49 |  | H | Fri form | |
| 9-50 |  | H | Fri form | |
| 9-51 |  | H | Fri form | |
| 9-52 |  | H | Fri form | |
| 9-53 |  | H | Fri form | |

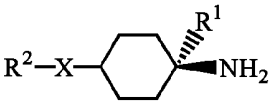
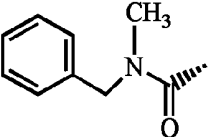
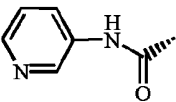
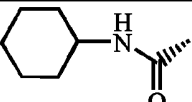
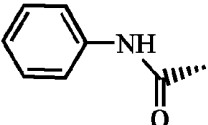
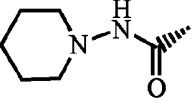
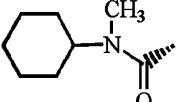
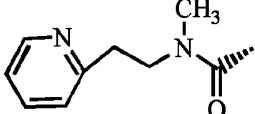
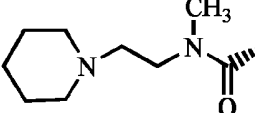
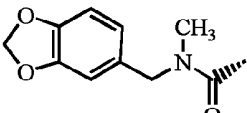
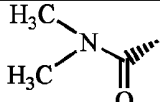
Tabell 6 (Fortsatt)

| Referanse-eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-----------------------|--------------------|----------------|----------|---|
| 9-54 | | H | Fri form | |
| 9-55 | | H | Fri form | |
| 9-56 | | H | Fri form | |
| 9-57 | | H | Fri form | |
| 9-58 | | H | HCl | Lysebrunt pulver MS-APCI(m/z): 238 [M+H] ⁺ |
| 9-59 | | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 218 [M+H] ⁺ |
| 9-60 | | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 234- 235°C (dekomponerte) |
| 9-61 | | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 126°C |
| 9-62 | | H | HCl | Lysegulaktige krystaller smeltepunkt: 206- 207°C (dekomponerte) |
| 9-63 | | H | HCl | Lysegulaktige krystaller smeltepunkt: 148- 150°C (dekomponerte) |
| 9-64 | | H | HCl | Fargeløse krystaller smeltepunkt: 189- 191°C (dekomponerte) |

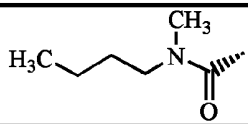
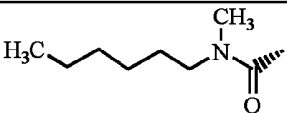
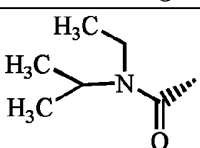
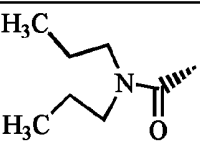
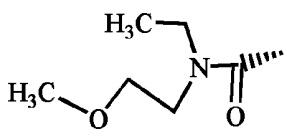
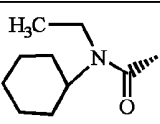
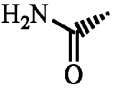
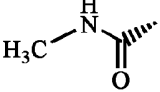
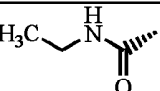
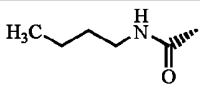
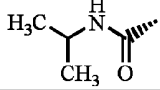
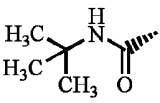
Tabell 6 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 10-2 |  | Me | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 252[M+H] ⁺ |
| 10-3 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 73-76°C |
| 10-4 |  | Me | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 252[M+H] ⁺ |
| 10-5 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 88-89°C |
| 10-6 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 90-94°C |
| 10-7 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 97-100°C |
| 10-8 |  | Me | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 150-154°C |

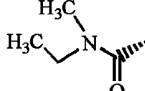
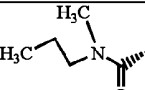
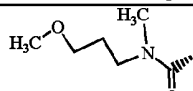
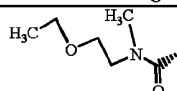
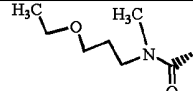
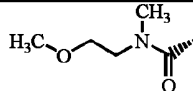
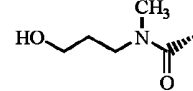
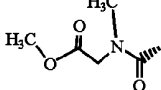
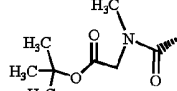
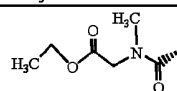
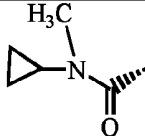
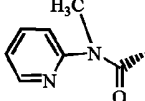
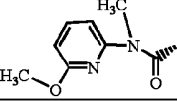
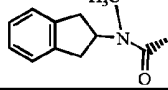
Tabell 7

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|---|
| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 11-1 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 150-153°C MS-APCI(m/z): 247 [M+H] ⁺ |
| 11-2 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 294 - 295°C |
| 11-3 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 185.5-186°C |
| 11-4 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: >300°C MS-APCI(m/z): 219 [M+H] ⁺ |
| 11-5 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 163-166°C |
| 11-6 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS-APCI(m/z): 239 [M+H] |
| 11-7 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS-APCI(m/z): 262 [M+H] |
| 11-8 |  | H | Fri form | Fargeløs væske |
| 11-9 |  | H | Fri form | Fargeløs væske |
| 11-10 |  | H | Fri form | Væske MS-APCI(m/z): 171 [M+H] |

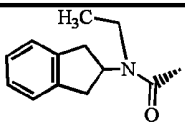
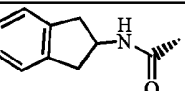
Tabell 7 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 11-11 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS·APCI(m/z): 213 |
| 11-12 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 241 [M+H] ⁺ |
| 11-13 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS·APCI(m/z): 213 |
| 11-14 |  | H | HCl | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 227[M+H] ⁺ |
| 11-15 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS·APCI(m/z): 229 |
| 11-16 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 253 [M+H] ⁺ |
| 11-17 |  | H | HI | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 143[M+H] ⁺ |
| 11-18 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS·APCI(m/z): 157 |
| 11-19 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS·APCI(m/z): 171 |
| 11-20 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS·APCI(m/z): 199 |
| 11-21 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS·APCI(m/z): 185 |
| 11-22 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 142°C (Dekomponerte) MS·APCI(m/z): 199[M+H] ⁺ |

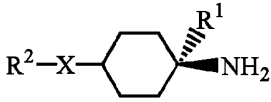
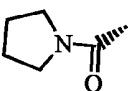
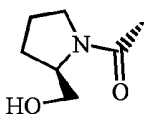
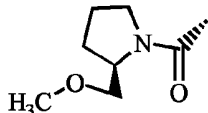
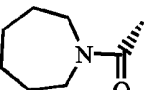
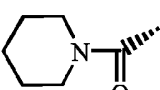
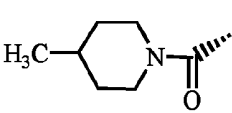
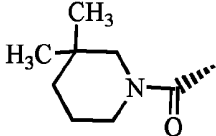
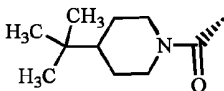
Tabell 7 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 11-23 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 185 |
| 11-24 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 199 |
| 11-25 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 229[M+H] ⁺ |
| 11-26 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 229[M+H] ⁺ |
| 11-27 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 243[M+H] ⁺ |
| 11-28 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 215 |
| 11-29 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 215 |
| 11-30 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 229[M+H] ⁺ |
| 11-31 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 271[M+H] ⁺ |
| 11-32 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 243[M+H] ⁺ |
| 11-33 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 197[M+H] ⁺ |
| 11-34 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 11-35 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 11-36 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |

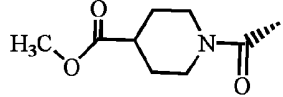
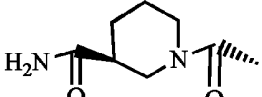
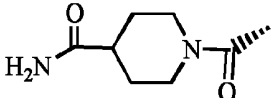
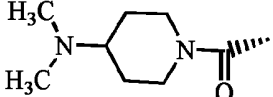
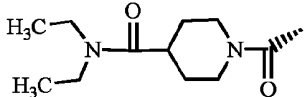
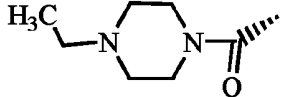
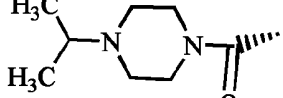
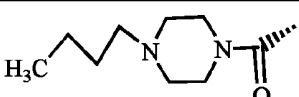
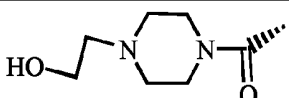
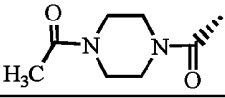
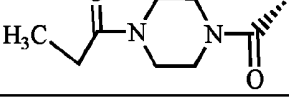
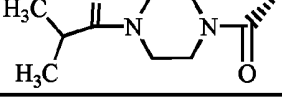
Tabell 7 (Fortsatt)

| Referanse-eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|-----------------------|---|----------------|----------|--------------------------|
| 11-37 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 11-38 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |

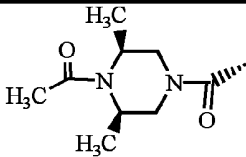
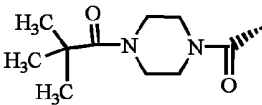
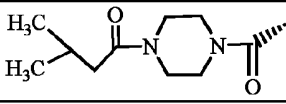
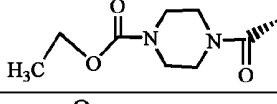
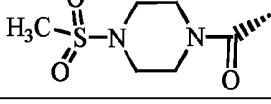
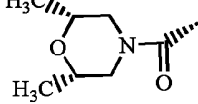
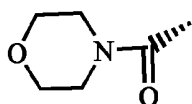
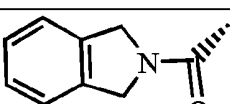
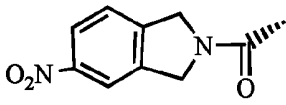
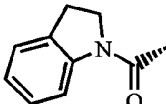
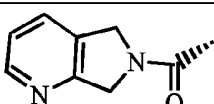
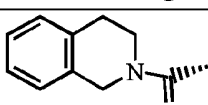
Tabell 8

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|---|
| Referanse-eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 12-1 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 197 [M+H] ⁺ |
| 12-2 |  | H | Fri form | Fargeløs væske |
| 12-3 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS-APCI(m/z): 241 |
| 12-4 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 225 [M+H] ⁺ |
| 12-5 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 211 [M+H] ⁺ |
| 12-6 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 225 [M+H] ⁺ |
| 12-7 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 239 [M+H] ⁺ |
| 12-8 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS-APCI(m/z): 267[M+H] ⁺ |

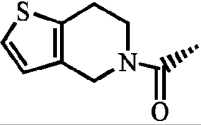
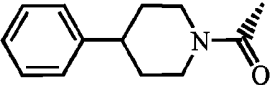
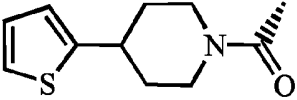
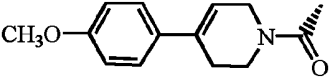
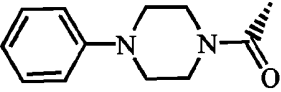
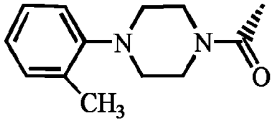
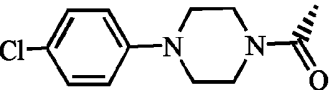
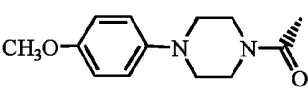
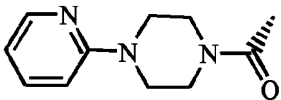
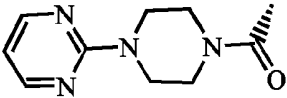
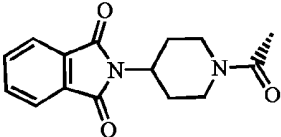
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 12-9 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 269[M+H] ⁺ |
| 12-10 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 254 |
| 12-11 |  | H | HCl | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 254 [M+H] ⁺ |
| 12-12 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 254[M+H] ⁺ |
| 12-13 |  | H | HCl | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 310 [M+H] ⁺ |
| 12-14 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 240 |
| 12-15 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 254[M+H] ⁺ |
| 12-16 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 268[M+H] ⁺ |
| 12-17 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 256[M+H] ⁺ |
| 12-18 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 254 [M+H] |
| 12-19 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 93-96°C |
| 12-20 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 242-245°C |

Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 12-21 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 282 [M+H] |
| 12-22 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 173-176°C |
| 12-23 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 135-137°C |
| 12-24 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 90-92°C |
| 12-25 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 152-153°C |
| 12-26 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 241 [M+H] |
| 12-27 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 75-80°C |
| 12-28 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 170-173°C |
| 12-29 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 290 [M+H] ⁺ |
| 12-30 |  | H | HCl | Lysebrunt faststoff Smeltepunkt: 230-233°C |
| 12-31 |  | H | 2HCl | Lysegulaktig faststoff MS·APCI(m/z): 246[M+H] ⁺ |
| 12-32 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 150-155°C |

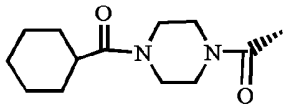
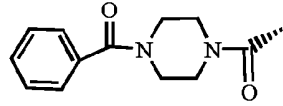
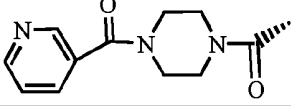
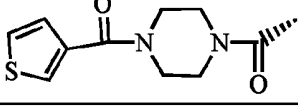
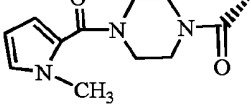
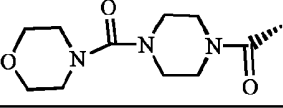
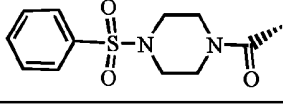
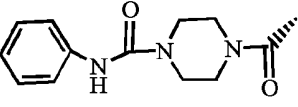
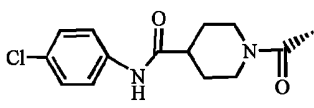
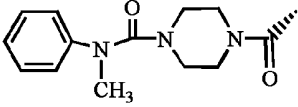
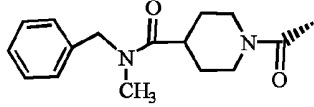
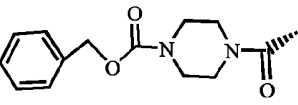
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 12-33 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 65-69°C |
| 12-34 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 166-170°C |
| 12-35 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 293 [M+H] ⁺ |
| 12-36 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 315 [M+H] ⁺ |
| 12-37 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 185-189°C |
| 12-38 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 302 [M+H] |
| 12-39 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 131-132°C |
| 12-40 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 81-83°C |
| 12-41 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 185-189°C |
| 12-42 |  | H | 2HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 290[M+H] ⁺ |
| 12-43 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 356[M+H] ⁺ |

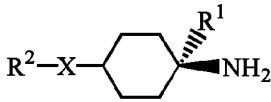
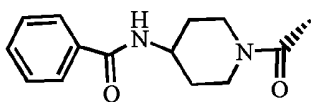
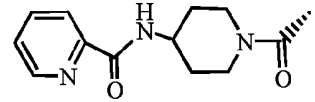
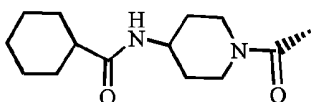
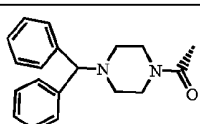
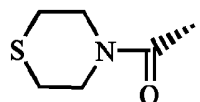
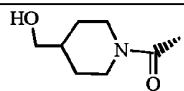
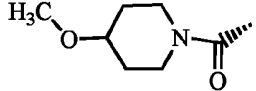
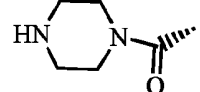
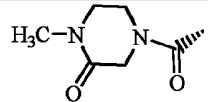
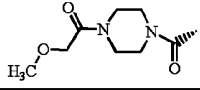
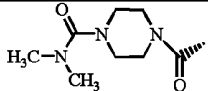
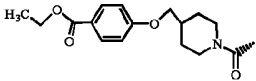
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|--------------------|----------------|----------|--|
| 12-44 | | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 59-60°C |
| 12-45 | | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 302 |
| 12-46 | | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 330 [M+H] |
| 12-47 | | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 301 |
| 12-48 | | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 358 |
| 12-49 | | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 120-121°C |
| 12-50 | | H | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 119-120°C |
| 12-51 | | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 144-145°C |
| 12-52 | | H | Fri form | Gulaktige krystaller Smeltepunkt: 140-141°C |
| 12-53 | | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 110-111°C |
| 12-54 | | H | HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 97-°C MS·APCI(m/z): 324 [M+H] ⁺ |
| 12-55 | | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 245-248°C |

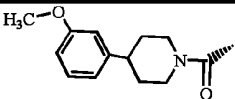
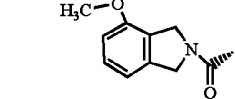
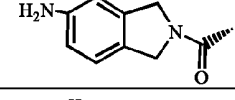
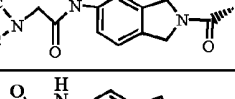
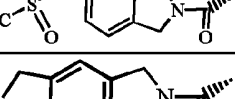
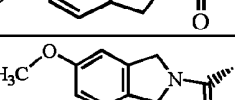
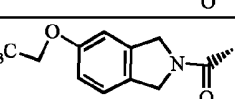
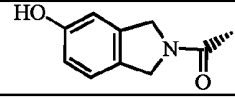
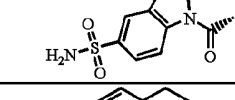
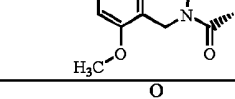
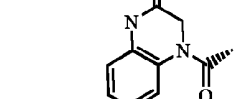
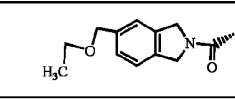
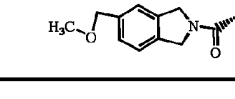

Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysiske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 12-56 |  | H | Fri form | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 202-205°C |
| 12-57 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 150-153°C |
| 12-58 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 317 [M+H] |
| 12-59 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 158-162°C |
| 12-60 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS·APCI(m/z): 319 [M+H] |
| 12-61 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 325 [M+H] ⁺ |
| 12-62 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 148-150°C |
| 12-63 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 331 [M+H] ⁺ |
| 12-64 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 364 [M+H] ⁺ |
| 12-65 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 345 [M+H] ⁺ |
| 12-66 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 358 [M+H] ⁺ |
| 12-67 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 70°C |

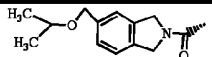
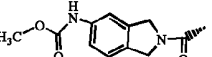
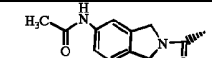
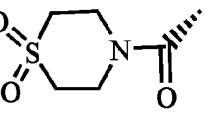
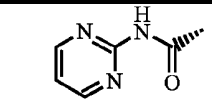
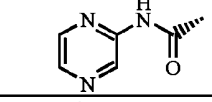
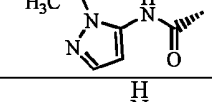
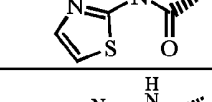
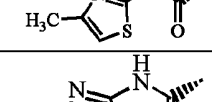
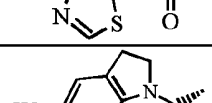
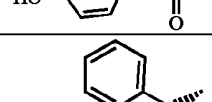
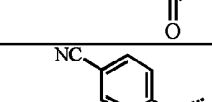
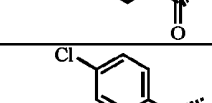
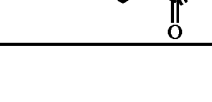
Tabell 8 (Fortsatt)

|  | | | | |
|---|---|----------------|----------|--|
| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
| 12-68 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 188-190°C |
| 12-69 |  | H | 2HCl | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 180°C (Dekomponerte) MS-APCI(m/z): 331 [M+H] ⁺ |
| 12-70 |  | H | Fri form | Svakt brunaktige krystaller Smeltepunkt: 214-216°C |
| 12-71 |  | H | Fri form | Fargeløs væske MS-APCI(m/z): 378[M+H] ⁺ |
| 12-72 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 229 [M+H] ⁺ |
| 12-73 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 241 |
| 12-74 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS-APCI(m/z): 241 |
| 12-75 |  | H | Fri form | |
| 12-76 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS-APCI(m/z): 240 |
| 12-77 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 284[M+H] ⁺ |
| 12-78 |  | H | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 99-104°C MS-APCI(m/z): 283[M+H] ⁺ |
| 12-79 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS-APCI(m/z): 389[M+H] ⁺ |

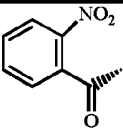
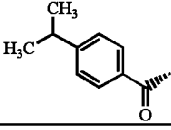
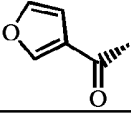
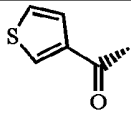
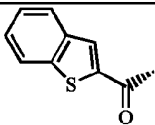
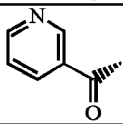
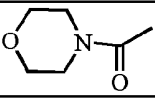
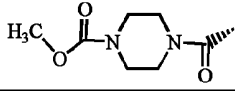
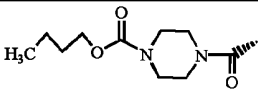
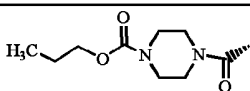
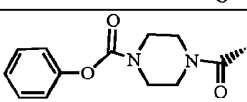
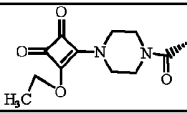
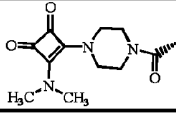
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 12-80 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 317[M+H] ⁺ |
| 12-81 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 275[M+H] ⁺ |
| 12-82 |  | H | Fri form | Fargeløst skum |
| 12-83 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-84 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-85 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-86 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 275[M+H] ⁺ |
| 12-87 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 289[M+H] ⁺ |
| 12-88 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 261 [M+H] ⁺ |
| 12-89 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff Smeltepunkt: 277-279°C MS·APCI(m/z): 324 [M+H] ⁺ |
| 12-90 |  | H | HCl | Fargeløst faststoff MS·APCI(m/z): 289 [M+H] ⁺ |
| 12-91 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller MS·APCI(m/z): 274 |
| 12-92 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-93 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |

Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 12-94 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-95 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-96 |  | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 12-97 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 152-153°C |
| 13-1 |  | H | Fri form | Brunaktig olje MS·APCI(m/z): 221 [M+H] ⁺ |
| 13-2 |  | H | Fri form | Lysegult pulver MS·APCI(m/z): 221 [M+H] ⁺ |
| 13-3 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS·APCI(m/z): 237 [M+H] ⁺ |
| 13-4 |  | H | Fri form | Brunaktig pulver MS·APCI(m/z): 226 [M+H] ⁺ |
| 13-5 |  | H | Fri form | Brunaktig olje MS·APCI(m/z): 240 [M+H] ⁺ |
| 13-6 |  | H | Fri form | Brunaktig olje MS·APCI(m/z): 227 [M+H] ⁺ |
| 13-7 |  | H | HBr | Lysebrunt pulver MS·APCI(m/z): 261 [M+H] ⁺ |
| 13-8 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 204 [M+H] |
| 13-9 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 229 [M+H] |
| 13-10 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 238 [M+H] |

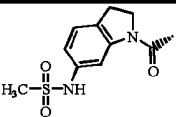
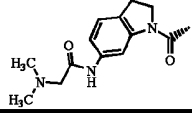
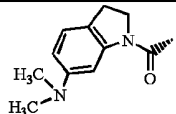
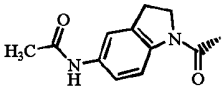
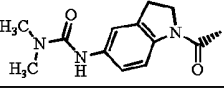
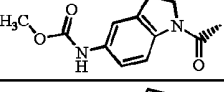
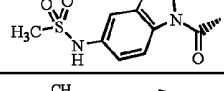
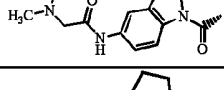
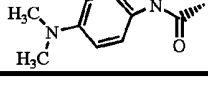
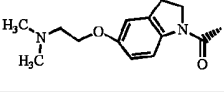
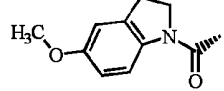
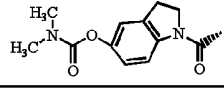
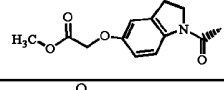
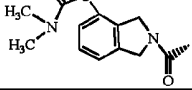
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 13-11 |  | H | Fri form | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 249 [M+H] |
| 13-12 |  | H | Fri form | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 246 [M+H] |
| 13-13 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 194 [M+H] |
| 13-14 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 210 [M+H] |
| 13-15 |  | H | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 260 [M+H] |
| 13-16 |  | H | 2HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 205[M+H] |
| 13-17 |  | Me | HI | Gulaktig pulver MS·APCI(m/z): 227 [M+H] |
| 13-18 |  | H | Fri form | Fargeløst halvfast stoff MS·APCI(m/z): 270 [M+H] |
| 13-19 |  | H | Fri form | Fargeløst halvfast stoff MS·APCI(m/z): 312 [M+H] |
| 13-20 |  | H | Fri form | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 298 [M+H] |
| 13-21 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 332 [M+H] |
| 13-22 |  | H | HCl | Fargeløst pulver Smeltepunkt: >300°C MS·APCI(m/z): 336 [M+H] |
| 13-23 |  | H | HI | Brunaktig pulver |

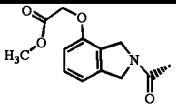
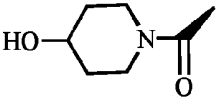
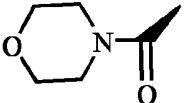
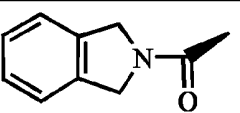
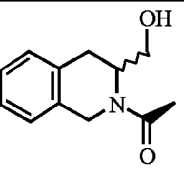
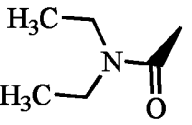
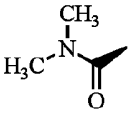
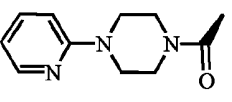
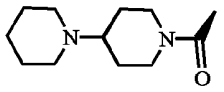
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|--------------------|----------------|----------|--|
| 13-24 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-25 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-26 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-27 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-28 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-29 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-30 | | H | Fri form | Lysebrun harpiks |
| 13-31 | | H | Fri form | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 342 [M+H] ⁺ |
| 13-32 | | H | HI | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 315 [M+H] ⁺ |
| 13-33 | | H | HI | Fargeløst pulver MS-APCI(m/z): 352 [M+H] ⁺ |
| 13-34 | | H | HI | Lysebrunt pulver |
| 13-35 | | H | Fri form | Brunaktig olje |
| 13-36 | | H | Fri form | Brunaktig olje |
| 13-37 | | H | Fri form | Brunaktig olje |

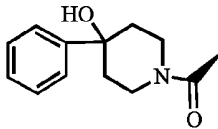
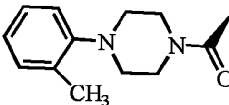
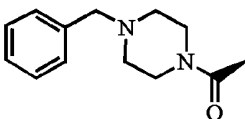
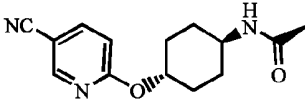
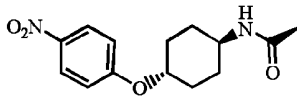
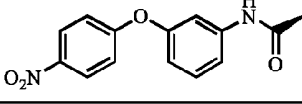
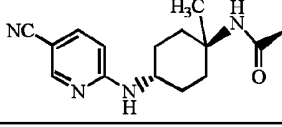
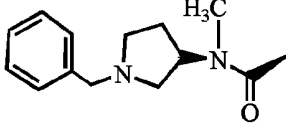
Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 13-38 |  | H | Fri form | Brunaktig olje |
| 13-39 |  | H | Fri form | Brunaktig olje |
| 13-40 |  | H | Fri form | Brunaktig olje |
| 13-41 |  | H | Fri form | |
| 13-42 |  | H | HI | Brunaktig pulver |
| 13-43 |  | H | Fri form | |
| 13-44 |  | H | Fri form | |
| 13-45 |  | H | HI | Brunaktig pulver |
| 13-46 |  | H | Fri form | |
| 13-47 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 199-202°C MS·APCI(m/z): 332 [M+H] ⁺ |
| 13-48 |  | H | Fri form | Lysebrunt pulver MS·APCI(m/z): 275 [M+H] ⁺ |
| 13-49 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 332 [M+H] ⁺ |
| 13-50 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver |
| 13-51 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 332 [M+H] ⁺ |

Tabell 8 (Fortsatt)

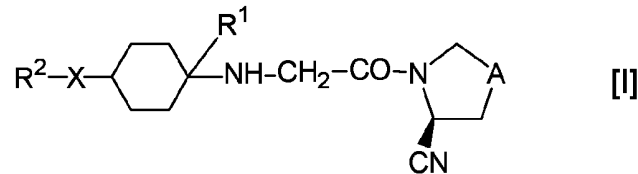
| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|---|
| 13-52 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 333 [M+H] ⁺ |
| 14-1 |  | H | HCl | Fargeløs harpiks MS·APCI(m/z): 227 [M+H] ⁺ |
| 14-2 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 213 [M+H] ⁺ |
| 14-3 |  | H | Fri form | Lyserøde krystaller Smeltepunkt: 144-145°C |
| 14-4 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 289 [M+H] ⁺ |
| 14-5 |  | H | HCl | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 199 [M+H] ⁺ |
| 14-6 |  | H | Fri form | Lysegulaktig olje MS·APCI(m/z): 171 [M+H] ⁺ |
| 14-7 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 289 [M+H] ⁺ |
| 14-8 |  | H | 2HCl | Brunaktig pulver MS·APCI(m/z): 294 [M+H] ⁺ |

Tabell 8 (Fortsatt)

| Referanse- eksempel Nr | R ² -X- | R ¹ | Salt | Fysikalske egenskaper mm |
|------------------------------|---|----------------|----------|--|
| 14-9 |  | H | Fri form | Fargeløst pulver MS·APCI(m/z): 303 [M+H] ⁺ |
| 14-10 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z): 302 [M+H] ⁺ |
| 14-11 |  | H | Fri form | Fargeløs olje MS·APCI(m/z) |
| 14-12 |  | H | Fri form | Fargeløse krystaller Smeltepunkt: 188-193°C |
| 14-13 |  | H | Fri form | Lysegulaktige krystaller Smeltepunkt: 194-196°C |
| 14-14 |  | H | Fri form | Svakt gulaktig harpiks MS·APCI(m/z): 356 [M+H] ⁺ |
| 14-15 |  | H | Fri form | Svakt gulaktig harpiks MS·APCI(m/z): 356 [M+H] ⁺ |
| 14-16 |  | H | Fri form | Brunaktig olje MS·APCI(m/z): 316 [M+H] ⁺ |

Patentkrav

1. Alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse, karakterisert ved formelen [I]:



5

der A representerer -CH₂- eller -S-,

R¹ representerer hydrogenatom, en C₁₋₆ alkylgruppe, en hydroksy C₁₋₆ alkylgruppe eller en C₁₋₆ alkoksy C₁₋₆ alkylgruppe,

X representerer -CO-,

10

R² representerer

(1) en syklisk gruppe valgt blant: fenyl-, sykloheksyl-, pyrrolidinyl-, tetrazolyl-, furyl-, thienyl-, thiazolyl-, piperidyl-, piperazinyl-, morfolinyl-, thiomorfolinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, pyrazinyl-, pyridazinyl-, perhydroazepinyl-, indolinyl-, isoindolinyl-, benzothienyl-, thienopyridyl-, pyrrolopyridyl-, dihydropyrrolopyridyl-, quinolyl-, isoquinolyl-, quinoksalinyl-

15

og helt eller delvis mettete sykliske grupper av samme;

som kan ha 1-3 substituentersom er identiske eller forskjellige og kan velges blant de følgende substituentene i gruppe A:

Substituenters i gruppe A:

et halogenatom; en cyanogruppe; nitrogruppe; oksogruppe; hydroksygruppe; karboksy-
 20 gruppe; oksidylgruppe; aminogruppe; karbamoylgruppe; aminosulfonylgruppe; en C₁₋₆
 alkylgruppe; en C₁₋₆ alkoksygruppe; en C₂₋₇ alkanoylgruppe; en C₁₋₆ alkoksykarbonylgruppe;
 en C₁₋₆ alkoksy-substituert C₂₋₇ alkanoylgruppe; en C₁₋₆ alkoksykarbonyl-substituert C₁₋₆
 alkoksygruppe; en C₁₋₆ alkoksykarbonyl-substituert C₁₋₆ alkoksykarbonylgruppe; en C₁₋₆
 25 alkylthiogruppe; en C₁₋₆ alkylsulfonylgruppe; en di- C₁₋₆ alkylamino-substituert C₁₋₆ alkoksy-
 gruppe; en di-C₁₋₆ alkylaminokarboksy-gruppe; en C₁₋₆ alkylgruppe substituert med
 gruppe(r) valgt blant amino-, karbamoyl-, et halogenatom, hydroksy-, karboksy-, en C₁₋₆
 alkoksygruppe og mono- eller di-substituert aminogruppe; en mono- eller di-substituert
 aminogruppe; en mono- eller di-substituert karbamoylgruppe; en substituert eller
 usubstituert C₃₋₈ sykloalkylgruppe; en substituert eller usubstituert C₃₋₈sykloalkyl-CO-; en
 30 substituert eller usubstituert C₃₋₈ sykloalkyl-| C₁₋₆ alkylgruppe; en substituert eller
 usubstituert fenylgruppe; en substituert eller usubstituert fenyl-O-gruppe; en substituert
 eller usubstituert fenyl-CO-gruppe; en substituert eller usubstituert fenyl- C₁₋₆ alkylgruppe;
 en substituert eller usubstituert fenyl-O- C₁₋₆ alkylgruppe; en substituert eller usubstituert
 fenylsulfonylgruppe; en substituert eller usubstituert fenyl- C₁₋₆ alkoksygruppe; en

substituert eller usubstituert fenyl- C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en substituert eller usubstituert C_{3-8} sykloalkenylgruppe; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-; en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO- C_{1-6} alkylgruppe; og en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6} alkylgruppe, eller

(2) en aminogruppe som kan ha 1 eller 2 substituenten som er identiske eller forskjellige og valgt blant de følgende substituentene i gruppe B:

en C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} alkoksy-substituert C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonyl-substituert C_{1-6} alkylgruppe; en hydroksy C_{1-6} alkylgruppe; en karboksy C_{1-6} alkylgruppe; en C_{1-6} sykloalkylgruppe; en C_{1-6} sykloalkyl- C_{1-6} alkylgruppe; en fenylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkylgruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; og en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6} alkylgruppe; hvor, når "substituenten valgt blant substituentene i gruppe A" er en mono- eller di-substituert amino- C_{1-6} alkylgruppe, en mono- eller di-substituert aminogruppe eller en mono- eller di-substituert karbamoylgruppe, så har substituenten substituent(er) valgt blant substituentene fra gruppe C:

en C_{1-6} alkylgruppe; en hydroksy- C_{1-6} alkylgruppe; en C_{2-7} alkanoylgruppe; en C_{3-8} sykloalkylkarbonylgruppe; en C_{1-6} alkoksygruppe; en C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe; en C_{1-6} alkylsulfonylgruppe; en di- C_{1-6} alkyl-substituert karbamoylgruppe; en di- C_{1-6} alkylamino-substituert C_{2-7} alkanoylgruppe; en fenylgruppe; en fenyl-O-gruppe; en fenyl-CO-gruppe; en fenyl- C_{2-7} alkanoylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkylgruppe; en fenyl- C_{1-6} alkoksygruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-; en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-; og en monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-substituert aminogruppe;

når "substituenten valgt blant substituentene fra gruppe A" er en substituert C_{3-8} sykloalkylgruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkyl-CO-gruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkyl- C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenylgruppe, en substituert fenyl-O-, en substituert fenyl-CO-gruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenyl-O- C_{1-6} alkylgruppe, en substituert fenylsulfonylgruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkoksygruppe, en substituert fenyl- C_{1-6} alkoksykarbonylgruppe, en substituert C_{3-8} sykloalkenylgruppe, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO- C_{1-6} alkylgruppe eller en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe- C_{1-6}

alkylgruppe, så har substituenten substituent(er) valgt blant et halogenatom, en cyanogruppe, nitrogruppe og en oksogruppe;
eller et farmasøytisk salt av disse.

5 2. Forbindelse i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at R² er

(1) en syklisk gruppe som kan være substituert, der den sykliske gruppe-delen er en gruppe valgt blant gruppen bestående av pyrrolidinyl-, piperidyl-, piperazinyl-, morfolinyl-, thiomorfolinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, en indolinyl-, isoindolinyl-, pyrrolopyridyl-, dihydro-pyrrolopyridyl- og helt eller delvis mettede sykliske grupper av disse; eller

10 (2) en substituert aminogruppe.

3. Forbindelse i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at R² er

(1) en syklisk gruppe valgt fra gruppen omfattende pyrrolidinyl-, piperidyl-, piperazinyl-, morfolinyl-, thiomorfolinyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, indolinyl-, isoindolinyl-, pyrrolopyridyl-, dihydropyrrolopyridyl- og helt eller delvis mettede sykliske grupper av disse; som kan ha 1
15 til 3 substituent(er) som er identiske eller forskjellige og er valgt blant substituentene i gruppe A som omfatter;

et halogenatom, cyano-, nitro-, okso-, karbamoyl-, C₁₋₆ alkyl-, C₁₋₆ alkoksy-, C₁₋₆ alkanoyl-, C₁₋₆ alkoksykarbonyl-, C₁₋₆ alkoksy-substituert C₁₋₆ alkylgruppe, en C₃₋₈ sykloalkyl-CO-, en substituert eller usubstituert fenylgruppe, en substituert eller
20 usubstituert fenyl- C₁₋₆ alkylgruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O-, og en substituert eller usubstituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-, hvor

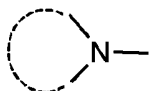
25 når "substituenten valgt blant substituentene i gruppe A" er en substituert fenyl-gruppe, en substituert fenyl- C₁₋₆ alkyl-gruppe, en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe, en substituert 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-O, eller en substituert monosyklisk 5- eller 6-leddet heterosyklisk gruppe-CO-, så har substituenten substituent(er) valgt blant halogenatom, cyanogruppe, nitrogruppe og oksogruppe:

30 eller

(2) en aminogruppe substituert av 1 eller 2 substituent(er) som er identiske eller forskjellige og valgt fra gruppe B':
substituentene fra gruppe B' omfatter:

35 en C₁₋₆ alkyl gruppe, en C₃₋₈ sykloalkyl gruppe, en C₁₋₆ alkoksy-substituert C₁₋₆ alkyl gruppe, en pyrimidinyl gruppe, en thiazolyl gruppe og en thiadiazolyl gruppe.

4. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1-3, **karakterisert** ved at R^2 er
 (1) en nitrogenholdig heterosyklisk gruppe som kan være substituert eller
 (2) en aminogruppe som kan være substituert, representert ved formelen:



5

5. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 4, **karakterisert** ved at A er $-CH_2-$.

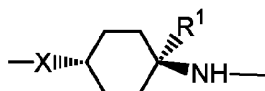
6. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 4, **karakterisert** ved at A er $-CH_2-$, og at R^1 er et hydrogenatom.

10

7. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 4, **karakterisert** ved at A er $-CH_2-$, R^1 er et hydrogenatom og at R^2 er en syklisk gruppe som kan være substituert.

8. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 4, **karakterisert** ved at A er $-CH_2-$, R^1 er et hydrogenatom, og R^2 er en substituert aminogruppe.

9. Forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 15, **karakterisert** ved at den har en partiell struktur som angitt nedenfor.



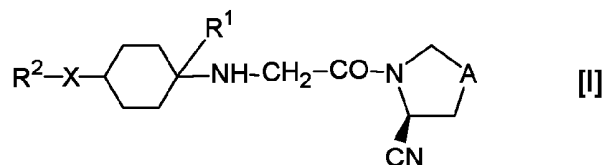
20

10. Forbindelse, **karakterisert** ved at den er valgt blant gruppen bestående av
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(dimetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-pyrimidinylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 25 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-etyl-N-metoksyetylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-etyl-N-isopropylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(N-metyl-N-butylaminokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 30 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[(S)-2-metoksymetylpyrrolidin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(3-karbamoylpiperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-acetyl piperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2-isoindolinyllkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;

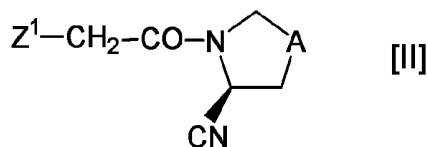
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(3-pyridylkarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]-acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-{trans-4-[4-(3-thenoyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino}-acetylpyrrolidin;
- 5 (S)-2-cyano-1-{trans-4-[4-(4-klorfenyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino}acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-2,6-dimetylmorfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(5-nitro-2-isoindolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 10 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(piperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-karbamoylpiperidinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-pyrrolidinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-syklopropylkarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]-acetylpyrrolidin;
- 15 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-propionylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1-indolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-2-ylkarbonyl)sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- 20 (S)-2-cyano-1-[trans-4-[4-(2-pyrimidinyloksy)piperidinokarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-{trans-4-[4-(5-brom-2-pyrimidinyloksy)piperidinokarbonyl]sykloheksylamino}-acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(cis-3,5-dimetyl-4-benzylpiperazin-1-ylkarbonyl)sykloheksylamino]-acetylpyrrolidin;
- 25 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-sykloheksylkarbonylaminopiperidinokarbonyl)sykloheksylamino]-acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-{trans-4-[4-(N-fenylkarbamoyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino}-acetylpyrrolidin;
- 30 (S)-2-cyano-1-[trans-4-(4-etoksykarbonyl)piperazin-1-ylkarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-{trans-4-[4-(2-thienyl)piperidinokarbonyl]sykloheksylamino]acetylpyrrolidin;
- (S)-2-cyano-1-[trans-4-(1,1-dioksoperhydro-1,4-thiazin-4-ylkarbonyl)sykloheksylamino]-acetylpyrrolidin;
- 35 (R)-4-cyano-3-[trans-4-(dimetylamino)karbonyl]sykloheksylamino]acetylthiazolidin;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(2-isoindolinylnokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin;
- (R)-4-cyano-3-[trans-4-(morfolinokarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin; og

(R)-4-cyano-3-[trans-4-(pyrrolidinyllkarbonyl)sykloheksylamino]acetylthiazolidin;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

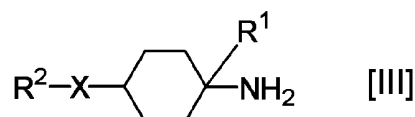
11. Framgangsmåte for framstilling av en alifatisk nitrogenholdig 5-leddet ringforbindelse representert ved formelen [I]:



der A, R¹, X og R² er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, **karakterisert** ved å reagere en forbindelse representert ved formelen [II]:



- 10 der A har samme betydning som definert foran og Z¹ representerer en reaktiv rest, med en forbindelse representert ved formelen [III]:



der R¹, X og R² har samme betydning som definert foran, eller et salt av samme, og valgfritt omdanne produktet til et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

15

12. Bruk av en forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 10, for framstilling av et medikament for behandling eller profylakse av en sykdom som er forventet å bli lindret ved inhibering av dipeptidyl-peptidase IV aktivitet.

20

13. Bruk av en forbindelse i samsvar med krav 12, for framstilling av et medikament for behandling eller profylakse av diabetes.

14. Bruk av en forbindelse i samsvar med krav 12, for framstilling av et medikament for behandling eller profylakse av type 2 diabetes.

25

15. Farmasøytisk blanding, **karakterisert** ved at blandingen inneholder en forbindelse i samsvar med et av kravene 1 til 10 som effektiv ingrediens.

16. Farmasøytisk blanding i samsvar med krav 15, **karakterisert** ved at den er en dipeptidyl-petidiase IV inhibitor.