

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 19992555 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 19992555

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D 263/20 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 307/32 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.05.1998

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 30.11.1999

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 30.11.1999

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 18.05.1998 PCT/US1998/009889
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

30.05.1997 US 048342P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pharmacia & Upjohn Company, 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Hester, Jr., Jackson B., Galesburg, MI 49053, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Nidy, Eldon, Kalamazoo, MI 49001, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Perricone, Salvatore, Delton, MI 49046, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Poel, Toni-Jo, Wayland, MI 49348, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Antibakteerisia oksatosolidinoniaineita, joilla on tiokarbonyylifunktionaalisuus

Antibakteriella oxazolidinonmedel med en tiokarbonylfunktionalitet

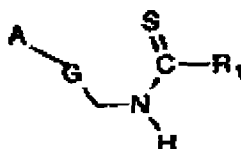
Antibakteerisia oksatsolidinoniaineita, joilla on tiokarbonyylifunktionaalisuus - Antibakteriella oxazolidinonmedel med en tiokarbonylfunktionalitet

Keksinnön tausta

- 5 Esillä oleva keksintö koskee uusia ja hyödyllisiä oksatsolidinoniyhdisteitä ja niiden valmistuksia ja tarkemmin sanottuna oksatsolidinoniyhdisteitä, joissa -NH-C(S)-R:n karbonyylifunktionaalisuus on muunnettu tiokarbonyylifunktionaalisuudeksi, kuten tiourea-NH-C(S)-NH₂, alkyyli tiourea-NH-C(S)-(C₁₋₄-alkyyli), tioamidi-NH-C(S)-(C₁₋₄-alkyyli) tai -NH-C(S)-H.
- 10 Happiatomin korvaaminen rikkiatomilla on yllättävästi parantanut yhdisteiden mikrobienvastaisia ominaisuuksia. Yhdisteitä voidaan käyttää antimikrobisina aineina, jotka tehoavat joukkoon ihmisen ja eläinten patogeenejä, mukaan luettuina gramposiitiiviset anaerobiset bakteerit, kuten moniresistentit stafylokokit ja streptokokit, gramnegatiiviset organismit, kuten *H. influenzae* ja *M. catarrhalis*, sekä anaerobiset
- 15 organismit, kuten bakteroidit ja klostridilajit, ja haponkestävät organismit, kuten *Mycobacterium tuberculosis* ja *Mycobacterium avium*. Yhdisteet ovat erityisen hyödyllisiä, koska ne tehoavat viimeksi mainittuihin organismeihin, joiden tiedetään aiheuttavan infektioita AIDSia sairastavissa henkilöissä.

Yhteenveto keksinnöstä

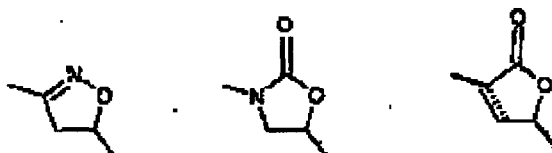
- 20 Keksinnön kohteena on sen erään aspektin mukaan yhdiste, jolla on kaava I



I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

G on

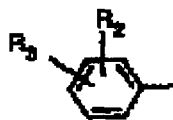


R_1 on

- a) H,
- b) NH_2 ,
- c) $NH-C_{1-4}$ -alkyyli,
- 5 d) C_{1-4} -alkyyli,
- e) $-OC_{1-4}$ -alkyyli.
- f) $-SC_{1-4}$ -alkyyli,
- g) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu 1 - 3 F:llä, 1 - 2 Cl:lla, CN:llä tai $-COOC_{1-4}$ -alkyyllillä,
- 10 h) C_{3-6} -sykloalkyyli,
- i) $N(C_{1-4}$ -alkyyli) $_2$ tai
- j) $N(CH_2)_{2-5}$;

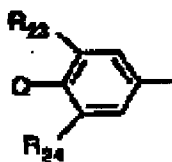
A on

a)

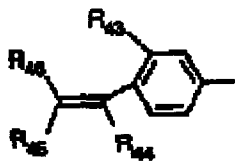


15

b)



c)



- 20 d) jokin 5-jäseninen heteroaromaattinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
jossa 5-jäseninen heteroaromaattinen osa on sidottu hiiliatomilla,
jossa 5-jäsenisessä heteroaromaattisessa osassa voi lisäksi olla fuusioituneena bentseeni- tai naftyylirengas,
- 25 jossa heteroaromaattinen osa voi olla substituoitu 1 - 3 R_{48} :lla,
- e) jokin 6-jäseninen heteroaromaattinen osa, jossa on vähintään yksi typpi-atomia,
jossa heteroaromaattinen osa on sidottu hiiliatomilla,

jossa 6-jäsenisessä heteroaromaattisessa osassa voi lisäksi olla fuusioituneena bentseeni- tai naftyylirengas,

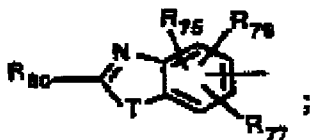
jossa heteroaromaattinen osa voi olla substituoitu 1 - 3 R_{55} :llä,

- f) jokin β -karbolin-3-yyli tai indolitsinyyli, joka on sidottu 6-jäsenisellä renkaalla,
 5 ja joka voi olla substituoitu 1 - 3 R_{55} :llä,
 g)



tai

h)



10 jossa R_2 on

- a) H ,
 b) F ,
 c) Cl ,
 d) Br ,

15 e) C_{1-3} -alkyyli,

- f) NO_2 tai
 g) R_2 ja R_3 ovat yhdessä $-O-(CH_2)_h-O-$;

R_3 on

- a) $-S(=O)_iR_4$,
 20 b) $-S(=O)_2-N=S(O)_jR_5R_6$,
 c) $-SC(=O)R_7$,
 d) $-C(=O)R_8$,
 e) $-C(=O)R_9$,
 f) $-C(=O)NR_{10}R_{11}$,
 25 g) $-C(=NR_{12})R_8$,
 h) $-C(R_8)(R_{11})-OR_{13}$,
 i) $-C(R_9)(R_{11})-OR_{13}$,
 j) $-C(R_8)(R_{11})-OC(=O)R_{13}$,
 k) $-C(R_9)(R_{11})-OC(=O)R_{13}$,
 30 l) $-NR_{10}R_{11}$,
 m) $-N(R_{10})-C(=O)R_7$,

- n) $-N(R_{10})-S(=O)_iR_7$,
 o) $-C(OR_{14})(OR_{15})R_8$,
 p) $-C(R_8)(R_{16})-NR_{10}R_{11}$ tai
 q) C_{1-8} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla $=O$:lla muussa kuin
 5 alfa-asemassa, $-S(=O)_iR_{17}$:llä, $-NR_{10}R_{11}$:llä, C_{2-5} -alkenyylillä tai C_{2-5} -alkynyylillä,

R_4 on

- a) C_{1-4} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,
 OH:lla, CN:llä, $NR_{10}R_{11}$:llä tai $-CO_2R_{13}$:lla,
 b) C_{2-4} -alkenyyli,
 10 c) $NR_{16}R_{18}$,
 d) $-N_3$,
 e) $-NHC(=O)R_7$,
 f) $-NR_{20}C(=O)R_7$,
 g) $-N(R_{19})_2$,
 15 h) $-NR_{16}R_{19}$ tai
 i) $-NR_{19}R_{20}$,

R_5 ja R_6 ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) C_{1-2} -alkyyli tai
 b) R_5 ja R_6 ovat yhdessä $-(CH_2)_k$;

- 20 R_7 on C_{1-4} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla;

R_8 on

- a) H tai
 b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai
 C_{3-8} -sykloalkyyllillä;

- 25 R_9 on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla

- a) $-S(=O)R_{17}$:llä,
 b) $-OR_{13}$:lla,
 c) $-OC(=O)R_{13}$:lla,
 d) $NR_{10}R_{11}$:llä tai
 30 e) C_{1-5} -alkenyylillä, joka voi olla substituoitu CHO:lla;

R_{10} ja R_{11} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
 b) C_{1-4} -alkyyli tai
 c) C_{3-8} -sykloalkyyli;

R_{12} on

- a) $-NR_{10}R_{11}$,
- b) $-OR_{10}$ tai
- c) $-NHC(=O)R_{10}$;

5 R_{13} on

- a) H tai
- b) C_{1-4} -alkyyli;

R_{14} ja R_{15} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) C_{1-4} -alkyyli tai
- 10 b) R_{14} ja R_{15} ovat yhdessä $-(CH)_1$ -;

R_{16} on

- a) H
- b) C_{1-4} -alkyyli tai
- c) C_{3-8} -sykloalkyyli;

15 R_{17} on

- a) C_{1-4} -alkyyli tai
- b) C_{3-8} -sykloalkyyli;

R_{18} on

- a) H,
- 20 b) C_{1-4} -alkyyli,
- c) C_{2-4} -alkenylyli,
- d) C_{3-4} -sykloalkyyli,
- e) $-OR_{13}$ tai
- f) $-NR_{21}R_{22}$;

25 R_{19} on

- a) Cl,
- b) Br tai
- c) I;

R_{20} on jokin fysiologisesti hyväksyttävä kationi;

30 R_{21} ja R_{22} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) C_{1-4} -alkyyli tai
- c) $-NR_{21}R_{22}$ ovat yhdessä $-(CH_2)_m$ -;

jossa R_{23} ja R_{24} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
 b) F ,
 c) Cl ,
 5 d) C_{1-2} -alkyyli,
 e) CN ,
 f) OH ,
 g) C_{1-2} -alkoksi,
 h) nitro tai
 10 i) amino;

Q on

a)



b)



15

c)

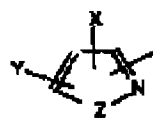


d)



20

e)



f)



g)



5 h)



i)

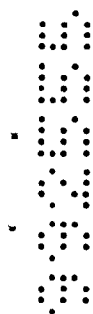
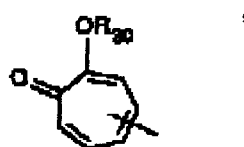


j)

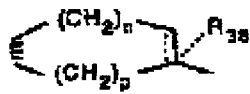


10

k)



l)



m) diatsinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

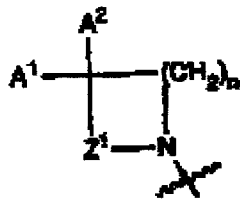
n) triatsinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

5 o) kinolinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

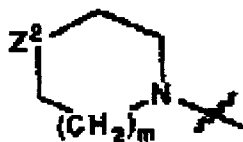
p) kinoksalinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

q) naftyridinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

r)



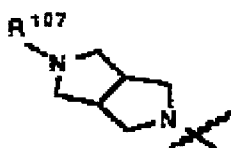
10 s)



t)



u)



v)



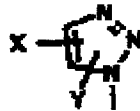
w)



5 x)



y)



z)



10

aa)



bb)



tai

15 Q ja R₂₄ yhdessä ovat

jossa Z^1 on

- a) $-\text{CH}_2-$,
- b) $-\text{CH}(\text{R}^{104})-\text{CH}_2-$,
- c) $-\text{C}(\text{O})-$ tai
- 5 d) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

jossa Z^2 on

- a) $-\text{O}_2\text{S}-$,
- b) $-\text{O}-$,
- c) $-\text{N}(\text{R}^{107})-$,
- 10 d) $-\text{OS}-$ tai
- e) $-\text{S}-$;

jossa Z^3 on

- a) $-\text{O}_2\text{S}-$,
- b) $-\text{O}-$,
- 15 c) $-\text{OS}-$ tai
- d) $-\text{S}-$;

jossa A^1 on

- a) $\text{H}-$ tai
- b) CH_3 ;

20 jossa A^2 on

- a) $\text{H}-$,
- b) $\text{HO}-$,
- c) CH_3- ,
- d) $\text{CH}_3\text{O}-$,
- 25 e) $\text{R}^{102}\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
- f) $\text{R}^{103}\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
- g) $(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alkyyli}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- h) $\text{HO}-\text{CH}_2-$,
- i) $\text{CH}_3-\text{O}-\text{NH}-$,
- 30 j) $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alkyyli}-\text{O}_2\text{C}-$,
- k) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$,
- l) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,
- m)

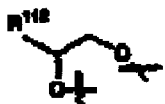
tai



n)

A¹ ja A² yhdessä ovat:

a)



5

b)



tai

c)



;

10 jossa R¹⁰² on

- a) H-,
- b) CH₃-,
- c) fenyyli-CH₂- tai
- d) CH₃C(O)-;

15 jossa R¹⁰³ on

- a) (C₁-C₃)alkyyli- tai
- b) fenyyli-;

jossa R¹⁰⁴ on

- a) H- tai
- 20 b) HO-;

jossa R¹⁰⁵ on

- a) H-,
- b) (C₁-C₃)alkyyli-,
- c) CH₂=CH-CH₂- tai
- 25 d) CH₃-O-(CH₂)₂-;

jossa R¹⁰⁶ on

- a) CH₃-C(O)-,
- b) H-C(O)-,

c) $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$,d) $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{O})-$,e) CH_3SO_2- ,

f)



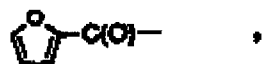
5

g) $\text{F}_2\text{CHC}(\text{O})-$,

h)

i) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,10 j) $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

k)

l) $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;m) *fenyyli*- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;15 jossa R^{107} ona) $\text{R}^{102}\text{O}-\text{C}(\text{R}^{110})(\text{R}^{111})-\text{C}(\text{O})-$,b) $\text{R}^{103}\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,c) $\text{R}^{108}-\text{C}(\text{O})-$,

d)

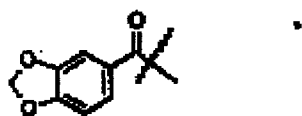


20

e)

f) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-$,g) $\text{R}^{109}-\text{SO}_2-$,

25 h)



- i) $\text{HO-CH}_2\text{-C(O)O-}$,
 j) $\text{R}^{116}\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$,
 k) $\text{R}^{113}\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-C(O)-}$,
 l) $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{-N-CH}_2\text{-C(O)-NH-}$,
 5 m) $\text{NC-CH}_2\text{-}$ tai
 n) $\text{F}_2\text{-CH-CH}_2\text{-}$;

jossa R^{108} on

- a) H- ,
 b) $\text{(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyyli}$,
 10 c) $\text{aryyli-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$,
 d) $\text{ClH}_2\text{C-}$,
 e) $\text{Cl}_2\text{HC-}$,
 f) $\text{FH}_2\text{C-}$,
 g) $\text{F}_2\text{HC-}$ tai
 15 h) $\text{(C}_3\text{-C}_6\text{)sykloalkyyli}$;

jossa R^{109} on

- a) -CH_3 ,
 b) $\text{-CH}_2\text{Cl}$,
 c) $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$,
 20 d) aryyli tai
 e) $\text{-CH}_2\text{CN}$;

jossa R^{110} ja R^{111} ovat muista riippumatta

- a) H- ,
 b) $\text{CH}_3\text{-}$; tai

25 jossa R^{112} on

- a) H- ,
 b) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{O-CH}_2\text{-}$ tai
 c) $\text{HOCH}_2\text{-}$;

jossa R^{113} on

- 30 a) $\text{CH}_3\text{-}$,
 b) $\text{HOCH}_2\text{-}$,
 c) $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{N-fenyyl}$ i tai
 d) $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{N-CH}_2\text{-}$;

jossa R^{114} on

- 35 a) HO- ,

- b) $\text{CH}_3\text{O}-$,
 c) $\text{H}_2\text{N}-$,
 d) $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
 e) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
 5 f) fenyyli- $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
 g) $\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$,
 h) $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ tai
 i) $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

jossa R^{113} on

- 10 a) CH_3- ,
 b) HOCH_2- ,
 c) $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -fenyyli tai
 d) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-$;

jossa R^{115} on

- 15 a) $\text{H}-$ tai
 b) $\text{Cl}-$;

jossa R^{116} on

- a) $\text{HO}-$,
 b) $\text{CH}_3\text{O}-$ tai
 20 c) F ;

B on tyydyttymätön 4-atominen sitoja, joka sisältää yhden typpiätomia ja kolme hiiliä;

M on

- a) H ,
 25 b) C_{1-8} -alkyyli,
 c) C_{3-8} -sykloalkyyli,
 d) $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{13}$ tai
 e) $-(\text{CH}_2)_h-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$;

Z on

- 30 a) O ,
 b) S tai
 c) NM ;

W on

- a) CH ,

- b) N tai
c) S tai O, kun Z on NM;

Y on

- a) H,
5 b) F,
c) Cl,
d) Br,
e) C₁₋₃-alkyyli tai
f) NO₂;

10 X on

- a) H,
b) -CN,
c) OR₂₇,
d) halogeeni,
15 e) NO₂,
f) tetratsyyli,
g) -SH,
h) -S(=O)_iR₄,
i) -S(=O)₂-N=S(O)_jR₅R₆,

- 20 j) -SC(=O)R₇,
k) -C(=O)R₂₅,
l) -C(=O)NR₂₇R₂₈,
m) -C(=NR₂₉)R₂₅,

- n) -C(R₂₅)(R₂₈)-OR₁₃,
25 o) -C(R₂₅)R₂₈)-OC(=O)R₁₃,
p) -C(R₂₈)(OR₁₃)-(CH₂)_h-NR₂₇R₂₈,
q) -NR₂₇R₂₈,
r) -N(R₂₇)C(=O)R₇,
s) -N(R₂₇)-S(=O)_iR₇,

- 30 t) -C(OR₁₄)(OR₁₅)R₂₈,
u) -C(R₂₅)(R₁₆)-NR₂₇R₂₆ tai

v) C₁₋₈-alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, OH:lla, =O:lla muussa kuin alfa-asemassa, -S(=O)_iR₁₇:llä, -NR₂₇R₂₈:lla, C₂₋₅-alkenyylillä, C₂₋₅-alkynyylillä tai C₃₋₈-sykloalkyyllillä;

- 35 R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ ja R₁₇ ovat samoja kuin edellä määritellyt;

R_{25} on

- a) H,
- b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, C_{3-8} -sykloalkyyllillä, C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla
- 5 -S(=O)_iR₁₇:llä, -OR₁₃:lla tai OC(=O)R₁₃:lla, NR₂₇R₂₈:lla, tai
- c) C_{2-5} -alkenylyli, joka voi olla substituoitu CHO:lla tai CO₂R₁₃:lla;

R_{26} on

- a) R_{28} tai
- b) NR₂₇N₂₈;
- 10 R_{27} ja R_{28} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat
- a) H,
- b) C_{1-8} -alkyyli,
- c) C_{3-8} -sykloalkyyli,
- d) -(CH₂)_mOR₁₃,
- 15 e) -(CH₂)_h-NR₂₁R₂₂ tai
- f) R_{27} ja R_{28} yhdessä ovat -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)_hCH(COR₇)- tai -(CH₂)₂N(CH₂)₂(R₇);

R_{29} on

- a) -NR₂₇R₂₈,
- 20 b) -OR₂₇ tai
- c) -NHC(=O)R₂₈;

jossa R_{30} on

- a) H,
- b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, tai
- 25 c) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH:lla tai C_{1-6} -alkoksilla;

jossa E on

- a) NR₃₉,
- b) -S(=O)_i tai
- 30 c) O;

R_{38} on

- a) H,
- b) C_{1-6} -alkyyli,
- c) -(CH₂)_q-aryyli tai
- 35 d) halogeeni;

R_{39} on

- a) H ,
- b) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla, halogeenilla tai $-CN$:llä,
- 5 c) $-(CH_2)_q$ -aryyli,
- d) $-CO_2R_{40}$,
- e) $-COR_{41}$,
- f) $-C(=O)-(CH_2)_q-C(=O)R_{40}$,
- g) $-C(=O)_2-C_{1-6}$ -alkyyli,
- 10 h) $-C(=O)_2-(CH_2)_q$ -aryyli tai
- i) $-(C=O)_j$ -Het;

R_{40} on

- a) H ,
- b) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla, halogeenilla tai $-CN$:llä,
- 15 c) $-(CH_2)_q$ -aryyli tai
- d) $-(CH_2)_q-OR_{42}$;

R_{41} on

- a) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla, halogeenilla tai $-CN$:llä,
- 20 b) $-(CH_2)_q$ -aryyli tai
- c) $-(CH_2)_q-OR_{42}$;

R_{42} on

- a) H ,
- 25 b) C_{1-6} -alkyyli,
- c) $-(CH_2)_q$ -aryyli tai
- d) $-C(=O)-C_{1-6}$ -alkyyli;

aryyli on

- a) fenyyli,
- 30 b) pyridyyli tai
- c) naftyyli; a - c voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, $-CN$:llä, OH :lla, SH :lla, C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla ta C_{1-6} -alkyyliotiolla;

jossa R_{43} on

- a) H ,
- 35 b) C_{1-2} -alkyyli,

- c) F tai
d) OH;

R_{44} on

- a) H ,
5 b) CF_3 ,
c) C_{1-3} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,
d) fenyyl, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,
e) R_{44} ja R_{45} yhdessä ovat 5-, 6- tai 7-jäseninen rengas, jolla on kaava

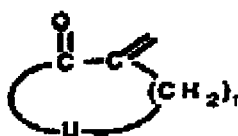


tai

- 10 f) R_{44} ja R_{45} yhdessä ovat $-(CH_2)_k-$, kun R_{46} on elektroneja puoleensa vetävä ryhmä;

R_{45} ja R_{46} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) jokin elektroneja puoleensa vetävä ryhmä,
b) H ,
15 c) CF_3 ,
d) C_{1-3} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä halogeenilla,
e) fenyyl, edellyttäen että R_{45} tai R_{46} on jokin elektroneja puoleensa vetävä ryhmä, tai
f) R_{45} ja R_{46} yhdessä ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen rengas, jolla on kaava



20

U on

- a) CH_2 ,
b) O ,
c) S tai
25 d) NR_{47} ;

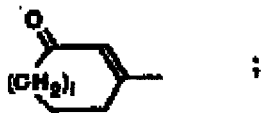
R_{47} on

- a) H tai
b) C_{1-5} -alkyyli;

jossa R_{48} on

- 30 a) karboksyyli,

- b) halogeeni,
 c) -CN,
 d) merkapto,
 e) formylyli,
 5 f) CF_3 ,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) C_{1-6} -alkoksi,
 i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 j) C_{1-6} -alkyyliitio,
 10 k) C_{1-6} -asyyli,
 l) $-\text{NR}_{49}\text{R}_{50}$,
 m) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä tai $\text{NR}_{49}\text{R}_{50}$,
 n) C_{2-8} -alkyylifenylyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä,
 15 o) fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä,
 p) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttymätön (tyydyttynyt) heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä, tai
 q)



20

R_{49} ja R_{50} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
 b) C_{1-4} -alkyyli,
 c) C_{5-6} -sykloalkyyli tai
 25 d) R_{49} ja R_{50} yhdessä typpiätomien kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa voi edelleen olla jokin heteroatomi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi vuorostaan olla substituoitu, koskien myös lisätyppiätomia, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä;

R_{51} on

- 30 a) karboksyyli,
 b) halogeeni,
 c) -CN,
 d) merkapto,
 e) formylyli,
 35 f) CF_3 ,
 g) $-\text{NO}_2$,

- h) C_{1-6} -alkoksi,
 i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 j) C_{1-6} -alkyylitio,
 k) C_{1-6} -asyyli,
 5 l) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyylillä tai $-NR_{49}R_{50}$:llä,
 m) fenyyli,
 n) $-C(=O)NR_{52}R_{53}$,
 o) $-NR_{49}R_{50}$,
 10 p) $-N(R_{52})(-SO_2R_{54})$,
 q) $-SO_2-NR_{52}R_{53}$ tai
 r) $-S(=O)_iR_{54}$;

R_{52} ja R_{53} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
 15 b) C_{1-6} -alkyyli tai
 c) fenyyli;

R_{54} on

- a) C_{1-4} -alkyyli tai
 b) fenyyli, joka voi olla substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä;
 20 jossa R_{55} on
 a) karboksyyli,
 b) halogeeni,
 c) $-CN$,
 d) merkapto,
 25 e) formyylili,
 f) CF_3 ,
 g) $-NO_2$,
 h) C_{1-6} -alkoksi,
 i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 30 j) C_{1-6} -alkyylitio,
 k) C_{1-6} -asyyli,
 l) $NR_{56}R_{57}$,
 m) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyylillä tai $-NR_{56}R_{57}$:llä,
 35 n) C_{2-8} -alkenyylifenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{58} :lla,
 o) fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{58} :lla,

p) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt (tyydyttymätön) heterosyklinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{58} :lla, tai

q)



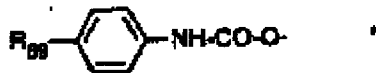
5

R_{56} ja R_{57} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) formyyl,
- c) C_{1-4} -alkyyli,
- 10 d) C_{1-4} -asyyli,
- e) fenyyli,
- f) C_{3-6} -sykloalkyyli tai
- g) R_{56} ja R_{57} yhdessä tyypiatomin kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa voi olla vielä jokin heteroatomi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi vuorostaan olla substituoitu, koskien
- 15 myös lisätyypiatomia, fenyyllillä, pyrimidyylillä, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä;

R_{58} on

- a) karboksyyli,
- b) halogeeni,
- 20 c) -CN,
- d) merkapt,
- e) formyyl,
- f) CF_3 ,
- g) $-NO_2$,
- 25 h) C_{1-6} -alkoksi,
- i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
- j) C_{1-6} -alkyyli,
- k) C_{1-6} -asyyli,
- l) fenyyli,
- 30 m) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, atsidolla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä, $-NR_{65}R_{66}$:lla, $-S R_{67}$:llä, $-O-SO_2R_{68}$:lla tai yhdisteellä



- n) $-C(=O)NR_{59}R_{60}$,

- o) $-\text{NR}_{56}\text{R}_{57}$,
- p) $n(\text{R}_{59})(-\text{SO}_2\text{R}_{54})$,
- q) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{59}\text{R}_{60}$,
- r) $-\text{S}(=\text{O})_i\text{R}_{54}$,
- 5 s) $-\text{CH}=\text{N}-\text{R}_{61}$ tai
- t) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{SO}_3\text{R}_{64}$;

R_{54} on sama kuin edellä määritelty;

R_{59} ja R_{60} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
- 10 b) C_{1-6} -alkyyli,
- c) fenyyli tai
- d) tolyyli;

R_{61} on

- a) OH ,
- 15 b) bentsyylioksi,
- c) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$,
- d) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ tai
- e) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_{62}\text{R}_{63}$;

R_{62} ja R_{63} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- 20 a) H tai
- b) C_{1-4} -alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä tai pyridyyllillä;

R_{64} on

- a) H tai
- b) natriumioni;

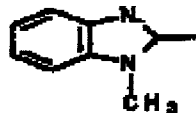
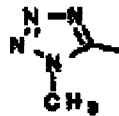
25 R_{65} ja R_{66} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
- b) formyyl,
- c) C_{1-4} -alkyyli,
- d) C_{1-4} -asyyli,
- 30 e) fenyyli,
- f) C_{3-6} -sykloalkyyli,
- g) R_{65} ja R_{66} yhdessä ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, joka voi olla substituoitu, myös typpiatomissa, fenyyllillä, pyrimidyyllillä, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä,
- 35

h) $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{70})(\text{OR}_{71})$ tai

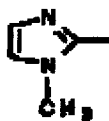
i) $-\text{SO}_2-\text{R}_{72}$;

R_{67} on



5

tai



R_{68} on C_{1-3} -alkyyli;

R_{69} on

a) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli tai

10 b) karboksyyli;

R_{70} ja R_{71} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

a) H tai

b) C_{1-3} -alkyyli;

R_{72} on

15 a) metyyli,

b) fenyyli tai

c) tolyyli;

jossa K on

a) O tai

20 b) S;

R_{73} , R_{74} , R_{75} , R_{76} ja R_{77} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

a) H,

b) karboksyyli,

c) halogeeni,

25 d) $-\text{CN}$,

e) merkaptto,

f) formylyli,

- g) CF_3 ,
 h) $-\text{NO}_2$,
 i) C_{1-6} -alkoksi,
 j) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 5 k) C_{1-6} -alkyyllitio,
 l) C_{1-6} -asyyli,
 m) $-\text{NR}_{78}\text{R}_{79}$,
 n) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH :lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä,
 $-\text{NR}_{78}\text{R}_{79}$:llä, $-\text{N}(\text{fenyyli})(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH})$:lla, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$:lla tai O-fenyyli-
 10 li-[para- $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$]:lla,
 o) C_{2-8} -alkyylifenyyli, joka voi olla substituoitu R_{51} :llä,
 p) fenyyli, joka voi olla substituoitu R_{51} :llä, tai
 q) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt (tyydyttymätön) heterosyklinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, valinnaisesti substituoituna R_{51} :llä;
 15

R_{51} on sama kuin edellä määritelty;

R_{78} ja R_{79} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
 b) C_{1-4} -alkyyli,
 20 c) fenyyli tai
 d) R_{78} ja R_{79} yhdessä typpiatomin kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa voi lisäksi olla heteroatomi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, jotka vuorostaan voivat olla substituoituneita, koskien myös lisätyppiatomia, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä;
 25 jossa T on
 a) O,
 b) S tai
 c) SO_2 ;

R_{75} , R_{76} ja R_{77} ovat samoja kuin edellä määritellyt;

- 30 R_{80} on
 a) H,
 b) formyylillä,
 c) karboksyyli,
 d) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 35 e) C_{1-8} -alkyyli,

- f) C_{2-8} -alkenyylä,
 jossa substituentit (e) ja (f) voivat olla substituoitua OH:lla, halogeenilla, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyllä, C_{1-6} -alkyyliä tai C_{1-6} -alkoksikarbonyyllä tai fenyyllä, joka voi olla substituoitu halogeenilla,
- 5 g) aromaattinen osa, jossa on 6 - 10 hiiliatomia, jotka voivat olla substituoitua karboksyyllä, halogeenilla, -CN:llä, formyylillä, CF_3 :lla, - NO_2 :lla, C_{1-6} -alkyyllä, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyllä, C_{1-6} -alkyyliä tai C_{1-6} -alkoksikarbonyyllä;
- h) $-NR_{81}R_{82}$,
- i) $-OR_{90}$,
- 10 j) $-S(=O)_i-R_{91}$,
- k) $-SO_2-N(R_{92})(R_{93})$ tai
- l) radikaali, jolla on jokin seuraavista kaavoista:

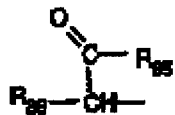
R_{81} ja R_{82} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- 15 b) C_{3-6} -sykloalkyyli,
- c) fenyyli,
- d) C_{1-6} -asyyli,
- e) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C_{1-6} -alkoksilla, joka voi olla substituoitu OH:lla, jollakin 5-, 6- tai 7-jäsenisellä aromaattisella heterosyklisellä
- 20 osalla, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, fenyyllä, joka voi olla substituoitu OH:lla, CF_3 :lla, halogeenilla, - NO_2 :lla, C_{1-4} -alkoksilla, $-NR_{83}R_{84}$:llä tai yhdisteellä



;

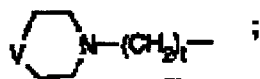
f)



tai

25

g)



;

V on

- a) O,
- 30 b) CH_2 tai
- c) NR_{87} ;

R₈₃ ja R₈₄ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H tai
- b) C₁₋₄-alkyyli;

R₈₅ on

- 5 a) OH,
- b) C₁₋₄-alkoksi tai
- c) -NR₈₈R₈₉;

R₈₆ on

- a) H tai
- 10 b) C₁₋₇-alkyyli, joka voi olla substituoitu indolyyllillä, OH:lla, merkaptyyllillä, imidatsolyyllillä, metyyliitiolla, aminolla, fenyyllillä, joka voi olla substituoitu OH:lla, -C(=O)-NH₂:lla, -CO₂H:lla tai -C(=NH)-NH₂:lla;

R₈₇ on

- a) H,
- 15 b) fenyyli tai
- c) C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla;

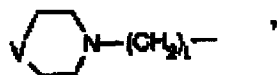
R₈₈ ja R₈₉ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) C₁₋₅-alkyyli,
- 20 c) C₃₋₆-sykloalkoksi tai
- d) fenyyli;

R₉₀ on

- a) C₁₋₈-alkyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₆-alkoksilla tai C₁₋₆-hydroksilla, C₃₋₆-sykloalkyyllillä, 6-jäsenisellä aromaattisella valinnaisesti bentsofuusoidulla hetero-
- 25 syklisellä osalla, joka sisältää 1 - 3 typpiä ja joka voi olla vuorostaan substituoitu yhdellä tai kahdella -NO₂:lla, CF₃:lla, halogeenilla, -CN:llä, OH:lla, C₁₋₅-alkyyllillä, C₁₋₅-alkoksilla tai C₁₋₅-asyylillä;

b)



- 30 c) fenyyli tai
- d) pyridyyli;

R₉₁ on

- a) C₁₋₆-alkyyli,

- b) C_{2-16} -alkenyyli,
jossa substituentit (a) ja (b) voivat olla substituoidut C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä tai jollakin 5-, 6- tai 7-jäsenisellä aromaattisella heterosyklisellä osalla, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
- 5 c) aromaattinen osa, joka sisältää 6 - 10 hiiliatomia, tai
d) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen aromaattinen heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
jossa substituentit (c) ja (d) voivat olla substituoidut karboksyyllillä, halogeenilla, -CN:llä, formyylillä, CF_3 :lla, $-NO_2$:lla, C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyllillä,
- 10 C_{1-6} -alkyyliotiolla tai C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä;

R_{92} ja R_{93} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

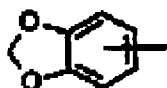
- a) H,
b) fenyyli,
c) C_{1-6} -alkyyli tai
15 d) bentsyyli;

R_{94} ja R_{95} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
b) OH,
c) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu $-NR_{83}R_{84}$:llä, tai
20 d) R_{94} ja R_{95} yhdessä ovat =O;

R_{96} on

- a) jokin aromaattinen osa, joka sisältää 6 - 10 hiiliatomia,
b) jokin 5- tai 6-jäseninen aromaattinen mahdollisesti bentsofuusioitu heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N
25 ja O,
jossa substituentit (a) ja (b) voivat vuorostaan olla substituoidut 1 - 3 $-NO_2$:lla, CF_3 :lla, halogeenilla, -CN:llä, OH:lla, fenyyllillä, C_{1-5} -alkyyllillä, C_{1-5} -alkoksilla tai C_{1-5} -asyyllillä,
c) morfolinyyli,
30 d) OH,
e) C_{1-6} -alkoksi,
f) $-NR_{83}R_{84}$,
g) $-C(=O)-R_{97}$ tai
h)



;

R₉₇ on

- a) morfolinyyli,
- b) OH tai
- c) C₁₋₆-alkoksi;

- 5 h on 1, 2 tai 3;
- i on 0, 1 tai 2;
- j on 0 tai 1;
- k on 3, 4 tai 5;
- l on 2 tai 3;
- 10 m on 4 tai 5;
- n on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5;
- p on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, edellyttäen, että n ja p yhdessä ovat 1, 2, 3, 4 tai 5;
- q on 1, 2, 3 tai 4;
- r on 2, 3 tai 4;
- 15 t on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;
- u on 1 tai 2.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Keksinnön mukaisia uusia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä tunnettuja oksat-solidinonien, isoksatsoliinien ja butyolaktonien yhdisteitä ja välituotteita välituottei-
 20 na ja alalla tunnettuja synteettisiä menetelmiä. Keksinnön mukaisia tioamideja voi-
 daan tyypillisesti valmistaa antamalla vastaavan amidin reagoida Lawessonin rea-
 genssin kanssa.

Seuraavien julkaisujen sisältämät yhdisteet ovat sopivia välituotteita tämän keksin-
 nön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa ja ne sisällytetään tähän viitejulkaisuina
 25 niiden sisältämien sopivien yhdisteiden, jotka voidaan muuttaa kysymyksessä ole-
 viksi tiokarbonyyli johdoksiksi, osalta.

US-patentit 5 225 565, 5 182 403, 5 164 510, 5 247 090, 5 231 188, 5 565 571,
 5 547 950 ja 5 523 403.

PCT-hakemukset ja -julkaisut PCT/US93/04850, WO94/01110, PCT/US94/08904,
 30 WO95/07271, PCT/US95/02972, WO95/25106, PCT/US95/10992, WO96/13502,
 PCT/US96/05202, WO96/35691, PCT/US96/12766, PCT/US96/13726,
 PCT/US96/14135, PCT/US96/17120, PCT/US96/19149, PCT/US97/01970,
 PCT/US95/12751, WO96/15130 ja PCT/US96/00718, WO96/23788.

- Kemiallisia konversiomenetelmiä erilaisten väliyhdisteiden, joissa on CH_2NH_2 oksatsolidinonirenkaassa, muuttamiseksi $\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{S})-\text{CH}_3$:ksi, kuvaavat Hartke, K., Barrmeyer, S.J. prakt. Chem. 1996, 338, 251-6. Samoin $\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$:n muuttamista $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$:ksi raportoivat Cava, M.P., Levinson, M.I., Thionation
 5 Reactions of Lawesson's Reagents, Tetrahedron 1985, 41, 5061-87.

- Esillä olevan keksinnön tarkoituksissa osia sisältävien eri hiilivetyjen hiilipitoisuus osoitetaan etuliitteellä, joka osoittaa osan sisältämien hiiliatomien pienimmän ja suurimman lukumäärän, s.o. etuliite C_{i-j} määrittelee läsnä olevien hiiliatomien lukumäärän kokonaisluvusta "i" kokonaislukuun "j", ääriarvot mukaanluettuina. Siten
 10 C_{1-4} -alkyyli tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, eli metyyliä, etyyliä, propyyliä, butyyliä ja niiden isomeerimuotoja.

- Termit " C_{1-2} -alkyyli", " C_{1-3} -alkyyli", " C_{1-4} -alkyyli", " C_{1-5} -alkyyli", " C_{1-6} -alkyyli", " C_{1-8} -alkyyli" ja " C_{1-16} -alkyyli" tarkoittavat alkyyliyryhmää, jossa on yhdestä kahteen, yhdestä kolmeen, yhdestä neljään, yhdestä viiteen, yhdestä kuuteen, yhdestä kahdeksaan tai yhdestä kuuteentoista hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, kuten esimerkiksi metyyliä, etyyliä, propyyliä, butyyliä, pentyyliä, heksyyliä, heptyyliä, oktyyliä, nonyyliä, dekyyliä, undekyyliä, dodekyyliä, tridekyyliä, tetradekyyliä ja niiden isomeerimuotoja.
 15

- Termit " C_{2-4} -alkenyli", " C_{2-5} -alkenyli", " C_{2-8} -alkenyli", " C_{2-14} -alkenyli" ja " C_{2-16} -alkenyli" tarkoittavat vähintään yhden kaksoissidoksen sisältävää alkenyliyryhmää, jossa on kahdesta neljään, kahdesta viiteen, kahdesta kahdeksaan, kahdesta neljääntoista tai kahdesta kuuteentoista hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, kuten esimerkiksi etenyyliä, propenyyliä, butenyyliä, pentenyyliä, pentadienyyliä, heksenyyliä, heksadienyyliä, heptenyyliä, heptadienyyliä, oktenyyliä, oktadienyyliä, oktatrienyyliä, nonenyyliä, nonedienyyliä, nonatrienyyliä, undekenyyliä, undekadienyyliä, dodekenyyliä, tridekenyyliä, tetradekenyyliä ja niiden isomeerimuotoja.
 20
 25

- Termit " C_{2-5} -alkynyli", " C_{2-8} -alkynyli" ja " C_{2-10} -alkynyli" tarkoittavat vähintään yhden kolmoissidoksen sisältävää alkynyliyryhmää, jossa on kahdesta viiteen, kahdesta kahdeksaan tai kahdesta kymmeneen hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, kuten esimerkiksi etynyliä, propynyliä, butynyliä, pentynyliä, pentadiynyliä, heksynyliä, heksadiynyliä, heptynyliä, heptadiynyliä, oktynyliä, oktadiynyliä, oktatriynyliä, nonynyliä, nonedinyliä, nonatriynyliä ja niiden isomeerimuotoja.
 30

- Termit " C_{3-4} -sykloalkyyli", " C_{3-6} -sykloalkyyli", " C_{5-6} -sykloalkyyli" ja " C_{3-8} -sykloalkyyli" tarkoittavat sykloalkyyliä, jossa on kolmesta neljään, kolmesta kuuteen, viidestä kuuteen tai kolmesta kahdeksaan hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, kuten
 35

esimerkiksi syklopropyyliä, syklobutyylä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä, sykloheptyyliä, syklo-oktyyliä ja niiden isomeerimuotoja.

Termit "C₁₋₄-alkoksi", "C₁₋₆-alkoksi", "C₁₋₈-alkoksi" tarkoittavat alkyyliryhmää, jossa on yhdestä neljään, yhdestä kuuteen tai yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä kiinnittyneenä happiatomiin, kuten esimerkiksi metoksia, etoksia, propyloksia, butyloksia, pentyloksia, heksyloksia, heptyloksia tai oktyloksia ja niiden isomeerimuotoja.

Termit "C₁₋₆-alkyyliamino" ja "C₁₋₈-alkyyliamino" tarkoittavat alkyyliryhmää, jossa on yhdestä kuuteen tai yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, liittyneenä amino-osaan, kuten esimerkiksi metyyliaminoa, etyyliaminoa, propyyliaminoa, butyyliaminoa, pentyyliaminoa, heksyyliaminoa, heptyyliaminoa tai oktyyliaminoa ja niiden isomeerimuotoja.

Termit "C₁₋₆-dialkyliamino" ja "C₁₋₈-dialkyliamino" tarkoittavat kahta alkyyliryhmää, joissa on yhdestä kuuteen tai yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, vastaavassa järjestyksessä, kiinnittyneenä amino-osaan, kuten esimerkiksi dimetyyliaminoa, metyylietyyliaminoa, dietyyliaminoa, dipropyyliaminoa, metyylipropyyliaminoa, etyylipropyyliaminoa, dibutyliaminoa, dipentyyliaminoa, diheksyyliaminoa, metyyliheksyyliaminoa, diheptyyliaminoa tai dioktyyliaminoa ja niiden isomeerimuotoja.

Termit "C₁₋₃-asyyli", "C₁₋₄-asyyli", "C₁₋₅-asyyli", "C₁₋₆-asyyli", "C₁₋₈-asyyli" ja "C₂₋₈-asyyli" tarkoittavat karbonyyliryhmää, jossa on yhdestä kolmeen, yhdestä neljään, yhdestä viiteen, yhdestä kuuteen, yhdestä kahdeksaan tai kahdesta kahdeksaan hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Termit "C₁₋₄-alkoksikarbonyyli", "C₁₋₆-alkoksikarbonyyli" ja "C₁₋₈-alkoksikarbonyyli" tarkoittavat esteriryhmää, jossa on yhdestä neljään, yhdestä kuuteen tai yhdestä kahdeksaan hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Termit "C₁₋₈-alkyylifenyylit" tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, ja sen isomeerimuotoja, jotka on substituoitu vähintään yhdellä fenyyli- radikaalilla.

Termi "C₂₋₈-alkenyylifenyylit" tarkoittaa vähintään yhden kaksoissidoksen sisältävää alkenyyliryhmää, jossa on kahdesta kahdeksaan hiiliatomia, ja sen isomeerimuotoja, jotka on substituoitu vähintään yhdellä fenyyli- radikaalilla.

Termi ”C₁₋₈-alkyylipyridyyli” tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, ja sen isomeerimuotoja, jotka on substituoitu vähintään yhdellä pyridyy-liradikaalilla.

Termi ”C₁₋₈-hydroksyyli” tarkoittaa alkyyliryhmää, joka sisältää yhdestä kahdeksaan
5 hiiliatomia, ja sen isomeerimuotoja, kiinnittyneenä hydroksiryhmään.

Termi ”C₁₋₈-alkyylisulfonyyli” tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on yhdestä kahdeksaan hiiliatomia, ja sen isomeerimuotoja, kiinnittyneenä SO₂-osaan.

Termi ”C₁₋₆-alkyylitio” tarkoittaa alkyyliryhmää, jossa on yhdestä kuuteen hiiliato-mia, ja sen isomeerimuotoja, kiinnittyneenä rikkiatomiin.

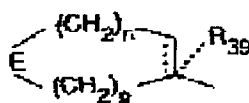
10 Termi ”Het” tarkoittaa 5 - 10-jäsenistä tyydyttynyttä, tyydyttymätöntä tai aromaattista heterosyklistä rengasta, joka sisältää yhden tai useamman hapen, typen ja rikin, muodostaen sellaisia ryhmiä kuten esimerkiksi pyridiini, tiofeeni, furaani, pyratso-liini, pyrimidiini, 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 4-pyridyyli, 2-pyrimidinyyli, 4-pyri-
midinyyli, 5-pyrimidinyyli, 3-pyridatsinyyli, 4-pyridatsinyyli, 3-pyratsinyyli, 2-kino-
15 lyyli, 3-kinolyyli, 1-isokinolyyli, 3-isokinolyyli, 4-isokinolyyli, 2-kinatsolinyyli, 4-kinatsolinyyli, 2-kinoksalinyyli, 1-ftalatsinyyli, 4-okso-2-imidatsolyyli, 2-imidatso-lyyli, 4-imidatsolyyli, 3-isoksatsolyyli, 4-isoksatsolyyli, 5-isoksatsolyyli, 3-pyratso-lyyli, 4-pyratsolyyli, 5-pyratsolyyli, 2-oksatsolyyli, 4-oksatsolyyli, 4-okso-2-oksatsolyyli, 5-oksatsolyyli, 4,5-dihydro-oksatsoli, 1,2,3-oksatioli, 1,2,3-oksadiatsoli,
20 1,2,4-oksadiatsoli, 1,2,5-oksadiatsoli, 1,3,4-oksadiatsoli, 2-tiatsolyyli, 4-tiatsolyyli, 5-tiatsolyyli, 3-isotiatsoli, 4-isotiatsoli, 5-isotiatsoli, 2-indolyyli, 3-indolyyli, 3-in-datsolyyli, 2-bentsoksatsolyyli, 2-bentsotiatsolyyli, 2-bentsoimidatsolyyli, 2-bentso-furanyyli, 3-bentsofuranyyli, bentsoisotiatsoli, bentsoisoksatsoli, 2-furanyyli, 3-fura-nyyli, 2-tienyyli, 3-tienyyli, 2-pyrrolyyli, 3-pyrrolyyli, 3-isopyrrolyyli, 4-isopyrrolyyli,
25 5-isopyrrolyyli, 1,2,3-oksatiatsoli-1-oksidi, 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,4-oksa-diatsol-5-yyli, 5-okso-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, 3-okso-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-okso-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 1,2,4-triatsol-3-yyli, 1,2,4-triatsol-5-yyli, 1,2,3,4-tetratsol-5-yyli, 5-oksatsolyyli, 1-pyrrolyyli, 1-pyratsolyyli, 1,2,3-triatsol-1-yyli, 1,2,4-triatsol-1-yyli, 1-tetratsolyyli,
30 1-indolyyli, 1-indatsolyyli, 2-isoindolyyli, 7-okso-2-isoindolyyli, 1-purinyyli, 3-iso-tiatsolyyli, 4-isotiatsolyyli ja 5-isotiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsoli, 4-okso-2-tiatsolinyyli tai 5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, tiatsolidioni, 1,2,3,4-tiatriatsoli, 1,2,4-ditiatso-loni. Kukin näistä osista voi olla substituoitu sopivalla tavalla.

Termi halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa niiden suoloiksi, milloin se on tarkoituksenmukaista, totunnaisin menetelmin.

Termi ”farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat” tarkoittaa happoadditiosuoloja, joita voidaan käyttää tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden antamiseen, ja niitä ovat
 5 vetykloridi, vetybromidi, vetyjodidi, sulfaatti, fosfaatti, asetaatti, propionaatti, laktaatti, mesylaatti, maleaatti, sukkinaatti, tartraatti, sitruunahappo, 2-hydroksietyylisulfonaatti, fumaraatti ja vastaavat. Nämä suolat voivat olla hydraatin muodossa.

Kun Q on rakenne, jolla on kaava



10

pisteviiva heterosyklisessä renkaassa tarkoittaa, että tämä sidos voi olla joko yksinkertainen sidos tai kaksoissidos. Kun pisteviiva on kaksoissidos, R₃₉-ryhmää ei ole läsnä.

Tämän keksinnön kaavan I mukaiset yhdisteet sisältävät kiraalikeskuksen isoksatsoliinirenkkaan C5:ssä ja sellaisena on olemassa kaksi enantiomeeriä tai näiden kahden
 15 raseeminen seos. Tämä keksintö koskee molempia enantiomeerejä sekä seoksia, jotka sisältävät molemmat isomeerit. Lisäksi, substituentteista riippuen, missä tahansa A- tai R₁-ryhmässä voi olla läsnä lisäkiraalikeskuksia ja muita isomeerisiä muotoja, ja tämä keksintö kattaa kaikki mahdolliset stereoisomeerit ja geometriset muodot
 20 näissä ryhmissä.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää mikrobiperäisten infektioiden hoitoon ihmisissä ja muissa lämminverisissä eläimissä, sekä parenteraalisesti että suun kautta antamalla.

Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa yhdistämällä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet johonkin kiinteään tai nestemäiseen farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan ja valinnaisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviiin apuaineisiin ja täyteaineisiin käyttämällä standardin mukaisia ja totunnaisia menetelmiä. Kiinteitä koostumuksia ovat jauheet, tabletit, dispergoituvat rakeet, kapselit, oblaattikapselit ja peräpuikot. Kiinteä kantaja voi olla vähintään yksi aine, joka
 25 voi toimia myös laimenteenä, aromiaineena, liukoisuutta edistävänä aineena, liukastusaineena, suspendoimisaineena, sideaineena, tabletin hajottamisaineena ja kapselointiaineena. Inerttejä kiinteitä kantajia ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiums-
 30

- tearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, selluloosa-
materiaalit, alhaalla sulavat vahat, kaakaovoi ja vastaavat. Nestemuotoisia koostu-
muksia ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Keksinnön mukaisista yhdisteistä voi-
daan esimerkiksi tehdä liuoksia liuottamalla ne veteen ja vesi/propeeniglykoli- ja
5 vesi/polyeteeniglykolisysteemeihin, jotka voivat haluttaessa sisältää sopivia tavan-
mukaisia väriaineita, aromiaineita, stabilaattoreita ja paksunnosaineita.

Farmaseuttinen koostumus valmistetaan edullisesti tavanmukaisia menetelmiä käyt-
täen yksikköannosmuotoon, joka sisältää tehokkaita tai tarkoituksenmukaisia määriä
vaikuttavaa komponenttia eli tämän keksinnön mukaista yhdistettä.

- 10 Vaikuttavan komponentin eli tämän keksinnön mukaisen yhdisteen määrä farma-
seuttisessa koostumuksessa ja sen yksikköannosmuodossa voi vaihdella tai sitä voi-
daan säädellä laajoissa rajoissa kysymyksessä olevasta käytöstä, kysymyksessä ole-
van yhdisteen tehosta, halutusta pitoisuudesta riippuen. Yleensä vaikuttavan kompo-
nentin määrä on 0,5 - 90 painoprosenttia koostumuksesta.
- 15 Terapeuttisessa käytössä hoidettaessa tai torjuttaessa bakteeriperäisiä infektioita
lämmينverisissä eläimissä, yhdisteet tai niiden farmaseuttiset koostumukset annetaan
suun kautta tai parenteraalisesti annoksena, jolla hoidettavassa eläimessä saadaan
aikaan jokin pitoisuus ja pidetään yllä jotain pitoisuutta, toisin sanoen antibakteeri-
sesti tehokas määrä tai vaikuttavan komponentin taso veressä. Yleensä sellainen an-
tibakteerisesti tehokas annosmäärä vaikuttavaa komponenttia on noin 0,1 - noin 100,
20 edullisemmin noin 3,0 - noin 50 mg/painokilogramma/päivä. On selvää, että annok-
set voivat vaihdella potilaan vaatimuksista, hoidettavan bakteeri-infektion vakavuus-
desta ja käytettävästä yhdisteestä riippuen. Selvää on myös, että annettua lähtöannos-
ta voidaan suurentaa ylärajan yli, jotta päästään nopeasti haluttuun tasoon veressä, tai
25 lähtöannos voi olla pienempi kuin optimiannos ja vuorokausiannosta voidaan vähitel-
len lisätä hoidon aikana kysymyksessä olevan tilanteen mukaan. Haluttaessa vuoro-
kausiannos voidaan myös jakaa useisiin annoksiin annettavaksi esimerkiksi 2 - 4 ker-
taa päivässä.
- 30 Kun tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä annetaan parenteraalisesti, s.o. esimerkiksi
ruiskeena, ne voidaan antaa suonensisäisenä ruiskeena tai muulla parenteraalisella
antotavalla. Parenteraaliseen antoon tarkoitettut farmaseuttiset koostumukset sisältä-
vät yleensä farmaseuttisesti hyväksyttävän määrän yhdistettä tai jotakin sen liukoista
suolaa (happoadditiosuolaa tai emässuolaa) liuotettuna johonkin farmaseuttisesti hy-
vaksyttävään nestemäiseen kantajaan, kuten esimerkiksi ruiskeeseen tarkoitettuun
35 veteen ja johonkin puskuriin, jotta saadaan sopivasti puskuroitu isotoninen liuos,
jonka pH on esimerkiksi noin 3,5 - 6. Sopivia puskuriaineita ovat esimerkiksi trinat-

- riumortofosfaatti, natriumbikarbonaatti, natriumsitraatti, N-metyyyliglukamiini, L(+)-lysiini ja L(+)-arginiini vain muutamia edustavia puskurointiaineita mainitaksemme. Tämän keksinnön mukainen yhdiste liuotetaan yleensä kantajaan riittävänä määränä, jotta saadaan farmaseuttisesti hyväksyttävä injektoitava pitoisuus, joka on noin
- 5 1 mg/ml - noin 400 mg/ml liuosta. Tuloksena olevaa nestemäistä farmaseuttista koostumusta annetaan edellä mainitun antibakteerisesti tehokkaan annosmäärän saamiseksi. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet annetaan edullisesti suun kautta kiinteinä ja nestemäisinä annosmuotoina.

MIC-koemenetelmä

- 10 Koe yhdisteiden *in vitro* MIC-arvot määritettiin standardin mukaisella agarlaimennusmenetelmällä. Kustakin analogista valmistetaan varastolääkeliuos parhaaksi todetussa liuotteessa, tavallisesti DMSO:H₂O-(1:3):ssa. Kustakin näytteestä tehdään kaksinkertaiset sarjalaimennokset käyttäen steriilin tislattua veden 1,0 ml:n alikvootteja. Jokaiseen 1,0 ml lääkealiquottiin lisätään 9 ml sulatettua Mueller Hinton -agar-
- 15 agar-kasvatusainetta. Lääke-agar-agarseosta sekoitetaan, se kaadetaan 15 x 100 mm petrimaljoihin ja sen annetaan jähmettyä ja kuivua ennen ympäystä.

- Kunkin koeorganismien ampulleja säilytetään pakastettuina nestetyyppijäädymen höyryfaasissa. Koeviljelmiä kasvatetaan yön yli 35°C:ssa organismille sopivalla kasvualustalla. Pesäkkeet korjataan steriilillä vanupuikolla, ja solususpensiot valmistetaan
- 20 Trypticase Soy-lihaliemessä (TSB) vastaamaan McFarland standardin mukaista sameutta 0,5. Kustakin suspensiosta tehdään 1:20 laimennokset TSB:ssä. Maljat, jotka sisältävät agar-agarit, joihin lääke on lisätty, ympätään 0,001 ml:n tipalla solususpensiota käyttämällä Steersin replikaattoria, jolloin saadaan noin 10⁴ - 10⁵ solua per täplä. Maljoja inkuboidaan yön yli 35°C:ssa.

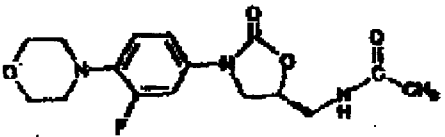
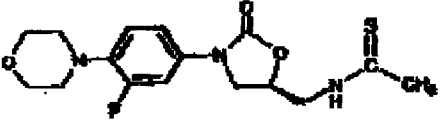
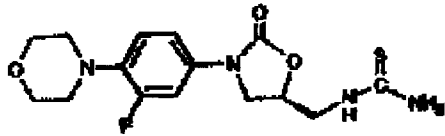
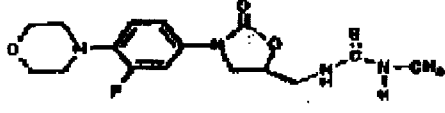
- 25 Inkuboinnin jälkeen luetaan ja rekisteröidään pienin estävä konsentraatio (MIC µg/ml), pienin lääkekonsentraatio, joka estää organismin näkyvän kasvun. Tulokset esitetään taulukoissa I ja II.

Taulukko 1

Rakenne	Oksatsolidinonien MIC-arvot (Gram+)				
	SAUR 9213	SEPI 12084	EFAE 9217	SPNE 9912	SPYO 152
Verrokki* 	16	4	8	0,5	1
Esimerkki 3 	4	1	2	0,25	0,5

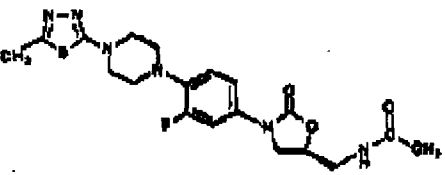
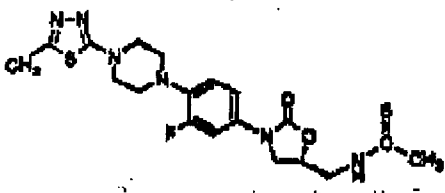
5 * ei tämän keksinnön mukainen yhdiste

Taulukko 1 (jatkoa)

Rakenne	Oksatsolidinonien MIC-arvot (Gram+)				
	SAUR 9213	SEPI 12084	EFAE 9217	SPNE 9912	SPYO 152
Verrokki* 	2	1	2	0,5	1
Esimerkki 1 	1	0,25	0,5	0,13	0,13
Esimerkki 5 	1	0,25	0,5	<0,125	0,25
Esimerkki 6 	2	1	2	0,5	1

5 * ei tämän keksinnön mukainen yhdiste

Taulukko 1 (jatkoa)

Rakenne	Oksatsolidinonien MIC-arvot (Gram+)				
	SAUR 9213	SEPI 12084	EFAE 9217	SPNE 9912	SPYO 152
Verrokki* 	0,5	0,25	1	0,13	0,25
Esimerkki 2 	8	2	4	2	4

SAUR: *S. aureus*5 SEPI: *S. epidermidis*EFAE: *E. faecalis*SPNE: *S. pneumoniae*SPYO: *S. pyogenes*

* ei tämän keksinnön mukainen yhdiste

Taulukko II

Esimerkki nro	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EFAE 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	SPYO 152 MIC	HINF 30063 MIC	MCAT 30610 MIC	EFAE 9217 MIC
1	1	0,25	0,5	<0,125	<0,125	8	1	0,5
2	8	4	8	2	4	>16	>16	4
3	4	1	1	0,25	0,5	16	4	2
5	1	0,5	0,5	<0,125	0,25	4	2	0,5
6	2	2	2	0,5	1	16	8	2
7	0,5	0,25	0,5	<0,125	0,25	4	1	0,5
8	2	1	0,5	<0,125	0,25	4	2	1
9	0,5	0,25	0,25	<0,125	>0,125	2	0,5	0,25
10	2	1	0,5	<0,125	0,25	2	1	1
11	0,25	0,25	0,25	<0,125	0,25	2	1	0,25
12	1	0,5	0,25	<0,125	<0,125	1	0,5	0,5
13	1	1	2	0,5	1	>16	8	2
14	1	0,5	1	0,25	0,5	8	1	1
15	32	16	32	4	8	>64	64	32
16	8	8	16	2	8	>64	32	16
17	2	2	4	1	2	64	16	4
18	2	1	2	<0,5	1	32	4	2
19	32	16	32	16	16	64	32	32
21	4	4	8	2	4	64	16	8
22,20	0,5	0,5	1	<0,125	0,25	4	2	1
24	1	0,25	0,5	<0,125	0,25	4	2	0,5
25	0,5	0,25	0,5	<0,125	<0,125	2	2	0,5
26	1	0,5	1	0,25	0,5	16	2	1

Taulukko II (jatkoa)

Esimerkki nro	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EFAE 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	SPYO 152 MIC	HINF 30063 MIC	MCAT 30610 MIC	EFAE 9217 MIC
27	0,5	0,5	0,5	<0,125	0,25	4	2	1
28	0,5	0,25	0,5	0,25	0,25	2	1	0,5
29	0,25	0,25	0,25	<0,125	<0,125	2	0,5	0,25
30	4	1	0,5	<0,125	0,25	8	2	1
31	2	1	1	<0,125	0,25	4	1	1
32	16	2	2	0,25	0,25	8	2	4
33	4	2	1	0,25	0,25	4	2	4
34	2	1	2	0,5	1	>16	4	2
35	1	0,5	1	0,25	0,5	16	2	1

Avain: SAUR 9213: *S. aureus*
SEPI 30593: *S. epidermidis*
EFAE 12712: *E. faecium*
SPNE 9912: *S. pneumoniae*
SPYO 152: *S. pyogenes*
HINF 30063: *Haemophilus influenzae*
MCAT 30610: *Moraxella catarrhalis*
EFAE 9217: *Enterococcus faecalis*

5

10

Kuten kaaviossa 1 on esitetty, tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden välimuodot **II** ovat myös välimuotoja, joita on käsitelty edellä mainituissa, viitejulkaisuina tähän sisällytetyissä oksatsolidinonipatenteissa ja julkistetuissa patenttihakemuksissa. Tähän keksintöön tarkoitetut välimuodot **IV** ovat lopputuotteita (esimerkkejä) edellä mainituista, viitejulkaisuina tähän sisällytetyistä oksatsolidinonipatenteista ja -patenttihakemuksista.

Kuten kaaviossa 1, vaiheessa 1 on esitetty ja esimerkissä 5 kuvattu, isotiosyanaatit **III** voidaan kätevästi valmistaa antamalla amiinivälimuotojen (**II**) reagoida 1,1'-tiokarbonyyli-2(1H)-pyridonin kanssa sellaisissa liuotteissa kuten metyleenikloridi 0 - 25°C:ssa. Tioureat (**Ia**, $R' = H$, alkyyli₁₋₄) voidaan sitten valmistaa, kuten vaiheessa 2 on osoitettu, yhdisteiden **III** reaktiolla ammoniakkin tai sopivien primaaristen amiinien kanssa sellaisissa liuotteissa kuten 1,4-dioksaani tai tetrahydrofuraani 0 - 50°C:ssa. Vaihtoehtoisesti, kuten esimerkissä 6 on kuvattu ja vaiheessa 3 esitetty, tioureat voidaan valmistaa antamalla yhdisteiden **II** reagoida jonkin sopivan isotiosyanaatin ($R' - N = C = S$) kanssa sellaisissa liuotteissa kuten tetrahydrofuraani 0 - 50°C:ssa. Tioamideja (**Ib**, $R'' = H$, alkyyli₁₋₄) valmistetaan antamalla yhdisteiden **II** reagoida jonkin sopivan ditioesterin ($R'''S-C(=S)-R''$) kanssa, vaiheessa 4, kuten esimerkissä 4 on kuvattu. Tämä reaktio toteutetaan vesi-alkoholiliuotteissa 0 - 50°C:ssa jonkin alkalimetallihydroksidin ekvivalentin läsnäollessa. Tämä reaktio voidaan, etenkin kun R''' on metyyli tai etyyli, katalysoida jollakin alkalimetallifluoridilla.

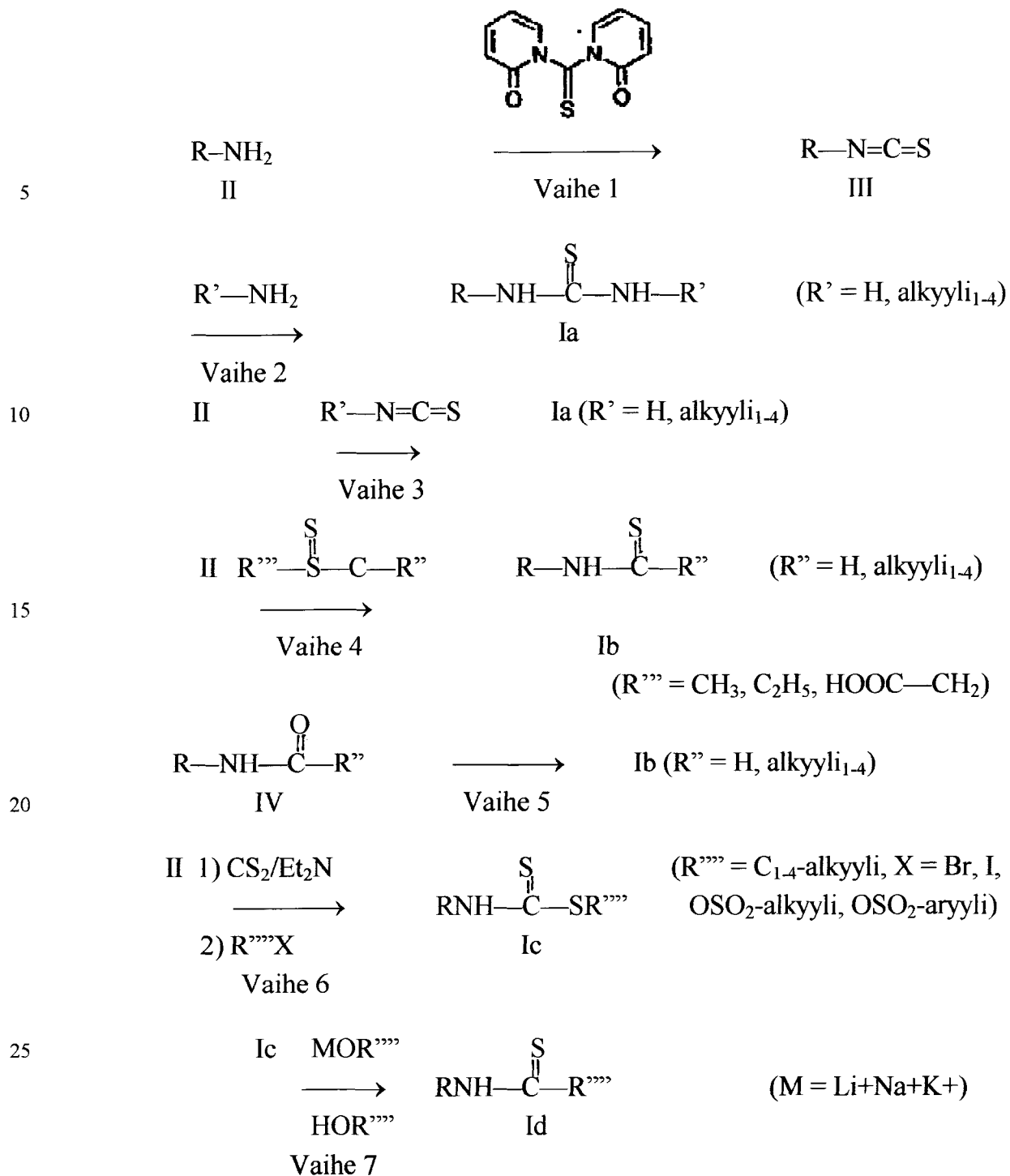
Yhdisteiden **II** reaktio $R'''S-C(=S)-R''$:n kanssa ($R''' = CH_3, C_2H_5$), jolloin saadaan **Ib** (vaihe 4), voidaan toteuttaa myös jonkin tertiaarisen amiiniemäksen, kuten trietyyliamiinin, läsnäollessa sellaisissa liuotteissa kuten THF, dioksaani tai metyleenikloridi 10 - 50°C:ssa 3 - 48 tunnissa.

Kun R :n substituentit sietävät reaktio-olosuhteet (katso esimerkiksi esimerkit 1 - 3), tioamidit (**Ib**, $R'' = H$, alkyyli₁₋₄) voidaan kätevästi valmistaa (vaihe 5) antamalla sopivien amidivälimuotojen (**IV**) reagoida sellaisten reagenssien kuten 2,4-bis(p-metoksifenyyli)-1,3-ditiadifosfetaani-2,4-disulfidin (Lawessonin reagenssi) kanssa 1,4-dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa tai tetrahydrofuraanissa 60 - 110°C:ssa; fosforidekasulfidi ja natriumkarbonaatti tetrahydrofuraanissa 20 - 50°C:ssa [Brillon, D., Synthetic Communications, 20, 3085 (1990)] tai fosforidekasulfidi ja natriumfluoridi 1,2-dimetoksietaanissa 20 - 50°C:ssa [Hartke, K., Gerber, H.-D., Prakt. Chem. 338, 763 (1996)].

Yhdisteitä **Ic** valmistetaan (vaihe 6) antamalla yhdisteiden **II** reagoida ensin hiilidisulfidin ja jonkin tertiaarisen amiiniemäksen, kuten trietyyliamiinin, kanssa liuotese-

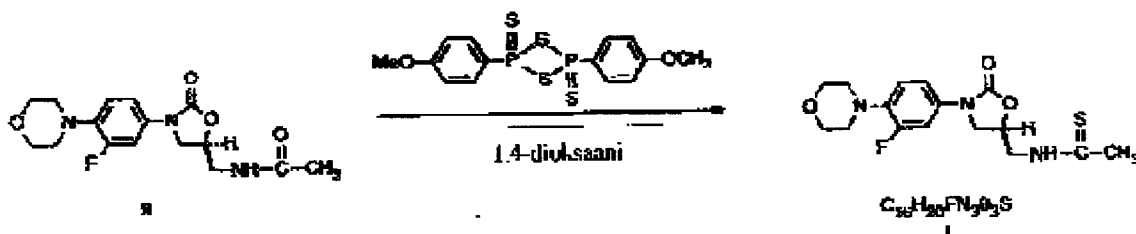
- oksissa, jotka sisältävät vettä ja metanolia, etanolia tai isopropanolia 10 - 50°C:ssa 5 - 24 tuntia. Saadut välimuodot käsitellään jollakin alkylointiaineella ($R'''X$, jossa X edustaa bromia, jodia, alkyylisulfonyylioksia tai aryylisulfonyylioksia) 0 - 30°C:ssa, jolloin saadaan yhdisteitä **Ic**. Vaiheessa 7 yhdisteiden **Ic** annetaan reagoida alkalimetallialkoksidin, kuten natriummetoksidin tai kaliummetoksidin kanssa vastaavassa alkanolissa liuotteena. Tämä reaktio toteutetaan kätevästi alkanolin refluksointilämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana.

Kaavio 1



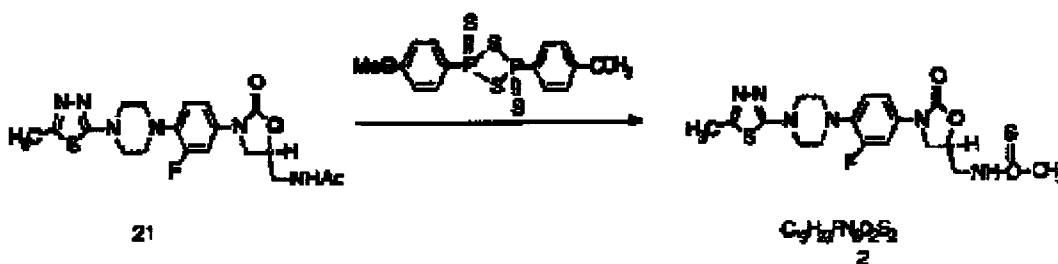
30 Keksinnön laadun ja sen toteuttamisen käytännössä havainnollistamiseksi täydellisemmin esitetään seuraavat kokeelliset esimerkit.

Esimerkki 1: (S)-N-[[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tioasetamidi (I)



- 5 Sekoitettua seosta, jossa oli yhdistettä II (PCT/US94/08904, 3,37 g, 10,0 mmol) kuivassa dioksaanissa (100 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (4,04 g, 10,0 mmol), lämmitettiin refluksointilämpötilaan 1 tunnin aikana ja refluksoitettiin 1,5 tuntia. TLC silikageelillä käyttäen 10% MeOH-CHCl₃ osoitti reaktion tapahtuneen täydellisesti. Sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja se väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen kromatografia silikageelillä käyttäen asetoni-metyleenikloridiseoksia, jotka sisälsivät 10 - 15 % asetonia, antoi tuotteen, joka kiteytyi asetoni-heksaanista, jolloin saatiin yhdiste 1: sp. 157,5-158,5°C; HRMS-teoria yhdisteelle C₁₆H₂₀NF₃O₃S (M⁺): 353,1209; todettu: 353,1212. Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₀NF₃O₃S: C 54,38; H 5,38; N 11,89; S 9,07. Todettu: C 54,21; H 5,58; N 11,78; S 8,93.
- 10
- 15

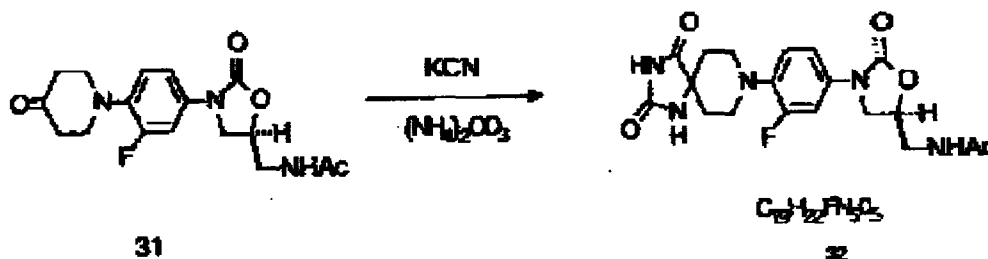
Esimerkki 2: (S)-N-[[[3-[3-fluori-4-[4-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-1-piperatsi-nyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tioasetamidi (2)



- Yhdisteen 1 valmistusta koskevan esimerkin 1 mukaisesti yhdisteen 21 (PCT/US97/01970) annettiin reagoida Lawessonin reagenssin kanssa refluksoidussa dioksaanissa, jolloin saatiin yhdiste 2: sp. 222-223°C; HMRS-teoria yhdisteelle C₁₉H₂₄FN₆O₂S₂ (M+H⁺): 451,1386; todettu 451,1381.
- 20

Esimerkki 3: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[2',5'-dioksospiro[piperidiini-4,4'-imidatsolidin]-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**3**)

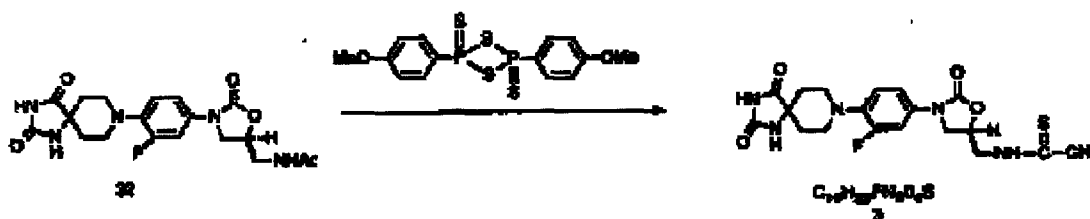
Vaihe A: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[2',5'-dioksospiro[piperidiini-4,4'-imidatsolidin]-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi (**32**)



5

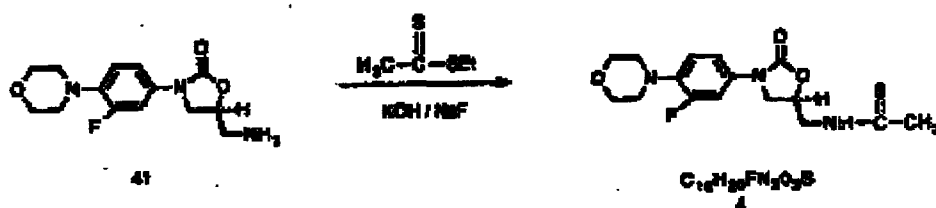
Yhdisteen **31** sekoitettua suspensiota (Case 4780.P CP, 0,349 g, 1,00 mmol) 1:1 EtOH:H₂O:ssa (5 ml), typen alla, käsiteltiin kaliumsyaniidilla (0,130 g, 2,00 mmol) ja ammoniumkarbonaatilla (0,701 g, 7,30 mmol), lämmitettiin 55 - 60°C:ssa 5 tuntia 15 minuuttia ja pidettiin huoneenlämmössä 17 tuntia 15 minuuttia. Sitten se kromatografoitiin silikageelillä käyttäen MeOH-NH₄OH-CHCl₃-seoksia, jotka sisälsivät 5 - 20 % MeOH ja 0,5 % NH₄OH, jolloin saatiin 0,280 g yhdistettä **32**: HRMS laskettu yhdisteelle C₁₉H₂₂FN₅O₅: 419,1605 (M⁺); todettu: 419,1613; analyysi yhdisteelle C₁₉H₂₂FN₅O₅ · 1 H₂O: C 52,17; H 5,53; N 16,01; todettu: C 52,44; H 5,30; N 16,11.

15 Vaihe B: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[2',5'-dioksospiro[piperidiini-4,4'-imidatsolidin]-1-yyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**3**)



Sekoitettua suspensiota, jossa oli yhdistettä **32** (0,210 g, 0,500 mmol) dioksaanissa (5,0 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,202 g, 0,500 mmol), refluksottiin 4 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen MeOH-NH₄OH-CHCl₃-seoksia, jotka sisälsivät 1 - 10 % MeOH ja 0,1 - 0,5 % NH₄OH ja saatu tuote kiteytettiin MeOH-CHCl₃-EtOAc:sta, jolloin saatiin 0,0491g yhdistettä **3**: sp. 218,5°C; HR FAB MS teoria yhdisteelle C₁₉H₂₂FN₅O₄S

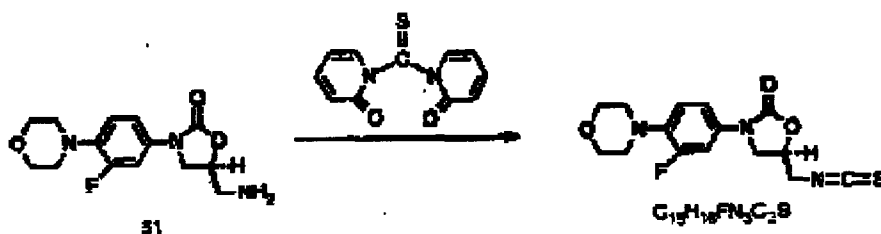
Esimerkki 4: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tioasetamidi (4)



- 5 Liuos, joka sisälsi yhdistettä **41** (148 mg, 0,500 mmol) ja 0,97 M KOH (0,515 ml) absoluuttisessa EtOH:ssa (5 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli etyyliiditioasettaattia (57 µl, 0,50 mmol) ja natriumfluoridia (20 mg, 0,47 mmol) absoluuttisessa EtOH:ssa (5 ml), ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 3 tuntia 40 minuuttia. Etyyliiditioasettaattia (5 µl) lisättiin vielä 1 tunnin 55 minuutin kuluttua, ja 0,97 M KOH (40 ml) ja natriumfluoridia (6 mg) lisättiin vielä seokseen 3 tunnin 5 minuutin kuluttua. Reaktiota
- 10 seurattiin TLC:lla silikageelillä käyttäen 10 % MeOH-CHCl₃ ja 30 % asetoni-CH₂Cl₂. Päätuotteen R_f TLC:lla oli sama kuin yhdisteen **4**.

Esimerkki 5: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tiourea (5)

Vaihe A:



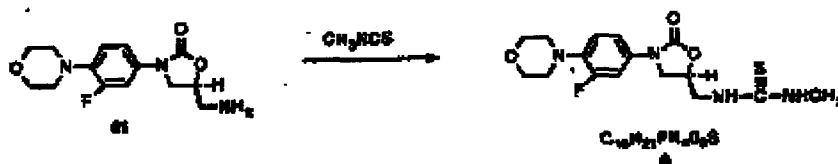
- 15 Liuos, joka sisälsi yhdistettä **51** (PCT/US94/08904, 2,07 g, 7,00 mmol) CH₂Cl₂:ssa, lisättiin tiputtamalla 30 minuutin kuluessa, typen alla, jääkylmään sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1,1'-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (1,95 g, 8,40 mmol) CH₂Cl₂:ssa (70 ml). Seos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja pidettiin siinä
- 20 18 tuntia. Sitten se laimennettiin CH₂Cl₂:lla, pestiin vedellä ja vesipitoisella NaCl:lla, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografia silikageelillä ja 10 % asetonitrili-CH₂Cl₂:lla antoi 1,60 g isotiosyanaattia: HRMS teoria yhdisteelle C₁₅H₁₆FN₃O₃S (M⁺): 337,0896: todettu 337,0888.

Vaihe B:



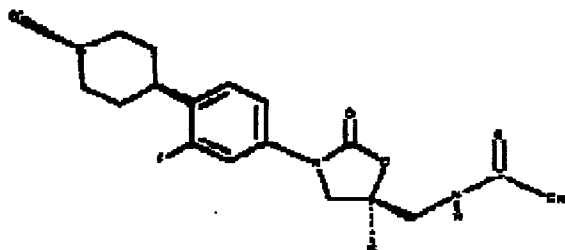
Vedetöntä ammoniakkia kuplitettiin 7 minuuttia sekoitetun liuoksen läpi, joka sisälsi vaiheesta I saatua tuotetta (1,00 g, 2,96 mmol) THF:ssa (10 ml), ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 3 tuntia 25 minuuttia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen kiteyttäminen asetoni-heksaanista antoi 0,861 g yhdistettä **5**: sp. 199-199,5°C; MS m/z 354 (M^+). Analyysi laskettu yhdisteelle: $C_{15}H_{19}FN_4O_3S$: C 50,84; H 5,40; N 15,81. Todettu: C 50,87; H 5,39; N 15,72.

Esimerkki 6: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]-N'-metyylitiourea (**6**)



Sekoitettua liuosta, joka sisälsi metyyli-isotiosyanaattia (93 mg, 1,27 mmol) THF:ssa, käsiteltiin yhdisteellä **61** (295 mg, 1,00 mmol), pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös kiteytettiin EtOAc-heksaanista, jolloin saatiin 246 mg yhdistettä **6**: sp. 158-160°C; MS m/z 368 (M^+). Analyysi laskettiin yhdisteelle $C_{16}H_{21}FN_4O_3S$: C 52,16; H 5,74; N 15,21. Todettiin: C 52,20; H 5,85; N 15,17.

Esimerkki 7: (S)-cis-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]etaanitioamidi



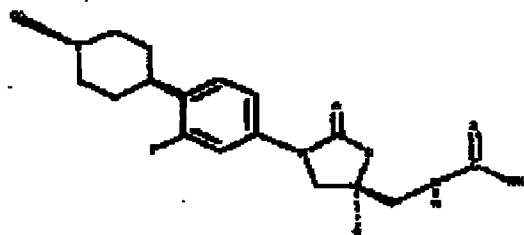
Vaihe 1: Seosta, joka sisältää (S)-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]asetamidi-S-oksidia (4,50 g, voidaan

valmistaa menettelyin, joita kuvataan kansainvälisessä patenttijulkaisussa nro WO 97/09328) ja platiniumpoksidia (697 mg) metanolissa (164 ml), ravistellaan Parrin laitteessa vetykehässä 2,80 kp/cm² (40 psi) paineessa 18 tuntia. Sitten katalyytti poistetaan suodattamalla seliitin läpi, ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä (230 - 400 mesh, 350 g), eluoiden metanoli/metyleenikloridigradientilla (3/97 - 7/93). Niiden fraktioiden, joiden R_f = 0,44 TLC:lla määritettynä (metanoli/kloroformi, 10/90) kokoaminen ja väkevöinti antaa (S)-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(3,6-tetrahydro-1-okside-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidin, sp. 203 - 204°C.

10 Vaihe 2: Seosta, joka sisältää vaiheessa 1 valmistettua tuotetta (2,50 g) ja hydroksyyliamiinivetykloridia (2,36 g) pyridiinissä (30,6 ml) ja etanolissa (3,4 ml), sekoitetaan kierrekorkilla varustetussa pullossa 100°C:ssa 22 tuntia ja huoneenlämmössä 16 tuntia, minkä aikana siihen lisätään vielä hydroksyyliamiinivetykloridia (944 mg) ja pyridiiniä (4 ml). Sitten reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa, laimennetaan kyllästetyllä natriumbikarbonaattivesiliuoksella (100 ml) ja keittosuolaliuoksella (50 ml), sen pH säädetään 11:ksi kiinteällä natriumkarbonaatilla, ja se uutetaan metanoli/metyleenikloridilla (10/90, 5 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi väkevöidään alennetussa paineessa, ja raakatuote kromatografoidaan silikageelillä (230 - 400 mesh, 150 g), eluoiden metanoli/metyleenikloridigradientilla (6/94 - 10/90). Niiden fraktioiden, joiden R_f on 0,14 TLC:lla määritettynä (metanoli/kloroformi, 10/90) kokoaminen ja väkevöinti antaa (S)-cis-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-okside-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonin, sp. 159 - 161°C.

Vaihe 3: Liuosta, joka sisälsi etyyliiditioasettaattia (105 ml, 0,919 mmol) ja natriumfluoridia (39 mg, 0,919 mmol) etanolissa (9,2 ml), typen alla, käsiteltiin seoksella, jossa oli vaiheessa 2 valmistettua (S)-cis-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-okside-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonia (300 mg, 0,919 mmol) ja vesipitoista kaliumhydroksidia (1M, 0,92 ml) etanolissa (46 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 4 tuntia, ja se laimennettiin sitten metyleenikloridilla (150 ml) ja pestiin vedellä (50 ml), vesipitoisella kaliumvetysulfaatilla (1M, 50 ml) ja suolavedellä (25 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin *in vacuo*, ja raakatuote jauhennettiin metyleenikloridi/dietyylieetterin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 176 - 177°C (haj.).

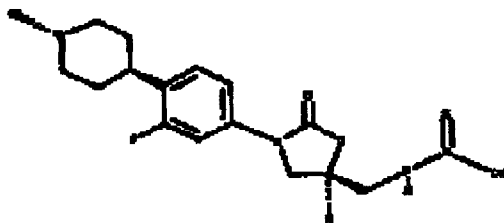
Esimerkki 8: (S)-cis-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)-fenyyl]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea



Vaihe 1: Liuosta, jossa oli 1,1'-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (235 mg, 1,01 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (10 ml) 0°C:ssa, typpikehässä, käsiteltiin liuoksella, jossa oli (S)-cis-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonia, jota valmistettiin esimerkissä 7, vaiheessa 2 (275 mg, 0,843 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (34 ml) 30 minuutin ajan. Saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia ja huoneenlämmössä 1 tunti ja sitten se laimennettiin metyleenikloridilla (40 ml), pestiin vedellä (25 ml) ja suolavedellä (25 ml), kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin *in vacuo*. Raakatuote kromatografoitiin silikageelillä (70 - 230 mesh, 20 g), eluoiden asetonitriili/metyleenikloridilla (40/60) ja ne fraktiot, joiden $R_f = 0,07$ TLC:lla määritettynä (asetonitriili/metyleenikloridi, 30/70), koottiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin (S)-cis-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinoni, mp. 187 - 190°C (haj.).

Vaihe 2: Liuosta, jossa oli (S)-cis-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinonia (vaihe 1, 290 mg, 0,787 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (39 ml) 0°C:ssa typen alla, käsiteltiin (kuplitettiin) ammoniakkikaasuvirralla 5 minuuttia. Reaktioastia suljettiin, ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. Ammoniakin ylimäärä poistettiin sitten typpivirran alla, ja reaktioseos väkevöitiin *in vacuo*, jolloin saatiin raakatuote. Uudelleenkiteyttäminen metanoli/metyleenikloridi/dietyylieetteristä antoi otsikkoyhdisteen, sp. 206 - 208°C (haj.).

Esimerkki 9: (S)-trans-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)-fenyyl]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]etaanitioamidi

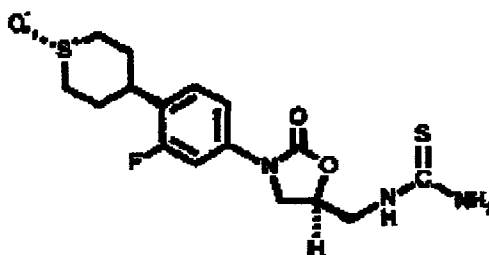


Vaihe 1: (S)-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(3,6-dihydro-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-2-okso-
 5-oksatsolidinyli]metyyli]asetamidin S-oksidi (kuvattu kansainvälisessä julkaisussa
 nro WO 97/09328) voidaan pelkistää vastaaviksi cis- ja trans-sulfoksideiksi kata-
 lyttisesti hydraamalla jonkin katalyytin ja liuotteen läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti
 tämän pelkistysreaktiotuotteen sulfidi voidaan hapettaa jollakin hapetusaineella, ku-
 ten NaIO₄:llä tai meta-klooriperoksibentsoehapolla liuotteessa, jolloin saadaan cis- ja
 10 trans-sulfoksidgeja. Isomeerinen seos voidaan sitten erottaa kromatografian avulla
 trans-sulfoksidin, sp. 211 - 212°C (haj.) eristämiseksi. Trans-sulfoksidin, (S)-trans-
 N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-2-okso-5-oksatsol-
 idinyli]metyyli]asetamidin (0,90 g) ja hydroksyyliamiinivetykloridin (0,85 g) seosta
 pyridiinissä (11,0 ml) ja etanolissa (1,2 ml) sekoitetaan kierrekorkkisessa pullossa
 15 100°C:ssa 23 tuntia ja huoneenlämmössä 19 tuntia, minkä aikana lisätään vielä hyd-
 roksyyliamiinivetykloridia (340 mg) ja pyridiiniä (1 ml). Sitten reaktioseos väkevöi-
 dään alennetussa paineessa, laimennetaan kyllästetyllä natriumkarbonaattivesiliuok-
 sella (50 ml) ja keittosuolaliuoksella (50 ml) ja uutetaan metanoli/metyleenikloridilla
 (10/90, 6 x 100 ml). Yhdistetty orgaaninen faasi väkevöidään alennetussa paineessa,
 ja raakatuote kromatografoidaan silikageelillä (230 - 400 mesh, 45 g), eluoiden me-
 20 tanoli/metyleenikloridigradientilla (7,5/92,5 - 10/90). Niiden fraktioiden, joiden R_f=
 0,14 TLC:lla määritettynä (metanoli/kloroformi, 10/90), kokoaminen ja väkevöinti
 antaa (S)-trans-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-5-ami-
 nometyyli-2-oksatsolidinonin, sp. 138 - 140°C.

25 Vaihe 2: Liuosta, joka sisälsi etyyliiditioasetattia (105 ml, 0,919 mmol) ja natri-
 umfluoridia (39 mg, 0,919 mmol) etanolissa (9,2 ml), typen alla, käsiteltiin seoksella,
 jossa oli (S)-trans-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksido-2H-tiopyran-4-yyli)fenyyl]-5-
 aminometyyli-2-oksatsolidinonia, joka valmistettiin vaiheessa 1, (300 mg,
 0,919 mmol) ja kaliumhydroksidin vesiliuosta (1M, 0,92 ml) etanolissa (46 ml).
 30 Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 17 tuntia ja sitten se laimennettiin mety-
 leenikloridilla (150 ml), pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja suolavedellä (25 ml), kuivattiin
 vedettömän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin *in vacuo*. Raakatuote kromatogra-

foitiin silikageelillä (230 - 400 mesh, 35 g), eluoiden metanoli/metyleenikloridilla (3/97), ja ne fraktiot, joiden $R_f = 0,56$ TLC:lla määritettynä (metanoli/kloroformi, 10/90), koottiin ja väkevöitiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen metyleenikloridi/dietyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 193 - 194°C (haj.).

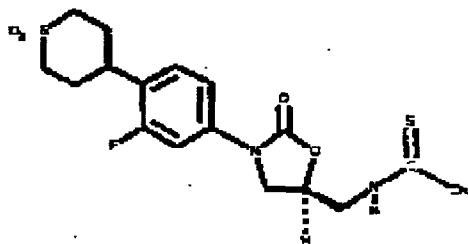
- 5 **Esimerkki 10:** (S)-trans-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)-fennyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]tiourea



- Vaihe 1: Liuosta, jossa oli 1,1'-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (192 mg, 0,827 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (8,3 ml) 0°C:ssa, typen alla, käsiteltiin liuoksella, joka sisälsi (S)-trans-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonia, jota valmistettiin esimerkissä 9, vaiheessa 1, (225 mg, 0,689 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (28 ml) 30 minuutin ajan. Saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia ja huoneenlämmössä 40 minuuttia, ja se laimennettiin sitten metyleenikloridilla (20 ml), pestiin vedellä (15 ml) ja suolavedellä (15 ml), kuivattiin vedettämän natriumsulfaatin päällä ja väkevöitiin *in vacuo*. Raakatuote kromatografoitiin silikageelillä (32 - 63 mm, 40 g), eluoiden asetonitriili/metyleenikloridigradientilla (30/70 - 60/40) 1,05 kp/cm² (15 psi) N₂-paineessa, ja fraktiot, joiden $R_f = 0,12$ TLC:lla määritettynä (asetonitriili/metyleenikloridi, 30/70), koottiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin (S)-trans-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinoni, sp. 165 - 167°C.

- Vaihe 2: Liuosta, jossa oli (S)-trans-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinonia (vaihe 1, 230 mg, 0,624 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (31,2 ml), 0°C:ssa typen alla, käsiteltiin (kuplitettiin) ammoniakkikaasuvirralla 5 minuuttia. Reaktioastia suljettiin, ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. Sitten ammoniakin ylimäärä poistettiin typpivirran alla, ja reaktioseos väkevöitiin *in vacuo*, jolloin saatiin raakatuote. Jauhentaminen metanoli/metyleenikloridi/dietyylieetterin kanssa antoi otsikkoyhdisteen, sp. 209 - 210°C (haj.).

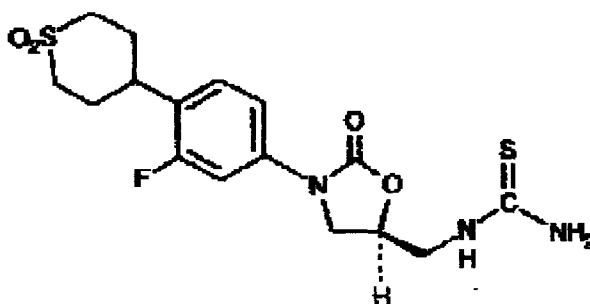
Esimerkki 11: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-yyli)-fennyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]etaanitioamidi



Vaihe 1: Lähtemällä (S)-cis-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidista, jota valmistettiin esimerkiksi 7, vaiheessa 1, ja noudattamalla vaiheen 2 yleismenettelyä ja tekemällä ei-kriittisiä muutoksia korvaamalla (S)-cis-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1-oksid-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi (S)-(-)-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]asetamidi-S,S-dioksidilla (kuvattu kansainvälisessä julkaisussa nro WO 97/09328) saadaan tuote (S)-(-)-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinoni, sp. 194°C (haj.).

Vaihe 2: Liuosta, jossa oli etyyliditioasetaattia (100 ml, 0,876 mmol) ja natriumfluoridia (37 mg, 0,876 mmol) etanolissa (8,8 ml) typpikehässä, käsiteltiin seoksella, joka sisälsi (S)-(-)-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-yyli)fennyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonia, joka valmistettiin vaiheessa 1, (300 mg, 0,876 mmol) ja kaliumhydroksidin vesiliuosta (1M, 0,88 ml) etanolissa (43,8 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 26 tuntia, minkä aikana lisättiin vielä etyyliditioasetaattia (50 ml, 0,438 mmol), natriumfluoridia (19 mg, 0,438 mmol), kaliumhydroksidin vesiliuosta (1M, 0,44 ml) ja etanolia (3,0 ml), ja sitten se laimennettiin metyleenikloridilla (150 ml), pestiin vedellä (50 ml), kaliumvetysulfaaatin vesiliuoksella (1M, 50 ml) ja suolavedellä (25 ml), kuivattiin vedettömän natriumsulfaaatin päällä ja väkevöitiin *in vacuo*. Raakatuote kiteytettiin uudelleen metyleenikloridi/dietyylieetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 186 - 187°C (haj.).

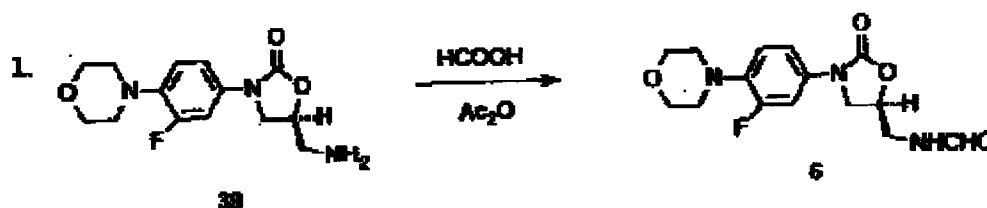
Esimerkki 12: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-yyli)-fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea



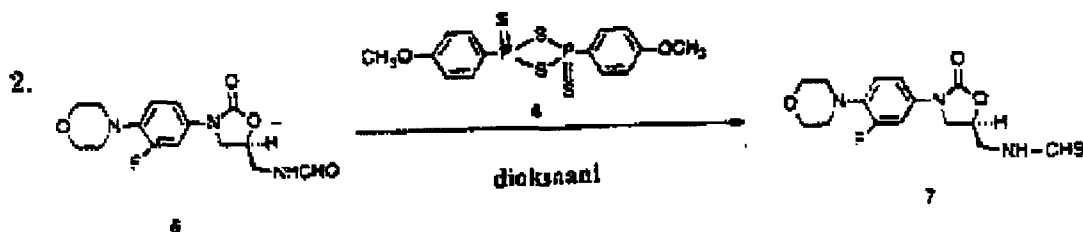
Vaihe 1: Liuosta, jossa oli 1,1'-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (304 mh,
 5 1,31 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (13 ml) 0°C:ssa typen alla, käsiteltiin
 liuoksella, joka sisälsi (S)-(-)-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-
 yyli)fenyyli]-5-aminometyyli-2-oksatsolidinonia, joka valmistettiin esimerkissä 11,
 vaiheessa 1, (375 mg, 1,09 mmol) vedettömässä metyleenikloridissa (88 ml), 30 mi-
 nuutin ajan. Saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia ja huoneenlämmössä
 10 30 minuuttia ja sitten se laimennettiin metyleenikloridilla (40 ml), pestiin vedellä
 (25 ml) ja suolavedellä (25 ml), kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä ja vä-
 kevoitiin *in vacuo*. Raakatuote kromatografoitiin silikageelillä (230 - 400 mesh,
 45 g), eluoiden asetonitrili/metyleenikloridilla (7,5/92,5) ja ne fraktiot, joiden $R_f =$
 0,64 TLC:lla määritettynä (asetonitrili/metyleenikloridi, 20/80), koottiin ja väke-
 15 vöitiin, jolloin saatiin (S)-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-tiopyran-4-yyli)-
 fenyyli]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinoni, sp. 158 - 162°C (haj.).

Vaihe 2: Liuosta, joka sisälsi (S)-3-[3-fluori-4-(tetrahydro-1,1-dioksido-2H-
 tiopyran-4-yyli)fenyyli]-5-isotiosyanaattometyyli-2-oksatsolidinonia (vaihe 1,
 380 mg, 0,988 mmol) vedettömässä tetrahydrofuraanissa (49 ml) 0°C:ssa typpike-
 20 hässä, käsiteltiin (kuplitettiin) ammoniakkivirralla 5 minuuttia. Reaktioastia suljet-
 tiin, ja saatua seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. Ammoniakin ylimäärä poistettiin
 sitten typpivirran alla, ja reaktioseos väkevoitiin *in vacuo*, jolloin saatiin raakatuote.
 Uudelleenkiteyttäminen metanoli/metyleenikloridi/dietyylieetteristä antoi otsikko-
 yhdisteen, sp. 196 - 198°C (haj.).

Esimerkki 13: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]-tioformamidi (7)

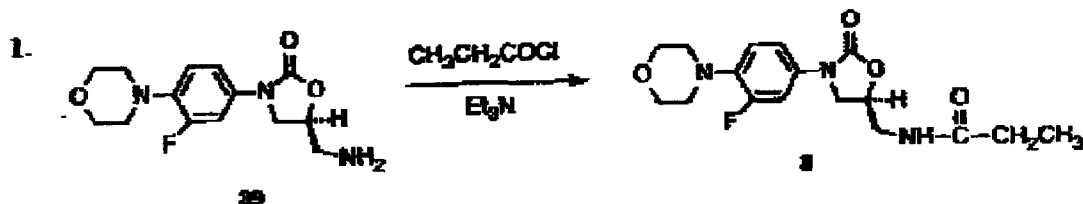


- Sekoitettua seosta, jossa oli etikkahappoanhydridiä (0,23 ml, 0,0024 mol) ja 95 - 97 - prosenttista muurahaishappoa (0,10 ml, 0,0027 mol), lämmitettiin typen alla 50 - 55°C:ssa 2 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja käsiteltiin, annoksittain 2 minuutin kuluessa, yhdisteellä **39**⁸ (0,45 g, 0,0015 mol). Suspensiota pidettiin huoneenlämmössä 4 tuntia, ja saatu liuos käsiteltiin Et₂O:lla (1 ml) ja pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Seos laimennettiin vielä Et₂O:lla (10 ml) ja kiinteä aine koottiin suodattamalla, pestiin Et₂O:lla ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,38 g yhdistettä **6**⁹: MS (ES) *m/z* 324 (*M*+*H*⁺), 346 (*M*+*Na*⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,77 (d,d, 1H), 3,89 (m, 4H), 4,04 (t, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,45 (d,d, 1H), 8,27 (s, 1H).

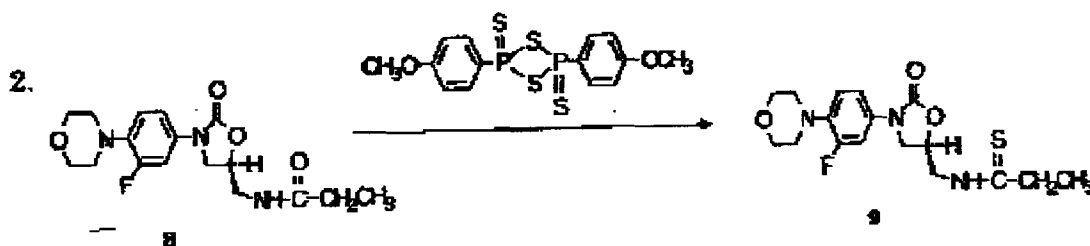


- Sekoitettu seos, jossa oli yhdistettä **6** (0,38 g, 0,00118 mol) dioksaanissa (20 ml), typen alla, käsiteltiin yhdisteellä **4** (0,51 g, 0,00126 mol), sitä lämmitettiin refluksoiden 30 minuuttia ja pidettiin tässä lämpötilassa 90 minuuttia. Sitten se haihdutettiin typpivirran alla. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja 1,25 % MeOH-CH₂Cl₂:lla ja hieman epäpuhtas tuote kromatografoitiin uudelleen silikageelillä ja 25-prosenttisella EtOAc-CH₂Cl₂:lla. Saatu tuote kiteytettiin EtOAc-metyyli-*tert*-butyylieetteristä, jolloin saatiin 0,114 g yhdistettä **7**: sp. 150 - 155°C (haj.); IR (DRIFT) 3322, 1752 cm⁻¹; MS(ES) *m/z* 340 (*M*+*H*⁺), 362 (*M*+*Na*⁺); ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 2,94 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,77 (d,d, 1H), 3,94 (t, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (d,d, 1H), 7,47 (d,d, 1H), 9,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₅H₁₈FN₃O₃S: C 53,08; H 5,35; N 12,38. Todettu: C 53,02; H 5,44; N 12,36.

Esimerkki 14: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tiopropionamidi (9)

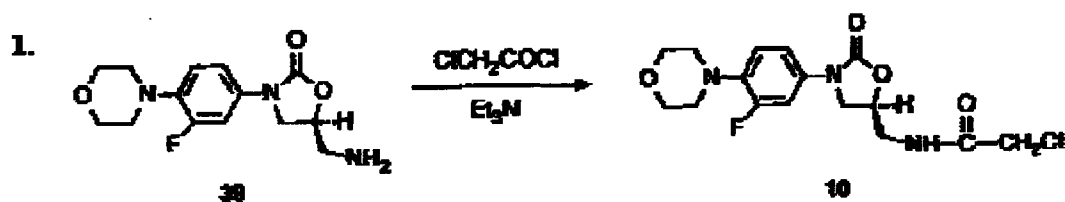


Jääkylmää sekoitettua liuosta, jossa oli yhdistettä **39**⁸ (0,395 g, 0,00134 mol) ja trietyyliamiinia (0,186 ml; 0,0027 mol) CH₂Cl₂:ssa (20 ml), typen alla, käsiteltiin tiputtamalla 2 minuutin ajan liuoksella, joka sisälsi propionyylikloridia (0,128 ml, 0,00147 mol) CH₂Cl₂:ssa (3 ml). Seosta pidettiin jäähauteessa 20 minuuttia ja huoneenlämmössä 1 tunti. Sitten se laimennettiin CH₂Cl₂:lla, pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös (**8**)⁹ käytettiin enempää puhdistamatta seuraavaan reaktioon.

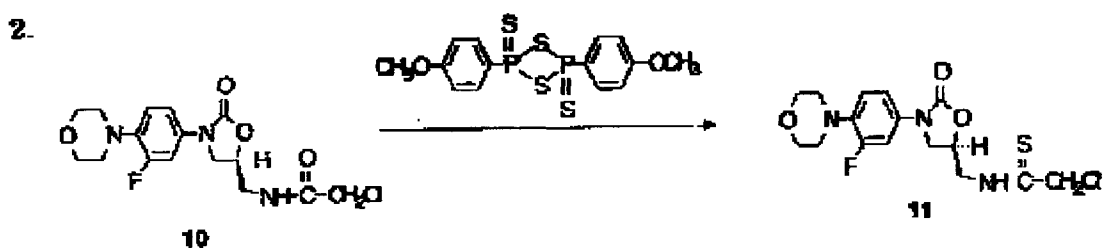


Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta (**8**) edellisestä reaktiosta ja dioksaania (20 ml) typen alla, käsiteltiin annoksittain 1 minuutin kuluessa Lawessonin reagenssilla (0,58 g, 0,0014 mol) ja refluksoitettiin 2 tuntia; sitten se väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 2 % MeOH-CHCl₃:a ja tuote kiteytettiin metyyli-*tert*-butyyliieetteristä, jolloin saatiin 0,259 g tuotetta **9**; sp. 138 - 139°C. MS (ES) *m/z* 368 (M+H⁺), 390 (M+Na⁺); IR (DRIFT) 3284, 3266, 1748, 1744 cm⁻¹; [α]_D²⁴ +20° (MeOH); ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 1,12 (t, 3H), 2,56 (q, 2H), 2,94 (m, 4H), 3,72 (d,d, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (d,d, 1H), 7,47 (d,d, 1H), 10,30 (leveä s, 1H), Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₇H₂₂FN₃O₃S: C 55,57; H 6,03; N 11,44. Todettu: C 55,68; H 6,21; N 11,37.

Esimerkki 15: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]-2-klooritioasetamidi (**11**)



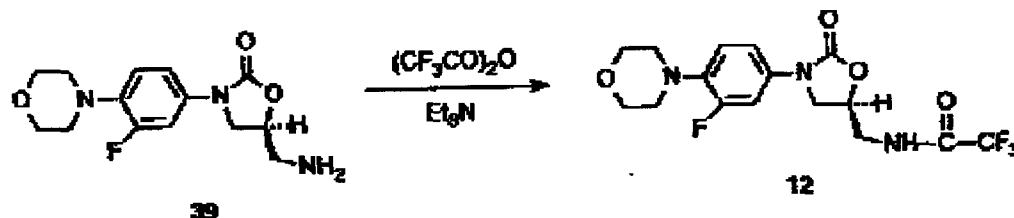
Sekoitettua liuosta, jossa oli tuotetta **39** (1,54 g, 5,2 mmol) ja trietyyliamiinia (750 mg, 7,5 mmol) CH₂Cl₂:ssa (50 ml), typen alla, käsiteltiin tipoittain 15 minuutin kuluessa liuoksella, joka sisälsi klooriasetyylikloridia (465 ml, 5,8 mmol) CH₂Cl₂:ssa (30 ml) ja sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Sitten se pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla ja laimealla NaCl:lla, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännös leimahduskromatografoitiin silikageelillä käyttäen 20 - 30 % asetoni-CH₂Cl₂:a, jolloin saatiin 1,49 g tuotetta **10**⁹, joka käytettiin seuraavaan reaktioon enempää puhdistamatta.



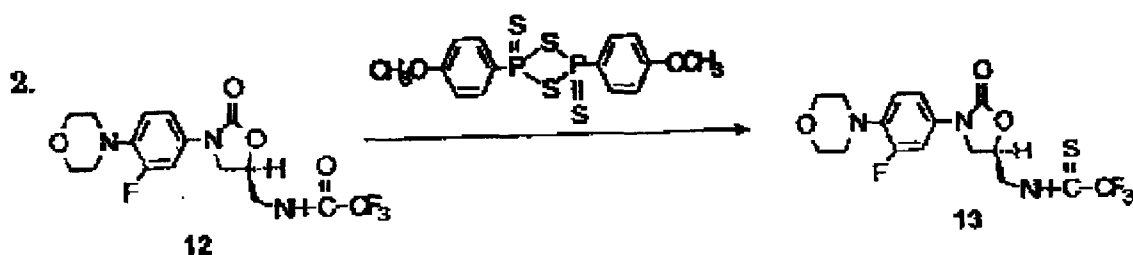
Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **10** (0,371 g, 1,0 mmol) ja Lawessonin reagenssia (0,420 mg, 1,04 mmol) dioksaanissa (10 ml), refluksottiin typen alla 2 tuntia ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 3 - 10 % asetoni-CH₂Cl₂, jolloin saatiin 0,143 g tuotetta **11**: MS (CI) *m/z* 388 (M+H⁺); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (m, 4H), 3,77 (d,d, 1H), 3,88 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 7,08 (d,d, 1H), 7,44 (d,d, 1H), 8,69 (s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₆H₁₉ClFN₃O₃S: C 49,55; H 4,94; N 10,83. Todettu: C 49,38; H 5,20; N 10,27.

Esimerkki 16: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]- α,α,α -trifluorietioasetamidi (**13**)

1.



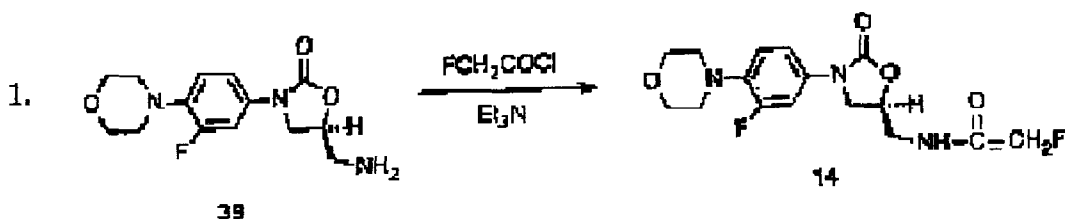
Jääkylmää sekoitettua liuosta, joka sisälsi tuotetta **39** (0,590 g, 2,0 mmol) ja trietyyliamiinia (640 ml, 4,6 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml), käsiteltiin trifluorietikkahappoanhydridillä (325 ml, 2,3 mmol) ja pidettiin jäähauteessa 10 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä. Reaktiota seurattiin TLC:lla silikageelillä käyttäen 30 % asetoni- CH_2Cl_2 . Trifluorietikkahappoanhydridiä ja trietyyliamiinia lisättiin vielä 3 d:n jälkeen (64 ml / 125 ml), 4 d:n jälkeen (100 ml / 220 ml) ja 6 d:n jälkeen (325 ml / 1,0 ml). Reaktio oli tapahtunut täydellisesti 1 tunnin kuluttua viimeisestä lisäyksestä; siihen sekoitettiin CH_2Cl_2 , pestiin vedellä ja laimennettiin NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen asetoni-heptaanista, jolloin saatiin 0,566 g tuotetta **12**: sp. 161 - 164°C (haj.); MS(EI) m/z 391 (M^+). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: C 49,11; H 4,38; N 10,74. Todettu: C 48,99; H 4,56; N 10,73.



Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **12** (0,391 g, 1,0 mmol) ja Lawessonin reagenssia (0,422 g, 1,1 mmol) dioksaanissa (10 ml), refluksottiin, typen alla, 2 tuntia, jäähdytettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös leimahduskromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5 - 15 % asetoni- CH_2Cl_2 ja tuote kiteytettiin asetoni-heptaanista, jolloin saatiin 0,249 g tuotetta **13**: sp. 151 - 152°C; MS m/z 407 (M^+), 363, 209, 151, 95; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (m, 4H), 3,75 (d,d, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 6,92 (t,

1H), 7,05 (d,d, 1H), 7,38 (d,d, 1H), 9,03 (s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{17}F_4N_3O_3S$: C 47,17; H 4,21; N 10,31. Todettu: C 47,09; H 4,35; N 10,27.

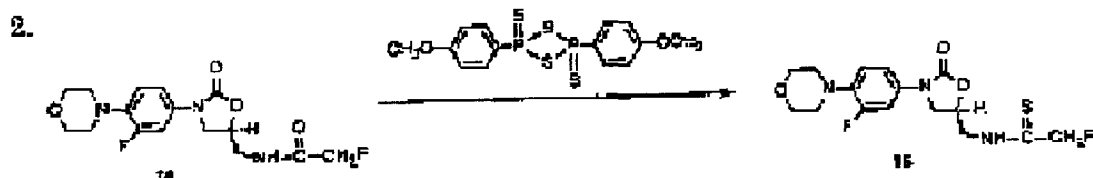
Esimerkki 17: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]- α -fluoritioasetamidi (**15**)



5

Sekoitettua, jääkylmää liuosta, jossa oli tuotetta **39** (0,590 g, 2,0 mmol) ja trietyyliamiinia (611 ml, 4,4 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml), typen alla, käsiteltiin tipoittain liuoksella, joka sisälsi fluoriasetyylikloridia (220 ml, 2,2 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml), pidettiin jäähauteessa 10 minuuttia ja huoneenlämmössä 2 tuntia. Sitten se laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja laimennettiin NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 10 - 30 % asetonin CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 0,180 g tuotetta **14**: MS m/z 356 ($M+H^+$), 378 ($M+Na^+$).

10

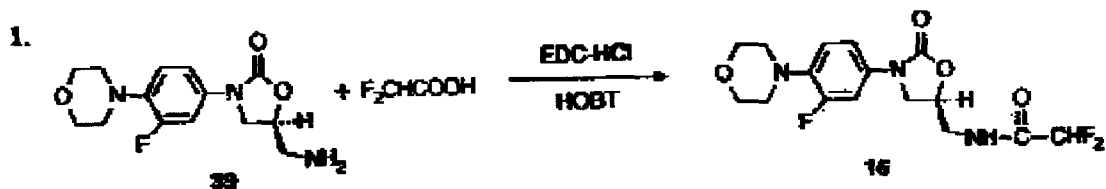


Liuosta, jossa oli tuotetta **14** (0,180 g, 0,507 mmol) dioksaanissa, typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,206 g, 0,51 mmol), lämmitettiin 90 - 100°C:ssa 1 tunti ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 15 % asetonin- CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 0,161 g tuotetta **15**: MS(EI) m/z 371 (M^+); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) d 3,05 (m, 4H), 3,78 (d,d, 1H), 3,87 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,42 (d,d, 1H), 8,42 (s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{19}F_2N_3O_3S$: C 51,74; H 5,16; N 11,31. Todettu: C 51,79; H 5,31; N 11,02.

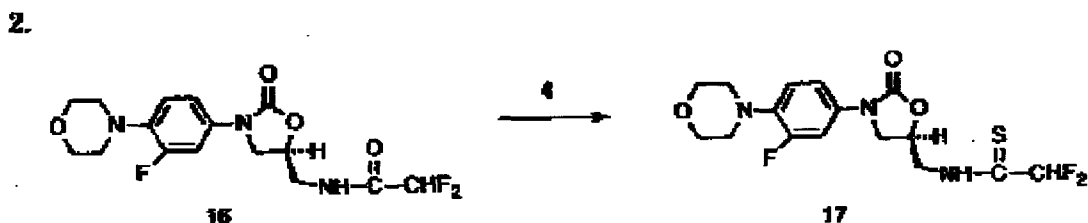
15

20

Esimerkki 18: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α,α -difluoritioasetamidi (**17**)



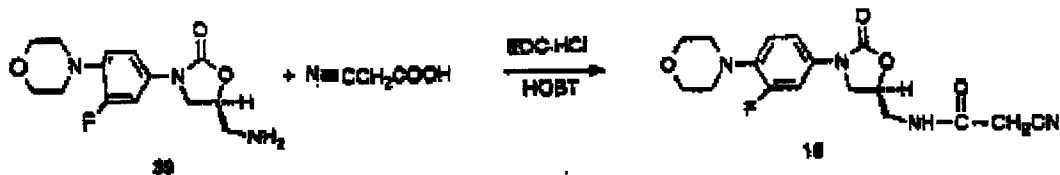
Sekoitettua, jääkylmää seosta, jossa oli tuotetta **39** (0,590 g, 2,0 mmol), difluorietik-
 5 kahappoa (190 ml, 2,0 mmol) ja 1-hydroksibentsotriatsolia (0,297 g, 2,2 mmol)
 DMF:ssä (5 ml), typen alla, käsiteltiin 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-
 imidivetykloridilla (0,843 g, 4,4 mmol) ja pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Se
 laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja laimealla NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja
 väkevöitiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin EtOAc-heptaanista, jolloin saatiin 0,617 g
 10 tuotetta **16**: sp. 149 - 150°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3,05 (m, 4H), 3,66 (m,
 2H), 3,85 (m, 5H), 4,08 (t, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,93 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 6,92 (t, 1H),
 7,06 (m, 2H), 7,39 (d,d, 1H); MS(EI) m/z 373 (M^+). Analyysi laskettu yhdisteelle
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: C 51,48; H 4,86; N 11,26. Todettu: C 51,59; H 4,91; N 11,29.



15 Sekoitettua liuosta, joka sisälsi tuotetta **16** (0,373 g, 1,00 mmol) dioksaanissa
 (10 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,404 g, 1,00 mmol), lämmi-
 tettiin noin 95°C:ssa 1 tunnin ajan ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen kromatogra-
 fointi silikageelillä käyttäen 10-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 ja tuotteen kiteyttäminen
 EtOAc-heptaanista antoi 0,276 g tuotetta **17**: sp. 125 - 127°C; MS(EI) m/z 389 (M^+),
 345, 305, 247, 209, 195, 151, 138, 123, 109, 95; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3,05
 20 (m, 4H), 3,76 (d,d, 1H), 3,86 (m, 4H), 4,01 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,99
 (m, 1H), 6,20 (t, $J = 55,9$ Hz, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,06 (d,d, 1H), 7,38 (d,d, 1H), 8,78
 (leveä s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 49,35; H 4,66; N
 10,79. Todettu: C 49,37; H 4,71; N 10,83.

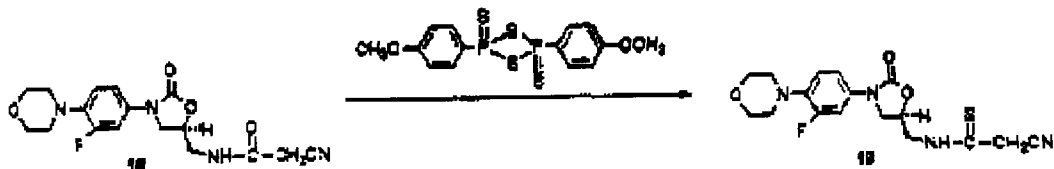
Esimerkki 19: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]- α -syanotioasetamidi (**19**)

1.



Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **39** (0,646 g, 2,19 mmol), syanoetik-
 5 kahappoa (0,179 g, 2,1 mmol) ja 1-hydroksibentsotriatsolia (0,351 g, 2,6 mmol)
 DMF:ssä (5 ml), typen alla, käsiteltiin 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-
 imidivetykloridilla (0,997 g, 5,2 mmol) ja pidettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Se
 laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja laimealla NaCl :lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja
 väkevöitiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin EtOAc-heptaanista, jolloin saatiin 0,546 g
 10 tuotetta **18**: sp. 172 - 174°C; IR (DRIFT) 3316, 2256, 1754,
 1684 cm^{-1} ; MS(EI) m/z 362 (M^+). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$: C
 56,35; H 5,28; N 15,46. Todettu: C 56,33; H 5,30; N 15,36.

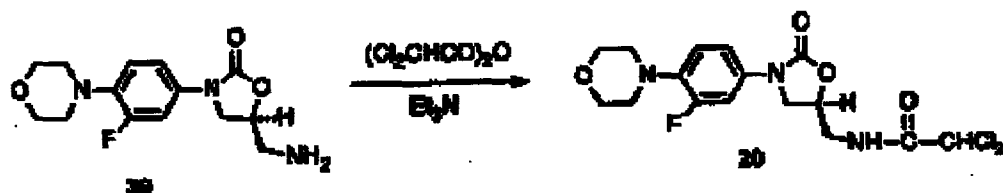
2.



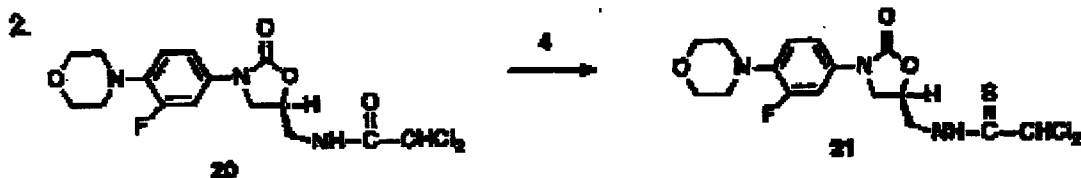
Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **18** (0,453 g, 1,25 mmol) dioksaanissa (10 ml),
 15 typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,505 g, 1,25 mmol) ja lämmitettiin
 noin 100°C:seen. Kun reaktio oli tapahtunut loppuun (TLC käyttäen 30-prosenttista
 asetoni CH_2Cl_2), seos jäähdytettiin ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen kromatogra-
 fointi silikageelillä käyttäen 10 - 20-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 ja tuotteen kiteyt-
 täminen EtOAc-heptaanista antoi 0,110 g tuotetta **19**: sp. 186 - 187°C (haj.); MS(EI)
 20 m/z 379 ($\text{M}+\text{H}^+$), 401 ($\text{M}+\text{Na}^+$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,05 (m, 4H), 3,81
 (d,d, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,14 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,92
 (t, 1H), 7,05 (d,d, 1H), 7,34 (d,d, 1H), 9,15 (s, 1H); IR (DRIFT) 3244, 2260, 1754
 cm^{-1} . Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C 53,96; H 5,06; N 14,81. Todet-
 tu: C 53,88; H 5,39; N 14,61.

Esimerkki 20: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]- α,α -diklooritioasetamidi (**21**)

1.

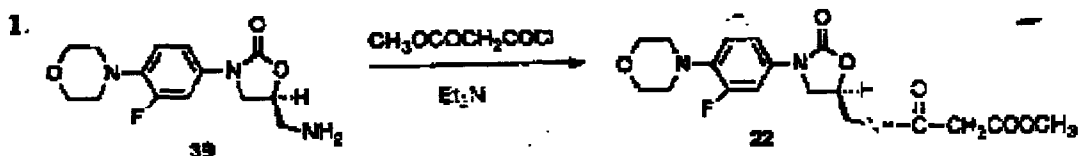


Sekoitettua, jääkylmää liuosta, jossa oli tuotetta **39** (0,885 g, 3,00 mmol) ja trietyyliamiinia (975 g, 7 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (15 ml), typen alla, käsiteltiin tipoitain liuoksella, jossa oli dikloorietikkahappoanhydridiä (555 ml, 3,5 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml) ja pidettiin jäähauteessa 15 minuuttia ja huoneenlämmössä 18 tuntia. Se laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä, kyllästetyllä NaHCO_3 :lla ja laimealla NaCl :lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 10-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 ja tuotteen kiteyttäminen asetoni-heptaanista antoi 0,463 g tuotetta **20**: sp. 197 - 198°C; MS(EI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}^+$), 428 ($\text{M}+\text{Na}^+$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3,05 (m, 4H), 3,75 (m, 3H), 3,86 (m, 4H), 4,07 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,41 (d,d, 1H).

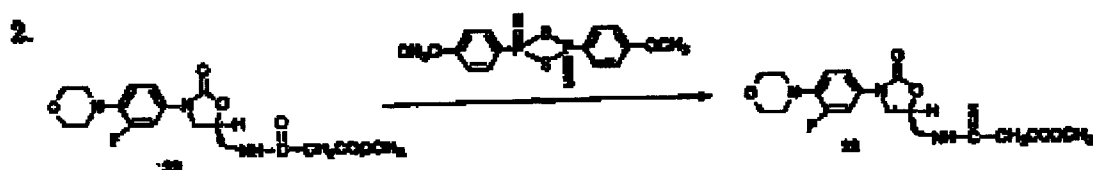


Sekoitettua liuosta, jossa oli tuotetta **20** (0,305 g, 0,75 mmol) dioksaanissa (5 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,202 g, 0,5 mmol), lämmitettiin noin 90°C:ssa 1 tunnin ajan, jäähdytettiin ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 10-prosenttista asetoni-metyleenikloridia ja tuotteen kiteyttäminen metyleenikloridi-heptaanista antoi 0,203 g tuotetta **21**: sp. 143 - 144 °C; HR17S (EI) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ (M) 421,0431. Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: C 45,51; H 4,30; N 9,95. Todettu: C 45,47; H 4,24; N 9,88.

Esimerkki 21: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]- α -(metoksikarbonyyli)tioasetamidi (**23**)



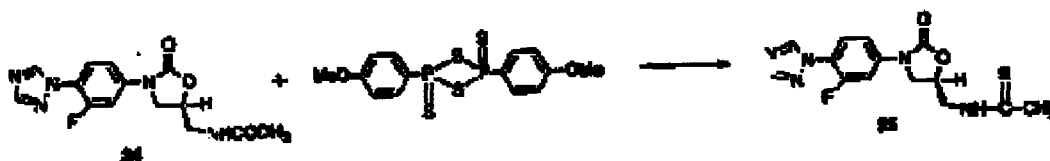
Sekoitettua liuosta, jossa oli tuotetta **39** (0,955 g, 3,2 mmol) ja trietyyliamiinia (650 ml, 4,5 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (50 ml), typen alla, käsiteltiin tipoitain 15 - 20 minuutin kuluessa liuoksella, jossa oli metyyylimalonyylikloridia (475 ml, 4,3 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml) ja pidettiin huoneenlämmössä 3 päivää. Sitten se pestiin vedellä ja laimealla NaCl:lla, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännös leimahduskromatografoitiin silikageelillä käyttäen 15 - 30-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 ja tuote kiteytettiin asetoni-heksaanista, jolloin saatiin 0,873 g tuotetta **22**: sp. 150 - 151°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,03 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,76 (d,d, 1H), 3,85 (m, 4H), 4,00 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,06 (d,d, 1H), 7,41 (d,d, 1H), 7,57 (t, 1H); MS(ES) m/z 396 ($\text{M}+\text{H}^+$), 418 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HRMS (FAB) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 396,1571, todettu 396,1579. Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_6$: C 54,68; H 5,61; N 10,63. Todettu: C 54,69; H 5,68; N 10,58.



Sekoitettua liuosta, jossa oli tuotetta **22** (0,395 g, 1,0 mmol) dioksaanissa (10 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,202 g, 0,5 mmol) ja pidettiin huoneenlämmössä 4 tuntia 10 minuuttia ja 80 - 90°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktiota seurattiin TLC:lla silikageelillä käyttäen 10-prosenttista MeOH- CHCl_3 . Tässä vaiheessa alkoi muodostua uutta, vähemmän poolista tuotetta. Sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja 80°C:ssa 2 tuntia; lisättiin vielä Lawessonin reagenssia (40 g, 0,099 mmol) ja lämmittämistä 80°C:ssa jatkettiin 2 tuntia; jonkin verran lähtömateriaalia oli vielä jäljellä. Seos väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 15-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 0,348 g tuotetta **23**: ^1H NMR

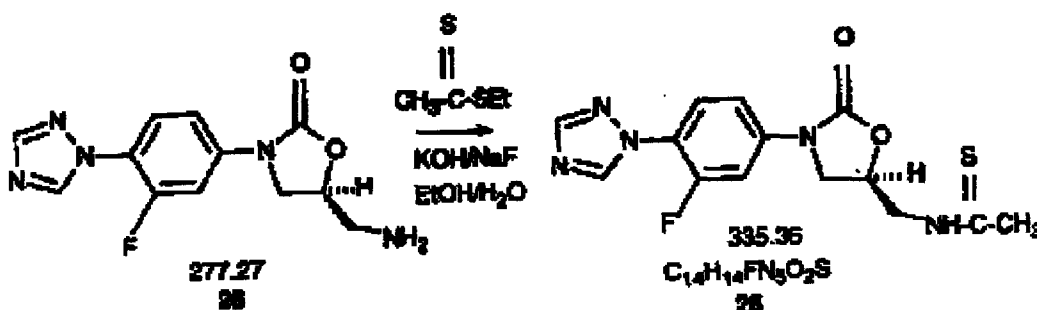
(300 MHz, CDCl_3) d 3,05 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (d,d, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d,d, 1H), 7,42 (d,d, 1H), 9,52 (s, 1H); IR (DRIFT) 3269, 1743 cm^{-1} ; MS(EI) m/z 411 (M^+). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$: C 52,54; H 5,39; N 10,21. Todettu. C 52,58; H 5,43; N 10,14.

Esimerkki 22: (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triatsolyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**25**)



Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **24**^{10,11} (0,150 g, 0,470 mmol) ja dioksaania (12,5 ml), typen alla, käsiteltiin Lawessonin reagenssilla (0,20 g, 0,50 mmol), reflukoitiin 1,5 tuntia, pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäätännöksen leimahduskromatografointi silikageelillä käyttäen 5-prosenttista $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ tuotti tuotteen, joka kiteytettiin MeOH :sta, jolloin saatiin 0,100 g (63,4 %) tuotetta **25**: sp. 161 - 163°C; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] d 2,43 (s, 3H), 3,87 (m, 3H), 4,22 (t, 1H), 4,99 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,35 (leveä s, 1H); IR (mull) 3259, 3226, 3044, 1752 cm^{-1} ; MS(EI) m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$), 358 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$: C 50,14; H 4,21; N 20,88. Todettu: C 50,18; H 4,26; N 20,94.

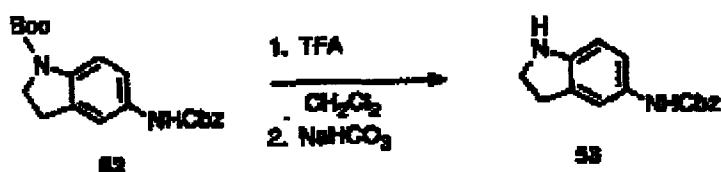
Esimerkki 23: (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triatsolyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**25**)



Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **26**^{10,12} (0,26 g, 0,938 mmol), etyyliditioasetaatia (0,12 g, 0,998 mmol), natriumfluoridia (0,040 g, 0,953 mmol) ja absoluuttista EtOH (10 ml), typen alla, käsiteltiin 5 minuutin aikana liuoksella, jossa oli 0,97 M KOH :ta

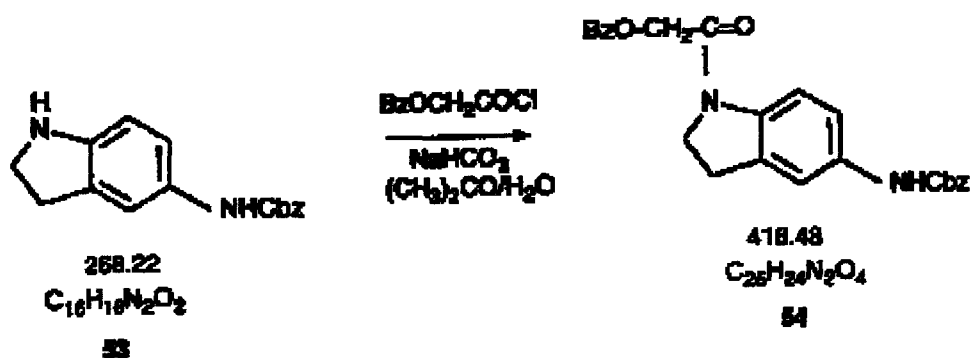
(1,03 ml) EtOH:ssa ja pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia. Sitten se laimennettiin CH_2Cl_2 :lla (75 ml), pestiin vedellä, 1M KHSO_4 :llä, vedellä ja suolavedellä ja haihdutettiin. Jäännös leimahduskromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5-prosenttista $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ ja tuote kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 0,118 g, sp. 164 - 165°C (haj.) ja 0,026 g, sp. 162 - 163°C (haj.) tuotetta **25**.

Esimerkki 24: (S)-N-[[3-[1-(hydroksiasetyyli)-5-indolinyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tioasetamidi (**28**)



Sekoitettua, jääkylmää liuosta, jossa oli **52**^{13,14} (8,80 g, 0,0240 mol) CH_2Cl_2 :ssa (25 ml), käsiteltiin 20 minuutin kuluessa liuoksella, joka sisälsi trifluorietikkahappoa (25 ml) CH_2Cl_2 :ssa (10 ml). Seosta pidettiin jäähäuteessa 2 tuntia 15 minuuttia ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöksen liuos CH_2Cl_2 :ssa pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla ja laimealla NaCl :lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös käytettiin seuraavaan reaktioon enempää puhdistamatta. Tämän aineen (**53**) näytteellä oli: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,00 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,85 (leveä s, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,66 (leveä s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (m, 5H); MS m/z 269 ($\text{M}+\text{H}^+$).

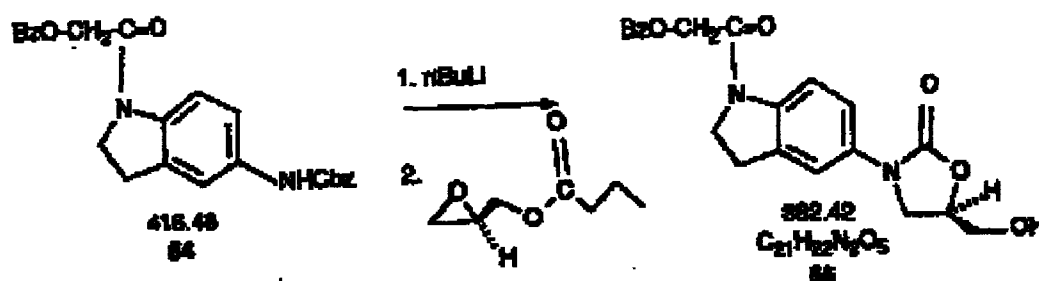
2.



Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **53** (raakatuote edellisestä reaktiosta), asetonia (200 ml), kyllästettyä NaHCO_3 (200 ml) ja vettä (30 ml), käsiteltiin tipoitain 20 minuutin kuluessa liuoksella, jossa oli bentsyylioksisasetyylikloridia (4,70 ml, 0,030 mol) asetonissa (55 ml), lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan ja pidettiin siinä 18 tuntia. Lisättiin vielä tipoitain bentsyylioksisasetyylikloridia (1,0 ml) aseto-

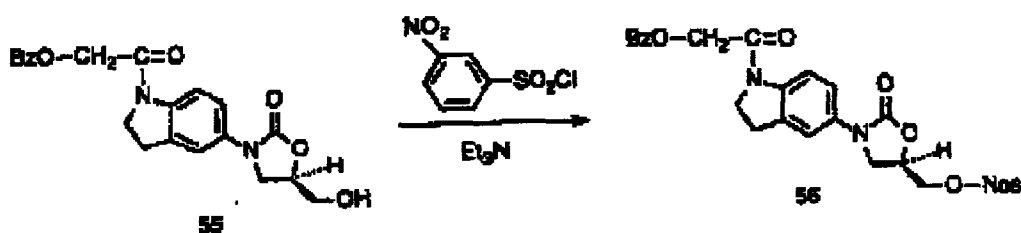
nissa (35 ml) ja seosta pidettiin huoneenlämmössä vielä 3 tuntia ja se laimennettiin EtOAc:lla ja vedellä. Kiinteä aine koottiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,00 g raakatuotetta. EtOAc-liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin, jolloin saatiin vielä 5,36 g raakatuotetta. Tuotteen kiteyttäminen EtOAc:sta antoi kaikkiaan 6,35 g tuotetta **54**¹⁴, sp. 157 - 159,5°C. Analyysinäytteellä oli: sp. 158 - 159,5°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,16 (t, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,36 (m, 10H), 7,50 (leveä s, 1H), 8,15 (d, 1H); MS(EI) m/z (suhteellinen intensiteetti) 416 (M^+ , 9), 310 (8), 202 (10), 133 (8), 92 (8), 91 (99), 79 (7), 65 (12), 51 (6); IR (mull) 2381, 1722, 1659, 1608, 1558 cm^{-1} .
 10 Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C 72,10; H 5,81; N 6,73. Todettu: C 72,05; H 5,86; N 6,68.

3.



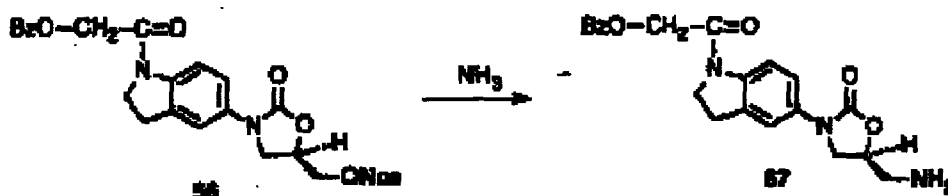
Sekoitettu suspensio, jossa oli tuotetta **54** (1,16 g, 2,78 mmol) THF:ssä (42 ml), jäähdytettiin typen alla -78°C:seen ja käsiteltiin tipoitain 5 minuutin kuluessa 1,6 M n-BuLi:lla heksaanissa (1,83 ml). Sitä pidettiin -78°C:ssä 50 minuuttia, käsiteltiin tipoitain 5 minuutin kuluessa liuoksella, jossa oli (R)-(-)-glysidyylibutyraattia (0,500 g, 3,47 mmol) THF:ssä (2 ml), sen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan 3 tunnin kuluessa ja pidettiin siinä 18 tuntia. Sitten se laimennettiin EtOAc:lla, pestiin kyllästetyllä NH_4Cl :lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 3 % MeOH - 0,2 % $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ antoi 0,60 g (56 %) tuotetta **55**¹⁴. ^1H NMR [300 MHz (CD_3) $_2\text{SO}$] δ 3,14 (t, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,79 (d,d, 1H), 4,03 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,20 (t, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,55 (s, 1H), 8,03 (d, 1H); MS(ES) m/z 383 ($\text{M}+\text{H}^+$), 405 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
 20

4.



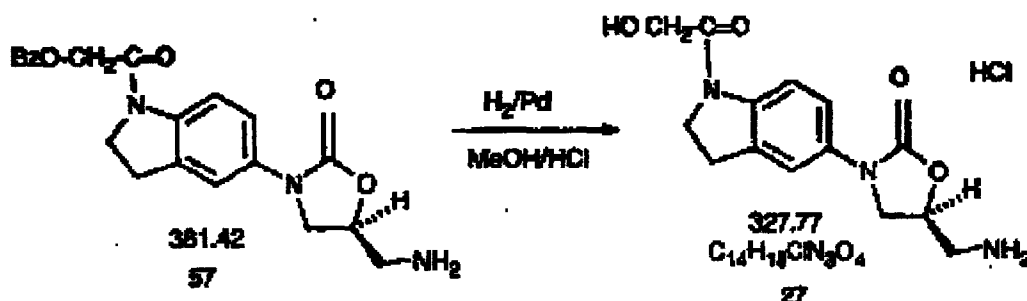
Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **55** (0,60 g, 1,57 mmol), trietyyliamiinia (2,2 ml) ja CH₂Cl₂ (12 ml), typen alla, käsiteltiin 3-nitrobentseenisulfonylikloridilla (0,44 g, 1,99 mmol) ja pidettiin jäähauteessa 30 minuuttia ja huoneenlämmössä 60 minuuttia. Sitten se laimennettiin CH₂Cl₂:lla, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 15-prosenttista CH₃CH-CH₂Cl₂ antoi 0,70 g tuotetta **56**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,19 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,88 (d,d, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,53 (m, 1H), 8,73 (m, 1H); MS(ES) *m/z* 568 (M+H⁺), 590 (M+Na⁺).

5.



Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **56** (raakatuote 0,00314 mol **55**), asetonitriiliä (70 ml) isopropanolia (70 ml) ja 29-prosenttia ammoniumhydroksidia (70 ml), lämmitettiin 40 - 44°C:ssa 7 tuntia ja pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Se väkevöitiin *in vacuo* vesipitoiseksi jäännökseksi, joka uutettiin CH₂Cl₂:lla. Uute pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 8 % MeOH - 0,5 % NH₄OH-CHCl₃ antoi 1,05 g tuotetta **57**: ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 2,78 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,82 (d,d, 1H), 4,01 (m, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,54 (leveä s, 1H), 8,03 (d, 1H); MS(ES) *m/z* 382 (M+H⁺), 404 (M+Na⁺).

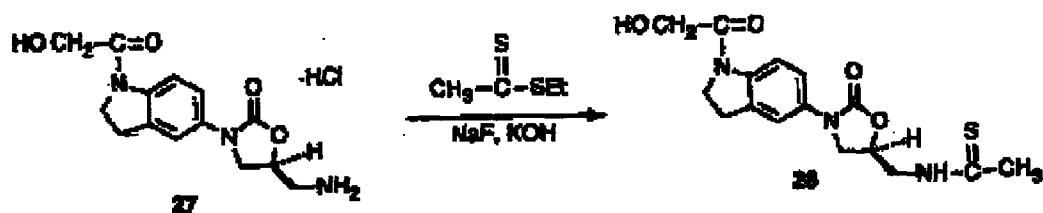
6.



Seosta, jossa oli tuotetta **57** (0,46 g, 1,21 mmol), MeOH:ta (150 ml), 1 M HCl:a (1,2 ml) ja 5-prosenttista palladiumhiilikatalyyttiä (250 mg), hydrattiin 5 tuntia läh-

töpaineen ollessa 3,4 kp/cm² (49 psi). Lisättiin vielä 1M HCl:a (0,5 ml) ja katalyyttiä (100 mg) ja hydrausta jatkettiin 18 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suod-
 dos väkevöitiin, jolloin saatiin 0,34 g tuotetta **27**: ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ
 3,15 (t, 2H), 3,22 (leveä s, 2H), 3,84 (d,d, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,15 (m,
 1H), 4,92 (m, 1H), 7,24 (q, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,37 (leveä s, 3H);
 MS(ES) *m/z* 2,92 (M+H⁺).

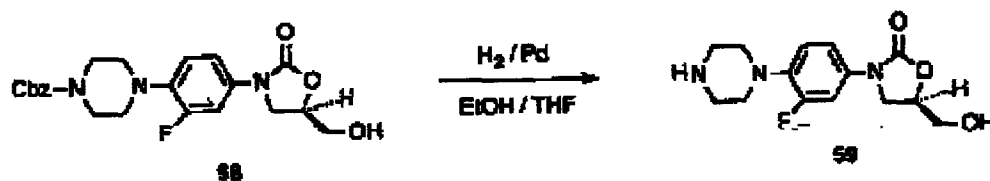
7.



Tuotteen **27** (0,10 g, 0,34 mmol) suspensio EtOH:n (15 ml) ja 0,97 M KOH:n
 (0,7 mol) seoksessa lisättiin typen alla sekoitettuun seokseen, jossa oli etyyliditioase-
 taattia (0,0412 g, 0,343 mmol) ja natriumfluoridia (0,0137 g, 0,326 mmol) EtOH:ssa
 (5 ml) ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 2 tuntia 15 minuuttia. Lisättiin vielä
 0,97 M KOH:ta (0,2 ml), natriumjodidia (6 mg) ja etyyliditioasettaattia (20 mg) ja
 seosta sekoitettiin 2 tuntia, sekoitettiin CH₂Cl₂:n (150 ml) kanssa, pestiin vedellä,
 1 M KHSO₄:llä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kitey-
 tettiin asetonista, jolloin saatiin 0,0404 g tuotetta **28**: sp. 175 - 176°C (haj.); MS
 (FAB) *m/z* 350 (M+H⁺), 349 (M⁺), 331, 316, 205, 73; HR MS (FAB) laskettu yhdis-
 teelle C₁₆H₂₀N₃O₄S (M+H⁺) 350,1174, todettu 350,1183; ¹H NMR [300 MHz,
 (CD₃)₂SO] δ 2,42 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,79 (d,d, 1H), 3,89 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,12
 (m, 3H), 4,83 (t, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 10,35
 (s, 1H); IR (DRIFT) 3255, 3223, 3068, 1747, 1639, 1614 cm⁻¹.

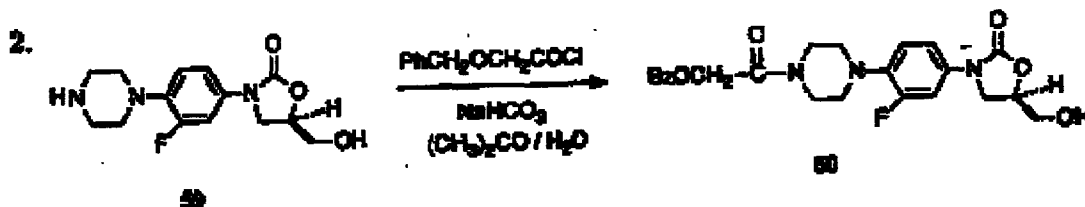
Esimerkki 25: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**30**)

1.



Seosta, jossa oli tuotetta **58**¹⁵ (3,00 g, 7,00 mmol), THF (60 ml), absoluuttista
 EtOH:ta (100 ml) ja 10-prosenttista palladiumhiilikatalyyttiä (415 mg), hydrattiin
 2 tuntia 50 minuuttia lähtöpaineella 4 kp/cm² (58 psi). Katalyytti poistettiin suodat-

tamalla ja suodos väkevöitiin *in vacuo*, jolloin saatiin 2,67 g tuotetta **59**, joka käytettiin enempää puhdistamatta seuraavassa reaktiossa: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 2,16 (leveä s), 3,02 (m, 8H), 3,73 (d,d $J = 3,9, 12,6$ Hz, 1H), 3,96 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 6,92 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,43 (d,d $J = 2,6, 14,3$ Hz, 1H); MS(ES) m/z 296 ($\text{M} + \text{H}^+$).

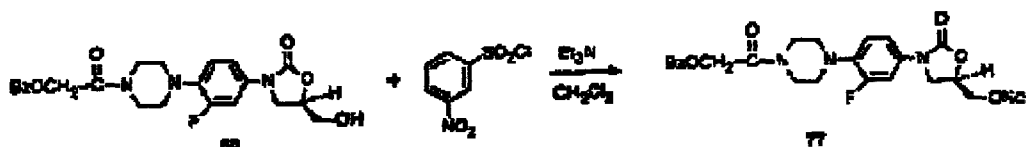


Sekoitettua, jääkylmää seosta, jossa oli tuotetta **59** (2,67 g edellisestä reaktiosta), asetonia (190 ml) ja kyllästettyä NaHCO_3 (70 ml), käsiteltiin tipoittain 2 - 3 minuutin kuluessa liuoksella, jossa oli bentsyylioksiasetyylikloridia (1,34 ml, 8,61 mmol) asetonissa (25 ml), pidettiin jäähauteessa 1 tunti ja laimennettiin EtOAc:lla. Vesipitoi-

10 nen kerros uutettiin EtOAc:lla ja yhdistetty orgaaninen liuos pestiin laimealla NaCl :lla, kuivattiin ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 30-prosenttista asetoni- CH_2Cl_2 antoi 2,64 g tuotetta **60**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 2,28 (leveä s, 1H), 3,00 (m, 4H), 3,66 (m, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,96 (m, 3H),

15 4,22 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,74 (m, 1H); IR (mull) 3406, 1748, 1647 cm^{-1} ; HRMS(EI) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ (M^+) 443,1856, todettu 443,1842.

3.



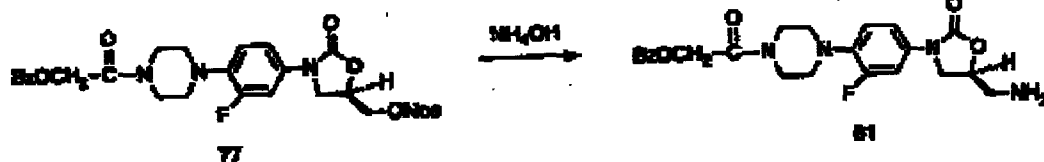
Sekoitettua, jääkylmää seosta, jossa oli tuotetta **60** (2,64 g, 6,00 mmol) ja trietyyliamiinia (1,14 ml, 8,16 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (200 ml), typen alla, käsiteltiin 3-nitro-

20 bentseenisulfonyylikloridilla (1,78 g, 8,04 mmol), lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja pidettiin siinä 5 tuntia 20 minuuttia. Lisättiin vielä 3-nitrobenseenisulfonyyli-

25 kloridia (180 mg) ja trietyyliamiinia (0,20 ml) ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla ja pestiin vedellä ja laimealla NaCl :lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 40 - 60-prosenttista asetoni-heksaania antoi 3,36 g tuotetta **77**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3,02 (leveä s, 4H), 3,66 (leveä s, 2H), 3,78 (leveä s, 2H), 3,87 (d,d $J = 5,9, 9,1$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,84 (m, 1H),

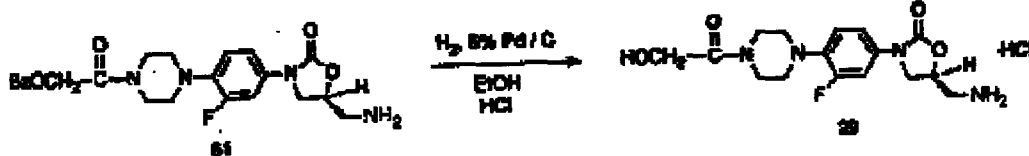
6,88 (t, $J = 9,1$, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,73 (m, 1H); MS(ES) m/z 629 ($M+H^+$).

4.



Liuosta, jossa oli tuotetta **77** (3,36 g, 5,34 mmol) asetonitriliin (90 ml), isopropanolin (90 ml) ja väkevän ammoniumhydroksidin (90 ml) seoksessa, lämmitettiin 40 - 45°C:ssa 18 tuntia, käsiteltiin vielä ammoniumhydroksidilla (30 ml), lämmitettiin 40 - 45°C:ssa 8 tuntia, käsiteltiin vielä ammoniumhydroksidilla (25 ml) ja lämmitettiin 45°C:ssa 18 tuntia. Sitten se sekoitettiin veteen ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Uute pestiin laimealla NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografiaointi silikageelillä käyttäen 5-prosenttista MeOH - 0,5-prosenttista NH_4OH - $CHCl_3$ antoi 2,44 g tuotetta **61**: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (leveä s), 3,04 (m, 6H), 3,65 (leveä s, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,99 (t, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,47 (d,d, 1H); MS(ES) m/z 443 ($M+H^+$).

5.

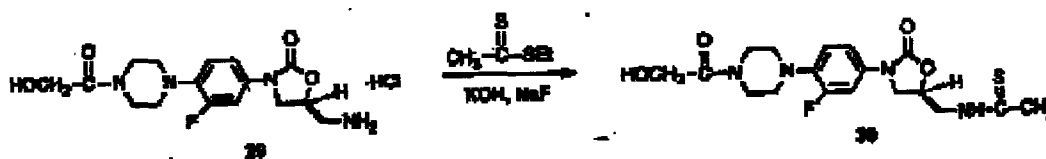


15

Liuosta, jossa oli tuotetta **61** (1,45 g, 3,3 mmol) ja 1,0 N HCl (3,65 ml) 95-prosenttisessä EtOH:ssa (150 ml), käsiteltiin 5-prosenttisellä palladiumhiilikatalyytillä (500 mg) ja hydrattiin 20 tuntia 15 minuuttia lähtöpaineella 3,8 kp/cm^2 (54 psi). Lisättiin vielä 1,0 N HCl (0,5 ml) ja katalyyttiä (100 mg) ja hydrausta jatkettiin 20 tuntia 30 minuuttia lähtöpaineella 4,2 kp/cm^2 (60 psi). TLC osoitti reaktion tapahtuneen täydellisesti; se neutraloitiin väkevällä NH_4OH :lla, suodatettiin ja väkevöitiin *in vacuo*, jolloin saatiin 1,18 g tuotetta **29**: ^1H NMR [300 MHz, $(CD_3)_2SO$] δ 2,94 (leveä s, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,48 (leveä s, 2H), 3,60 (leveä s, 2H), 3,84 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,66 (leveä s, 1H), 4,93 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (d,d, 1H), 7,48 (d,d, 1H), 8,04 (leveä s); IR (mull) 3420, 3099, 3040, 3008, 1755, 1641 cm^{-1} ; MS(ES) m/z 353 ($M+H^+$). Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{22}ClFN_4O_4$: C 49,42; H 5,70; Cl 9,12; N 14,41. Todettu: C 48,16; H 5,82; Cl 10,00; N 14,28.

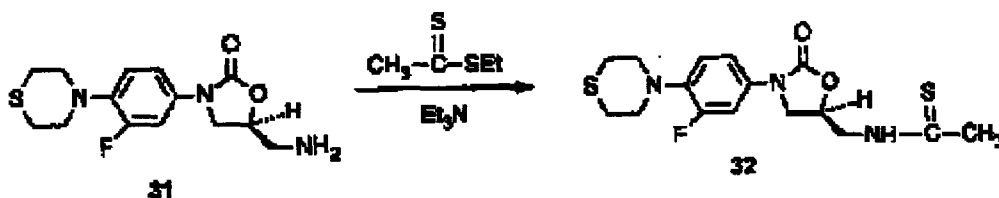
25

8.



Etyyliditioasetatin (180 ml, 1,56 mmol), natriumfluoridin (72 mg, 1,7 mmol), tuotteen **29** (500 mg, 1,29 mmol) ja EtOH:n (70 ml) seosta, jota sekoitettiin typen alla, käsiteltiin 0,97 M KOH:lla (1,46 ml, 1,42 mmol) ja saatua liuosta pidettiin huoneen-
 5 lämmössä 3 tuntia 35 minuuttia, laimennettiin CHCl_3 :lla, pestiin vedellä ja laimealla NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silika-
 geelillä käyttäen 5-prosentista MeOH - 0,5-prosentista $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ ja saadun tuotteen kiteyttäminen absoluuttisesta EtOH:sta antoi 0,238 mg (44,9 %) tuotetta **30**:
 10 sp. 163 - 165°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 2,60 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,97 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,45 (d,d, 1H), 7,91 (leveä s, 1H); MS(FAB) m/z (suhteellinen intensiteetti) 411 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 410 (M^+ , 66,5), 266 (3,1); IR 3292, 1733, 1653 cm^{-1} .
 Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$: C 52,67; H 5,65; N 13,65. Todettu: C 52,76; H 5,58; N 13,65.

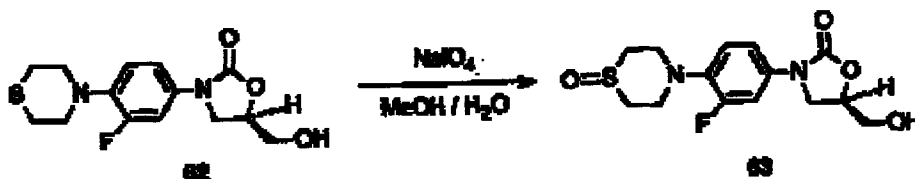
15 **Esimerkki 26:** (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**32**)



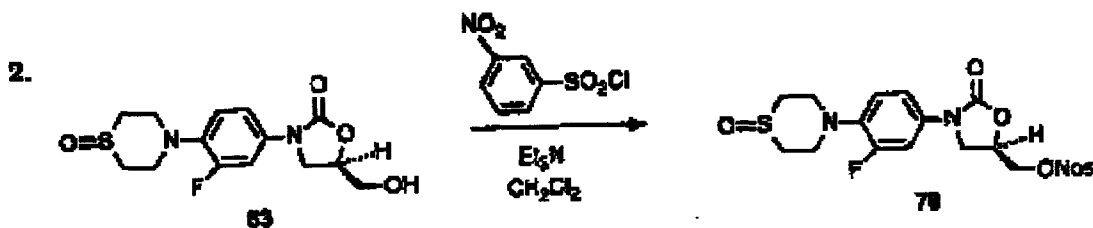
Jäähylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **31** (0,38 g, 0,0012 mmol) ja trietyyliamiinia (0,38 ml, 0,0027 mmol) THF:ssa (12 ml), typen alla, käsiteltiin etyyliiditio-
 20 asetaatilla (0,16 ml, 0,0014 mol) ja sitten sitä pidettiin huoneenlämmössä 24,5 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen liuos CH_2Cl_2 :ssa pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen ki-
 teyttäminen EtOAc-heksaanista antoi 0,355 g tuotetta **32**: sp. 155 - 156°C; MS(ES) m/z 370 ($\text{M}+\text{H}^+$), 392 ($\text{M}+\text{Na}^+$); IR (DRIFT) 3206, 3042, 1759, 1738 cm^{-1} ; ^1H NMR
 25 (300 MHz, CDCl_3) d 2,60 (s, 3H), 2,95 (s, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,82 (d,d, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,33 (leveä s, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,03 (leveä s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$: C 52,01; H 5,46; N 11,37. Todettu: C 51,86; H 5,43; N 11,20.

Esimerkki 27: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi, tiomorfoliini-S-oksidi (**34**)

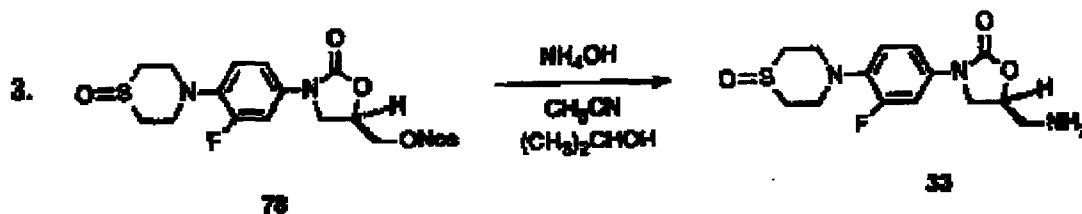
1.



Jääkylmää, sekoitettua natriummetaperiodaatin (1,08 g, 5,05 mmol) ja veden (12 ml) seosta, typen alla, käsiteltiin tuotteella **62**¹⁶ (1,5 g, 4,8 mmol) ja MeOH:lla (17 ml) ja pidettiin 6°C:ssa 18 tuntia ja 4°C:ssa 3 tuntia. Sitten se käsiteltiin vielä natriummetaperiodaattilla (0,1 g), pidettiin 4°C:ssa 3 tuntia ja uutettiin CHCl₃:lla. Uute kuivatettiin (MgSO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,4 g tuotetta **63**: ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 2,84 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,77 (d,d, 1H), 4,03 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 1H); MS(ES) *m/z* 329 (M+H⁺), 351 (M+Na⁺).

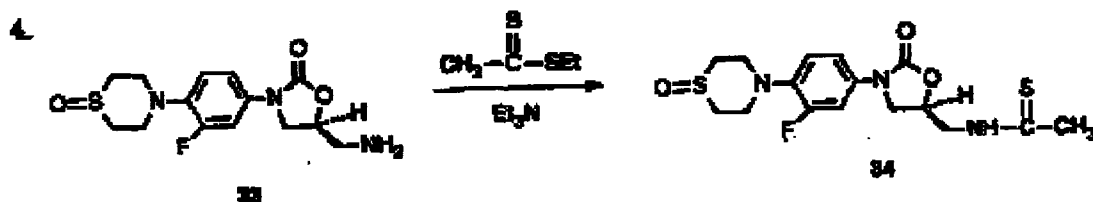


Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **63** (1,27 g, 3,87 mmol) ja trietyyliamiinia (0,732 ml, 5,25 mmol) CH₂Cl₂:ssa (130 ml), typen alla, käsiteltiin *m*-nitrobentseenisulfonyylikloridilla (1,15 g, 5,19 mmol) ja pidettiin huoneenlämmössä noin 24 tuntia. Se laimennettiin CH₂Cl₂:lla, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivatettiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin tuote **78**, joka käytettiin seuraavassa reaktiossa enempää puhdistamatta.



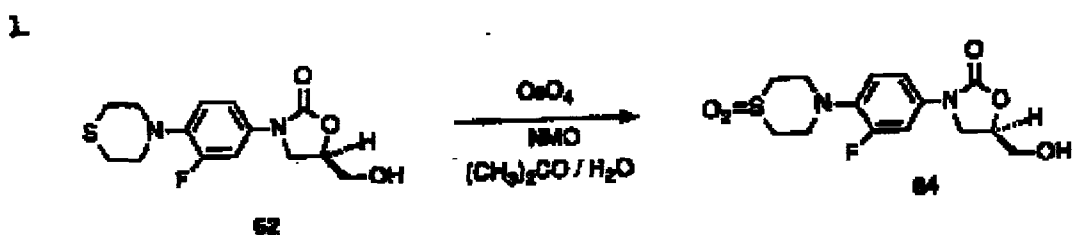
Sekoitettua seosta, jossa oli tuote (**78**) edellisestä reaktiosta, asetonitriliä (70 ml) ja isopropanolia (70 ml), käsiteltiin väkevällä ammoniumhydroksidilla (70 ml, 29,9 % NH₃) ja pidettiin 40°C:ssa 2 tuntia, huoneenlämmössä 18 tuntia ja 40 - 50°C:ssa 4 tuntia; se väkevöitiin noin 50 ml:ksi, laimennettiin vedellä ja uutettiin CH₂Cl₂:lla.

Uutteet pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikagcelillä käyttäen 5-prosenttista MeOH-CHCl_3 antoi 0,58 g tuotetta **33**: MS(ES) m/z 328 ($\text{M}+\text{H}^+$), 350 ($\text{M}+\text{Na}^+$); ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] d 2,81 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,30 (leveä s), 3,49 (m, 2H), 3,80 (d,d, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,51 (m, 1H).



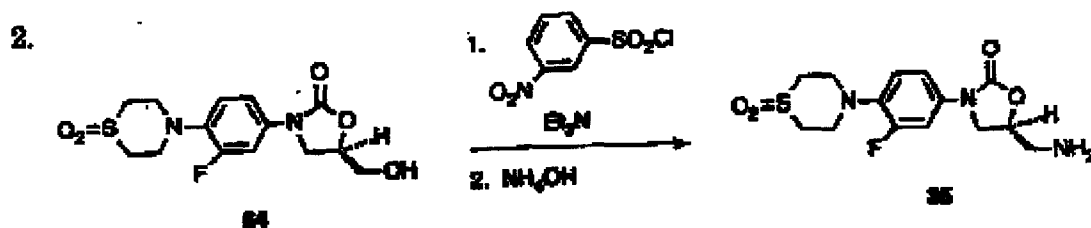
Sekoitettua suspensiota, jossa oli tuotetta **33** (3,7 g, 0,011 mol) ja trietyyliamiinia (3,5 ml, 0,025 mol) THF:ssä (120 ml) jäähdytettiin jäähauteessa typen alla, käsiteltiin tipoitain 2 minuutin aikana liuoksella, jossa oli etyyliditioasetattia (1,47 ml, 0,0128 mol) THF:ssä (2 ml) ja pidettiin huoneenlämmössä 22 tuntia. Saatu liuos väkevöitiin ja jäännös kiteytettiin asetonitrilistä, jolloin saatiin 3,61 g tuotetta **34**: sp. 176 - 177°C; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] d 2,42 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,78 (d,d, 1H), 3,89 (leveä s, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 10,33 (s, 1H); IR (DRIFT) 3186, 3102, 1741 cm^{-1} ; MS(ES) m/z 386 ($\text{M}+\text{H}^+$), 408 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Analyysi laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$; C 48,71; H 5,37; N 10,65; S 16,26; H_2O 2,38. Todettu: C 48,75; H 5,17; N 10,72; S 16,07; H_2O 1,72.

Esimerkki 28: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi, tiomorfoliini-S,S-oksidi (**36**)

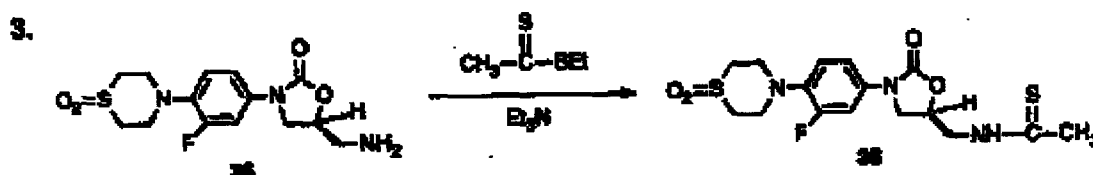


Sekoitettua seosta, jossa oli **62**¹⁶ (0,399 g, 0,00128 mol) 25-prosenttisessä vesi/asetonissa (12 ml) typen alla, käsiteltiin N-metyylimorfoliinin N-oksidilla (0,45 g, 0,00384 mol) ja 0,1 ml:lla 2,5-painoprosenttista osmiuntetroksidin liuosta *tert*-butanolissa. Sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia, sekoitettiin kyllästettyyn NaHSO_3 (50 ml) ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Uute pestiin kyllästetyllä NaHSO_3 ja suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös sekoitettiin 3,5-prosenttiseen

MeOH-CH₂Cl₂ ja suodatettiin; kiinteä aine liuotettiin 15-prosenttiseen MeOH-CH₂Cl₂ ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,29 g tuotetta **64**. Suodos kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 3,5-prosenttista MeOH-CH₂Cl₂, jolloin saatiin vielä 0,1 g **64**: MS(ES) *m/z* 345 (M+H⁺), 367 (M+Na⁺); ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 3,26 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,80 (d,d, 1H), 4,05 (t, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,54 (d, 1H).



Sekoitettu seos, jossa oli tuotetta **64** (0,39 g, 0,00113 mol) ja trietyyliamiinia (0,214 ml, 0,00154 mol) CH₂Cl₂:ssa (37 ml), jäähdytettiin typen alla jäähäuteessa ja käsiteltiin annoksittain 5 minuutin kuluessa 3-nitrobenseenisulfonyylikloridilla (0,335 g, 0,00151 mol). Seosta pidettiin jäähäuteessa 20 minuuttia ja huoneenlämmössä 18 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Sekoitettu liuos, jossa oli jäännös 2-propanolissa (25 ml) ja asetonitrilissä (25 ml) typen alla, käsiteltiin 30-prosenttisellä NH₄OH:lla (25 ml), lämmitettiin 50 - 55°C:ssa 6 tuntia ja pidettiin huoneenlämmössä 48 tuntia. Se väkevöitiin orgaanisten liuotteiden poistamiseksi, laimennettiin vedellä ja uutettiin CH₂Cl₂:lla. Uute pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännöksen leimahduskromatografointi silikageelillä käyttäen 6-prosenttista MeOH - 0,4-prosenttista NH₄OH-CHCl₃, jolloin saatiin 0,29 g tuotetta **35**: ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 1,59 (leveä s, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,81 (d,d, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,52 (m, 1H); MS(ES) *m/z* 344 (M+H⁺), 366 (M+Na⁺).

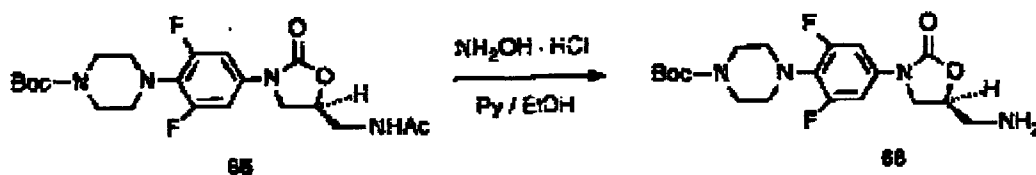


Sekoitettua jääkylmää suspensiota, jossa oli tuotetta **35** (0,28 g, 0,85 mmol) Et₃N:n (0,26 ml, 1,9 mmol) ja THF:n (10 ml) seoksessa, käsiteltiin etyyliiditioasetaatilla (0,11 ml, noin 6 tippaa) ja pidettiin jäähäuteessa 20 minuuttia ja sitten huoneenlämmössä; reaktiota seurattiin TLC:lla. 20 tunnin jälkeen suspensio oli edelleen jäljellä ja vain osittainen reaktio oli tapahtunut; lisättiin vielä THF (10 ml) ja etyyliiditioasetattia (3 tippaa). Vielä 48 tunnin kuluttua reaktio oli edelleenkin epätäydellinen;

suspensio käsiteltiin CH_2Cl_2 :lla (10 ml) ja pidettiin 72 tuntia. Tällöin saatiin lähes täydellinen liuos ja lähes täydellinen konversio tuotteeksi oli tapahtunut. Lisättiin vielä tippa etyyliiditioasetaattia ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 5 päivää ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös sekoitettiin EtOAc:n kanssa, pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen ki-
 5 teyttäminen MeOH-EtOAc:sta antoi 0,209 g tuotetta **36**: sp. 197 - 198°C; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] d 2,42 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,78 (d,d, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 10,37 (leveä s, 1H); IR (mull) 3300, 3267, 1743 cm^{-1} ; MS(ES) m/z 424 ($\text{M}+\text{Na}^+$). Analyysi laskettu
 10 yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}_2$: C 47,87; H 5,02; N 10,47. Todettu: C 47,84; H 5,23; N 10,28.

Esimerkki 29: (*S*)-N-[[3-[3,5-difluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]-fenyyl]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi (**38**)

1.



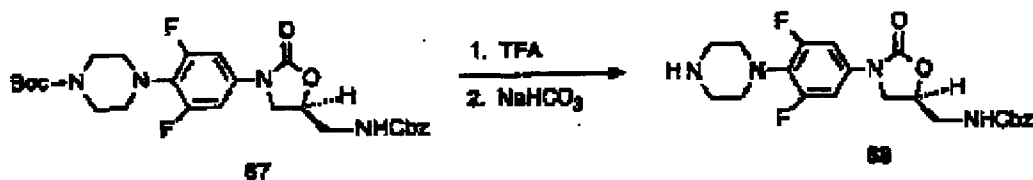
15 Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **65**^{17,18} (1,8 g, 0,00396 mol), pyridiiniä (30 ml) ja absoluuttista EtOH:ta (3 ml), typen alla, käsiteltiin hydroksyyliamiinivetykloridilla (1,44 g, 0,0207 mol), lämmitettiin refluksointilämpötilaan 2 tunnin kuluessa, refluksoitiin 3,5 tuntia, pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia ja refluksointilämpötilassa 4 tuntia. Se väkevöitiin *in vacuo* ja jäännös sekoitettiin veteen, pH säädettiin pH
 20 11:ksi kyllästetyllä NaHCO_3 :lla ja uutettiin Et_2O :lla. Uutteet pestiin suolavedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 5-prosenttista MeOH - 0,35-prosenttista $\text{NH}_4\text{OH}-\text{CHCl}_3$ antoi 0,75 g talteen-
 otettua tuotetta **65** ja 0,72 g tuotetta **66**: ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] d 1,40 (s, 9H), 1,72 (leveä s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,80 (d,d, 1H),
 25 4,00 (t, 1H), 4,59 (m, 1H), 7,27 (d, 2H); MS(ES) m/z 413 ($\text{M}+\text{H}^+$), 435 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.



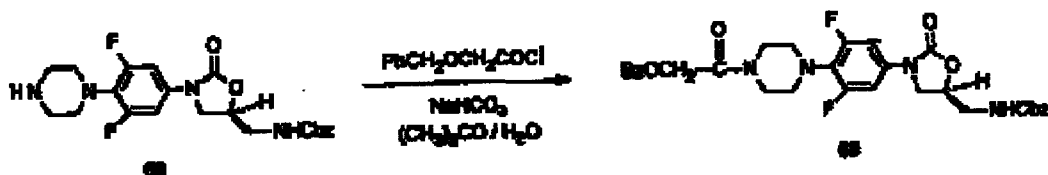
Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **66** (0,75 g, 0,0018 mol) ja trietyyliamiinia (0,315 ml, 0,00225 mol) THF:ssa (12 ml), typen alla, käsiteltiin tipoittain bentsyylikloroformaattilla (0,29 ml, 0,0020 mol), pidettiin jäähauteessa 15 minuuttia ja huoneenlämmössä 2 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös sekoitettiin
 5 CH₂Cl₂:een ja pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Tämä jäännös sekoitettiin Et₂O:hon ja suodatettiin, jolloin saatiin 0,939 g tuotetta **67**: sp. 116 - 118°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 3,08 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,96 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,21 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,31 (s, 5H); MS(ES) *m/z* 547 (M+H⁺), 569 (M+Na⁺).
 10

3.



Yhdistettä **67** (0,805 g, 0,00147 mol) lisättiin samalla sekoittaen annoksittain 5 minuutin kuluessa typen alla jääkylmään trifluorietikkahappoon (9 ml). Saatua liuosta pidettiin jäähauteessa 1 tunti ja se väkevöitiin sitten typpivirran alla. Jäännös sekoitettiin sitten jäähän ja kyllästettyyn NaHCO₃:een ja uutettiin CH₂Cl₂:lla; uute pestiin
 15 vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin 0,63 g tuotetta. Yhdistetty vesipitoinen kerros uutettiin uudelleen EtOAc:lla; uutteen pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin lisää tuotetta. Yhdistetyksi tuotteeksi saatiin yhteensä 0,68 g tuotetta **68**, joka käytettiin seuraavaan reaktioon enempää puhdistamatta.
 20

4.



Jääkylmää, sekoitettua seosta, joka sisälsi tuotetta **68** (0,68 g, 0,00152 mol), kyllästettyä NaHCO₃ (15,2 ml) ja asetonia (40 ml), typen alla, käsiteltiin tipoittain 15 minuutin kuluessa liuoksella, jossa oli bentsyylioksiasetyylikloridia (0,29 ml, 0,0019 mol) asetonissa (5 ml), pidettiin huoneenlämmössä 6 tuntia, laimennettiin EtOAc:lla ja pestiin vedellä ja suolavedellä. Uute kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin
 25 *in vacuo*, jolloin saatiin 0,72 g tuotetta **69**: MS(ES) *m/z* 395 (M+H⁺), 617 (M+Na⁺);

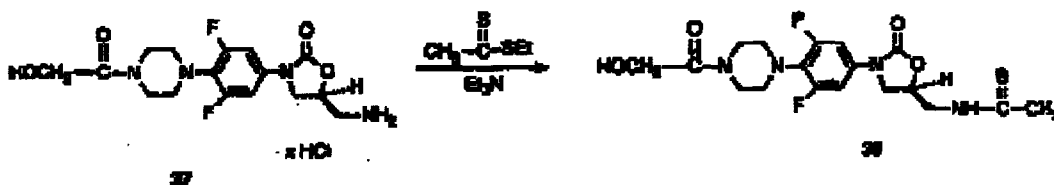
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,12 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,74 (m, 3H), 3,96 (t, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,75 (leveä s, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,22 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,33 (m, 10H).

5.



- 5 Seosta, jossa oli tuotetta **69** (0,72 g, 0,0012 mol), MeOH:ta ja 5-prosenttista palladiumhiilikatalyyttiä (0,4 g), hydrattiin 4 tuntia lähtöpaineella 3,1 kp/cm² (45 psi). TLC:n (8 % MeOH-0,5 % NH_4OH - CHCl_3) lähtömateriaali oli pelkistynyt ja kaksi tuotetta oli muodostunut. Lisättiin 1M kloorivetyhappoa (1,34 ml) ja hydrausta jatkettiin 21 tuntia lähtöpaineella 2,8 kp/cm² (40 psi). TLC:n mukaan jäljellä oli vain
- 10 yksi vähemmän poolinen tuote. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 0,40 g tuotetta **37**: MS(ES) m/z 371 ($\text{M}+\text{H}^+$), 393 ($\text{M}+\text{Na}^+$); ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 3,02 (s, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,84 (leveä s), 4,10 (s, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,96 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 8,41 (leveä s, 3H).

6.



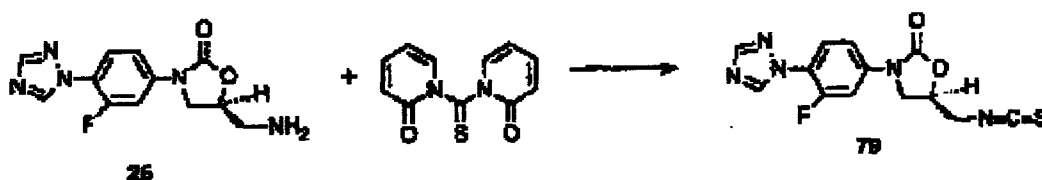
15

- Sekoitetta suspensiota, jossa oli tuotetta **37** (0,38 g) liuotettuna Et_3N :iin (0,31 ml) ja THF:iin (10 ml), typen alla, käsiteltiin etyyliditioasetaatilla (0,13 ml, noin 7 tippaa) ja pidettiin huoneenlämmössä 7 päivää; reaktiota seurattiin TLC:lla (8 % MeOH-0,5 % NH_4OH - CHCl_3). Etyyliditioasetaattia (2 tippaa) lisättiin vielä 24 tunnin kuluttua;
- 20 30 tunnin kuluttua lisättiin CH_2Cl_2 :a (10 ml) ja etyyliditioasetaattia (3 tippaa); 48 tunnin kuluttua lisättiin vielä trietyyliamiinia (0,3 ml). Seos väkevöitiin *in vacuo* ja jäännös sekoitettiin jäähän ja kyllästettyyn NaHCO_3 :een ja uutettiin CH_2Cl_2 :lla. Uute pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 2,5-prosenttista MeOH- CH_2Cl_2 ja tuote ki-
- 25 teytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 0,182 g tuotetta **38**: sp. 110 - 111°C (haj.); MS(ES) m/z 429 ($\text{M}+\text{H}^+$), 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HRMS (FAB) laskettu yhdisteelle

$C_{18}H_{23}F_2N_4O_4S$ ($M+H^+$) 429,1408, todettu 429,1415; IR (DRIFT) 1760, 1652, 1639 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{24}$ 8° (MeOH).

Esimerkki 30: (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triazolyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli]tiourea (44)

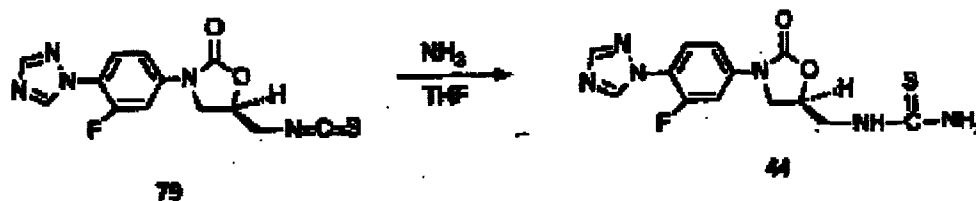
1.



5

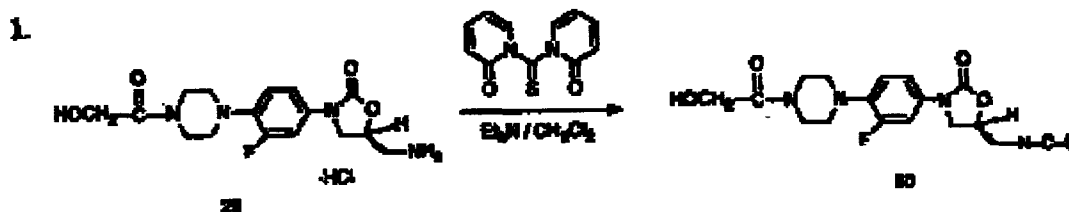
Liuos, jossa oli tuotetta **26** (0,190 g, 0,685 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (20 ml) lisättiin tipoit-
 tain 20 minuutin kuluessa, typen alla, jääkylmään, sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi
 1,1c-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (0,193 g, 0,831 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (7 ml). Se-
 osta pidettiin jäähauteessa 20 minuuttia ja huoneenlämmössä 2 tuntia. laimennettiin
 10 CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin. Jään-
 nökseen kromatografointi silikageelillä käyttäen 10 -15-prosenttista $CH_3CN-CH_2Cl_2$
 antoi 0,11 g tuotetta **79**, joka käytettiin seuraavaan reaktioon enempää puhdistamat-
 ta: MS(ES) m/z 320 ($M+H^+$), 342 ($M+Na^+$).

2.



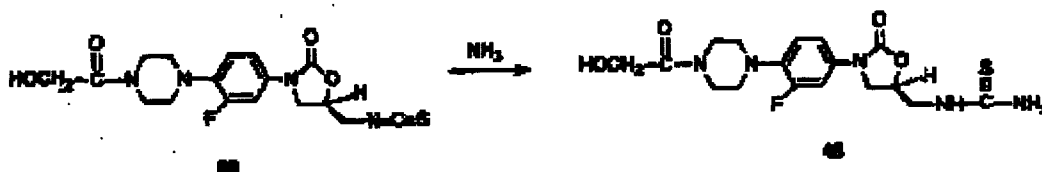
15 Sekoitettua, jääkylmää liuosta, jossa oli tuotetta **79** (0,10 g, 0,31 mmol) THF:ssa
 (15 ml), käsiteltiin ylimäärällä vedetöntä ammoniakkia ja pidettiin jäähauteessa
 90 minuuttia. Sitten se haihdutettiin typpivirran alla noin 5 ml tilavuuteen, jolloin
 saatiin kiinteä aine, joka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin kylmällä THF:lla,
 jolloin saatiin 0,105 g tuotetta **44**: sp. 214 - 215°C; ^1H NMR [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]
 20 d 3,82 (m, 3H), 4,18 (t, 1H), 4,89 (leveä s, 1H), 7,20 (leveä s, 2H), 7,50 (d, 1H),
 7,79 (m, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,97 (s, 1H); MS(ES) m/z 337 ($M+H^+$), 359
 ($M+Na^+$). Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{13}FN_6O_2S$: C 46,42; H 3,90; N 24,99.
 Todettu: C 46,22; H 3,98; N 24,55.

Esimerkki 31: (*S*)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea (**45**)



Jääkylmää, sekoitettua liuosta, jossa oli 1,1c-tiokarbonyyli-2(1H)-dipyridonia (0,123 g, 0,530 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml), typen alla, käsiteltiin suspensiolla, jossa oli tuotetta **29** (0,17 g, 0,4 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (20 ml) ja sitten 10 minuutin kuluessa trietyyliamiinin (0,111 ml, 0,8 mmol) liuoksella CH_2Cl_2 :ssa (10 ml). Sitä pidettiin jäähauteessa 30 minuuttia, huoneenlämmössä 2 tuntia ja $<0^\circ\text{C}$:ssa 18 tuntia. Sitten se laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös (**80**) käytettiin enempää puhdistamatta seuraavaan reaktioon. Tuotteen **80** näytteellä, joka puhdistettiin leimahduskromatografialla silikageelillä käyttäen 10 - 20-prosenttista asetonitrili- CH_2Cl_2 , oli: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (leveä s), 3,07 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,97 (d,d, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,13 (d,d, 1H), 7,47 (d,d, 1H); MS m/z 395 ($\text{M}+\text{H}^+$); 417 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.

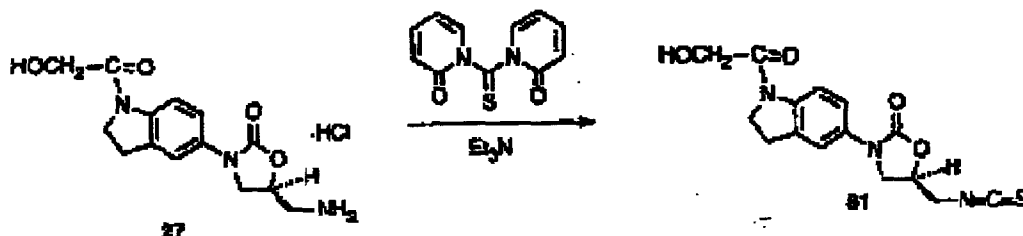


Ylimäärää vedetöntä ammoniakkia kuplitettiin sekoitettuun, jääkylmään liuokseen, jossa oli tuotetta **80** (raakatuote edellisestä reaktiosta) THF:ssä (25 ml) ja seosta pidettiin jäähauteessa 90 minuuttia ja se väkevöitiin typpivirran alla. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5-prosenttista MeOH - 0,4-prosenttista NH_4OH - CHCl_3 ja tuote kiteytettiin asetonitrilistä, jolloin saatiin 0,0544 g tuotetta **45**: sp. 209 - 210°C ; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,94 (leveä s, 4H), 3,47 (leveä s, 2H), 3,60 (leveä s, 2H), 3,78 (leveä s, 3H), 4,07 (t, 1H), 4,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,63 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,81 (leveä s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (d,d, 1H), 7,15 (leveä s, 2H), 7,49 (d,d, 1H), 7,91 (t, 1H); IR (mull) 3443, 3403, 3321, 3202, 3081, 1753, 1655, 1648 cm^{-1} ; HRMS (FAB) laskettu yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

412,1454, todettu 412,1447. Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{22}FN_5O_4S$: C 49,63; H 5,39; N 17,02. Todettu: C 49,63; H 5,48; N 16,99.

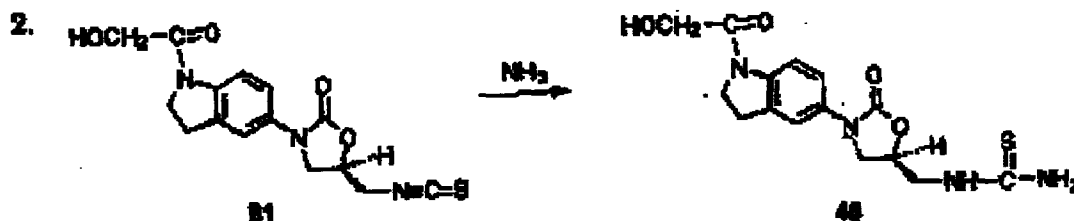
Esimerkki 32: (*S*)-N-[[3-[1-(hydroksiasetyyli)-5-indolinyyli]-2-okso-5-oksatsolidi-nyyli]metyyli]tiourea (46)

1.



5

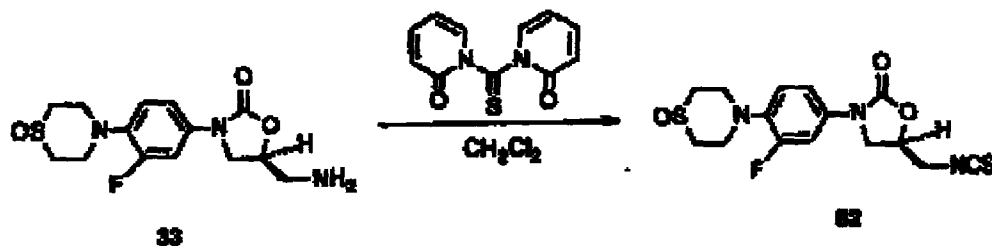
Jääkylmää, sekoitettua liuosta, jossa oli 1,1c-tiokarbonyylidi-2(1H)-pyridonia (0,096 g, 0,41 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (5 ml), käsiteltiin suspensiolla, jossa oli tuotetta **27** (0,10 g, 0,34 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (15 ml) ja sitten 0,05 ml:lla (0,36 mmol) trietyyliamiinia. Se pidettiin jäähauteessa 30 minuuttia ja huoneenlämmössä 2 tuntia, laimennettiin CH_2Cl_2 :lla, pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin. Jäännöksen kromatografointi silikageelillä käyttäen 20–40 % $CH_3CN-CH_2Cl_2$ antoi 0,04 g tuotetta **81**.



Ylimäärä vedetöntä ammoniakkaa kuplitettiin jääkylmään liuokseen, joka sisälsi tuotetta **81** (0,04 g) THF:ssä (30 ml) ja seosta pidettiin jäähauteessa 80 minuuttia ja se väkevöitiin typpivirran alla. Jäännös kiteytettiin CH_3CN :stä, jolloin saatiin 0,0151 g tuotetta **46**: sp. 214 - 215°C (haj.); MS (FAB) m/z 351 ($M+H^+$), 350 (M^+), 319, 304, 147; HRMS (FAB) laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{19}N_4O_4S$ ($M+H^+$) 351,1127, todettu 351,1130; IR (DRIFT) 3329, 3296, 3196, 1746, 1655, 1626 cm^{-1} .

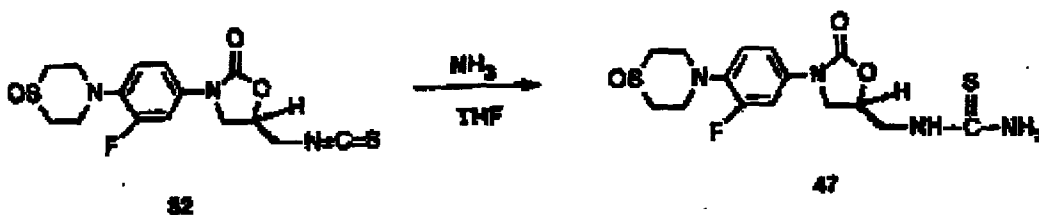
Esimerkki 33: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea, tiomorfoliini-S-oksidi (**47**)

1.



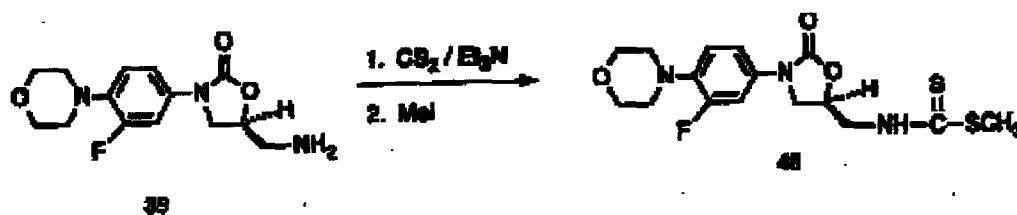
Suspensio, joka sisälsi tuotetta **33** (0,30 g, 0,92 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (7 ml), lisättiin
 5 20 minuutin kuluessa jääkylmään, sekoitettuun seokseen, jossa oli 1,1c-tiokarbo-
 nyyliidi-2(1H)-pyridonia (0,258 g, 1,11 mmol) CH_2Cl_2 :ssa (20 ml). Seosta pidettiin
 jäähauteessa 20 minuuttia ja huoneenlämmössä 2 tuntia, se sekoitettiin CH_2Cl_2 :een
 (50 ml), pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Tuotteen
 kromatografointi silikageelillä käyttäen 20-50-prosenttista $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ antoi
 10 0,27 g tuotetta **82**, joka käytettiin seuraavaan reaktioon: MS(ES) m/z 370 ($\text{M}+\text{H}^+$),
 392 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

2.



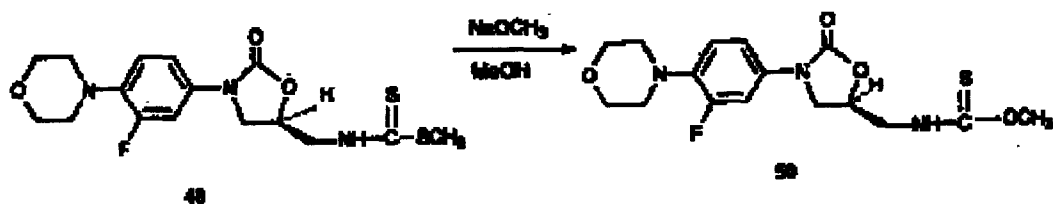
Jääkylmää, sekoitettua liuosta, joka sisälsi tuotetta **82** (0,27 g, 0,73 mmol) THF:ssa
 (15 ml), typen alla, käsiteltiin ylimäärällä ammoniakkia, pidettiin jäähauteessa 1 tunti
 ja väkevöitiin; jäännöksen kiteyttäminen MeOH:sta antoi 0,175 g tuotetta **47**: sp. 212
 - 213°C; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,83 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,17 (m,
 15 2H), 3,50 (t, 2H), 3,78 (leveä s, 3H), 4,08 (t, 1H), 4,80 (leveä s, 1H), 7,17 (m, 2H),
 7,17 (leveä s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,90 (t, 1H); MS(ES) m/z 409 ($\text{M}+\text{Na}^+$); IR (mull)
 3335, 3284, 3211, 3175, 3097, 1750, 1630 cm^{-1} . Analyysi laskettu yhdisteelle
 20 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}_2$: C 46,62; H 4,95; N 14,50. Todettu: C 46,50; H 4,95; N 14,40.

Esimerkki 34: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyl]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli-S-metyyliditiokarbamaatti (**48**)



- Jääkylmää, sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **39**⁸ (0,59 g, 0,0020 mol), EtOH:ta (1,5 ml) vettä (2 tippaa) ja trietyyliamiinia (0,613 ml, 0,00440 mol), typen alla, käsiteltiin hiilidisulfidilla (0,066 ml, 0,0011 mol) ja pidettiin jäähäuteessa 2 tuntia ja huoneenlämmössä 18 tuntia. (Hiilidisulfidin lisäämisen jälkeen saatiin liuos; valkoinen sakka alkoi muodostua pian sen jälkeen, kun seos oli lämmennyt huoneenlämpötilaan.) Paksu suspensio käsiteltiin tipoittain 2 minuutin aikana liuoksella, jossa oli metyylijodidia (0,137 ml, 0,00220 mol) EtOH:ssa (2 ml) ja seosta pidettiin huoneenlämmössä 1,5 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännöksen liuos EtOAc:ssa pestiin kyllästetyllä NaHCO₃:lla, vedellä ja suolavedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1,8-prosenttista MeOH-CH₂Cl₂ ja tuote kiteytettiin EtOAc:sta, jolloin saatiin 0,197 g tuotetta **48**: sp. 154 - 155°C; IR (mull) 3354, 3346, 1726 cm⁻¹. Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₀FN₃O₃S₂: C 49,85; H 5,23; N 10,90. Todettu: C 49,73; H 5,25; N 10,82.

Esimerkki 35: (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyl]-2-okso-5-oksatsolidinyli]metyyli-O-metyyliditiokarbamaatti (**50**)

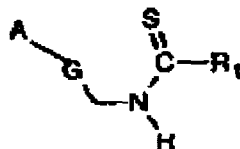


- Sekoitettua seosta, jossa oli tuotetta **48** (0,200 g, 0,518 mmol), natriummetoksidia (0,003 g, 0,06 mmol) ja MeOH:a (5 ml), typen alla, refluksoitiiin 4 tuntia ja pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Todettiin, että lähtöaineella ja tuotteella oli samanlainen liikkuvuus TLC:ssa. Reaktiota seurattiin sen vuoksi MS(ES):llä. Lähtöainetta oli yhä läsnä. Seosta refluksoitiiin 3 tuntia, lisättiin vielä natriummetoksidia (0,005 g) ja refluksointia jatkettiin 2 tuntia. Sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia, refluksoitiiin 1 tunti, pidettiin huoneenlämmössä 1,5 tuntia ja väkevöitiin *in vacuo*. Jäännös sekoitettiin jäähän, pH säädettiin 9 - 10:ksi 1M KHSO₄:llä ja kyllästetyllä NaHCO₃:lla ja seos uutettiin CH₂Cl₂:lla. Uute pestiin vedellä ja suolavedellä, kuivattiin

(MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5-pro-senttista asetoni-CH₂Cl₂ ja tuote kiteytettiin EtOAc-heksaanista, jolloin saatiin 0,107 g tuotetta **50**: sp. 128 - 129°C; MS(ES) *m/z* 370 (M+H⁺), 392 (M+Na⁺); IR (DRIFT) 3282, 3251, 1753, 1735 cm⁻¹; ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO] δ 2,94 (m, 4H), 3,47, 3,74 (m,m, 7H), 3,86, 3,91 (s,s 3H), 4,10 (m, 1H), 4,73, 4,86 (m,m, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (d,d, 1H), 7,47 (d,d, 1H), 9,41, 9,50 (s,s, 1H). Analyysi laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₀FN₃O₄S: C 52,02; H 5,46; N 11,38. Todettu: C 51,97; H 5,49; N 11,35.

Patenttivaatimukset

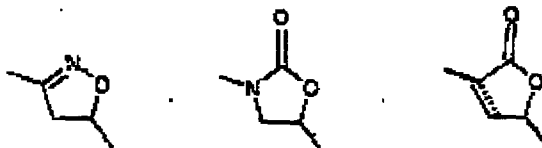
1. Yhdiste, jolla on kaava I



I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, **tunnettu** siitä, että kaavassa:

5 G on



R₁ on

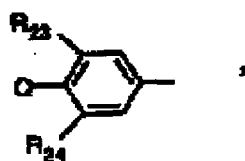
- a) H,
- b) NH₂,
- 10 c) NH-C₁₋₄-alkyyli,
- d) C₁₋₄-alkyyli,
- e) -OC₁₋₄-alkyyli,
- f) -SC₁₋₄-alkyyli,
- g) C₁₋₄-alkyyli, joka on substituoitu 1 - 3 F:llä, 1 - 2 Cl:lla, CN:llä tai -COOC₁₋₄-
- 15 alkyyylillä,
- h) C₃₋₆-sykloalkyyli,
- i) N(C₁₋₄-alkyyli)₂ tai
- j) N(CH₂)₂₋₅;

A on

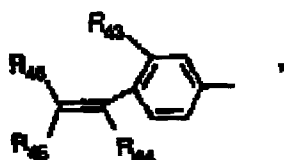
20 a)



b)

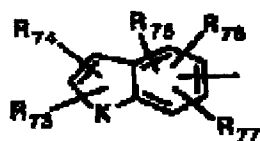


c)



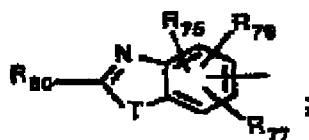
- 5 d) jokin 5-jäseninen heteroaromaattinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
jossa 5-jäseninen heteroaromaattinen osa on sidottu hiiliatomilla,
jossa 5-jäsenisessä heteroaromaattisessa osassa voi lisäksi olla fuusioituneena bentseeni- tai naftyylirengas,
- 10 jossa heteroaromaattinen osa voi olla substituoitu 1 - 3 R_{48} :lla,
e) jokin 6-jäseninen heteroaromaattinen osa, jossa on vähintään yksi typpi-atomia,
jossa heteroaromaattinen osa on sidottu hiiliatomilla,
jossa 6-jäsenisessä heteroaromaattisessa osassa voi lisäksi olla fuusioituneena bentseeni- tai naftyylirengas,
- 15 jossa heteroaromaattinen osa voi olla substituoitu 1 - 3 R_{55} :llä,
f) jokin β -karbolin-3-yyli tai indolitsinyyli, joka on sidottu 6-jäsenisellä renkaalla, ja joka voi olla substituoitu 1 - 3 R_{55} :llä,

g)



tai

20 h)

jossa R_2 on

- a) H,
b) F,

- c) Cl,
- d) Br,
- e) C₁₋₃-alkyyli,
- f) NO₂ tai
- 5 g) R₂ ja R₃ ovat yhdessä -O-(CH₂)_h-O-;

R₃ on

- a) -S(=O)_iR₄,
- b) -S(=O)₂-N=S(O)_jR₅R₆,
- c) -SC(=O)R₇,
- 10 d) -C(=O)R₈,
- e) -C(=O)R₉,
- f) -C(=O)NR₁₀R₁₁,
- g) -C(=NR₁₂)R₈,
- h) -C(R₈)(R₁₁)-OR₁₃,
- 15 i) -C(R₉)(R₁₁)-OR₁₃,
- j) -C(R₈)(R₁₁)-OC(=O)R₁₃,
- k) -C(R₉)(R₁₁)-OC(=O)R₁₃,
- l) -NR₁₀R₁₁,
- m) -N(R₁₀)-C(=O)R₇,
- 20 n) -N(R₁₀)-S(=O)_iR₇,
- o) -C(OR₁₄)(OR₁₅)R₈,
- p) -C(R₈)(R₁₆)-NR₁₀R₁₁ tai
- q) C₁₋₈-alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla =O:lla muussa kuin alfa-asemassa, -S(=O)_iR₁₇:llä, -NR₁₀R₁₁:llä, C₂₋₅-alkenyylillä tai C₂₋₅-alkynyylillä,

25 R₄ on

- a) C₁₋₄-alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, OH:lla, CN:llä, NR₁₀R₁₁:llä tai -CO₂R₁₃:lla,
- b) C₂₋₄-alkenyyli,
- c) NR₁₆R₁₈,
- 30 d) -N₃,
- e) -NHC(=O)R₇,
- f) -NR₂₀C(=O)R₇,
- g) -N(R₁₉)₂,
- h) -NR₁₆R₁₉ tai
- 35 i) -NR₁₉R₂₀,

R₅ ja R₆ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) C₁₋₂-alkyyli tai

b) R_5 ja R_6 ovat yhdessä $-(CH_2)_k-$;

R_7 on C_{1-4} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla;

R_8 on

a) H tai

5 b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla tai C_{3-8} -sykloalkyyllillä;

R_9 on C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla

a) $-S(=O)R_{17}$:llä,

b) $-OR_{13}$:lla,

10 c) $-OC(=O)R_{13}$:lla,

d) $NR_{10}R_{11}$:llä tai

e) C_{1-5} -alkenyylillä, joka voi olla substituoitu CHO:lla;

R_{10} ja R_{11} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

a) H,

15 b) C_{1-4} -alkyyli tai

c) C_{3-8} -sykloalkyyli;

R_{12} on

a) $-NR_{10}R_{11}$,

b) $-OR_{10}$ tai

20 c) $-NHC(=O)R_{10}$;

R_{13} on

a) H tai

b) C_{1-4} -alkyyli;

R_{14} ja R_{15} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

25 a) C_{1-4} -alkyyli tai

b) R_{14} ja R_{15} ovat yhdessä $-(CH)_1-$;

R_{16} on

a) H

b) C_{1-4} -alkyyli tai

30 c) C_{3-8} -sykloalkyyli;

R_{17} on

a) C_{1-4} -alkyyli tai

b) C_{3-8} -sykloalkyyli;

R_{18} on

- a) H ,
- b) C_{1-4} -alkyyli,
- c) C_{2-4} -alkenyyli,
- 5 d) C_{3-4} -sykloalkyyli,
- e) $-OR_{13}$ tai
- f) $-NR_{21}R_{22}$;

R_{19} on

- a) Cl ,
- 10 b) Br tai
- c) I ;

R_{20} on jokin fysiologisesti hyväksyttävä kationi;

R_{21} ja R_{22} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
- 15 b) C_{1-4} -alkyyli tai
- c) $-NR_{21}R_{22}$ ovat yhdessä $-(CH_2)_m$;

jossa R_{23} ja R_{24} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
- b) F ,
- 20 c) Cl ,
- d) C_{1-2} -alkyyli,
- e) CN ,
- f) OH ,
- g) C_{1-2} -alkoksi,
- 25 h) nitro tai
- i) amino;

Q on

a)



b)



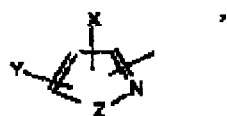
c)



5 d)



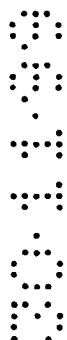
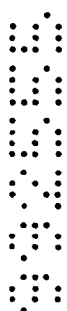
e)



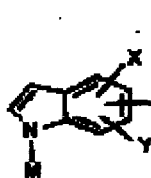
10 f)



g)



h)



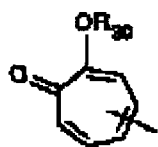
i)



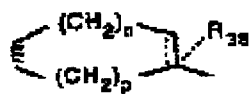
5 j)



k)



l)



10

m) diatsinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

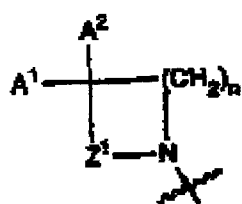
n) triatsinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

o) kinolinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

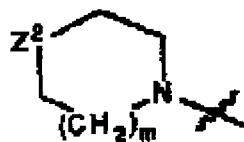
p) kinoksalinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

15 q) naftyridinyyliryhmä, joka voi olla substituoitu X:llä ja Y:llä,

r)



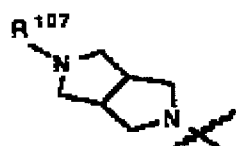
s)



5 t)



u)



10 v)



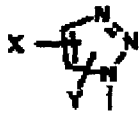
w)



x)



y)



z)

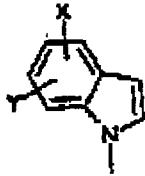


5 aa)



bb)

tai

Q ja R₂₄ yhdessä ovat

10

jossa Z¹ on

- a) -CH₂-,
- b) -CH(R¹⁰⁴)-CH₂-,
- 15 c) -C(O)- tai
- d) -CH₂CH₂CH₂-;

jossa Z² on

- a) -O₂S-,
- b) -O-,
- 20 c) -N(R¹⁰⁷)-,
- d) -OS- tai
- e) -S-;

jossa Z^3 on

- a) $-O_2S-$,
 b) $-O-$,
 c) $-OS-$ tai
 5 d) $-S-$;

jossa A^1 on

- a) $H-$ tai
 b) CH_3- ;

jossa A^2 on

- 10 a) $H-$,
 b) $HO-$,
 c) CH_3- ,
 d) CH_3O- ,
 e) $R^{102}O-CH_2-C(O)-NH-$,
 15 f) $R^{103}O-C(O)-NH-$,
 g) (C_1-C_2) alkyyli- $O-C(O)-$,
 h) $HO-CH_2-$,
 i) $CH_3-O-NH-$,
 j) (C_1-C_3) alkyyli- O_2C- ,
 20 k) $CH_3-C(O)-$,
 l) $CH_3-C(O)-CH_2-$,
 m) tai



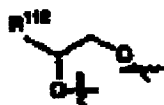
n)



25

A^1 ja A^2 yhdessä ovat:

a)



b)



tai

30

c)

jossa R¹⁰² on

- 5 a) H-,
b) CH₃-,
c) fenyyli-CH₂- tai
d) CH₃C(O)-;

jossa R¹⁰³ on

- 10 a) (C₁-C₃)alkyyli- tai
b) fenyyli-;

jossa R¹⁰⁴ on

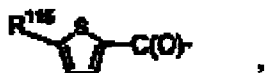
- a) H- tai
b) HO-;

jossa R¹⁰⁵ on

- 15 a) H-,
b) (C₁-C₃)alkyyli-,
c) CH₂=CH-CH₂- tai
d) CH₃-O-(CH₂)₂-;

jossa R¹⁰⁶ on

- 20 a) CH₃-C(O)-,
b) H-C(O)-,
c) Cl₂CH-C(O)-,
d) HOCH₂-C(O)-,
e) CH₃SO₂-,
25 f)

g) F₂CHC(O)-,

h)

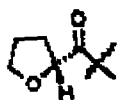


- 30 i) H₃C-C(O)-O-CH₂-C(O)-,
j) H-C(O)-O-CH₂-C(O)-,

k)

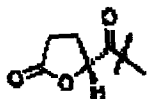
l) $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;m) $\text{fenyyli}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$;5 jossa R^{107} ona) $\text{R}^{102}\text{O}-\text{C}(\text{R}^{110})(\text{R}^{111})-\text{C}(\text{O})-$,b) $\text{R}^{103}\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,c) $\text{R}^{108}-\text{C}(\text{O})-$,

d)

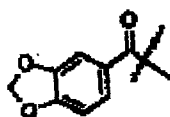


10

e)

f) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-$,g) $\text{R}^{109}-\text{SO}_2-$,

15 h)

i) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$,j) $\text{R}^{116}-(\text{CH}_2)_2-$,k) $\text{R}^{113}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,20 l) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,m) $\text{NC}-\text{CH}_2-$ tain) $\text{F}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$;jossa R^{108} ona) $\text{H}-$,25 b) $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyyli}$,c) $\text{aryyli}-(\text{CH}_2)_p$,d) $\text{ClH}_2\text{C}-$,e) $\text{Cl}_2\text{HC}-$,f) $\text{FH}_2\text{C}-$,

- g) F_2HC - tai
 h) $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ sykloalkyyli;

jossa R^{109} on

- a) $-\text{CH}_3$,
 5 b) $-\text{CH}_2\text{Cl}$,
 c) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,
 d) aryyli tai
 e) $-\text{CH}_2\text{CN}$;

jossa R^{110} ja R^{111} ovat muista riippumatta

- 10 a) H -,
 b) CH_3 -, tai

jossa R^{112} on

- a) H -,
 b) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{O-CH}_2$ - tai
 15 c) HOCH_2 -;

jossa R^{113} on

- a) CH_3 -,
 b) HOCH_2 -,
 c) $(\text{CH}_3)_2\text{N-fenyyl}$ i tai
 20 d) $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2$ -;

jossa R^{114} on

- a) HO -,
 b) CH_3O -,
 c) H_2N -,
 25 d) $\text{CH}_3\text{O-C(O)-O}$ -,
 e) $\text{CH}_3\text{-C(O)-O-CH}_2\text{-C(O)-O}$ -,
 f) $\text{fenyyl-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-C(O)-O}$ -,
 g) $\text{HO-(CH}_2)_2\text{-O}$ -,
 h) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O}$ - tai
 30 i) $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-O}$ -,

jossa R^{113} on

- a) CH_3 -,
 b) HOCH_2 -,
 c) $(\text{CH}_3)_2\text{N-fenyyl}$ i tai
 35 d) $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2$ -;

jossa R^{115} on

- a) H- tai
- b) Cl-;

jossa R^{116} on

- 5 a) HO-,
- b) CH₃O- tai
- c) F;

B on tyydyttymätön 4-atominen sitoja, joka sisältää yhden typpiätomia ja kolme hiiliätomia;

10 M on

- a) H,
- b) C₁₋₈-alkyyli,
- c) C₃₋₈-sykloalkyyli,
- d) -(CH₂)_mOR₁₃ tai

15 e) -(CH₂)_h-NR₂₁R₂₂:

Z on

- a) O,
- b) S tai
- c) NM;

20 W on

- a) CH,
- b) N tai
- c) S tai O, kun Z on NM;

Y on

- 25 a) H,
- b) F,
- c) Cl,
- d) Br,
- e) C₁₋₃-alkyyli tai
- 30 f) NO₂;

X on

- a) H,
- b) -CN,
- c) OR₂₇,

- d) halogeeni,
 e) NO_2 ,
 f) tetratsyyli,
 g) $-\text{SH}$,
 5 h) $-\text{S}(=\text{O})_i\text{R}_4$,
 i) $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}=\text{S}(\text{O})_j\text{R}_5\text{R}_6$,
 j) $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}_7$,
 k) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{25}$,
 l) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$,
 10 m) $-\text{C}(=\text{NR}_{29})\text{R}_{25}$,
 n) $-\text{C}(\text{R}_{25})(\text{R}_{28})-\text{OR}_{13}$,
 o) $-\text{C}(\text{R}_{25})\text{R}_{28}-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{13}$,
 p) $-\text{C}(\text{R}_{28})(\text{OR}_{13})-(\text{CH}_2)_h-\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$,
 q) $-\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$,
 15 r) $-\text{N}(\text{R}_{27})\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$,
 s) $-\text{N}(\text{R}_{27})-\text{S}(=\text{O})_i\text{R}_7$,
 t) $-\text{C}(\text{OR}_{14})(\text{OR}_{15})\text{R}_{28}$,
 u) $-\text{C}(\text{R}_{25})(\text{R}_{16})-\text{NR}_{27}\text{R}_{26}$ tai
 v) C_{1-8} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, OH :lla,
 20 $=\text{O}$:lla muussa kuin alfa-asemassa, $-\text{S}(=\text{O})_i\text{R}_{17}$:llä, $-\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$:lla, C_{2-5} -alkenyylillä,
 C_{2-5} -alkynyylillä tai C_{3-8} -sykloalkyyllillä;

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} ja R_{17} ovat samoja kuin edellä määritellyt;

R_{25} on

- a) H ,
 25 b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, C_{3-8} -sykloalkyyllillä, C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla $-\text{S}(=\text{O})_i\text{R}_{17}$:llä, $-\text{OR}_{13}$:lla tai $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{13}$:lla, $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$:lla, tai
 c) C_{2-5} -alkenyylillä, joka voi olla substituoitu CHO :lla tai CO_2R_{13} :lla;

R_{26} on

- 30 a) R_{28} tai
 b) $\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$;

R_{27} ja R_{28} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
 b) C_{1-8} -alkyyli,
 35 c) C_{3-8} -sykloalkyyli,
 d) $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{13}$,

e) $-(\text{CH}_2)_h\text{-NR}_{21}\text{R}_{22}$ tai

f) R_{27} ja R_{28} yhdessä ovat $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_h\text{CH}(\text{COR}_7)-$ tai $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{R}_7);$

R_{29} on

- 5 a) $-\text{NR}_{27}\text{R}_{28},$
 b) $-\text{OR}_{27}$ tai
 c) $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_{28};$

jossa R_{30} on

- a) $\text{H},$
 10 b) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, tai
 c) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla tai C_{1-6} -alkoksilla;

jossa E on

- a) $\text{NR}_{39},$
 15 b) $-\text{S}(=\text{O})_i$ tai
 c) $\text{O};$

R_{38} on

- a) $\text{H},$
 b) C_{1-6} -alkyyli,
 20 c) $-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli tai
 d) halogeeni;

R_{39} on

- a) $\text{H},$
 b) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla, halogeenilla tai $-\text{CN}$:llä,
 25 c) $-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli,
 d) $-\text{CO}_2\text{R}_{40},$
 e) $-\text{COR}_{41},$
 f) $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{40},$
 30 g) $-\text{C}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ -alkyyli,
 h) $-\text{C}(=\text{O})_2-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli tai
 i) $-(\text{C}=\text{O})_j\text{-Het};$

R_{40} on

- a) $\text{H},$
 35 b) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH :lla, halogeenilla tai $-\text{CN}$:llä,

- c) $-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli tai
 d) $-(\text{CH}_2)_q$ -OR₄₂;

R₄₁ on

- a) C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla OH:lla, halogeenilla tai -CN:llä,
 b) $-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli tai
 c) $-(\text{CH}_2)_q$ -OR₄₂;

R₄₂ on

- a) H,
 b) C₁₋₆-alkyyli,
 c) $-(\text{CH}_2)_q$ -aryyli tai
 d) $-\text{C}(=\text{O})$ -C₁₋₆-alkyyli;

aryyli on

- a) fenyyli,
 b) pyridyyli tai
 c) naftyyli; a - c voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla, -CN:llä, OH:lla, SH:lla, C₁₋₆-alkyyllillä, C₁₋₆-alkoksilla ta C₁₋₆-alkyyliotiolla;

jossa R₄₃ on

- a) H,
 b) C₁₋₂-alkyyli,
 c) F tai
 d) OH;

R₄₄ on

- a) H,
 b) CF₃,
 c) C₁₋₃-alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,
 d) fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla halogeenilla,
 e) R₄₄ ja R₄₅ yhdessä ovat 5-, 6- tai 7-jäseninen rengas, jolla on kaava

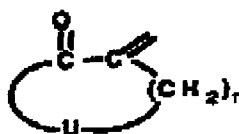


tai

- f) R₄₄ ja R₄₅ yhdessä ovat $-(\text{CH}_2)_k$, kun R₄₆ on elektroneja puoleensa vetävä ryhmä;

R_{45} ja R_{46} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) jokin elektroneja puoleensa vetävä ryhmä,
- b) H ,
- c) CF_3 ,
- 5 d) C_{1-3} -alkyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä halogeenilla,
- e) fenyyli, edellyttäen että R_{45} tai R_{46} on jokin elektroneja puoleensa vetävä ryhmä, tai
- f) R_{45} ja R_{46} yhdessä ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen rengas, jolla on kaava



10 U on

- a) CH_2 ,
- b) O ,
- c) S tai
- d) NR_{47} ;

15 R_{47} on

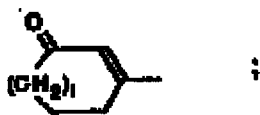
- a) H tai
- b) C_{1-5} -alkyyli;

jossa R_{48} on

- a) karboksyyli,
- 20 b) halogeeni,
- c) $-CN$,
- d) merkaptto,
- e) formyylili,
- f) CF_3 ,
- 25 g) $-NO_2$,
- h) C_{1-6} -alkoksi,
- i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
- j) C_{1-6} -alkyyllitio,
- k) C_{1-6} -asyyli,
- 30 l) $-NR_{49}R_{50}$,
- m) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH :lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä tai $NR_{49}R_{50}$,
- n) C_{2-8} -alkyylifenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä,

- o) fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä,
 p) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttymätön (tyydyttynyt) heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R_{51} :llä, tai

5 q)



R_{49} ja R_{50} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
 b) C_{1-4} -alkyyli,
 10 c) C_{5-6} -sykloalkyyli tai
 d) R_{49} ja R_{50} yhdessä typpi-atomin kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa voi edelleen olla jokin heteroatomi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi vuorostaan olla substituoitu, koskien myös lisätyppi-atomia, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä;

15 R_{51} on

- a) karboksyyli,
 b) halogeeni,
 c) -CN,
 d) merkapto,
 20 e) formyylili,
 f) CF_3 ,
 g) $-NO_2$,
 h) C_{1-6} -alkoksi,
 i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
 25 j) C_{1-6} -alkyyli-
 k) C_{1-6} -asyyli,
 l) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä tai -
 $NR_{49}R_{50}$:llä,
 m) fenyyli,
 30 n) $-C(=O)NR_{52}R_{53}$,
 o) $-NR_{49}R_{50}$,
 p) $-N(R_{52})(-SO_2R_{54})$,
 q) $-SO_2-NR_{52}R_{53}$ tai
 r) $-S(=O)_iR_{54}$;

35 R_{52} ja R_{53} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) C₁₋₆-alkyyli tai
- c) fenyyli;

R₅₄ on

- 5 a) C₁₋₄-alkyyli tai
- b) fenyyli, joka voi olla substituoitu C₁₋₄-alkyyllillä;

jossa R₅₅ on

- a) karboksyyli,
- b) halogeeni,
- 10 c) -CN,
- d) merkaptto,
- e) formyyl,
- f) CF₃,
- g) -NO₂,
- 15 h) C₁₋₆-alkoksi,
- i) C₁₋₆-alkoksikarbonyyli,
- j) C₁₋₆-alkyyli,
- k) C₁₋₆-asyyli,
- l) NR₅₆R₅₇,
- 20 m) C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C₁₋₅-alkoksilla, C₁₋₅-asyyllillä tai -NR₅₆R₅₇:llä,
- n) C₂₋₈-alkenyylifenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R₅₈:lla,
- o) fenyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R₅₈:lla,
- p) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt (tyydyttymätön) heterosyklinen osa, jos-
- 25 sa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella R₅₈:lla, tai
- q)



R₅₆ ja R₅₇ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

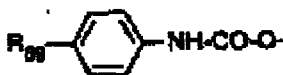
- 30 a) H,
- b) formyyl,
- c) C₁₋₄-alkyyli,
- d) C₁₋₄-asyyli,
- e) fenyyli,
- 35 f) C₃₋₆-sykloalkyyli tai

g) R_{56} ja R_{57} yhdessä typpiatomin kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydytynyt heterosyklinen osa, jossa voi olla vielä jokin heteroatomi, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, ja se voi vuorostaan olla substituoitu, koskien myös lisätyppiatomia, fenyyllillä, pyrimidyylillä, C_{1-3} -alkyyllillä tai C_{1-3} -asyyllillä;

5 R_{58} on

- a) karboksyyli,
- b) halogeeni,
- c) $-CN$,
- d) merkapto,
- 10 e) formyyl,
- f) CF_3 ,
- g) $-NO_2$,
- h) C_{1-6} -alkoksi,
- i) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
- 15 j) C_{1-6} -alkyyllitio,
- k) C_{1-6} -asyyli,
- l) fenyyli,
- m) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, atsidolla, C_{1-5} -alkoksilla, C_{1-5} -asyyllillä, $-NR_{65}R_{66}$:lla, $-S R_{67}$:llä, $-O-SO_2R_{68}$:lla tai yhdisteellä

20



- n) $-C(=O)NR_{59}R_{60}$,
- o) $-NR_{56}R_{57}$,
- p) $n(R_{59})(-SO_2R_{54})$,
- 25 q) $-SO_2-NR_{59}R_{60}$,
- r) $-S(=O)_iR_{54}$,
- s) $-CH=N-R_{61}$ tai
- t) $-CH(OH)-SO_3R_{64}$;

R_{54} on sama kuin edellä määritelty;

30 R_{59} ja R_{60} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) C_{1-6} -alkyyli,
- c) fenyyli tai
- d) tolyyli;

R₆₁ on

- a) OH,
- b) bentsylioksi,
- c) -NH-C(=O)-NH₂,
- 5 d) -NH-C(=S)-NH₂ tai
- e) -NH-C(=NH)-NR₆₂R₆₃;

R₆₂ ja R₆₃ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H tai
- b) C₁₋₄-alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyylillä tai pyridyylillä;

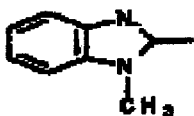
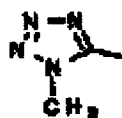
10 R₆₄ on

- a) H tai
- b) natriumioni;

R₆₅ ja R₆₆ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- 15 b) formyyl,
- c) C₁₋₄-alkyyli,
- d) C₁₋₄-asyyli,
- e) fenyyl,
- f) C₃₋₆-sykloalkyyli,
- 20 g) R₆₅ ja R₆₆ yhdessä ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, joka voi olla substituoitu, myös typpiatomissa, fenyylillä, pyrimidyylillä, C₁₋₃-alkyyylillä tai C₁₋₃-asyylillä,
- h) -P(O)(OR₇₀)(OR₇₁) tai
- 25 i) -SO₂-R₇₂;

R₆₇ on



tai



R₆₈ on C₁₋₃-alkyyli;

R₆₉ on

- a) C₁₋₆-alkoksikarbonyyli tai
- b) karboksyyli;

5 R₇₀ ja R₇₁ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H tai
- b) C₁₋₃-alkyyli;

R₇₂ on

- a) metyyli,
- 10 b) fenyyli tai
- c) tolyyli;

jossa K on

- a) O tai
- b) S;

15 R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆ ja R₇₇ ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
- b) karboksyyli,
- c) halogeeni,
- d) -CN,
- 20 e) merkapt,
- f) formyyl,
- g) CF₃,
- h) -NO₂,
- i) C₁₋₆-alkoksi,
- 25 j) C₁₋₆-alkoksikarbonyyli,
- k) C₁₋₆-alkyyli,
- l) C₁₋₆-asyyli,
- m) -NR₇₈R₇₉,
- n) C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla, C₁₋₅-alkoksilla, C₁₋₅-asyylillä, -NR₇₈R₇₉:llä, -N(fenyyli)(CH₂-CH₂-OH):lla, -O-CH(CH₃)(OCH₂CH₃):lla tai O-fenyyli-[para-NHC(=O)CH₃]:lla,
- 30 o) C₂₋₈-alkyylifenyyli, joka voi olla substituoitu R₅₁:llä,
- p) fenyyli, joka voi olla substituoitu R₅₁:llä, tai

q) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt (tyydyttymätön) heterosyklinen osa, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, valinnaisesti substituotuna R_{51} :llä;

R_{51} on sama kuin edellä määritelty;

- 5 R_{78} ja R_{79} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat
- H ,
 - C_{1-4} -alkyyli,
 - fenyylitai
 - R_{78} ja R_{79} yhdessä typpi-atomin kanssa ovat jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen tyydyttynyt heterosyklinen osa, jossa voi lisäksi olla hetero-atomit, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, jotka vuorostaan voivat olla substituoidut, koskien myös lisätyppi-atomia, C_{1-3} -alkyyli- tai C_{1-3} -asyyli-

jossa T on

- O,
- 15 S tai
- SO₂;

R_{75} , R_{76} ja R_{77} ovat samoja kuin edellä määritellyt;

R_{80} on

- H ,
- 20 formyyli,
- karboksyyli,
- C_{1-6} -alkoksikarbonyyli,
- C_{1-8} -alkyyli,
- C_{2-8} -alkenyli,
- 25 jossa substituentit (e) ja (f) voivat olla substituoidut OH:lla, halogeenilla, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyli-, C_{1-6} -alkyyli- tai C_{1-6} -alkoksikarbonyyli- tai fenyylillä, joka voi olla substituoitu halogeenilla,
- aromaattinen osa, jossa on 6 - 10 hiili-atomia, jotka voivat olla substituoidut karboksyyli-, halogeenilla, -CN:llä, formyyli-, CF₃:lla, -NO₂:lla, C_{1-6} -alkyyli-, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyli-, C_{1-6} -alkyyli- tai C_{1-6} -alkoksikarbonyyli-
- 30 -NR₈₁R₈₂,
- OR₉₀,
- S(=O)_i-R₉₁,
- SO₂-N(R₉₂)(R₉₃) tai
- 35 l) radikaali, jolla on jokin seuraavista kaavoista:

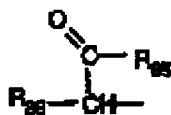
R_{81} ja R_{82} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
- b) C_{3-6} -sykloalkyyli,
- c) fenyylili,
- 5 d) C_{1-6} -asyyli,
- e) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH :lla, C_{1-6} -alkoksilla, joka voi olla substituoitu OH :lla, jollakin 5-, 6- tai 7-jäsenisellä aromaattisella heterosyklisellä osalla, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O, fenyylillä, joka voi olla substituoitu OH :lla, CF_3 :lla, halogeenilla, $-NO_2$:lla, C_{1-4} -alkoksilla, $-NR_{83}R_{84}$:llä tai yhdisteellä
- 10



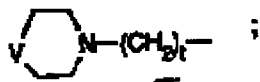
;

f)



tai

g)



;

15

V on

- a) O ,
- b) CH_2 tai
- c) NR_{87} ;

20 R_{83} ja R_{84} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H tai
- b) C_{1-4} -alkyyli;

R_{85} on

- a) OH ,
- 25 b) C_{1-4} -alkoksi tai
- c) $-NR_{88}R_{89}$;

R_{86} on

- a) H tai

b) C_{1-7} -alkyyli, joka voi olla substituoitu indolyylillä, OH:lla, merkapttyylillä, imidatsolyylillä, metyyliitiolla, aminolla, fenyyllillä, joka voi olla substituoitu OH:lla, $-C(=O)-NH_2$:lla, $-CO_2H$:lla tai $-C(=NH)-NH_2$:lla;

R_{87} on

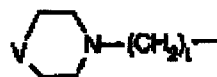
- 5 a) H,
b) fenyyli tai
c) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu OH:lla;

R_{88} ja R_{89} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H,
10 b) C_{1-5} -alkyyli,
c) C_{3-6} -sykloalkoksi tai
d) fenyyli;

R_{90} on

- a) C_{1-8} -alkyyli, joka voi olla substituoitu C_{1-6} -alkoksilla tai C_{1-6} -hydroksilla, C_{3-6} -
15 sykloalkyyllillä, 6-jäsenisellä aromaattisella valinnaisesti bentsofuusioidulla heterosyklisellä osalla, joka sisältää 1 - 3 typpiatomia ja joka voi olla vuorostaan substituoitu yhdellä tai kahdella $-NO_2$:lla, CF_3 :lla, halogeenilla, $-CN$:llä, OH:lla, C_{1-5} -alkyyllillä, C_{1-5} -alkoksilla tai C_{1-5} -asyyllillä;
b)



- 20 c) fenyyli tai
d) pyridyyli;

R_{91} on

- a) C_{1-6} -alkyyli,
25 b) C_{2-16} -alkenyli,
jossa substituentit (a) ja (b) voivat olla substituoitua C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä tai jollakin 5-, 6- tai 7-jäsenisellä aromaattisella heterosyklisellä osalla, jossa on 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
c) aromaattinen osa, joka sisältää 6 - 10 hiiliatomia, tai
30 d) jokin 5-, 6- tai 7-jäseninen aromaattinen heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
jossa substituentit (c) ja (d) voivat olla substituoitua karboksyyllillä, halogeenilla, $-CN$:llä, formyylillä, CF_3 :lla, $-NO_2$:lla, C_{1-6} -alkyyllillä, C_{1-6} -alkoksilla, C_{1-6} -asyyllillä, C_{1-6} -alkyyliitiolla tai C_{1-6} -alkoksikarbonyylillä;

R_{92} ja R_{93} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

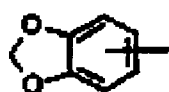
- a) H ,
 b) fenyylili,
 c) C_{1-6} -alkyyli tai
 5 d) bentsyyli;

R_{94} ja R_{95} ovat jokaisella esiintymiskerralla samoja tai erilaisia ja ovat

- a) H ,
 b) OH ,
 c) C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitu $-NR_{83} R_{84}$:llä, tai
 10 d) R_{94} ja R_{95} yhdessä ovat $=O$;

R_{96} on

- a) jokin aromaattinen osa, joka sisältää 6 - 10 hiiliatomia,
 b) jokin 5- tai 6-jäseninen aromaattinen mahdollisesti bentsofuusioitu heterosyklinen osa, joka sisältää 1 - 3 atomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat S, N ja O,
 15 jossa substituentit (a) ja (b) voivat vuorostaan olla substituoitua 1 - 3 $-NO_2$:lla, CF_3 :lla, halogeenilla, $-CN$:llä, OH :lla, fenyylillä, C_{1-5} -alkyyllillä, C_{1-5} -alkoksilla tai C_{1-5} -asyyllillä,
 c) morfolinyyli,
 20 d) OH ,
 e) C_{1-6} -alkoksi,
 f) $-NR_{83}R_{84}$,
 g) $-C(=O)-R_{97}$ tai
 h)



25

R_{97} on

- a) morfolinyyli,
 b) OH tai
 c) C_{1-6} -alkoksi;
 30 h on 1, 2 tai 3;
 i on 0, 1 tai 2;
 j on 0 tai 1;
 k on 3, 4 tai 5;
 l on 2 tai 3;

m on 4 tai 5;
 n on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5;
 p on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, edellyttäen, että n ja p yhdessä ovat 1, 2, 3, 4 tai 5;
 q on 1, 2, 3 tai 4;
 5 r on 2, 3 tai 4;
 t on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;
 u on 1 tai 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on:

- a) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
 10 li]tioasetamidi;
- b) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(5-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-2-yyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- c) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[2',5'-dioksospiro[piperidiini-4,4'-imidatsolidin]-1-yyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- 15 d) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- e) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea;
- f) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-N'-metyylitiourea;
 20 li]-N'-metyylitiourea;
- g) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioformamidi;
- h) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiopropionamidi;
- 25 i) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-2-klooritioasetamidi;
- j) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α,α,α -trifluoritioasetamidi;
- k) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α -fluoritioasetamidi;
 30 li]- α -fluoritioasetamidi;
- l) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α,α -difluoritioasetamidi;
- m) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α -syanotioasetamidi;
- 35 n) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α,α -diklooritioasetamidi;
- o) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]- α -(metoksikarbonyyli)tioasetamidi;

- p) (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triatsolyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-tioasetamidi;
- q) (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triatsolyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-tioasetamidi;
- 5 r) (S)-N-[[3-[1-(hydroksiasetyyli)-5-indolinyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- s) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- t) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-
10 metyyli]tioasetamidi;
- u) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]tioasetamidi, tiomorfoliini-S-oksidi;
- v) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-tiomorfolinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]-metyyli]tioasetamidi, tiomorfoliini-S,S-dioksidi;
- 15 w) (S)-N-[[3-[3,5-difluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tioasetamidi;
- x) (S)-N-[[3-[4-[1-[1,2,4]triatsolyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]-tiourea;
- y) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-[4-(hydroksiasetyyli)-1-piperatsinyyli]fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea;
- 20 z) (S)-N-[[3-[1-(hydroksiasetyyli)-5-indolinyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli]tiourea;
- aa) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-tiomorfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyylitiourea, tiomorfoliini-S-oksidi;
- 25 bb) (S)-N-[[3-[3-fluori-4-(4-morfolinyyli)fenyyli]-2-okso-5-oksatsolidinyyli]metyyli-S-metyyliditiokarbamaatti.

3. Menetelmä mikrobiperäisten infektioiden hoitamiseksi potilaissa, **tunnettu** siitä, että lääkitystä tarvitsevalle potilaalle annetaan tehokas määrä jotakin kaavan I
30 mukaista yhdistettä.