

Foreliggende oppfinnelse angår fremstillingen av substanser som har virkning ved at de hemmer retrovirale proteaser. De fremstilte forbindelsene kan følgelig anvendes som legemidler.

5

Den etiologiske årsaken til "ervert immunsvikt-syndrom" (engelsk: acquired immune deficiency syndrome (AIDS)) er det såkalte humane immunsviktvirus (HIV) (F. Barre-Sinoussi et al., Science 220, (1983), 868-870; R.C. Gallo et al., Science 224, (1984), 500-502; R.C. Gallo og L. Montagnier, Scient. Am. 259(4), (1988), 40-48). HIV er en retrovirus og hører til gruppen av lentivirus (M.A. Gonda, F. Wong-Staal og R.C. Gallo, Science, 227, (1985), 173; P. Sonigo et al., Cell, 42, (1985), 369).

15

AIDS-epidemien har i mellomtiden i større eller mindre grad utbredt seg til nesten alle land. Fra 149 land er det til Verdens Helseorganisasjon til nå meldt ca. 160 000 sykdomstilfeller. WHO anslår det virkelige tallet til omtrent 500 000 tilfeller, og tallet på infiserte personer til 5-10 millioner (J.M. Mann på den 5. International Conference on AIDS, Montreal, 4.-9. juni 1989; se f.eks. C&EN, juni 26, (1989), 7-16).

25

Den eneste til nå tillatte substans for indikasjonen AIDS er zidovudin (AZT) som medfører at pasientens liv i mange tilfeller kan forlenges, men som imidlertid innehar alvorlige, toksiske bivirkninger, som gjør at man i mange tilfeller må avbryte terapien. Det er også nå blitt oppdaget den første stammen av HIV, som viser en betydelig mindre ømfindtlighet mot AZT og som dermed antyder en fare for en resistens (C&EN s.o.). Ytterligere arbeider innenfor HIV-terapien er dermed tvingende nødvendig.

35

HIV-proteinene blir analogt proteinene i andre retrovirus først translatert som lange forløperpolyproteiner gag, pol og env (C. Dickson et al. i RNA Tumour Viruses (utgiver: R.

Weiss, N. Teich, H. Varmus og J. Coffin) 2nd Ed., revidert, side 513-648, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) og først deretter prosessert proteolytisk til strukturproteinene (p17 (MA), p24 (CA), p7 (NC) og p6), enzymene (protease (PR), revers transkriptase (RT) og integrase (IN)), og omhyllingsproteinene (gp120 (SU) og gp41 (TM)) (nomenklatur: J. Leis et al.; J. Virol, 62, (1988), (1808-1809). Man antar at spaltingen av gag og pol polyproteinene bevirkes gjennom en viral kodet protease. Mutasjonene innenfor den kodende regionen i proteasen fører ikke til infektiose viruspartikler (N.E. Kohl et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, (1988), 4686-4690).

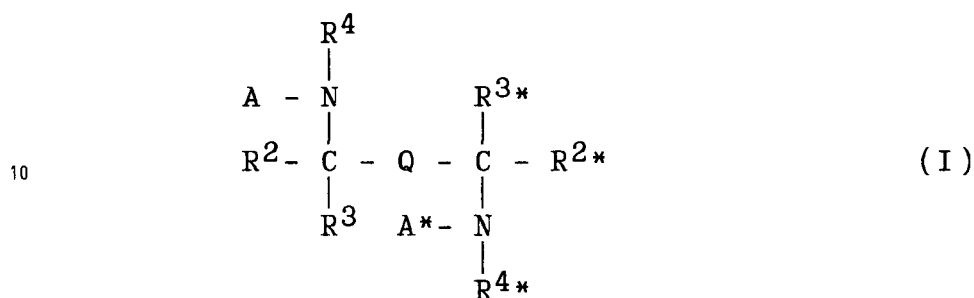
HIV-proteasen består av 99 aminosyrer og spalter seg åpenbart selv ved hydrolyse ved begge Pho-Pro-bindingene i posisjonen 68-69 hhv. 167-168 fra pol polyproteinene (M.C. Graves, J.J. Lim, E.P. Heimer og R.A. Kramer Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 2449-2453; J. Hansen, S. Billich, T.Schulze, S. Sukrow og K. Mölling, EMBO J. 7 (1988), 1785-1791; E.P. Lillehoj et al., J. Virology 62 (1988) 3053-3058; J. Schneider og S.B.H. Kent, Cell 54 (1988) 363-368).

I litteraturen er det til nå kjent bare noen få hemmere av HIV-proteasen. Den første representanten var pepstatin A med en IC₅₀-verdi på ca. 0,5 mmol (I. Katoh, T. Yasunaga, Y. Ikawa og Y. Yoshinaka, Nature, 329 (1987), 654-656). I mellomtiden er noen midlere til godt virksomme hemmere beskrevet (S. Billich et al., J. Biol. Chem. 34, (1988), 17905-17908; M. Moore et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 159, (1989), 420-425; A.D. Richards, R. Roberts, B.M. Dunn, M.C. Graves og J.Kay, FEBS Lett., 247, (1989), 113-117).

Høye doser av pepstatin A var i stand til i biosyntesen å redusere dannelsen av kjerneproteinene p24 og aktiviteten til den reverse transkriptasen (K. v.d. Helm, L. Gürtler, J. Eberle og F. Deinhardt, FEBS Lett., 247, (1989), 349-352).

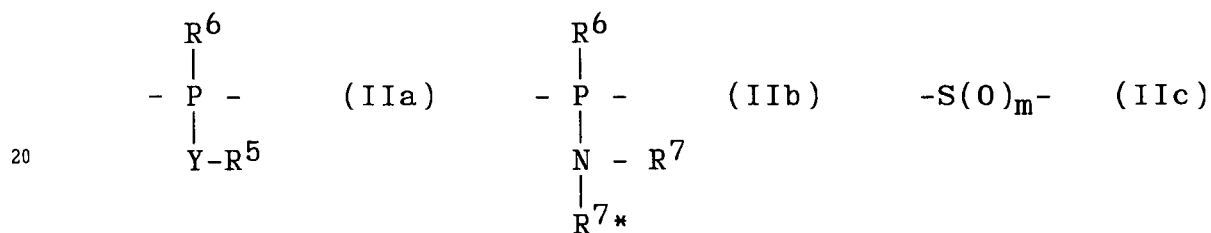
Det er nå funnet en ny strukturklasse, som i enzymtest hemmer HIV-proteasen høyvirksomt.

5 Foreliggende oppfinnelse angår følgelig fremstillingen av en terapeutisk virksom forbindelse av formel I og



der

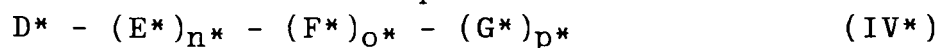
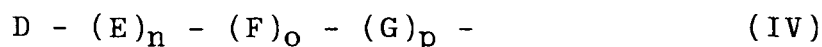
15 Q står for en rest med formel IIa, IIb eller IIc



Y står for oksygen eller svovel og

m står for 0, 1 eller 2;

25 A betyr en rest med formel IV og A* en rest med formel IV*,



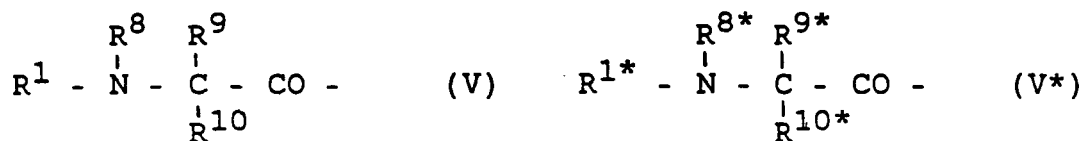
der

30 E, E*, F, F*, G og G* uavhengig av hverandre står for en naturlig eller syntetisk fremstilt aminosyre, azaaminsyre eller iminosyre;

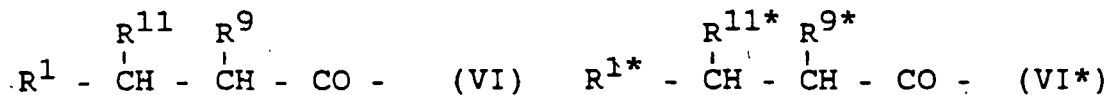
n, n*, o og o* betyr uavhengig av hverandre 0 eller 1; og p og p* står for 1;

35 D står for R¹ eller en rest med formlene V, VI eller VII og

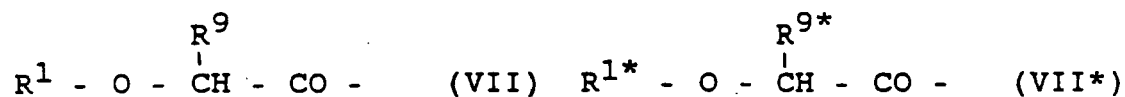
D* står for R^{1*} eller en rest med formel V*, VI* eller VII*



5



10



og der R^1 og R^{1*} uavhengig av hverandre står for
 a_1)

- hydrogen,
- 15 - karbonyl,
- (C_1 - C_{18})-alkyl, som eventuelt er en gang eller to ganger umettet og som eventuelt er substituert med inntil 3 like eller forskjellige rester fra rekken
 - merkapto,
 - 20 - hydroksy,
 - (C_1 - C_7)-alkoksy,
 - karbamoyl,
 - (C_1 - C_8)-alkanoyloksy,
 - karboksy,
 - 25 - (C_1 - C_7)-alkoksykarbonyl,
 - F, Cl, Br, I,
 - amino,
 - amidino, som eventuelt kan være substituert med en, to eller tre (C_1 - C_8)-alkylrester,
 - 30 - guanidino, som eventuelt kan være substituert med en eller to benzyloksykarbonylrester eller med en, to, tre eller fire (C_1 - C_8)-alkylrester,
 - (C_1 - C_7)-alkylamino,
 - di-(C_1 - C_7)-alkylamino,
 - 35 - (C_1 - C_6)-alkoksykarbonylamino,
 - (C_7 - C_{15})-aralkoksykarbonyl,
 - (C_7 - C_{15})-aralkoksykarbonylamino,

- fenyl-(C₁-C₄)-alkoksy,
- 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,
- (C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkylsulfinyl,
- 5 - (C₁-C₆)-alkyltio,
- hydroksamino,
- hydroksimino,
- sulfamoyl,
- sulfo,
- 10 - karboksamido,
- formyl,
- hydrazono,
- imino,
- en rest CONR¹²R¹³ hhv. CONR^{12*}R^{13*},
- 15 - ved en til tre fenyl,
- ved en til seks hydroksy eller
- ved inntil fem (C₁-C₈)-alkanoyloksy;

- mono-, bi- eller tricykliske (C₃-C₁₈)-cykloalkyl,
- 20 - (C₃-C₁₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- der cykloalkyldelen eventuelt er substituert med en
- eller to like eller forskjellige rester fra rekken
- F, Cl, Br, I,
- karboksy,
- 25 - karbamoyl,
- karboksymetoksy,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- 30 - (C₁-C₇)-alkyloksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- di-(C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- amidino,
- 35 - hydroksamino,
- hydroksimino,
- hydrazono,

- imino,
- guanidino,
- (C₁-C₆)-alkoksysulfonyl,
- (C₁-C₆)-alkoksylysulfinyl,
- 5 - (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino og
- trifluormetyl;
- 10
- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, eller
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₃-C₈)-cykloalkyl, der aryldelen eventuelt
- 15 er substituert med en, to eller tre like eller forskjellige
- rester fra rekken
- F, Cl, Br, I,
- hydroksy,
- mono-, di- eller trihydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- trifluormetyl,
- 20 - formyl,
- karboksamido,
- mono- eller di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,
- nitro,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- 25 - (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- 30 - karboky,
- karboksymetoksy,
- amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- 35 - (C₁-C₇)-alkoksykarbonylmetoksy,
- karbamoyl,
- sulfamoyl,

- (C₁-C₇)-alkoksyksulfonyl,
 - (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
 - sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
 - guanidino-(C₁-C₈)-alkyl og
 - 5 - (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino;
- Het,
 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cykloalkyl,
 - 10 - Het-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-(C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-tio-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-tio-(C₃-C₈)-cykloalkyl,
 - Het-tio-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- 15 der Het står for resten av en 5- til 7-leddet monocyklisk eller 8- til 10-leddet bicyklisk ringsystem, som kan være benzannelert, aromatisk, delhydratisert eller fullstendig hydratisert, og som heteroelement kan inneholde, en, to, tre eller fire forskjellige rester fra gruppen N, O, S,
- 20 NO, SO, SO₂, som kan være substituert med 1 til 6 hydroksy, og som eventuelt er definert som over ved (C₆-C₁₄)-aryl under a₁) og/eller mono-, di- eller tri-substituert med okso,
- 25 eller betyr en rest NR¹²R¹³ hhv. NR^{12*}R^{13*} eller
- a₂)
- betyr en rest med formel VIII hhv. VIII*
- 30 R^{1a} - W (VIII) R^{1a*} - W * (VIII*)
- der R^{1a} og R^{1a*} er definert som R¹ hhv. R^{1*} under a₁) og W hhv. W* står for -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- eller -CO-V- der V betyr
- 35 et peptid med 1 til 10 aminosyrer;

eller der R^1 og R^{1*} uavhengig av hverandre sammen med R^{11} hhv. R^{11*} og disse bærende atomene danner mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5-12 ringledd, som foruten karbon kan inneholde ytterligere et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

a₃)

- en glykosylrest, fortrinnsvis en glukofuranosyl eller glukopyranosyl-rest, som er avledet fra naturlig forekommende aldotetroser, aldopentoser, aldoheksoser, ketopentoser, ketoheksoser, desoksyaldoser, aminoaldoser og oligosakkarider såvel som deres stereoisomerer;

15 R^2 og R^{2*}

er definert uavhengig av hverandre som R^1 hhv. R^{1*} under a₁) eller a₂) eller sammen med R^4 hhv. R^{4*} og atomene som bærer dem danner de mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5 til 12 ringledd, eller sammen med R^3 hhv. R^{3*} og atomene som bærer dem danner de cykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3 til 12 ringledd;

R^3 og R^{3*}

25 uavhengig av hverandre betyr

- hydrogen eller
- (C₁-C₃)-alkyl;

R^4 og R^{4*}

30 betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- (C₁-C₈)-alkyl;

R^5

35 - hydrogen,
- (C₁-C₂₀)-alkyl
- (C₂-C₂₀)-alkenyl eller -alkinyl

- (C₇-C₂₀)-arylalkyl, (C₆-C₂₀)-aryl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl, hydroksy, karboksy, F, Cl, Br, J eller amino;

5 - en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation,

eller

- 1,2-difettsyreglyceryltriester eller 1-metyl-2-nitroetyl-
10 ester;

R⁶ betyr oksygen eller svovel;

R⁷ og R^{7*}

betyr uavhengig av hverandre

- 15 - hydrogen,
- (C₁-C₂₀)-alkyl,
- (C₂-C₂₀)-alkenyl hhv. alkinyl, (C₆-C₂₀)-aryl,
- (C₆-C₂₀)-arylalkyl, som eventuelt kan være substituert med
forskjellige rester fra rekken hydroksy, karboksy, F, Cl,
20 Br, J, amino eller kan sammen danne en ring med 2-6
karbonatomer

R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- 25 - hydrogen eller
- (C₁-C₈)-alkyl, eller
sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem kan danne
mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede
ringsystemer med 5-12 ringledd;

30

R⁹ og R^{9*}

er definert uavhengig av hverandre som R¹ hhv. R^{1*} under a₁),
står for hydroksy eller (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller sammen med
R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danne cycliske,
35 mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3 til 12
ringledd;
eller

sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og de bærende atomene danne et mono- eller bicyklisk, mettet eller delvis umettet ringsystem med 5-12 ringledd, som foruten karbon ytterligere kan inneholde 1 svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon; eller kan inneholde 1 nitrogenatom, der ringsystemet eventuelt kan være substituert med amino;

R¹⁰ og R^{10*}

betyr uavhengig av hverandre

- 10 - hydrogen eller
- (C₁-C₆)-alkyl;

R¹¹ og R^{11*}

betyr uavhengig av hverandre

- 15 - hydrogen,
- hydroksey,
- (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller
- (C₁-C₈)-alkyl;

20 R¹², R^{12*}, R¹³ og R^{13*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl, som kan være substituert med
 - amino,
 - 25 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - merkapto,
 - karboksey,
 - hydroksey eller
 - 30 - (C₁-C₄)-alkoksey,
 - (C₃-C₇)-cykloalkyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, som i aryl delen kan være substituert som ovenfor angitt for R¹
 - 35 hhv. R^{1*},
 - Het eller

- Het-(C₁-C₄)-alkyl, der Het er definert som ovenfor angitt for R¹ hhv. R^{1*},
 eller der R¹² og R¹³ hhv. R^{12*} og R^{13*} sammen med de bærende nitrogenatomene danner monocykliske eller bicykliske, mettede, delvis umettede eller aromatiske ringsystemer, som, som ytterligere ringledd ved siden av karbon, kan inneholde 1 eller 2 nitrogenatomer, 1 svovelatom eller 1 oksygenatom og som kan være substituert med (C₁-C₄)-alkyl,

der

i den foranstående forbindelsen med formel I en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis og trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- og -P(O)(OR¹⁵)NH-, eller også med en amidgruppe med omvendt polaritet (-NHCO-);

der R¹⁴ og R¹⁵

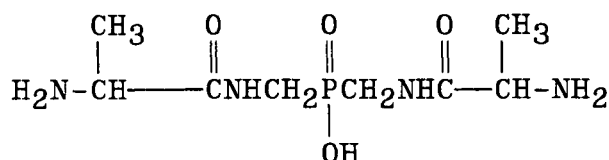
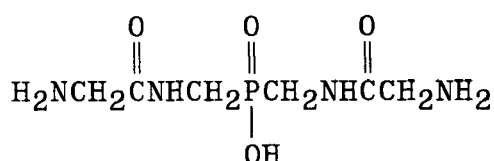
uavhengig av hverandre står for

- hydrogen eller

- (C₁-C₄)-alkyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter,

hvorved forbindelser med følgende strukturformler er unntatt



Fremgangsmåten er kjennetegnet ved at man kobler et fragment med endestående karboksylgruppe eller dets reaktive derivat med et tilsvarende fragment med fri aminogruppe, eventuelt til beskyttelse av ytterligere funksjonelle grupper avspalter

(en) temporær innført (e) beskyttelsesgruppe(r) og overfører eventuelt den således oppnådde forbindelsen til dens fysiologisk godtagbare salt.

5 Den benyttede nomenklaturen i denne beskrivelsen følger generell praksis ved aminosyre, dvs. at aminogruppen står til venstre, karboksygruppen til høyre i hver aminosyre. Tilsvarende gjelder for azaaminosyrer og iminosyrer.

10 Naturlige eller syntetiske aminosyrer kan, dersom de er kirale, foreligge i D- eller L-formen. Det er foretrukket med α -aminosyrer. Som eksempler kan det nevnes:

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, cAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,
 15 β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp,
 20 hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Nal, Tbg, Npg, Chg, Thia,
 25 (sml. f.eks. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/1 og 2, Stuttgart, 1974):

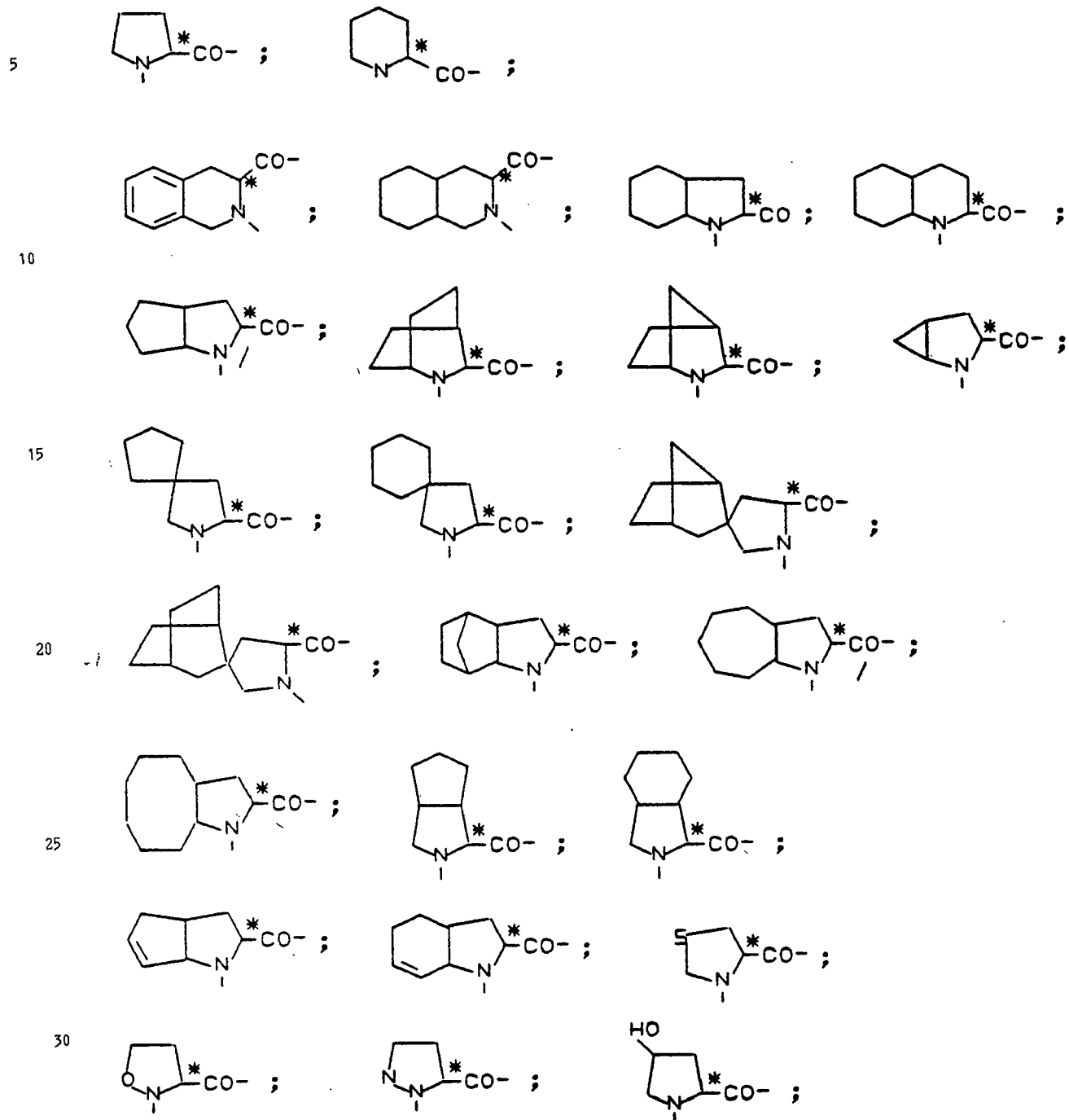
Azaaminosyrer er naturlige eller syntetiske aminosyrer, der sentralbyggesteinen -CHR- hhv. CH₂- er erstattet med -NR-
 30 hhv. -NH-.

Med en iminosyre forstår man generelle naturlige eller syntetiske aminosyrer, der aminogruppen er monosubstituert. I denne sammenheng skal det spesielt nevnes forbindelser, som
 35 er substituert med (C₁-C₈)-alkyl, som igjen eventuelt er beskrevet som på sidene 4/5. Videre er heterocykluser fra følgende gruppe aktuelle:

pyrrolidin-2-karboksylsyre; piperidin-2-karboksylsyre;
1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-3-karboksylsyre;
dekahydroisokinolin-3-karboksylsyre;
5 oktahydroindol-2-karboksylsyre;
dekahydrokinolin-2-karboksylsyre;
oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboksylsyre;
2-aza-bicyklo[2.2.2]oktan-3-karboksylsyre;
2-azabicyklo[2.2.1]heptan-3-karboksylsyre;
10 2-azabicyklo[3.1.0]heksan-3-karboksylsyre;
2-azaspiro[4.4]nonan-3-karboksylsyre;
2-azaspiro[4.5]-dekan-3-karboksylsyre;
spiro[(bicyklo[2.2.1]-heptan)-2,3-pyrrolidin-5-karboksyl-
syre];
15 spiro[(bicyklo[2.2.2]oktan)-2,3-pyrrolidin-5-karboksylsyre];
2-azatricyklo[4.3.0.1⁶,⁹]dekan-3-karboksylsyre;
dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2-karboksylsyre;
dekanhydrocyklookta[b]pyrrol-2-karboksylsyre;
oktahydrocyklopenta[c]pyrrol-2-karboksylsyre;
20 oktahydroisindol-1-karboksylsyre;
2,3,3a,4,6a-heksahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboksylsyre;
2,3,3a,4,5,7a-heksahydroindol-2-karboksylsyre;
tetrahydrotiazol-4-karboksylsyre;
isoksazolidin-3-karboksylsyre; pyrazolidin-3-karboksylsyre;
25 hydroksyprolin-2-karboksylsyre; som alle eventuelt kan være
substituert:

30

35



Glykosylrester som beskrevet foran avledes særlig fra naturlige, i mikroorganismer, planter, dyr eller mennesker forekommende D- eller L-monosakkarider som ribose (Rib), arabinose (Ara), xylose (Xyl), lykxose (Lyx), allose (All),
5 altrose (Alt), glukose (Glc), mannose (Man), glulose (Gul), idose (Ido), galaktose (Gal), talose (Tal), erytrose (Ery), treose (Thr), psikose (Psi), fruktose (Fru), sorbose (Sor), tagatose (Tag), xylulose (Xyu), fukose (Fuc), ramnose (Rha), olivose (Oli), oliose (Olo), mykarose (Myc), rodosamin (RN),
10 N-acetyl-glukosamin (GlcNAc), N-acetyl-galaktosamin (GalNAc), N-acetyl-mannosamin (ManNAc) eller disakkarider, som maltose (Mal), laktose (Lac); cellobiose (Cel), gentibiose (Gen), N-acetyl-laktosamin (LacNAc), chitobiose (Chit), β -galakto-
pyranosyl-(1-3)-N-acetylgalaktosamin og β -galaktopyranosyl-
15 (1-3)- eller -(1-4)-N-acetyl-glukosamin, så vel som deres syntetiske derivater, som 2-desoksy-, 2-amino-, 2-acetamido- eller 2-halogeno-, fortrinnsvis brom- og jod-sukker.

Chiralitetssentrene i forbindelsene med formel (I) kan
20 oppvise R-, S- eller R,S-konfigurasjoner.

Alkyl kan være rettkjedet eller forgrenet. Tilsvarende gjelder for de derav avledede restene, som f.eks. alkoksy, alkyltio, alkylamino, dialkylamino, alkanoyl og aralkyl.

25 Med cykloalkyl forstår man også alkylsubstituerte rester, som f.eks. 4-metylcykloheksyl eller 2,3-dimetylcyklopentyl.

Med bicykloalkyl hhv. tricykloalkyl forstår man en isocyklisk
30 alifatisk, ikke aromatiske rest som eventuelt kan inneholde en usymmetrisk fordelt dobbeltbinding, som eventuelt også kan være substituert med åpenkjedede, alifatiske sidekjerder. De to eller tre ringene som komponenter av en lignende rest er kondensert eller spiroforbundet og forbundet over et ring-C-atom eller et sidekjede-C-atom. Eksempler på disse restene er
35 bornyl-, norbornyl-, pinanyl-, norpinanyl-, karanyl-, norkaranyl-, tujanyl-, adamantyl-, bicyklo(3.3.0)oktyl-,

bicyklo(4.4.0)decyl-, bicyklo(1.1.0)butyl-, spiro(3.3)heptyl-substituenten.

5 Dersom de nevnte cyklene bærer mer enn en substituent, så kan disse både stå i cis og transkonfigurasjon i forhold til hverandre.

(C₆-C₁₄)-aryl er for eksempel fenyl, naftyl, bifenylyl eller fluorenyl; og er fortrinnsvis fenyl og naftyl. Tilsvarende
10 gjelder for de derav avledede restene, som f.eks. aryloksy, aroyl, aralkyl og aralkoksy. Med aralkyl forstår man en med (C₁-C₆)-alkyl forbundet usubstituert eller substituert (C₆-C₁₄)-aryl-rest, som f.eks. benzyl, 1- og 2-naftylmetyl, men hvor aralkyl imidlertid ikke er beskrevet til de nevnte
15 restene.

Resten Het med tanke på foranstående definisjon er pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrazinyl,
20 pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, ftalazinyl, kinolyl, isokinolyl, kinoksalinyl, kinazolinyl, kinnolinyl, β-karbolinyl, eller et benzannelert, cyklopenta-, cykloheksa- eller cykloheptaannelert derivat av disse restene.

25 Disse heterocyklene kan være substituert på et nitrogenatom med oksid; (C₁-C₇)-alkyl f.eks. metyl eller etyl; fenyl; fenyl-(C₁-C₄)-alkyl f.eks. benzyl; og/eller på et eller flere karbonatomer med (C₁-C₄)-alkyl f.eks. metyl; fenyl; fenyl-(C₁-C₄)-alkyl f.eks. benzyl; halogen; hydroksy; (C₁-C₄)-
30 alkoksy, f.eks. metoksy, fenyl-(C₁-C₄)-alkoksy, f.eks. benzyloksy, eller okso og er delvis eller fullstendig mettet.

Slike rester er f.eks. 2- eller 3-pyrrolyl; fenyl-pyrrolyl, f.eks. 4- eller 5-fenyl-2-pyrrolyl; 2-furyl; 2-tienyl; 4-
35 imidazolyl; metyl-imidazolyl, f.eks. 1-metyl-2-, 4- eller 5-imidazolyl; 1,3-tiazol-2-yl; 2-, 3- eller 4-pyridyl; 1-oksido-2-, 3- eller 4-pyridino; 2-pyrazinyl; 2-, 4- eller 5-

pyrimidinyl; 2-, 3- eller 5-indolyl; substituert 2-indolyl, f.eks. 1-metyl-, 5-metyl-, 5-metoksy-, 5-benzyloksy-, 5-klor- eller 4,5-dimetyl-2-indolyl; 1-benzyl-2- eller 3-indolyl; 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl; cyklohepta[b]-5-pyrrolyl; 2-, 3- eller 4-kinolyl; 1-, 3- eller 4-isokinolyl; 1-okso-1,2-dihydro-3-isokinolyl; 2-kinoksalinyl; 2-benzofuranyl; 2-benzoksazolyl; benzotiazolyl; benz[e]indol-2-yl eller β -karbolin-3-yl.

Delhydratiserte eller fullstendig hydratiserte heterocykliske ringer er f.eks. dihydropyridinyl; pyrrolidinyl, f.eks. 2-, 3- eller 4-N-metylpyrrolidinyl; piperazinyl; morfolino; tiomorfolino; tetrahydrotiofenyl; benzodioksolanyl.

Halogen står for fluor, klor, brom eller jod, særlig fluor eller klor.

Under salter av forbindelsene med formel (I) forstås særlig farmasøytisk anvendbare eller ikke-toksiske salter.

Slike salter blir f.eks. dannet av forbindelser med formel (I), som inneholder sure grupper, som f.eks. karboksy, med alkali- eller jordalkalimetaller, som f.eks. Na, K, Mg og Ca, såvel som med fysiologisk godtagbare organiske aminer, som f.eks. trietylamin og tris-(2-hydroksy-etyl)-amin.

Forbindelser med formel (I), som inneholder basiske grupper, som f.eks. en aminogruppe eller en guanidinogruppe, danner salter med uorganiske syrer, som f.eks. saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre og med organiske karboksyl- eller sulfonsyrer, som f.eks. eddiksyre, sitronsyre, benzosyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre og p-toluensulfonsyre.

Fosfat-Pro-medikamenter er f.eks. beskrevet i H. Bundgaard, "Design of Prodrugs", Elsevier, Amsterdam 1985, s. 70ff. Eksempler på slike Pro-medikament-former er glyserylester,

1,2-difettsyreglyseryltriester, 0-acyloksyalkylester og 1-metyl-2-nitroetyler.

5 Farmasøytisk godtagbare kationer er fortrinnsvis natrium, kalium, magnesium, aluminium, litium, ammonium og trietyl-ammonium.

Foretrukket er forbindelser med formel I, der restene og symbolene med eller uten stjerne hver er identiske.

10

Videre er det foretrukket å fremstille forbindelser med formel I, der

Q står for en rest med formel IIa eller IIb;
15 Y står for oksygen eller svovel;
A, A*, D, D*, n, n*, o og o* er som definert over;
E, E*, F, F*, G og G* står uavhengig av hverandre for en naturlig eller syntetisk α -aminosyre eller α -iminosyre;

20 R¹ og R^{1*}
står uavhengig av hverandre for

a₁)
- hydrogen,
25 - karboksyl,
- (C₁-C₁₂)-alkyl, som eventuelt er en gang umettet og som eventuelt er substituert med inntil 2 like eller forskjellige rester fra rekken
- hydroksy
30 - (C₁-C₄)-alkoksy,
- karbamoyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyloksy,
- karboksy,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
35 - F,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,

- di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- benzyloksykarbonyl,
- benzyloksykarbonylamino;
- 5 - 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- en rest CONR¹²R¹³ hhv. CONR¹²*R¹³*
- med inntil tre fenyl,
- med inntil seks hydroksy eller
- 10 - med inntil fire (C₁-C₈)-alkanoyloksy;

- mono-, bicykliske (C₃-C₁₂)-cykloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- der cykloalkyldelen eventuelt er substituert med en
- 15 eller to like eller forskjellige rester fra rekken
- F,
- karboksy,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- 20 - (C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkyloksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- benzyloksykarbonylamino,
- 25 - (C₁-C₄)-alkylamino og
- di-(C₁-C₄)-alkylamino;

- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, der aryldelen eventuelt er
- 30 substituert med en, to eller tre like eller forskjellige
- rester fra rekken
- F, Cl, Br,
- hydroksy,
- hydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- 35 - karboksamido,
- mono-, di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkoksy,

- (C₁-C₄)-alkyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - amino,
 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - 5 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - karboksy,
 - karbamoyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino;
- 10 - Het,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₅-C₆)-cykloalkyl,
 - Het-tio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-tio-(C₅-C₆)-cykloalkyl,
- 15 der Het står for resten av et 5- til 6-leddet monocyklisk eller 8- til 10-leddet bicyklisk ringsystem, som kan være aromatisk, delhydratisert eller fullstendig hydratisert, og som heteroelement kan inneholde, en, to, tre eller fire forskjellige rester fra gruppen N, O, S, NO, SO, SO₂, som
- 20 kan være substituert med 1 til 4 hydroksy, og som eventuelt som ovenfor angitt for (C₆-C₁₀)-aryl under a₁) kan være mono- eller di-substituert, eller betyr en rest NR¹²R¹³ hhv. NR^{12*}R^{13*}, eller
- 25 a₂)
- betyr en rest med formel VIII hhv. VIII*
- $$R^{1a} - W \text{ (VIII)} \quad R^{1a*} - W * \text{ (VIII*)}$$
- 30 der R^{1a} og R^{1a*} er definert som ovenfor angitt for R¹ hhv. R^{1*} under a₁) og W hhv. W* står for -CO-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO-, eller -CH(OH)-;
- 35 eller der R¹ og R^{1*} uavhengig av hverandre sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og de bærende atomene danner monocykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5-8 ringledd, som

foruten karbon kan inneholde ytterligere et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

a₃) - en glykosylrest, som er definert som over;

5

R² og R^{2*}

er uavhengig av hverandre

b₁)

10

- hydrogen,

- karboksy,

- (C₁-C₁₀)-alkyl, som eventuelt er en- eller to ganger umettet og som eventuelt er substituert med 1 til 3 like eller forskjellige rester fra rekken

15

- hydroksy,

- (C₁-C₇)-alkoksy,

- (C₁-C₇)-alkyltio,

- (C₁-C₇)-alkylsulfinyl,

- (C₁-C₇)-alkylsulfonfyl,

- (C₁-C₇)-alkanoyloksy,

20

- karboksy,

- (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,

- Cl, Br,

- amino,

- amidino,

25

- guanidino,

- N,N'-di-(benzyloksykarbonyl)-guanidino,

- karbamoyl,

- (C₇-C₁₅)-aralkoksykarbonyl,

- (C₁-C₅)-alkoksykarbonylamino,

30

- (C₇-C₁₅)-aralkoksykarbonylamino eller

- 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,

- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl,

- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,

- (C₆-C₁₄)-aryl,

35

- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, der aryl-delen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 like eller forskjellige rester fra rekken

- F, Cl, Br, I,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- 5 - (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,
- amino og
- trifluormetyl; eller
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, der het står for en rest av en 5- eller 6-leddet monocyklisk eller 9- til 10-leddet
- 10 bicyklisk, eventuelt delvis eller fullstendig hydratisert heteroaromat, med minst 1 C-atom, 1-4 N-atomer og/eller 1-2 S-atomer og/eller 1-2 O-atomer som ringledd, som eventuelt som angitt for aryldelen i krav 1 er mono- eller disubstituert; eller

15

b₂)

- sammen med R⁴ hhv. R^{4*} og atomene som bærer dem danner pyrrolidin eller piperidin, som ytterligere kan være annelert med cyklopentyl, cykloheksyl eller fenyl,
- 20 eller sammen med R³ hhv. R^{3*} og atomene som bærer dem danner mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3-8 ringledd;

R³ og R^{3*}

betyr uavhengig av hverandre

- 25 - hydrogen,
- metyl eller
 - etyl;

R⁴ og R^{4*}

30 betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁵

35 betyr

- hydrogen,
- (C₁-C₆)-alkyl,

- (C₂-C₆)-alkenyl eller alkinyl,
- (C₇-C₂₀)-arylalkyl, (C₆-C₁₀)-aryl,
- en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation eller

5 står for 1,2-difettsyreglyseryltriester eller 1-metyl-2-nitroetylester,

R⁶

- betyr oksygen eller svovel;

10

R⁷ er definert som beskrevet i krav 1,

R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

15

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl eller sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem danner pyrrolidin eller piperidin, som hver ytterligere kan være annelert med cyklopentyl, cykloheksyl eller fenyl;

20

R⁹ og R^{9*}

er definert uavhengig av hverandre som R² hhv. R^{2*} under b₁), eller

25

betyr (C₁-C₈)-alkanoyloksy eller sammen med R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danner cycliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5 til 12 ringledd;

eller

30

sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og atomene som bærer dem danner et mono- eller bicyklisk, mettet eller delvis umettet ringsystem med 5-12 ringledd, som foruten karbon også ytterligere kan inneholde et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

35

R¹⁰ og R^{10*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller

- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹¹ og R^{11*}

betyr uavhengig av hverandre

- 5
- hydrogen,
 - hydroksey,
 - (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller
 - (C₁-C₄)-alkyl;

10 R¹², R^{12*}, R¹³ og R^{13*}

betyr uavhengig av hverandre

- 15
- hydrogen,
 - (C₁-C₈)-alkyl, som gjennom
 - amino,
 - 15 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - karboksey,
 - hydroksey eller
 - (C₁-C₄)-alkoksey kan være substituert,
 - 20 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - (C₆-C₁₀)-aryl, som kan være substituert som beskrevet ved R¹ hhv. R^{1*},
 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - Het eller
 - 25 - Het-(C₁-C₄)-alkyl, der het er definert som beskrevet med R¹ hhv. R^{1*},

der

30 i den foranstående forbindelsen med formel I og en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med en gruppe som består av -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- eller også ved en gruppe med omvendt polaritet (-NHCO-);

35

R¹⁴ står for

- hydrogen eller
- (C₁-C₄)-alkyl;

5 såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

Særlig foretrukket er fremstilling av en forbindelse med formel I, der

10 Q står for en rest med formlene IIa eller IIb;

Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* er definert som i krav 1;

R¹ og R^{1*}

står uavhengig av hverandre for

- 15 - hydrogen,
- karboksy,
- (C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 20 - fenyl-(C₁-C₈)-alkyl, som kan være substituert i fenyldelen som beskrevet på sidene 19/20,
- trifenyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- eventuelt beskyttet mono- eller di-amino-(C₁-C₁₀)-alkyl eller amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl eller amino-(C₃-
- 25 C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, som
 - 2-amino-3-fenyl-propyl,
- mono-, di-, tri-, tetra-, penta- eller heksahydroksy-(C₁-C₁₀)-alkyl eller -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 30 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- mono-, di-, trihydroksy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- mono-, di-, trihydroksy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- 35 - mono-, di-, tri- eller tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₁₁)-alkanoyl,

- eventuelt beskyttet amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₁-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- aminosubstitueret (C₃-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- 5 - aminosubstitueret (C₃-C₉)-cykloalkylsulfonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- eventuelt ved amino, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl substitueret benzoyl, benzensulfonyl eller (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylkarbonyl
- 10 hhv. -sulfonyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- substitueret (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl, som
 - 2-(trimetylsilyl)etoksykarbonyl,
 - 2,2,2-trikloretoksykarbonyl eller
 - 15 - 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretoksykarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,
- ved eventuelt beskyttet amino og hydroksysubstitueret (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl eller (C₁-C₁₀)-alkyl, som
- 20 - 2-amino-1-hydroksy-4-metyl-pentyl,
- 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- ketoheksosyl,
- ketopentosyl,
- desoksyheksoketosyl,
- 25 - desoksypentoketosyl,
- aldoheksosyl,
- aldopentosyl,
- desoksyheksoaldosyl,
- desoksypentoaldosyl,
- 30 - 2-amino-2-desoksyheksosyl,
- 2-acetamido-2-desoksyheksosyl,
- laktosyl eller
- maltosyl der det forbundede sukkeret kan foreligge i pyranose- eller furanose,
- 35 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-karbonyl eller -sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkylkarbonyl eller -sulfonyl,

- Het-merkpto-(C₁-C₆)-alkylkarbonyl eller -sulfonyl,

der Het står for

5 furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, isokszazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyrrolidyl, piperidyl, pierazinyl, morfolino, tiomorfolino, tetrahydrofuryl, tetrahydropyryl, tetrahydrotienyl, indolyl, kinolyl eller isokinolyl,

10

der heteroringene også kan være substituert med en eller to like eller forskjellige rester fra gruppen (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino, hydroksy, amino, mono- eller di-(C₁-C₄)-alkyl-
15 amino og oksido;

R² og R^{2*}

betyr uavhengig av hverandre

20

- hydrogen,
- karboksyl,
- (C₁-C₈)-alkyl, som eventuelt kan være substituert med inntil 2 like eller forskjellige rester fra rekken

25

- hydroksy,
- (C₁-C₄)-alkoksy,
- (C₁-C₄)-alkyltio,
- (C₁-C₄)-alkylsulfanyl,
- (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloksy,

30

- karboksy,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
- amino,
- amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloksykarbonyl)-guanidino,

35

- karbamoyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoksykarbonyl,
- (C₁-C₅)-alkoksykarbonylamino,

- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoksykarbonylamino eller
- (C₃-C₁₀)-cykloalkyl,
- (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- 5 - (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, hvor hver eventuelt er substituert med en, to eller tre like eller forskjellige rester fra rekken
 - F, Cl, Br,
 - hydroksy,
 - 10 - (C₁-C₄)-alkoksy,
 - (C₁-C₄)-alkyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og
 - amino eller
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, der Het er definert som ovenfor for R¹ hhv. R^{1*}, og står for furyl, pyrazolyl, benzotienyl, indolyl eller tienyl;
- 15

R³ og R^{3*}

betyr uavhengig av hverandre

- 20 - hydrogen eller
- metyl;

R⁴ og R^{4*}

betyr uavhengig av hverandre

- 25 - hydrogen eller
- metyl;

R⁵, R⁶ og R⁷ er definert som angitt i krav 3;

30 R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- metyl, etyl eller n-propyl eller sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem et 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller en 2-azabicyklooktan-gitter;
- 35

R⁹ og R^{9*}

betyr uavhengig av hverandre som definert ovenfor for R² hhv. R^{2*}

eller

5 betyr (C₁-C₈)-alkanoyloksy eller
sammen med R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danner
cykliske ringsystemer med 5 til 7 ringledd;
eller sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} danner et tiokromansystem, og
hvor dette systemets svovelatom eventuelt kan være oksydert
10 til sulfon;

R¹⁰ og R^{10*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- 15 - metyl;

R¹¹ og R^{11*} er definert som i krav 3,

der i de foranstående forbindelsene med formel I eller flere
20 amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet som
angitt i krav 3;

R¹⁴ står for

- hydrogen eller
- 25 - metyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

Videre er det særlig foretrukket å fremstille en forbindelse
30 med formel I, der

Q står for en rest med formel IIa;

R¹ og R^{1*}

- 35 uavhengig av hverandre står for
- hydrogen,
 - karboksyl,

- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₈)-mono-, di- eller tri-hydroksyalkylsulfonyl,
- hydroksy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl,
- 5 - mono-, di-, tri- eller tetra-hydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 1,2-diacetoksyetyl,
- 1,2,3-triacetoksypropyl,
- (C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- 10 - amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- N-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₃-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl,
- 15 - amino-(C₃-C₈)-cykloalkylsulfonyl,
- fenyl,
- trifenyl-(C₁-C₂)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, som
- 20 - eventuelt kan være substituert med halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller kan være med (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl substituert benzoyl eller - benzensulfonyl,
- eventuelt kan være substituert med halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller kan være med (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl substituert benzylsulfonyl, benzylsulfinyl eller benzyltio,
- 25 - amino,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
- 30 - (C₁-C₁₂)-alkanoyl, som kan være substituert med hydroksy, amino og eventuelt med fenyl eller cykloheksyl,
- eventuelt beskyttede aminosubstituerte (C₆-C₁₀)-aryl- eller (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl eller (C₁-C₈)-alkyl,
- 35 - (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- substituert (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

- 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- 1-desoksyheksoketosyl eller 1-desoksy-pentoketosyl,
- heksosyl eller pentosyl,
- 6-desoksyheksosyl,
- 5 - aminosukkerrester,
- laktosyl,
- maltosyl,

der det forbundede sukkeret kan foreligge i pyranose- eller furanose-formen,

10

- Het-karbonyl eller Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-(C₁-C₆)-alkanoyl,
- Het-merkpto-(C₁-C₃)-alkylkarbonyl,

15

der Het står for

- pyrrolyl,
- imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- 20 - pyrrolidyl,
- piperidyl eller
- morfolino,

der disse også kan være substitueret med en eller to like eller forskellige rester fra gruppen (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino, hydrokxy, amino, mono- eller di-(C₁-C₄)-alkylamino;

25

R² og R^{2*} står uafhængig af hverandre for

- hydrogen,
- 30 - karboksyl,
- metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, pentyl, heksyl,
- cykloheksyl,
- cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl, cykloheptylmetyl,
- 35 - 4-metylcykloheksylmetyl,
- 1-dekahydronaftylmetyl, 2-dekahydronaftylmetyl,
- fenyl,

- benzyl,
- 2-fenyletyl,
- 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl,
- 2-metylbenzyl, 3-metylbenzyl, 4-metylbenzyl,
- 5 - 2,4,6-trimetylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-tert.-butoksybenzyl,
- 4-hydroksybenzyl,
- 4-metoksybenzyl,
- 10 - 2,4-dimetoksybenzyl,
- 3,4-dihydroksybenzyl,
- 3,4-dimetoksybenzyl,
- (benzdioksolan-4-yl)metyl,
- 4-klorbenzyl,
- 15 - hydroksymetyl,
- 1-hydroksyetyl,
- 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-(4-pyridyl)etyl,
- 2-tienylmetyl, 3-tienylmetyl,
- 20 - 2-(2-tienyl)etyl, 2-(3-tienyl)etyl,
- indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl,
- (1-metyl-imidazol-4-yl)metyl,
- imidazol-4-yl-metyl, imidazol-1-yl-metyl,
- 2-tiazolylmetyl,
- 25 - 3-pyrazolylmetyl,
- 4-pyrimidylmetyl,
- 2-benzo[b]tienylmetyl, 3-benzo[b]tienylmetyl,
- 2-furylmetyl,
- 2-(metyltio)etyl,
- 30 - 2-(metylsulfinyl)etyl,
- 2-(metylsulfonyl)etyl,

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R¹⁰ og R^{10*} betyr

- hydrogen;

R⁵

betyr

- hydrogen,
- (C₁-C₆)-alkyl eller
- 5 - en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation;

R⁶

- betyr oksygen;

10 R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem danner et
- 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller 2-azabicyklooktan-gitter;

15

R⁹ og R^{9*}

betyr uavhengig av hverandre

som definert for R² hhv. R^{2*} eller

- hydroksey,
- 20 - acetoksey,
- tert.-butoksymetyl,
- 3-guanidinopropyl,
- karbamoylmetyl, karbamoyletyl,
- karboksymetyl, karboksyetyl,
- 25 - merkaptometyl,
- (1-merkaptometyl)etyl,
- aminometyl, 2-aminoetyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl,
- N,N-dimetylamino,
- N,N'-di-(benzyloksykarbonyl)-guanidino-propyl,
- 30 - 2-benzyloksykarbonyletyl, benzyloksykarbonylmetyl
- eller
- 4-benzylkarbonylaminobutyl;

R¹¹ og R^{11*} betyr uavhengig av hverandre

- 35 - hydrogen,
- hydroksey eller
- acetoksey;

der

i de foranstående forbindelsene en eller flere amidgrupper
 (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med -CH₂NR¹⁴- eller
 5 -CH(OH)CH₂-;

R¹⁴ står for

- hydrogen eller
- metyl;

10

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

Spesielt foretrukket er fremstillingen av forbindelser med
 formel I, der

15

Q står for en rest med formel IIa;

R¹ og R^{1*}

står uavhengig av hverandre for

20

- hydrogen,
- karboksyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonfyl,
- (C₁-C₈)-mono- eller dihydroksyalkylsulfonfyl,
- mono-, di- eller trihydroksy-(C₁-C₃)-alkyl,

25

- (C₁-C₈)-alkoksykarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
- 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkanoyloksy-(C₁-C₆)-alkyl,
- 1,2-diacetoksyetyl,

30

- 1,2,3-triacetoksypropyl,
- fenyl,

- trifenylmetyl,

- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl,

- eventuelt med halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl, eller
 35 metoksy substituert benzensulfonfyl,

- eventuelt med halogen, amino, (C₁-C₄)-alkyl, eller metoksy
 substituert benzylsulfonfyl, -sulfinyl eller -tio,

- Het-karbonyl eller Het-sulfonyl,
- Het-(C₁-C₄)-alkanoyl,
- Het-merkaptto-(C₁-C₃)-alkylkarbonyl,

5 der Het hver står for

- Pyrrolyl,
- imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- 10 - pyrrolidyl,
- piperidyl eller
- morfolino,

15 der denne rest også kan være substitueret med en eller to like eller forskellige rester fra gruppen metyl, amino og (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,

- amino-(C₃-C₆)-cykloalkylkarbonyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyl, som er substitueret ved hydroksy og amino og eventuelt med fenyl eller cykloheksyl,
- 20 - eventuelt beskyttet aminosubstitueret fenyl- eller cykloheksyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
- benzyloksykarbonylamino,

25

- 1-desoksyheksoketosyl eller 1-desoksy-pentoketosyl, som
 - heksosyl eller pentosyl,
- der det tilkoblede sukker kan foreligge i pyranose- eller furanose-formen,

30

R² og R^{2*} står uafhængig af hverandre for

- hydrogen,
- metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, pentyl, heksyl,
- 35 - cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl,
- 4-metylcykloheksylmetyl,
- fenyl,

- benzyl,
- 2-fenyletyl,
- 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl,
- 2-metylbenzyl, 3-metylbenzyl, 4-metylbenzyl,
- 5 - 2,4,6-trimetylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 4-metoksybenzyl,
- 3,4-dihydroksybenzyl,
- 3,4-dimetoksybenzyl,
- 10 - 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl eller
- 2-(4-pyridyl)etyl,

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^{10} og R^{10*} betyr hydrogen;

15 R^5 og R^6 er definert som beskrevet i krav 5;

R^8 og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- 20 sammen med R^9 hhv. R^{9*} og atomene som danner et 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller 2-azabicyklooktan-gitter;

R^9 og R^{9*}

er uavhengig av hverandre definert som R^9 hhv. R^{9*} i krav 5;

25

R^{11} og R^{11*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- hydroksy eller
- 30 - acetoksy;

der i de foranstående forbindelsene av denne oppfinnelsen kan en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden være erstattet med -CH₂NH- eller -CH(OH)CH₂-;

35

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

Videre er det særlig foretrukket å fremstille forbindelser med formel I, der

restene og symbolene med eller uten stjerne hver er identiske,

Q står for en rest med formel IIa,

Y betyr oksygen,

A står for en rest med formel IV

E, F eller G betyr Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle,
Phe, tyr, Asp eller Glu og
n+o+p er 0 eller 1,

D står for R¹ eller en rest med formel V eller VI,

R¹ betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₂)-alkyl, trifenylmetyl, (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl eller (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₂)-alkoksykarbonyl,

R² betyr hydrogen, fenyl eller benzyl,

R³, R⁴, R⁸, R¹⁰ og R¹¹ betyr hydrogen,

R⁵ betyr hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

R⁶ betyr oksygen og

R⁹ betyr hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.-butyl, isobutyl, benzyl, karboksymetyl, karboksyetyl, 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl, 2-(metyltio)-etyl, 2-(metylsulfanyl)-etyl, 2-(metylsulfonyl)-etyl, indol-2-yl-metyl eller indol-3-yl-metyl,

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

Forbindelsene med formel (I) fremstilles som nevnt ved at man kobler et fragment med endestående karboksylgruppe eller dets reaktive derivat med et tilsvarende fragment med fri aminogruppe, eventuelt til beskyttelse av ytterligere funksjonelle grupper avspalter (en) temporær innført (e) beskyttelsesgruppe(r) og overfører de således oppnådde forbindelsene eventuelt til deres fysiologisk godtagbare salter.

Fragmenter av en forbindelse med formel (I) med en endestående karboksylgruppe har f.eks. de etterfølgende formelene:

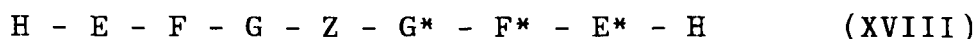
	D - OH	(VIII)
15	D - E - OH	(IX)
	D - F - OH	(X)
	D - G - OH	(XI)
	D - E - F - OH	(XII)
	D - E - G - OH	(XIII)
20	D - F - G - OH	(XIV)
	D - E - F - G - OH	(XIVa)

Tilsvarende gjelder for de analoge, med en stjerne utstyrte restene.

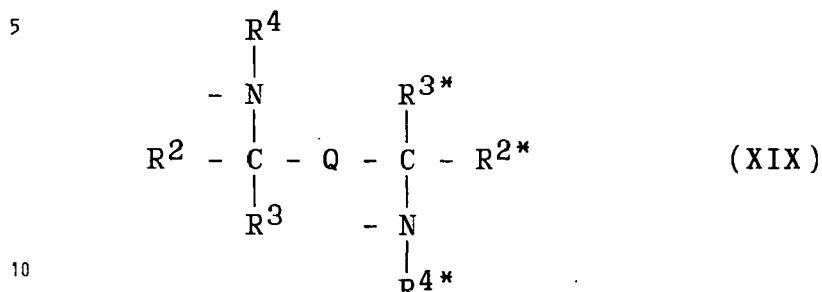
25

Fragmenter av en forbindelse med formel (I) med en endestående aminogruppe har f.eks. de etterfølgende formelene:

	H - Z - H	(XV)
30	H - G - Z - G* - H	(XVI)
	H - F - Z - F* - H	(XVIa)
	H - E - Z - E* - H	(XVIb)
35	H - E - G - Z - G* - F* - H	(XVII)
	H - E - G - Z - G* - E* - H	(XVIIa)
	H - E - F - Z - F* - E* - H	(XVIIb)



der Z står for en rest med formelen (XIX):



Metodene som egner seg til fremstilling av en amidbinding, er beskrevet i f.eks. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis. 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) eller Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979). Følgende metoder blir fortrinnsvis anvendt: Aktivestermetoden med N-hydroksey-suksinimid, 1-hydrokseybenzotriazol eller 3-hydroksey-4-okso-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin som alkoholkomponenter, kobling med et karbodiimid som dicykloheksylkarbodiimid (DCC) eller med n-propanfosfonsyreanhydrid (PPA) og den blandede-anhydridmetoden med pivaloylklorid eller klormaursyreetyler eller -isobutylester, eller kobling med fosfonium-reagenser, som benzotriazol-1-yl-oksey-tris-(dimetylamo-fosfonium-heksafluorfosfat (BOP) eller uronium-reagenser, som 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafluorbarat (TBTU).

30 Fragmenter med formel (VIII) hhv. (VIII*), såfremt de

- a) faller under formeler (V) hhv. (V*), blir syntetisert etter generelle metoder for fremstilling av aminosyre;
- 35 b) faller under formel (VI) hhv. (VI*), blir syntetisert f.eks. ved å utgå fra tilsvarende aminosyrer, der deres chiralitetssentrum blir beholdt. Diazotering ved -20°C til

50°C i fortynnede mineralsyrer fører til α -bromkarboksylsyrer eller over melkesyrer til α -trifluormetansulfonyl-
 oksy-karboksylsyrer som kan omsettes med en R^1 og R^{11} hhv. R^{1*} og R^{11*} bærende nukleofil, eller blir fremstilt
 5 f.eks. ved å utgå fra malonestere, der alkylering fører til mono- eller disubstituert malonester, som etter forsåpning ved dekarboksylering kan overføres til de ønskede derivater;

10 c) faller under (VII) hhv. (VII*) blir syntetisert ved å gå ut fra tilsvarende α -aminosyrer, der deres chiralitets-sentrum blir beholdt. Diazotering ved -20°C til 50°C i fortynnede mineralsyrer fører til melkesyrer, som kan omsettes med en R^1 hhv. R^{1*} bærende elektrofil.

15

Fragmenter med formlene (IX), (X), (XII) og (XIII), (XIV) og (XIVa) blir syntetisert ved generelle, kjente metoder for fremstilling av aminosyrer og peptider.

20

Fragmenter med formel XV blir syntetisert ved kjente fremgangsmåter (K. Sasse i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U.-H. Felcht i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore i Griffiths, Ed., Phosphorous Chemistry, Vol. 8, s. 515). Følgende metoder blir fortrinnsvis anvendt frem:

25

1) Syntese av forbindelsen med formel XVa

30

B-Z-B

XVa

der

B står for benzyl,

etter kjente metoder; f.eks. ved omsetning av underfosforsyrling eller underfosforsyrlingsestere (S. J. Fitch, J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 61) med

35

- Schiff-baser (H. Schmidt, Ber. 81 (1948) 477; W.M.

Linfield et al., J. Org. Chem. 26 (1961) 4088) av aldehyder og benzylamin

- Mannich-baser (L. Maier, Helv. Chim. Acta 50 (1967) 1742) av aldehyder og dibenzylamin

5 - aldehyder til tilsvarende 1-substituerte bis(hydroksymetyl)fosforsyrling (V. Ettel et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 26 (1961) 2087) og erstatning av hydroksygruppen med benzylamidgruppen etter kjente fremgangsmåter (K. Sasse i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 10 Band 12/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U.-H. Felcht i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982; D. Redmore i Griffiths, Ed., Phosphorous Chemistry, Vol. 8, s. 515).

15

2) Syntese av forbindelsene med formel XV ved katalytisk hydrogenering av forbindelsen med formel XVa ved kjente metoder (T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons, New York 1981).

20

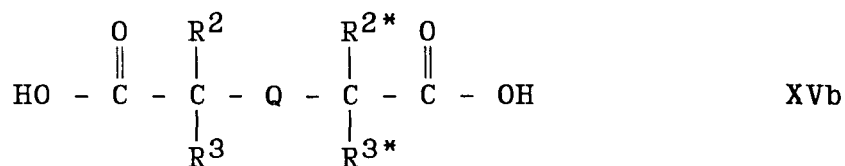
Fragmentene med formelene XVI, XVII og XVIII blir syntetisert ved generelle kjente metoder for fremstilling av aminosyrer og peptider.

25

I forbindelsene med formel I kan en eller flere amidgrupper erstattes med $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, OCH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis og trans), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{COO}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})\text{CH}_2-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})_2\text{NH}-$ eller $-\text{NHCO}-$.

30

Forbindelsene med formel XVb



35

lar seg oppnå ved kjente fremgangsmåter (K. Sasse i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 12/1, Georg

Thieme Verlag, Stuttgart, 1963; U.-H. Felcht i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 12/E/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1982), fortrinnsvis ved radikal addisjon av underfosforsyrling hhv. underfosforsyrling-salter til
 5 olefiner.

Peptidanaloger av denne type kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter, som f.eks. kan hentes fra følgende litteratursteder:

- 10 A.F. Spatola i "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins" 1983 (B. Weinstein et al. eds) Marcel Dekker, New York, s. 267 (Review-artikkel);
 J.S. Morley, Trends Pharm Sci. (1980) s. 463-468 (Review-artikkel);
- 15 D. Hudson et al., Int. J. Pept. Prot. Res. (1979), 14, 177-185 (-CH₂NH-, -CH₂CH₂-);
 A.F. Spatola et al., Life Sci. (1986), 38, 1243-1249 (-CH₂-S-);
 M.M. Hann, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1982) 307-314
 20 (-CH=CH-trans);
 R.G. Almquist et al., J. Med. Chem. (1980), 23, 1392-1398 (-COCH₂-);
 C. Jennings-White et al., Tetrahedron Lett. (1982) 23, 2533 (-COCH₂-);
- 25 M. Szelke et al., EP-A 45665 (1982), CA: 97: 39405 (-CH(OH)CH₂-);
 M.W. Holladay et al., Tetrahedron Lett. (1983) 24, 4401-4404 (-CH(OH)CH₂-);
 V.J. Hruby, Life Sci. (1982), 31, 189-199 (-CH₂-S-);
- 30 N.E. Jacobsen, P.A. Bartlett, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 654-657 (-P(O)(OR)NH-).

De nødvendige før- og etteroperasjonene til fremstilling av forbindelser med formel I, som innføring og avspalting av
 35 beskyttelsesgrupper, er kjent innenfor litteraturen og er f.eks. beskrevet i T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981). Salter av

forbindelse med formel I med saltdannende grupper blir fremstilt på i og for seg kjente måter, ved at man f.eks. omsetter en forbindelse med formel I med en basisk gruppe med en støkiometrisk mengde av en egnet syre eller forbindelse
5 med formel I med en sur gruppe med en egnet støkiometrisk mengde av en egnet base. Stereoisomerblandinger, særlig diastereomerblandinger, som eventuelt dannes ved syntese av forbindelser med formel I, kan adskilles på i og for seg kjente måter ved fraksjonert krystallisering eller ved
10 kromatografi.

Forbindelsene med formel (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser enzymhemmende egenskaper. Særlig hemmer de virkningen av retrovirale aspartylproteaser som de til HIV-proteasen. Deres enzymhemmende virkning, som ligger i milli-
15 til subnanomolart område, kan bli bestemt som følger.

Testprinsipp:

Som substrat for HIV-proteasen har hittil blant andre
20 heptapeptidet vært anvendt: H-Ser-Phe-Asn-Phe-Pro-Gln-Ile-OH (P.L. Darke et al., Biophys. Res. Commun. 156 (1988) 297-303). HIV-proteasen spalter substratet mellom Phe og Pro.

På overraskende måte er det nå funnet at substitusjon av
25 prolin med 5-oksaprolin i denne sekvensen fører til et substrat som blir vesentlig raskere spaltet av HIV-proteasen og kan dermed gi en raskere analyse med mindre enzymbehov.

**Generell beskrivelse av uttestingen av hemmere på HIV-
30 proteasen:**

a) Fremstilling av substratopløsningen:
2 mg H-Ser-Phe-Asn-Phe-Opr-Gln-Ile-OH (H-Opr-OH = 5-oksa-
prolin) blir oppløst i 1 ml MGTE15-buffer (eventuelt
35 anvendelse av ultralyd) og deretter filtrert over et sterilfilter (0,45 µm).

b) Fremstilling av hemmeropløsningen:

Fra hemmeren blir 2,5-ganger av den ønskede molariteten for hver ml oppløsning innveid og oppløst med DMSO (10% av sluttvolumet). Man fortynner med MGTE15-buffer inntil
5 sluttvolumet og filtrerer over sterilfilter (0,45 μ m).

c) Fremstilling av proteaseopløsning:

5 μ l HIV-proteaseopløsning blir etter behov fortynnet med MGTE25-buffer.

d) Testgjennomføring:

Man pipetterer hver 10 μ l av substratopløsningen i reagensglass (16x100) med skrulokk. Til blindforsøk blir det pipettert 10 μ l MGTE15-buffer, som inneholder 10% DMSO. De
15 øvrige reagensglassene blir blandet hver med 10 μ l av hemmerløsningen. Man inkuberer 5-10 minutter ved 37°C og tilsetter deretter til hver prøve 5 μ l av proteaseopløsningen. Etter 2 timers reaksjon ved 37°C blir det fra hver prøve pipettert av 10 eller 20 μ l (etter følsomheten til HPLC-
20 utstyret), fylt i mikroampuller og fortynnet med 120 μ l av HPLC-elueringsmiddelet.

e) Betingelser for HPLC-analysen:

Elueringsmiddelsystem: 80% 0,1 M fosforsyre pH 2,5

25 20% (v/v) acetonitril

Søyle: Merck "LICHROSORB RP18" (5 μ m) 25x4

Strømningshastighet: 1 ml/min.

Søyletemperatur: 42°C

Detektorparameter: 215 nm, 0,08 AUF, 18,2°C

30 Analysetid: 11 minutter

Retensjonstid til substratet: 8,1 minutter

Retensjonstid til N-terminale tetrapeptider: 3,9 minutter

f) Nødvendige oppløsningsmidler:

35

1) MGTE15-buffer:

20 mM morfolinoetansulfonsyre (MES)
15% (v/v) glycerol
0,1% (v/v) Triton x 100
5 mM EDTA
0,5 M NaCl
1 mM fenylmetylsulfonylfluorid (PMSF)

2) MGTE25-buffer:

Sammensetning som ligner MGTE15-bufferen med følgende avvik:
25% (v/v) glyserol,
ytterligere 1 mM ditiotreit (DTT)

I en Erlenmeyerkolbe veier man inn MES, EDTA, NaCl, DTT og PMSF, oppløser i litt vann og innstiller pH på 6. I en målekolbe veier man inn tilsvarende mengde glyserol og pipetterer "Triton X 100" til. Man overfører den vandige oppløsningen i målekolben og fyller opp med vann.

3) HPLC-elueringsmiddel:

Man fremstiller fra orto-fosforsyre (FLUKA renhet p.a.) en 0,1 M oppløsning. Med trietylamin (FLUKA renhet p.a.) blir en oppløsning innstilt nøyaktig på pH 2,5. Vekten av oppløsningen blir bestemt og tilsvarende mengde acetonitril tilveid (avtrekk). God gjennomblanding og ca. 5 minutter avgassing med helium 5,0.

g) Vurdering:

Under de her valgte betingelsene skiller heptapeptidet seg fra det ved enzymatisk spaltning dannede N-terminale tetrapeptidet. %-innholdet av tetrapeptid-toppene på basis av summen tetrapeptid + heptapeptid tilsvarer spaltningsraten.

Målpeptidet blir trinnvis bygget opp med en peptid-syntetiserermodell 430 A fra firma Applied Biosystems under anvendelse av Fmoc-metoden på en med Fmoc-Ile-OH forestret p-

benzyloksybenzylalkohol-harpiks fra firma Novabiochem (belastning ca. 0,5 mmol/g harpiks). Det ble anvendt 1 g harpiks og syntesen ble gjennomført ved hjelp av et modifisert syntese-program for Fmoc-metoden.

5

Man anvender følgende aminosyre-derivater: Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-Phe-OObt, Fmoc-Asn-OH og Fmoc-Ser(tBu)-OObt. Til syntese av Fmoc-Opr-OH blir H-Opr-OtBu syntetisert etter metoden til Vasella et al. (J.C.S. Chem. Comm. 1981, 97-98) og omsatt med Fmoc-OSu i dioksan/vann (1:1) i nærvær av NaHCO₃. Den etterfølgende spalting av tert.-butylester med trifluoreddiksyre gir Fmoc-Opr-OH.

10

I beholderen i syntetiseringsinnretningen blir hver gang 1 mmol av aminosyrederivatet med fri karboksylgruppe innveid sammen med 0,95 mmol HOObt. Foraktiveringen av disse aminosyrene foregår direkte i beholderen ved løsning i 4 ml DMF og tilsats av 2 ml av en 0,55 molar oppløsning diisopropylkarbodiimid i DMF. HOObt-esteren av de andre aminosyrene ble oppløst i 6 ml NMP og ble på samme måte som de in situ foraktiverede aminosyrene koblet til den tidligere med 20% piperidin i DMF avblokkerte harpiksen. Etter avsluttet syntese blir peptidet avspaltet fra harpiksen under samtidig fjerning av sidekjedebeskyttelsesgrupper med trifluoreddiksyre under anvendelse av tioanisol og etanditiol som kationoppfanger. Den oppnådde resten etter avtrekking av trifluoreddiksyre ble flere ganger digererert med eddikester og sentrifugert.

20

25

Den gjenværende resten ble kromatografert på en alkylert dekstrangel med 10% eddiksyre. Fraksjonene inneholdende det rene peptidet ble forenet og frysetørket.

30

Massespektrum (FAB): 854 (M+H⁺)

Aminosyreanalyse Asp: 0,98; Ser: 0,80; Glu: 1,00; Ile: 1,05;
Phe: 2,10; NH₃: 1,76

35

Forbindelsene med formel I kan finne anvendelse som legemidler og farmasøytiske preparater. Det er foretrukket å anvende forbindelsene til primater, særlig mennesker.

5 De farmasøytiske preparatene kan inneholde en virksom mengde av virkestoffet med formel I sammen med et uorganisk eller organisk farmasøytisk anvendbart bærerstoff. Anvendelsen kan foregå intranasalt, intravenøst, subkutant eller peroralt.

10 Doseringen av virkestoffene avhenger av varmlblods-arten, kroppsvekt, alder og av applikasjonsmåte.

De farmasøytiske preparatene blir fremstilt ved i og for seg kjente oppløsnings-, blandings-, granulerings- eller drageringsfremgangsmåter.

For en oral anvendelsesform blir de aktive forbindelsene blandet med de vanlige tilsatsstoffene som bærerstoffer, stabilisatorer eller inerte fortyningssmidler og via
20 vanlige metoder overført til egnede administreringsformer, som tabletter, drageer, stikkapsler, vandige, alkoholiske eller oljeaktige suspensjoner eller vandige, alkoholiske eller oljeaktige oppløsninger. Som inerte bærere er det aktuelt med f.eks. gummiarabikum, magnesia, magnesiumkarbonat, kaliumfosfat, melkesukker, glukose, magnesiumstearylfumarat eller stivelse, særlig maisstivelse. Dermed kan
25 tilberedningen foregå som tørt eller fuktig granulat. Som oljeaktige bærestoffer eller oppløsningsmidler er f.eks. plante- eller dyreoljer aktuelle, som solsikkeolje og
30 levertran.

Til subkutane eller intravenøse applikasjoner blir de aktive forbindelsene eller deres fysiologisk godtagbare salter, eventuelt med de vanlige substansene som oppløsningsformidlere, emulgatorer eller ytterligere hjelpestoffer bragt i
35 oppløsning, suspensjon eller emulsjon. Som oppløsningsmiddel er det f.eks. aktuelt med: vann, fysiologisk koksaltoppløs-

ning eller alkoholer, f.eks. etanol, propandiol eller glyserol, ved siden av sukkeroppløsninger som glukose- eller mannitoppløsninger, eller også en blanding av de forskjellige nevnte oppløsningsmidlene.

5

Det er også mulig med anvendelse av injiserbare retardtilberedninger. Som legemiddelformer kan det f.eks. anvendes oljeaktige krystallsuspensjoner, mikrokapsler, staver eller implantater, der de sistnevnte kan være av vevsgodtagbare polymerer, særlig bionedbrytbare polymerer, som f.eks. på basis av polymelkesyre-polyglykolsyre-kopolymerer eller humanalbuminn.

10

Fortegnelse over forkortelser:

15	Boc	tert.-butyloksykarbonyl
	Chg	cykloheksylglycyl
	d	dublett
	DC	tynnsjikt-kromatografi
	DCC	dicykloheksylkarbodiimid
20	DCM	diklormetan
	DMF	dimetylformamid
	DMAP	4-dimetylaminopyridin
	DMSO	dimetylsulfoksid
	EDAC	1-(3-dimetyl-amino-propyl)-3-etyl-karbodiimid
25		hydroklorid
	EE	eddiksyreetyler
	FAB	Fast atom bombardment
	HOBt	hydroksybenzotriazol
	i. Vak.	i vakuum
30	m	multipllett
	M	molekylartopp
	NEM	N-etylmorfolin
	Npg	neopentylglycyl
	MS	massespektrum
35	PPA	n-propylfosfonsyreanhydrid
	RT	romtemperatur
	s	singlett

Smp.	smeltepunkt
t	triplett
Tbg	tert.-butylglycyl
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluro-
5	nium tetrafluorborat
THF	tetrahydrofuran
Tia	2-tienylalanyl
Z	benzyloksykarbonyl

10 Forkortelsene som ellers blir anvendt for aminosyrer
tilsvarer de vanlige tre-bokstav-kodene innenfor peptidkjemien (som f.eks. beskrevet i Eur. J. Biochem. 138, (1984), 9-37). Dersom ikke det ellers uttrykkelig er angitt, dreier det seg alltid om en aminosyre med L-konfigurasjon.

15

De nedenstående eksemplene tjener til å belyse foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1a

20 **Bis(tert.-butoksykarbonyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre**

Bis(hydroksymetyl)fosfinsyre

En blanding av 100 g (0,76 mol) H_3PO_2 (50%), 500 ml kons. HCl og 47,5 g (1,58 mol) paraformaldehyd blir først omrørt i
25 2 timer ved 600°C, deretter i tre dager under tilbakestrømming. Etter avkjøling blir vannet trukket av på rotasjonsinn-damper, resten koevaporeres ytterligere 4 ganger med toluen. Resten blir det seige oljeaktige produkte (86 g, 90%), som omsattes videre uten ytterligere rensing.

30

Bis(klormetyl)fosfinsyreklorid

Under omrøring blir 500 g kokende $SOCl_2$, dråpevis tilsatt 80 g (0,63 mol) bis(hydroksymetyl)fosfinsyre. Etter avsluttet
35 tilsetning blir det kokt i ytterligere 3 timer under tilbakestrømming. Overskudd tionylklorid blir destillert av

under normaltrykk, resten skilt ved fraksjonert destillasjon. Produktet kokte ved 85-98°C/3-3,5 mm (utbytte: 91 g, 79%).

Bis(klormetyl)fosfinsyre

5

17 g (94 mmol) av det oppnådde syrekloridet blir under omrøring dryppet i 20 ml destillert vann og omrørt i 1 time ved romtemperatur. Det blir deretter filtrert, filtratet inndampes til tørrhet. Igjen blir en hvit, fast rest (smp.: 10 75-78°C). (Utbytte: 12,5 g; 82%).

Bis(benzylaminometyl)fosfinsyrehydroklorid

Til 80 g benzylamin blir det under omrøring ved romtemperatur 15 langsomt tilsatt 12 g (74 mmol) bis(klormetyl)fosfinsyre, hvorved temperaturen stiger lett. Deretter blir det oppvarmet i 24 timer ved 115°C. Overskudd benzylamin blir avdestillert i vakuum, den hvite resten blir oppløst i 150 ml destillert vann, filtrert og blandet med 30 ml kons. HCl og omrørt i 1 20 time ved romtemperatur. Det hvite bunnfallet blir suget av, vasket med vann og tørket over P₂O₅. Utbytte: 20 g (79%); Smp.: 254°C.

Bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid

25

20 g (59 mmol) bis(benzylaminometyl)-fosfinsyrehydroklorid blir oppløst i 500 ml eddikester og hydrert med 3 g Pd/C (5%) over 3 dager med H₂. Katalysatoren blir filtrert av og ekstrahert på Soxleth med vann. Vannet blir dampet inn, og 30 man får produktet (Utbytte: 6,2 g (66%); Smp.: 290°C).

Bis(tert.-butoksykarbonyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre

37 g bis(aminometyl)fosfonsyrehydroklorid blir sammen med 98 35 mg N-tert-butoksykarbonyl-L-valin, 0,57 ml NEM og 60 mg HOBt oppløst i 2 ml DMF. Etter tilsetning av 85 mg EDAC ved 0°C blir det ytterligere omrørt 1 time ved denne temperatur, og

deretter over natten ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet blir rotert av i vakuum, resten blir rensset ved kromatografi på kiselgel. Utbyttet utgjorde 97 mg (81%) %.

MS (FAB): 523 (M+H)⁺, 423, 323

5

Eksempel 1b

Alternativ fremstilling av N,N'-bis-(tert.-butoksykarbonyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre

10 Syntesen av bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid foregår som beskrevet over ifølge DE 28 05 074.

N,N'-bis-(tert.-butoksykarbonyl-valyl-aminometyl)-fosfinsyre

15 Til 6,52 g (30 mmol) N-tert.-butoksykarbonyl-L-valin og 9,63 g (30 mmol) TBTU i 70 ml DMF blir det ved 0°C langsomt dråpevis tilsatt 3,45 g (30 mmol) NEM. Etter avsluttet tilsetning blir det ytterligere omrørt i 15 minutter ved 0°C. Deretter blir, likeledes ved 0°C dråpevis tilsatt 1,6 g (10
20 mmol) bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid, oppløst i 70 ml vann. Avkjølingen blir fjernet og det omrøres ytterligere 5 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet blir innrotert, resten rensset ved kromatografi på kiselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH/AcOH : 18/1/1).

25 Utbytte: 46%;

¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS): 0,82 (dd, 12H); 1,37 (s, 18H), 1,95 (m, 2H), 3,03 (d, bred, 4H, J_{PH} = 10 Hz); 3,81 (dd, 2H); 6,74 (d, bred, 2H); 7,75 (s, bred, 2H);

MS (FAB): 567 (M+2Na-H)⁺, 545 (M+Na)⁺

30

Eksempel 2

Bis(tert.-butoksykarbonyl-L-fenylalanyl-aminometyl)-fosfinsyre

35 Syntese analogt eksempel 1 fra bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid og tert.-butoksykarbonyl-L-fenylalanin

MS (FAB): 619 (M+H)⁺, 519, 419

Eksempel 3**N,N'-bis(L-fenylalanyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid**

5 220 mg (0,35 mmol) N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-fenylalanyl-aminometyl)fosfinsyre ble omrørt i 10 ml av en 3 N oppløsning med HCl i dioksan/metanol 1/1 i 1 time ved romtemperatur. De flyktige bestanddelene i oppløsningen ble fjernet i vakuum, resten ble anvendt uten ytterligere rensing
10 i de siste trinnene. Utbytte: 112 mg (82%).
MS (FAB): 391 (M+H)⁺

Eksempel 4

15 **N,N'-bis[2S-((1,1-dimetyletylsulfonylmetyl)-3-(1-naftyl)-propionyl)-L-fenylalanylaminometyl]-fosfinsyre**

Syntese analogt eksempel 1 fra N,N'-bis(L-fenylalanyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid og 2S-(1,1-dimetyletylsulfonylmetyl)-3-(1-naftyl)propionsyre (J. Med. Chem. 31 (1988)
20 1839).
MS (FAB): 1047 (M+Na)⁺, 1025 (M+H)⁺

Eksempel 5**N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid**

25 2,4 g (4,6 mmol) bis(tert.-butoksykarbonyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre ble omrørt i en 3 N oppløsning av HCl i metanol/dioksan (1:1) i 3 timer ved romtemperatur. De flyktige bestanddelene i oppløsningen ble fjernet i vakuum,
30 resten ble tatt opp i metanol og utfelt i 200 ml dietyleter.
Utbytte: 80%;
¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS): 0,95 (d, 12H); 2,08 (m, 2H); 3,31 (s, bred, 4H); 3,69 (d, 2H); 8,17 (s, bred, 6H); 8,68 (s, bred, 2H);
35 MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 335 (M+2Li-H)⁺

Eksempel 6**N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre**

5 Til 91 mg (0,34 mmol) N-tert.-butoksykarbonylfenylalanin og
109 mg (0,34 mmol) TBTU, oppløst i 50 ml acetonitril ble det
ved 0°C dråpevis tilsatt 39 mg (0,34 mmol) NEM. Blandingen
blir omrørt i 10 minutter ved 0°C, deretter ble 50 mg (0,15
mmol) N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid,
10 oppløst i 30 ml acetonitril/vann (1:1) og 32 mg (0,25 mmol)
NEM dråpevis tilsatt. Avkjølingen ble fjernet og det ble
omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble
innrotet, resten ble rensset ved kromatografi på kiselgel
(CH₂Cl₂/metanol/AcOH/H₂O : 100/10/1/1).

15 Utbytte: 63%;

¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS): 0,85 (dd, 12H); 1,28 (s, 18H);
2,01 (m, 2H); 2,72 (t, 2H); 2,98 (d, 2H); 3,13 (s, bred,
4H); 4,13-4,32 (m, 4H); 7,05 (d, 2H); 7,11-7,32 (m, 10H);
7,83 (s, bred, 2H); 8,21 (s, bred, 2H);

20 MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 829 (M+2Li-H)⁺; 823 (M+Li)⁺

Eksempel 7**N,N'-bis(L-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyrehydro-
klorid**

25

Syntese analogt eksempel 5 fra 30 mg N,N'-bis(tert.-butoksy-
karbonyl-L-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre.

Utbytte: 84%;

¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS): 0,90 (d, 12H); 1,97 (m, 2H); 2,91
30 (dd, 2H); 3,19 (dd, 2H); 3,35 (s, bred, 4H); 4,17 (t, bred,
2H); 4,28 (t, 2H); 7,20-7,48 (m, 10H); 8,13 (s, bred, 6H);
8,60 (d, 2H);

MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 629 (M+2Li-H)⁺; 623 (M+Li)⁺

35

Eksempel 8

N,N'-bis(2S-((1,1-dimetyletylsulfonylemetyl)-3-(1-naftyl)propionyl)-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre

5 Syntese analogt eksempel 4 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid.

Utbytte: 35%;

¹H-NMR (270 MHz/DMSO/TMS): 0,85 (d, 12H); 1,12 (s, 18H); 1,98 (m, 2H); 2,87 (d, 2H); 3,0-3,7(m, ca. 12H); 4,18 (m, 2H);
10 7,29-7,93 (m, 14H); 8,19 (d, 2H); 8,28 (d, 2H);

MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 967 (M+2Li-H)⁺; 961 (M+Li)⁺

Eksempel 9

15 **N,N'-bis(2S-((1,1-dimetyletylsulfonylemetyl)-3-fenylpropionyl)-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre**

Syntese analogt eksempel 4 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid og 2S-(1,1-dimetyletylsulfonylemetyl)-3-fenyl-propionsyre (J. Med. Chem. 31 (1988) 1839).

20 Utbytte: 43%;

MS (FAB/trietanolamin)LiCl): 867 (M+2Li-H)⁺; 861 (M+Li)⁺

Eksempel 10

25 **N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-glycyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre**

Syntese analogt eksempel 6 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid og tert.-butoksykarbonyl-glycin.

Utbytte: 71%;

30 MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 649 (M+2Li-H)⁺; 643 (M+Li)⁺

Eksempel 11

N,N'-bis(glycyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid

35 Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-glycyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre.

Utbytte: 79%;

MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 449 (M+2Li-H)⁺; 443 (M+Li)⁺

Eksempel 12

N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-D-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre

Syntese analogt eksempel 6 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid og tert.-butoksykarbonyl-D-fenylalanin.
Utbytte: 55%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 829 (M+2Li-H)⁺; 823 (M+Li)⁺

Eksempel 13

N,N'-bis-(D-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid

Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-D-fenylalanyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre.

Utbytte: 85%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 629 (M+2Li-H)⁺; 623 (M+Li)⁺

Eksempel 14

N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-metionyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre

Syntese analogt eksempel 6 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid og tert.-butoksykarbonyl-L-metionin.

Utbytte: 58%;

MS (FAB), trietanolamin, LiCl): 797 (M+2Li-H)⁺; 791 (M+Li)⁺

Eksempel 15

N,N'-bis(L-metionyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid

Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-metionyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre.

Utbytte: 75%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 597 (M+2Li-H)⁺; 591 (M+Li)⁺

Eksempel 16**N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-tryptyl-L-valyl-aminometyl)-fosfinsyre**

5 Syntese analogt eksempel 6 fra N,N'-bis(L-valyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid og tert.-butoksykarbonyl-D-tryptofan.

Utbytte: 44%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 907 (M+2Li-H)⁺; 901 (M+Li)⁺

10 **Eksempel 17**

N,N'-bis(L-tryptyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyrehydroklorid

Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-tryptyl-L-valyl-aminometyl)fosfinsyre.

15 Utbytte: 75%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 707 (M+2Li-H)⁺; 701 (M+Li)⁺

Eksempel 18**N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-soleucyl-aminometyl)-fosfinsyre**

20

Syntese analogt eksempel 1b fra tert.-butoksykarbonyl-L-soleucin og bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid.

Utbytte: 46%;

25 MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 563 (M+2Li-H)⁺; 557 (M+Li)⁺

Eksempel 19**N,N'-bis(L-soleucyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid**

30 Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-soleucyl-aminometyl)-fosfinsyre.

Utbytte: 82%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 363 (M+2Li-H)⁺; 357(M+Li)⁺

35

Eksempel 20

N,N'-bis(2S-((1,1-dimetyletylsulfonylemetyl)-3-(1-naftyl)propionyl)-L-isoleucyl-aminometyl)fosfinsyre

5 Syntese analogt eksempel 4 fra N,N'-bis(L-isoleucyl-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid.

Utbytte: 42%;

MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 995 (M+2Li-H)⁺; 989 (M+Li)⁺

10 **Eksempel 21**

N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-asparaginyll-aminometyl)-fosfinsyre

15 Syntese analogt eksempel 1b fra tert.-butoksykarbonyl-L-asparagin- og bis(aminometyl)fosfinsyrehydroklorid.

Utbytte: 59%;

MS (FAB): 597 (M+2Na-H)⁺; 575 (M+Na)⁺

Eksempel 22

20 **N,N'-bis(L-asparaginyll-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid**

Syntese analogt eksempel 5 fra N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-asparaginyll-aminometyl)-fosfinsyre.

Utbytte: 74%;

25 MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 365 (M+2Li-H)⁺; 359 (M+Li)⁺

Eksempel 23

N,N'-bis(2S-((1,1-dimetyletylsulfonylemetyl)-3-(1-naftyl)propionyl)-L-asparaginyll-aminometyl)fosfinsyre

30

Syntese analogt eksempel 4 fra N,N'-bis(L-asparaginyll-aminometyl)-fosfinsyrehydroklorid.

Utbytte: 23%;

MS (FAB/trietanolamin/LiCl): 997 (M+2Li-H)⁺; 991 (M+Li)⁺

35

Eksempel 24**Bis-[N-benzyl-(amino-fenyl)metyl]fosfinsyremonoetyleter**

Til 10 g (50 mmol) (N-benzyl)-benzylimin i 50 ml absolutt
5 etanol blir det tilsatt 1,65 g (25 mmol) vannfri H_3PO_2 i 10
ml absolutt etanol. Deretter blir det kokt under fuktighets-
utelukkelse i 6 timer under tilbakestrømming. Det blir
filtret og utkrystallisert ved $0^\circ C$ (1:1 diastereomerblan-
ding).

10 Utbytte: 8%;

Frysepunkt: $134-136^\circ C$

1H -NMR (270 MHz/ $CDCl_3$ /TMS): 0,8. (t, 3H); 3,15-3,82 (m, 6H);
4,28 & 4,32 (hver d, samlet: 2H, $J_{PH} = 16$ Hz); 7,17-7,41 (m,
20H, Ar-H)

15 MS (FAB, trifluoreddiksyre, LiCl): 491 (M+Li) $^+$; 485 (M+H) $^+$

Eksempel 25**Bis-[N-benzyl-(aminofenyl)-metyl]-fosfinsyre**

20 Til 10 g (50 mmol) (N-benzyl)-benzylimin og 1,65 g (25 mmol)
vannfri H_3PO_2 i 60 ml absolutt toluen blir det tilsatt 0,1 g
vannfri $AlCl_3$. Deretter blir det kokt under fuktighetsute-
lukkelse i 6 timer under tilbakestrømming. Det blir vasket 3
ganger med vann, tørket over $MgSO_4$ og oppløsningsmidlet blir
25 dampet av. Resten blir rensset ved kromatografi på kiselgel
(1:1 diastereomerblanding).

Utbytte: 8%;

1H -NMR (270 MHz/ $CDCl_3$ /TMS): 3,44-3,72 (dd, 4H); 4,09 (d, 2H,
 $J_{PH} = 16$ Hz); 7,03-7,45 (m, 20H);

30 MS (FAB): 469 (M+2Li-H) $^+$

Eksempel 26**Bis[N-trifenylmetyl-(1-amino-2-fenyl)etyl]fosfinsyre**

35 6 g (0,05 mol) fenylacetaldehyd og 13 g (0,05 mol) trifenyl-
metylamin blir oppløst i 200 ml absolutt toluen, det blir
tilsatt 5 ml absolutt iseddik, deretter kokt i 10 timer på

vannutskiller. Fenylacetaldehyd-trifenylmetylimin blir rensset ved kromatografi på kiselgel.

Utbytte: 74%;

MS (DCI): 362 (M+H)⁺

5

Fremstillingen av bis[N-trifenylmetyl-(1-amino-2-fenyl)etyl]-fosfinsyre foregår analog til eksempel 25 fra H₃PO₂ og fenylacetaldehyd-trifenylmetylimin.

Diastereomerblanding.

10

Utbytte: 5%;

MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 801 (M+2Li-H)⁺; 795 (M+Li)⁺

Eksempel 27

Bis(1-amino-2-fenyl)etylfosfinsyrehydroklorid

15

0,5 g (0,6 mmol) bis[N-trifenylmetyl-(1-amino-2-fenyl)etyl]fosfinsyre blir løst i 100 ml metanol, HCl (ca. 3 N) og omrørt i 10 timer ved 30°C. Oppløsningen blir innrotet og koinndampet 4 ganger med etanol. Det blir løst i vann og den vandige fasen blir ekstrahert 2 ganger med CH₂Cl₂, innrotet og produktet tørkes.

20

Diastereomerblanding.

Utbytte: 70%;

(FAB, trietanolamin, LiCl): 317 (M+2Li-H)⁺; 311 (M+Li)⁺

25

Eksempel 28

N,N'-bis(tert.-butoksykarbonyl-L-valyl-1-amino-2-fenyl)etylfosfinsyre

30

Syntese analogt eksempel 1b fra tert.-butoksykarbonyl-L-valin og bis(1-amino-2-fenyl)etylfosfinsyrehydroklorid.

Diastereomerblanding.

Utbytte: 75%;

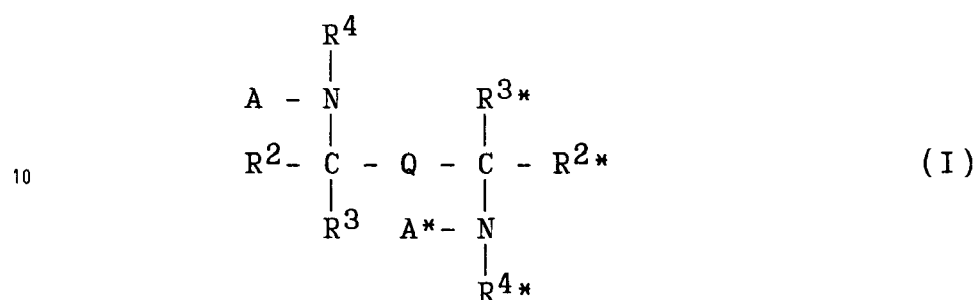
MS (FAB, trietanolamin, LiCl): 515 (M+2Li-H)⁺; 509 (M+Li)⁺

35

P a t e n t k r a v

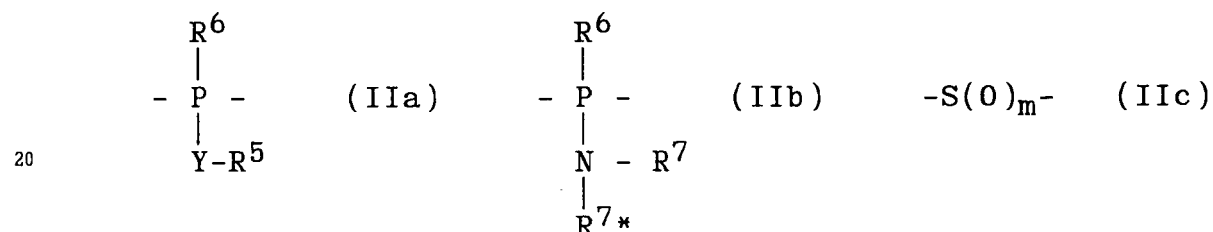
1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk
 5 virksom forbindelse med formel I



der

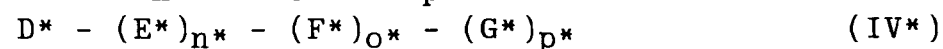
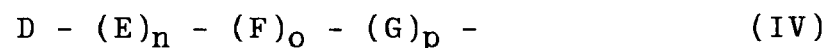
15 Q står for en rest med formel IIa, IIb eller IIc



Y står for oksygen eller svovel og

m står for 0, 1 eller 2;

25 A betyr en rest med formel IV og A* en rest med formel IV*,



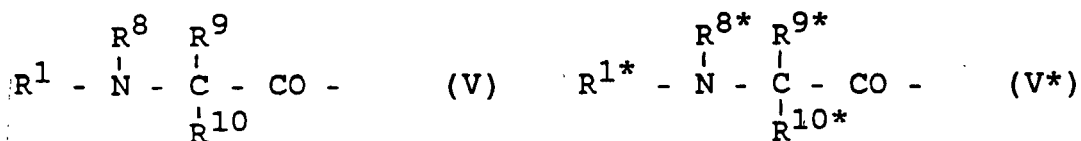
der

30 E, E*, F, F*, G og G* uavhengig av hverandre står for en naturlig eller syntetisk fremstilt aminosyre, azaaminsyre eller iminosyre;

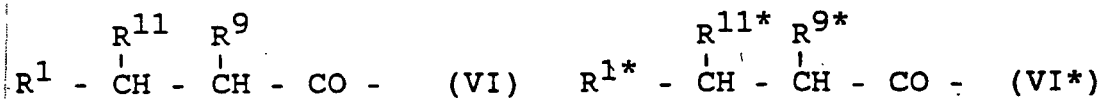
n, n*, o og o* betyr uavhengig av hverandre 0 eller 1; og p og p* står for 1;

35 D står for R¹ eller en rest med formlene V, VI eller VII og

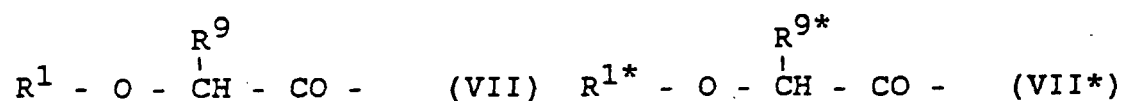
D* står for R^{1*} eller en rest med formel V*, VI* eller VII*



5



10



og der R^1 og R^{1*} uavhengig av hverandre står for
 a_1)

15

- hydrogen,
- karbonyl,
- $(\text{C}_1\text{-C}_{18})$ -alkyl, som eventuelt er en gang eller to ganger umettet og som eventuelt er substituert med inntil 3 like eller forskjellige rester fra rekken

20

- merkapto,
- hydroksy,
- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkoksy,
- karbamoyl,
- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkanoyloksy,

25

- karboksy,
- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkoksykarbonyl,
- F, Cl, Br, I,

30

- amino,
- amidino, som eventuelt kan være substituert med en, to eller tre $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkylrester,
- guanidino, som eventuelt kan være substituert med en eller to benzyloksykarbonylrester eller med en, to, tre eller fire $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkylrester,

35

- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkylamino,
- di- $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ -alkylamino,
- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkoksykarbonylamino,
- $(\text{C}_7\text{-C}_{15})$ -aralkoksykarbonyl,

- (C₇-C₁₅)-aralkoksykarbonylamino,
- fenyl-(C₁-C₄)-alkoksy,
- 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,
- (C₁-C₆)-alkylsulfonyl,
- 5 - (C₁-C₆)-alkylsulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkyltio,
- hydroksamino,
- hydroksimino,
- sulfamoyl,
- 10 - sulfo,
- karboksamido,
- formyl,
- hydrazono,
- imino,
- 15 - en rest CONR¹²R¹³ hhv. CONR¹²*R¹³*,
- ved en til tre fenyl,
- ved en til seks hydroksy eller
- ved inntil fem (C₁-C₈)-alkanoyloksy;

- 20 - mono-, bi- eller tricykliske (C₃-C₁₈)-cykloalkyl,
- (C₃-C₁₈)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- der cykloalkyldelen eventuelt er substituert med en
- eller to like eller forskjellige rester fra rekken
- F, Cl, Br, I,
- 25 - karboksy,
- karbamoyl,
- karboksymetoksy,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- 30 - (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkyloksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- di-(C₁-C₆)-alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl,
- 35 - amidino,
- hydroksamino,
- hydroksimino,

- hydrazono,
- imino,
- guanidino,
- (C₁-C₆)-alkoksysulfonyl,
- 5 - (C₁-C₆)-alkoksyulsulfinyl,
- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- (C₆-C₁₂)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino og
- 10 - trifluormetyl;

- (C₆-C₁₄)-aryl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, eller
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₃-C₈)-cykloalkyl, der aryldelen eventuelt
- 15 er substituert med en, to eller tre like eller forskjellige rester fra rekken
- F, Cl, Br, I,
- hydroksy,
- mono-, di- eller trihydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- 20 - trifluormetyl,
- formyl,
- karboksamido,
- mono- eller di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,
- nitro,
- 25 - (C₁-C₇)-alkoksy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₇)-alkylamino,
- 30 - di-(C₁-C₇)-alkylamino,
- karboky,
- karboksymetoksy,
- amino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- 35 - di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₁-C₇)-alkyl,
- (C₁-C₇)-alkoksykarbonylmetoksy,
- karbamoyl,

- sulfamoyl,
- (C₁-C₇)-alkoksyksulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- sulfo-(C₁-C₈)-alkyl,
- 5 - guanidino-(C₁-C₈)-alkyl og
- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino;

- Het,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- 10 - Het-(C₃-C₈)-cykloalkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-(C₃-C₈)-cykloalkoksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- Het-tio-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-tio-(C₃-C₈)-cykloalkyl,
- 15 - Het-tio-(C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl,

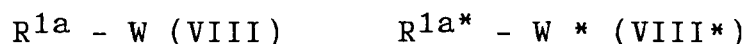
der Het står for resten av en 5- til 7-leddet monocyklisk eller 8- til 10-leddet bicyklisk ringsystem, som kan være benzannelert, aromatisk, delhydratisert eller fullstendig hydratisert, og som heteroelement kan inneholde, en, to, 20 tre eller fire forskjellige rester fra gruppen N, O, S, NO, SO, SO₂, som kan være substituert med 1 til 6 hydroksy, og som eventuelt er definert som over ved (C₆-C₁₄)-aryl under a₁) og/eller mono-, di- eller tri-substituert med okso,

25 eller betyr en rest NR¹²R¹³ hhv. NR^{12*}R^{13*} eller

a₂)

- betyr en rest med formel VIII hhv. VIII*

30



der R^{1a} og R^{1a*} er definert som R¹ hhv. R^{1*} under a₁) og W hhv. W* står for -CO-, -CS-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHSO₂-, -NHCO-, -CH(OH)-, -N(OH)- eller -CO-V- der V betyr 35 et peptid med 1 til 10 aminosyrer;

eller der R^1 og R^{1*} uavhengig av hverandre sammen med R^{11} hhv. R^{11*} og disse bærende atomene danner mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5-12 ringledd, som foruten karbon kan inneholde ytterligere et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

a₃)

- en glykosylrest, fortrinnsvis en glukofuranosyl eller glukopyranosyl-rest, som er avledet fra naturlig forekommende aldotetroser, aldopentoser, aldoheksoser, ketopentoser, ketoheksoser, desoksyaldoser, aminoaldoser og oligosakkarider såvel som deres stereoisomerer;

15 R^2 og R^{2*}

er definert uavhengig av hverandre som R^1 hhv. R^{1*} under a₁) eller a₂) eller sammen med R^4 hhv. R^{4*} og atomene som bærer dem danner de mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5 til 12 ringledd, eller sammen med R^3 hhv. R^{3*} og atomene som bærer dem danner de cykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3 til 12 ringledd;

R^3 og R^{3*}

25 uavhengig av hverandre betyr

- hydrogen eller
- (C₁-C₃)-alkyl;

R^4 og R^{4*}

30 betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- (C₁-C₈)-alkyl;

R^5

- 35
- hydrogen,
 - (C₁-C₂₀)-alkyl
 - (C₂-C₂₀)-alkenyl eller -alkinyl

- (C₇-C₂₀)-arylkyl, (C₆-C₂₀)-aryl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl, hydroksy, karboksy, F, Cl, Br, J eller amino;

5 - en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation,

eller

- 1,2-difettsyreglyceryltriester eller 1-metyl-2-nitroetyl-
10 ester;

R⁶ betyr oksygen eller svovel;

R⁷ og R^{7*}

betyr uavhengig av hverandre

- 15 - hydrogen,
- (C₁-C₂₀)-alkyl,
- (C₂-C₂₀)-alkenyl hhv. alkinyl, (C₆-C₂₀)-aryl,
- (C₆-C₂₀)-arylkyl, som eventuelt kan være substituert med
forskjellige rester fra rekken hydroksy, karboksy, F, Cl,
20 Br, J, amino eller kan sammen danne en ring med 2-6
karbonatomer

R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- 25 - hydrogen eller
- (C₁-C₈)-alkyl, eller
sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem kan danne
mono- eller bicykliske, mettede eller delvis umettede
ringsystemer med 5-12 ringledd;

30

R⁹ og R^{9*}

- er definert uavhengig av hverandre som R¹ hhv. R^{1*} under a₁),
står for hydroksy eller (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller sammen med
R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danne cykliske,
35 mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3 til 12
ringledd;
eller

sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og de bærende atomene danne et mono- eller bicyklisk, mettet eller delvis umettet ringsystem med 5-12 ringledd, som foruten karbon ytterligere kan inneholde 1 svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon; eller kan inneholde 1 nitrogenatom, der ringsystemet eventuelt kan være substituert med amino;

R¹⁰ og R^{10*}

betyr uavhengig av hverandre

- 10 - hydrogen eller
- (C₁-C₆)-alkyl;

R¹¹ og R^{11*}

betyr uavhengig av hverandre

- 15 - hydrogen,
- hydroksey,
- (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller
- (C₁-C₈)-alkyl;

20 R¹², R^{12*}, R¹³ og R^{13*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl, som kan være substituert med
 - amino,
 - 25 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - merkapto,
 - karboksy,
 - hydroksey eller
 - 30 - (C₁-C₄)-alkoksy,
 - (C₃-C₇)-cykloalkyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, som i aryl delen kan være substituert som ovenfor angitt for R¹
 - 35 hhv. R^{1*},
 - Het eller

- Het-(C₁-C₄)-alkyl, der Het er definert som ovenfor angitt for R¹ hhv. R^{1*}, eller der R¹² og R¹³ hhv. R^{12*} og R^{13*} sammen med de bærende nitrogenatomene danner monocykliske eller bicykliske, mettede, delvis umettede eller aromatiske ringsystemer, som, som ytterligere ringledd ved siden av karbon, kan inneholde 1 eller 2 nitrogenatomer, 1 svovelatom eller 1 oksygenatom og som kan være substituert med (C₁-C₄)-alkyl,

der i den foranstående forbindelsen med formel I en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med -CH₂NR¹⁴-, -CH₂S-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- (cis og trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -COO-, -P(O)(OR¹⁵)CH₂- og -P(O)(OR¹⁵)NH-, eller også med en amidgruppe med omvendt polaritet (-NHCO-);

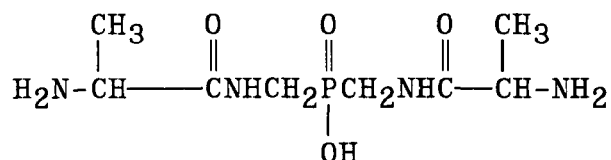
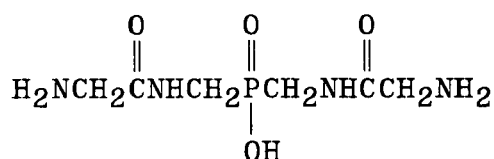
der R¹⁴ og R¹⁵

uavhengig av hverandre står for

- hydrogen eller
- (C₁-C₄)-alkyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter,

hvorved forbindelser med følgende strukturformler er unntatt



karakterisert ved at man kobler et fragment med endestående karboksylgruppe eller dets reaktive derivat med et tilsvarende fragment med fri aminogruppe, eventuelt til beskyttelse av ytterligere funksjonelle grupper avspalter

(en) temporær innført (e) beskyttelsesgruppe(r) og overfører eventuelt den således oppnådde forbindelsen til dens fysiologisk godtagbare salt.

5 2.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at resten og symbolene med og uten stjerne hver er identiske.

10 3.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 til 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at Q står for en rest med formel IIa eller IIb;

Y står for oksygen eller svovel;

15 A, A*, D, D*, n, n*, o og o* er som definert over;

E, E*, F, F*, G og G* står uavhengig av hverandre for en naturlig eller syntetisk α -aminosyre eller α -iminosyre;

R¹ og R^{1*}

20 står uavhengig av hverandre for

a₁)

- hydrogen,

- karboksyl,

25 - (C₁-C₁₂)-alkyl, som eventuelt er en gang umettet og som eventuelt er substituert med inntil 2 like eller forskjellige rester fra rekken

- hydroksy

- (C₁-C₄)-alkoksy,

30 - karbamoyl,

- (C₁-C₈)-alkanoyloksy,

- karboksy,

- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,

- F,

35 - amino,

- (C₁-C₇)-alkylamino,

- di-(C₁-C₇)-alkylamino,

- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- benzyloksykarbonyl,
- benzyloksykarbonylamino;
- 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,
- 5 - (C₁-C₄)-alkylsulfonyl,
- en rest CONR¹²R¹³ hhv. CONR^{12*}R^{13*},
- med inntil tre fenyl,
- med inntil seks hydroksy eller
- med inntil fire (C₁-C₈)-alkanoyloksy;
- 10
- mono-, bicykliske (C₃-C₁₂)-cykloalkyl,
- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl,
- der cykloalkyldelen eventuelt er substituert med en
- eller to like eller forskjellige rester fra rekken
- 15 - F,
- karboksy,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- 20 - (C₁-C₄)-alkyloksykarbonyl,
- amino,
- (C₁-C₆)-alkoksykarbonylamino,
- benzyloksykarbonylamino,
- (C₁-C₄)-alkylamino og
- 25 - di-(C₁-C₄)-alkylamino;
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl, der aryldelen eventuelt er
- substituert med en, to eller tre like eller forskjellige
- 30 rester fra rekken
- F, Cl, Br,
- hydroksy,
- hydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- karboksamido,
- 35 - mono-, di-(C₁-C₄)-alkylaminokarbonyl,
- (C₁-C₄)-alkoksy,
- (C₁-C₄)-alkyl,

- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
 - amino,
 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - 5 - karboksy,
 - karbamoyl,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino;

 - Het,
 - 10 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₅-C₆)-cykloalkyl,
 - Het-tio-(C₁-C₄)-alkyl,
 - Het-tio-(C₅-C₆)-cykloalkyl,
- der Het står for resten av et 5- til 6-leddet monocyklisk eller 8- til 10-leddet bicyklisk ringsystem, som kan være aromatisk, delhydratisert eller fullstendig hydratisert, og som heteroelement kan inneholde, en, to, tre eller fire forskjellige rester fra gruppen N, O, S, NO, SO, SO₂, som kan være substituert med 1 til 4 hydroksy, og som eventuelt som ovenfor angitt for (C₆-C₁₀)-aryl under a₁) kan være mono- eller di-substituert, eller betyr en rest NR¹²R¹³ hhv. NR^{12*}R^{13*}, eller

a₂)

- 25 - betyr en rest med formel VIII hhv. VIII*



- der R^{1a} og R^{1a*} er definert som ovenfor angitt for R¹ hhv. R^{1*} under a₁) og W hhv. W* står for -CO-, O-CO-, -SO₂-, -SO-, -S-, -NHCO-, eller -CH(OH)-;

- eller der R¹ og R^{1*} uavhengig av hverandre sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og de bærende atomene danner monocykliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5-8 ringledd, som

foruten karbon kan inneholde ytterligere et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

a₃) - en glykosylrest, som er definert som over;

5

R² og R^{2*}

er uavhengig av hverandre

b₁)

- hydrogen,

10

- karboksy,

- (C₁-C₁₀)-alkyl, som eventuelt er en- eller to ganger umettet og som eventuelt er substituert med 1 til 3 like eller forskjellige rester fra rekken

- hydroksy,

15

- (C₁-C₇)-alkoksy,

- (C₁-C₇)-alkyltio,

- (C₁-C₇)-alkylsulfinyl,

- (C₁-C₇)-alkylsulfonyl,

- (C₁-C₇)-alkanoyloksy,

20

- karboksy,

- (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,

- Cl, Br,

- amino,

- amidino,

25

- guanidino,

- N,N'-di-(benzyloksykarbonyl)-guanidino,

- karbamoyl,

- (C₇-C₁₅)-aralkoksykarbonyl,

- (C₁-C₅)-alkoksykarbonylamino,

30

- (C₇-C₁₅)-aralkoksykarbonylamino eller

- 9-fluorenylmetoksykarbonylamino,

- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl,

- (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,

- (C₆-C₁₄)-aryl,

35

- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, der aryl-delen eventuelt er substituert med 1, 2 eller 3 like eller forskjellige rester fra rekken

- F, Cl, Br, I,
- hydroksy,
- (C₁-C₇)-alkoksy,
- (C₁-C₇)-alkyl,
- 5 - (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl,
- amino og
- trifluormetyl; eller
- Het-(C₁-C₆)-alkyl, der het står for en rest av en 5- eller 6-leddet monocyklisk eller 9- til 10-leddet bicyklisk, eventuelt delvis eller fullstendig hydratisert heteroaromat, med minst 1 C-atom, 1-4 N-atomer og/eller 1-2 S-atomer og/eller 1-2 O-atomer som ringledd, som eventuelt som angitt for aryldelen i krav 1 er mono- eller disubstituert; eller

15

b₂)

- sammen med R⁴ hhv. R^{4*} og atomene som bærer dem danner pyrrolidin eller piperidin, som ytterligere kan være annelert med cyklopentyl, cykloheksyl eller fenyl,
- 20 eller sammen med R³ hhv. R^{3*} og atomene som bærer dem danner mettede eller delvis umettede ringsystemer med 3-8 ringledd;

R³ og R^{3*}

betyr uavhengig av hverandre

25

- hydrogen,
- metyl eller
- etyl;

R⁴ og R^{4*}

30

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- (C₁-C₄)-alkyl;

R⁵

35

betyr

- hydrogen,
- (C₁-C₆)-alkyl,

- (C₂-C₆)-alkenyl eller alkinyl,
- (C₇-C₂₀)-arylalkyl, (C₆-C₁₀)-aryl,
- en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation eller

5 står for 1,2-difettsyreglyseryltriester eller 1-metyl-2-nitroetylester,

R⁶

- betyr oksygen eller svovel;

10

R⁷ er definert som beskrevet i krav 1,

R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

15

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl eller sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem danner pyrrolidin eller piperidin, som hver ytterligere kan være annelert med cyklopentyl, cykloheksyl eller fenyl;

20

R⁹ og R^{9*}

er definert uavhengig av hverandre som R² hhv. R^{2*} under b₁), eller

25

betyr (C₁-C₈)-alkanoyloksy eller sammen med R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danner cycliske, mettede eller delvis umettede ringsystemer med 5 til 12 ringledd;

eller

30

sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} og atomene som bærer dem danner et mono- eller bicyklisk, mettet eller delvis umettet ringsystem med 5-12 ringledd, som foruten karbon også ytterligere kan inneholde et svovelatom, som eventuelt kan være oksydert til sulfoksid eller sulfon;

35

R¹⁰ og R^{10*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller

- (C₁-C₄)-alkyl;

R¹¹ og R^{11*}

betyr uavhengig av hverandre

- 5
- hydrogen,
 - hydroksy,
 - (C₁-C₄)-alkanoyloksy eller
 - (C₁-C₄)-alkyl;

10 R¹², R^{12*}, R¹³ og R^{13*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- (C₁-C₈)-alkyl, som gjennom
 - amino,
 - 15 - (C₁-C₄)-alkylamino,
 - di-(C₁-C₄)-alkylamino,
 - karboksy,
 - hydroksy eller
 - (C₁-C₄)-alkoksy kan være substituert,
- 20 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl, som kan være substituert som beskrevet ved R¹ hhv. R^{1*},
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkoksykarbonyl,
- Het eller
- 25 - Het-(C₁-C₄)-alkyl, der het er definert som beskrevet med R¹ hhv. R^{1*},

der

- 30 i den foranstående forbindelsen med formel I og en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med en gruppe som består av -CH₂NR¹⁴-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, -COO- eller også ved en gruppe med omvendt polaritet (-NHCO-);

35

R¹⁴ står for

- hydrogen eller

- (C₁-C₄)-alkyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

5 4.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 til 3, karakterisert ved at Q står for en rest med formlene IIa eller IIb;

Y, A, A*, D, D*, n, n*, o, o* er definert som i krav 1;

10

R¹ og R^{1*}

står uavhengig av hverandre for

- hydrogen,
- karboksy,
- 15 - (C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl,
- (C₃-C₈)-cykloalkyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- fenyl-(C₁-C₈)-alkyl, som kan være substituert i fenyldelen som beskrevet på sidene 19/20,
- 20 - trifenyl-(C₁-C₄)-alkyl,
- eventuelt beskyttet mono- eller di-amino-(C₁-C₁₀)-alkyl eller amino-(C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl eller amino-(C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, som
 - 2-amino-3-fenyl-propyl,
- 25 - mono-, di-, tri-, tetra-, penta- eller heksahydroksy-(C₁-C₁₀)-alkyl eller -alkanoyl,
- (C₁-C₄)-alkoksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- 30 - (C₁-C₈)-alkylsulfinyll,
- mono-, di-, trihydroksy-(C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- mono-, di-, trihydroksy-(C₁-C₈)-alkylsulfinyll,
- mono-, di-, tri- eller tetra-(C₁-C₈)-alkanoyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 35 - (C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- eventuelt beskyttet amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,

- (C₁-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- aminosubstituert (C₃-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- aminosubstituert (C₃-C₉)-cykloalkylsulfonyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- 5 - eventuelt ved amino, halogen, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller (C₁-C₇)-alkoksykarbonyl substituert benzoyl, benzensulfonyl eller (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkylkarbonyl hhv. -sulfonyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- 10 - substituert (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl, som
 - 2-(trimetylsilyl)etoksykarbonyl,
 - 2,2,2-trikloretoksykarbonyl eller
 - 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretoksykarbonyl,
- (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,
- 15 - ved eventuelt beskyttet amino og hydroksysubstituert (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl eller (C₁-C₁₀)-alkyl, som
 - 2-amino-1-hydroksy-4-metyl-pentyl,
 - 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- 20 - ketoheksosyl,
- ketopentosyl,
- desoksyheksoketosyl,
- desoksypentoketosyl,
- aldoheksosyl,
- 25 - aldopentosyl,
- desoksyheksoaldosyl,
- desoksypentoaldosyl,
- 2-amino-2-desoksyheksosyl,
- 2-acetamido-2-desoksyheksosyl,
- 30 - laktosyl eller
- maltosyl der det forbundede sukkeret kan foreligge i pyranose- eller furanose,
- Het-(C₁-C₆)-alkyl,
- Het-karbonyl eller -sulfonyl,
- 35 - Het-(C₁-C₆)-alkylkarbonyl eller -sulfonyl,
- Het-merkpto-(C₁-C₆)-alkylkarbonyl eller -sulfonyl,

der Het står for

furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyll, isokszazolyll, tiazolyll,
pyrazolyll, triazolyll, pyridyll, pyrimidyll, pyrazinyll,
5 pyridazinyll, triazinyll, pyrrolidyll, piperidyll, pierazinyll,
morfolino, tiomorfolino, tetrahydrofuryll, tetrahydropyryll,
tetrahydrotienyll, indolyll, kinolyll eller isokinolyll,

der heteroringene også kan være substituert med en eller to
10 like eller forskjellige rester fra gruppen (C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₄)-alkoksy, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyll, (C₁-C₄)-alkoksykar-
bonylamino, hydroksy, amino, mono- eller di-(C₁-C₄)-alkyl-
amino og oksido;

15 R² og R^{2*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,
- karboksyl,
- (C₁-C₈)-alkyl, som eventuelt kan være substituert med
20 inntil 2 like eller forskjellige rester fra rekken
- hydroksy,
- (C₁-C₄)-alkoksy,
- (C₁-C₄)-alkyltio,
- (C₁-C₄)-alkylsulfinyll,
- 25 - (C₁-C₄)-alkylsulfonyll,
- (C₁-C₄)-alkanoyloksy,
- karboksy,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonyll,
- amino,
- 30 - amidino,
- guanidino,
- N,N'-di-(benzyloksykarbonyll)-guanidino,
- karbamoyll,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoksykarbonyll,
- 35 - (C₁-C₅)-alkoksykarbonylamino,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkoksykarbonylamino eller
- (C₃-C₁₀)-cykloalkyl,

- (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₃)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₃)-alkyl, hvor hver eventuelt er substituert med en, to eller tre like eller forskjellige rester fra rekken
- 5 - F, Cl, Br,
- hydroksey,
- (C₁-C₄)-alkoksy,
- (C₁-C₄)-alkyl,
- 10 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl og
- amino eller
- Het-(C₁-C₄)-alkyl, der Het er definert som ovenfor for R¹ hhv. R^{1*}, og står for furyl, pyrazolyl, benzotienyl, indolyl eller tienyl;

15

R³ og R^{3*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- metyl;

20

R⁴ og R^{4*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- metyl;

25

R⁵, R⁶ og R⁷ er definert som angitt i krav 3;R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

30

- hydrogen,
- metyl, etyl eller n-propyl eller sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem et 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller en 2-azabicyklooktan-gitter;

35

R⁹ og R^{9*}betyr uavhengig av hverandre som definert ovenfor for R² hhv. R^{2*}

eller

betyr (C₁-C₈)-alkanoyloksy eller

sammen med R¹⁰ hhv. R^{10*} og atomene som bærer dem danner
cykliske ringsystemer med 5 til 7 ringledd;

5 eller sammen med R¹¹ hhv. R^{11*} danner et tiokromansystem, og
hvor dette systemets svovelatom eventuelt kan være oksydert
til sulfon;

R¹⁰ og R^{10*}

10 betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller
- metyl;

R¹¹ og R^{11*} er definert som i krav 3,

15

der i de foranstående forbindelsene med formel I eller flere
amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet som
angitt i krav 3;

20 R¹⁴ står for

- hydrogen eller
- metyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

25

5.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I
ifølge krav 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

30 Q står for en rest med formel IIa;

R¹ og R^{1*}

uavhengig av hverandre står for

- hydrogen,
- 35 - karboksyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfonyl,
- (C₁-C₈)-alkylsulfinyl,

- (C₁-C₈)-mono-, di- eller tri-hydroksyalkylsulfonyl,
- hydroksy-(C₁-C₁₀)-alkanoyl,
- mono-, di-, tri- eller tetra-hydroksy-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₁-C₈)-alkanoyloksy-(C₁-C₁₀)-alkyl,
- 5 - 1,2-diacetoksyetyl,
- 1,2,3-triacetoksypropyl,
- (C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- amino-(C₁-C₁₁)-alkanoyl,
- N-(C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino-(C₁-C₈)-alkyl,
- 10 - di-(C₁-C₇)-alkylamino-(C₂-C₁₁)-alkanoyl,
- (C₃-C₉)-cykloalkylkarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cykloalkylkarbonyl,
- amino-(C₃-C₈)-cykloalkylsulfonyl,
- fenyl,
- 15 - trifenyl-(C₁-C₂)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl,
- (C₆-C₁₀)-aryl-(C₂-C₁₁)-alkanoyl, som
- eventuelt kan være substituert med halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller kan være med (C₁-C₇)-
- 20 - alkoksykarbonyl substituert benzoyl eller - benzensulfonyl,
- eventuelt kan være substituert med halogen, amino, (C₁-C₇)-alkyl, (C₁-C₇)-alkoksy eller kan være med (C₁-C₇)-
- alkoksykarbonyl substituert benzylsulfonyl, benzylsulfinyl
- 25 eller benzyltio,
- amino,
- (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
- (C₁-C₁₂)-alkanoyl, som kan være substituert med hydroksy, amino og eventuelt med fenyl eller cykloheksyl,
- 30 - eventuelt beskyttede aminosubstituerte (C₆-C₁₀)-aryl- eller (C₃-C₁₀)-cykloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl eller (C₁-C₈)-alkyl,
- (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- substituert (C₁-C₁₀)-alkoksykarbonyl,
- 35 - (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,
- 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- 1-desoksyheksoketosyl eller 1-desoksy-pentoketosyl,

- heksosyl eller pentosyl,
 - 6-desoksyheksosyl,
 - aminosukkerrester,
 - laktosyl,
 - 5 - maltosyl,
- der det forbunne sukkeret kan foreligge i pyranose- eller furanose-formen,

- Het-karbonyl eller Het-sulfonyl,
 - 10 - Het-(C₁-C₆)-alkyl,
 - Het-(C₁-C₆)-alkanoyl,
 - Het-merkaptto-(C₁-C₃)-alkylkarbonyl,
- der Het står for

- pyrrolyl,
- 15 - imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- pyrrolidyl,
- piperidyl eller
- 20 - morfolino,

der disse også kan være substituert med en eller to like eller forskjellige rester fra gruppen (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonyl, (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino, hydroksy, amino, mono- eller di-(C₁-C₄)-alkylamino;

25

R² og R^{2*} står uavhengig av hverandre for

- hydrogen,
- karboksyl,
- metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.-
- 30 butyl, pentyl, heksyl,
- cykloheksyl,
- cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl, cykloheptylmetyl,
- 4-metylcykloheksylmetyl,
- 1-dekahydronaftylmetyl, 2-dekahydronaftylmetyl,
- 35 - fenyl,
- benzyl,
- 2-fenyletyl,

- 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl,
- 2-metylbenzyl, 3-metylbenzyl, 4-metylbenzyl,
- 2,4,6-trimetylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 5 - 4-tert.-butoksybenzyl,
- 4-hydroksybenzyl,
- 4-metoksybenzyl,
- 2,4-dimetoksybenzyl,
- 3,4-dihydroksybenzyl,
- 10 - 3,4-dimetoksybenzyl,
- (benzdioksolan-4-yl)metyl,
- 4-klorbenzyl,
- hydroksymetyl,
- 1-hydroksyetyl,
- 15 - 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl, 2-(4-pyridyl)etyl,
- 2-tienylmetyl, 3-tienylmetyl,
- 2-(2-tienyl)etyl, 2-(3-tienyl)etyl,
- indol-2-yl-metyl, indol-3-yl-metyl,
- 20 - (1-metyl-imidazol-4-yl)metyl,
- imidazol-4-yl-metyl, imidazol-1-yl-metyl,
- 2-tiazolylmetyl,
- 3-pyrazolylmetyl,
- 4-pyrimidylmetyl,
- 25 - 2-benzo[b]tienylmetyl, 3-benzo[b]tienylmetyl,
- 2-furylmetyl,
- 2-(metyltio)etyl,
- 2-(metylsulfinyl)etyl,
- 2-(metylsulfonyl)etyl,

30

R³, R^{3*}, R⁴, R^{4*}, R¹⁰ og R^{10*} betyr

- hydrogen;

R⁵

35

betyr

- hydrogen,
- (C₁-C₆)-alkyl eller

- en ekvivalent av et farmasøytisk godtagbart kation;

R⁶

- betyr oksygen;

5

R⁸ og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller

10

sammen med R⁹ hhv. R^{9*} og atomene som bærer dem danner et 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller 2-azabicyklooktan-gitter;

R⁹ og R^{9*}

betyr uavhengig av hverandre

som definert for R² hhv. R^{2*} eller

15

- hydroksy,

- acetoksy,

- tert.-butoksymetyl,

- 3-guanidinopropyl,

- karbamoylmetyl, karbamoyletyl,

20

- karboksymetyl, karboksyetyl,

- merkaptometyl,

- (1-merkpto-1-metyl)etyl,

- aminometyl, 2-aminoetyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl,

- N,N-dimetylamino,

25

- N,N'-di-(benzyloksykarbonyl)-guanidino-propyl,

- 2-benzyloksykarbonyletyl, benzyloksykarbonylmetyl
eller

- 4-benzylkarbonylaminobutyl;

30

R¹¹ og R^{11*} betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,

- hydroksy eller

- acetoksy;

35

der

i de foranstående forbindelsene en eller flere amidgrupper

(-CONH-) i hovedkjeden kan være erstattet med $-\text{CH}_2\text{NR}^{14}-$ eller $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$;

R^{14} står for

- 5 - hydrogen eller
- metyl;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

10 6.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med formel I ifølge krav 1 til 5, karakterisert ved at

Q står for en rest med formel IIa;

15

R^1 og R^{1*}

står uavhengig av hverandre for

- hydrogen,
- karboksyl,
20 - (C_1-C_8) -alkylsulfonfyl,
- (C_1-C_8) -mono- eller dihydroksyalkylsulfonfyl,
- mono-, di- eller trihydroksy- (C_1-C_3) -alkyl,
- (C_1-C_8) -alkoksykarbonyl,
- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkoksykarbonyl,
25 - 9-fluorenylmetoksykarbonyl,
- (C_1-C_4) -alkanoyloksy- (C_1-C_6) -alkyl,
- 1,2-diacetoksyetyl,
- 1,2,3-triacetoksypropyl,
- fenyl,
30 - trifenylmetyl,
- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkyl,
- eventuelt med halogen, amino, (C_1-C_4) -alkyl, eller metoksy substituert benzensulfonfyl,
- eventuelt med halogen, amino, (C_1-C_4) -alkyl, eller metoksy substituert benzylsulfonfyl, -sulfinyl eller -tio,
35 - Het-karbonyl eller Het-sulfonfyl,
- Het- (C_1-C_4) -alkanoyl,

- Het-merkaptto-(C₁-C₃)-alkylkarbonyl,

der Het hver står for

- Pyrrolyl,
- 5 - imidazolyl,
- pyridyl,
- pyrimidyl,
- pyrrolidyl,
- piperidyl eller
- 10 - morfolino,

der denne rest også kan være substitueret med en eller to like eller forskellige rester fra gruppen metyl, amino og (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,

- 15 - amino-(C₃-C₆)-cykloalkylkarbonyl,
 - (C₁-C₈)-alkanoyl, som er substitueret ved hydroksy og amino og eventuelt med fenyl eller cykloheksyl,
 - eventuelt beskyttet aminosubstitueret fenyl- eller cykloheksyl-(C₁-C₆)-alkyl,
 - 20 - amino,
 - (C₁-C₄)-alkoksykarbonylamino,
 - benzyloksykarbonylamino,
 - 1-desoksyheksoketosyl eller 1-desoksy-pentoketosyl, som
 - 25 - heksosyl eller pentosyl,
- der det tilkoblede sukker kan foreligge i pyranose- eller furanose-formen,

R² og R^{2*} står uafhængig af hverandre for

- 30 - hydrogen,
- metyl, etyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, pentyl, heksyl,
- cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl,
- 4-metylcykloheksylmetyl,
- 35 - fenyl,
- benzyl,
- 2-fenyletyl,

- 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl,
- 2-metylbenzyl, 3-metylbenzyl, 4-metylbenzyl,
- 2,4,6-trimetylbenzyl,
- 4-tert.-butylbenzyl,
- 5 - 4-metoksybenzyl,
- 3,4-dihydroksybenzyl,
- 3,4-dimetoksybenzyl,
- 2-pyridylmetyl, 3-pyridylmetyl, 4-pyridylmetyl eller
- 2-(4-pyridyl)etyl,

10

R^3 , R^{3*} , R^4 , R^{4*} , R^{10} og R^{10*} betyr hydrogen;

R^5 og R^6 er definert som beskrevet i krav 5;

15

R^8 og R^{8*}

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen eller

sammen med R^9 hhv. R^{9*} og atomene som danner et 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin eller 2-azabicyklooktan-gitter;

20

R^9 og R^{9*}

er uavhengig av hverandre definert som R^9 hhv. R^{9*} i krav 5;

R^{11} og R^{11*}

25

betyr uavhengig av hverandre

- hydrogen,

- hydroksy eller

- acetoksy;

30

der i de foranstående forbindelsene av denne oppfinnelsen kan en eller flere amidgrupper (-CONH-) i hovedkjeden være erstattet med -CH₂NH- eller -CH(OH)CH₂-;

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

35

7.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t restene og symbolene med eller uten stjerne hver er identiske,

Q står for en rest med formel IIa,

Y betyr oksygen,

10 A står for en rest med formel IV

E, F eller G betyr Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Nva, Nle, Phe, tyr, Asp eller Glu og
n+o+p er 0 eller 1,

15 D står for R¹ eller en rest med formel V eller VI,

R¹ betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₂)-alkyl, trifenylmetyl, (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl eller (C₆-C₁₀)-aryl-(C₁-C₂)-alkoksykarbonyl,

20

R² betyr hydrogen, fenyl eller benzyl,

R³, R⁴, R⁸, R¹⁰ og R¹¹ betyr hydrogen,

25 R⁵ betyr hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

R⁶ betyr oksygen og

30 R⁹ betyr hydrogen, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.-butyl, isobutyl, benzyl, karboksymetyl, karboksyetyl, 1-naftylmetyl, 2-naftylmetyl, 2-(metyltio)-etyl, 2-(metylsulfinyl)-etyl, 2-(metylsulfonyl)-etyl, indol-2-yl-metyl eller indol-3-yl-metyl,

35 såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

8.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 til 7, karakterisert ved at restene og symbolene med og uten stjerne hver er identiske,

5

Q står for en rest med formel IIa,

Y er oksygen;

10

A betyr en rest med formel IV, der E, F eller G betyr Val, Phe, Ile eller Asp og n+o+p er 0 eller 1;

15

D står for R¹ eller en rest med formel V eller VI;

R¹ betyr hydrogen, (C₁-C₆)-alkylsulfonyl, fenyl-(C₁-C₂)-alkyl, trifenylmetyl, (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl eller fenyl-(C₁-C₂)-alkoksykarbonyl,

20

R² betyr hydrogen, fenyl eller benzyl,

R³, R⁴, R⁸, R¹⁰ og R¹¹ betyr hydrogen, R⁵ betyr hydrogen eller (C₁-C₄)-alkyl,

25

R⁶ betyr oksygen og

R⁹ betyr hydrogen, isopropyl, sek.-butyl, benzyl, karboksymetyl, 1-naftylmetyl, 2-(metyltio)-etyl eller indol-2-ylmetyl,

30

såvel som deres fysiologisk godtagbare salter.

35