

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 990171 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 990171

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D295/20
C07D233/14
C07D211/34
A61K 31/495

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 30.07.1997

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 29.01.1999

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 23.03.1999

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 30.07.1997 PCT/US1997/013422
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.07.1996 US 023139 17.07.1997 US 895772

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Arris Pharmaceutical Corporation, 180 Kimball Way, South San Francisco CA 94080, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Dener, Jeffrey Mark, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Kuo, Elaine Yee-Lin, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Ric, Ken Duane, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Wang, Vivian Rueywen, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Young, Wendy Beth, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uusia yhdisteitä ja koostumuksia tryptaasiaktiivisuuden liittyvien tau tien hoitamiseksi

Nya föreningar och kompositioner för behandling av sjukdomar beroende av tryptasaktivitet

Uusia yhdisteitä ja koostumuksia tryptaasiaktiivisuuteen liittyvien tautien hoitamiseksi

Tälle hakemukselle pyydetään etuoikeutta US-Provisional-hakemuksesta nro 60/023 139, tehty 30. heinäkuuta 1996.

5 Keksinnön alue

Tämä keksintö koskee uusia menetelmiä ja koostumuksia tryptaasiaktiivisuuteen liittyvien tautien hoitamiseksi antamalla uusia tryptaasi-inhibiitoreita.

Alueen kuvaus

- 10 Tryptaasin, ihmisen mast-solujen erittämän vallitsevan proteaasin, uskotaan liittyvän neuropeptiditoimintaan ja kudostulehdukseen. Tryptaasipitoisuudet ovat koholla verivirrassa useiden tuntien ajan anafylaksian jälkeen (Schwartz et al. (1987) N. Eng. J. Med. 316: 1622 - 1626), ne ovat suurentuneet atooppisten tutkimuskohteiden nenän ja keuhkojen huuhtelunesteessä
- 15 spesifisen antigeenialtistuksen jälkeen (Castells et al. (1988) J. Allerg. Clin. Immunol. 141: 563 - 568), ja ne ovat koholla atooppisten astmaatikkojen keuhkokuuhtelunesteessä endobronkiaalisen allergeenialtistuksen jälkeen. Havainto, jonka mukaan tupakoitsijoilla keuhkorakkulahuuhtelunesteessä tryptaasipitoisuudet ovat usein huomattavasti kohonneet, tukee jonkin verran sitä
- 20 olettamusta, että proteinaasin vapautuminen aktivoituista mast-soluista voisi edesauttaa keuhkojen tuhoutumista tupakoitsijan emfyseemassa (Celenteron et al. (1988) Chest 94: 119 - 123). Lisäksi tryptaasin on osoitettu olevan tehokas mitogeeni fibroblasteille, mikä viittaa siihen, että se liittyy keuhkofibroosiin ja interstitiaaliseen keuhkotautiin (Ross et al. (1991) J. Clin. Invest. 88:
- 25 493 - 499).

- Astma tunnetaan tulehdussairautena (Hood et al. (1984), Benjamin-Cummings, toim. Immunology 2. painos) ja sille on usein tunnusomaista, että henkitorven ja keuhkoputkien liika herkkyys sekä immunospesifisiä allergeenejä että yleisiä kemiallisia tai fysikaalisia ärsykejä kohtaan kehittyy progressiivisesti. Sairauteen liittyy monia biokemiallisia välittäjiä sekä sen akuuteissa että kroonisissa vaiheissa. Astmaattisen bronkiolikudoksen liika herkkyyden uskotaan aiheutuvan kroonisista tulehdusreaktioista, jotka ärsyttävät ja vahingoittavat hengitystiehyen seinämää peittävää epiteeliä ja edistävät alla olevan kudoksen patologista paksunemista. Lievää astmaa sairastavien potilaiden

keuhkoputkikoepaloissa on merkkejä hengitystiehyen seinämän tulehduksesta.

Allergiset vasteet sisäänhengitetyille allergeeneille voivat laukaista inflammatorisen tapahtumasarjan. Allergeenit voivat esimerkiksi aktivoida mast-solut ja basofiilit, joita on läsnä epiteelissä ja alla olevassa sileässä lihas-
 5 kudoksessa, sitomalla solun pinnalla olevan IgE:n. Aktivoituneet mast-solut vapauttavat useita tulehdusvasteen esimuodostuneita tai primäärisiä kemiallisia välittäjiä (esim. histamiinia) ja aikaansaavat lukuisia muita tulehduksen sekundäärisiä välittäjiä (esim. superoksidia, lipidistä peräisin olevia välittäjiä, jne.)
 10 in situ. Lisäksi mast-solujen degranuloituminen vapauttaa useita suuria molekyylejä (esim. proteoglykaaneja, tryptaasia, kymaasia jne.).

Näiden esimuodostuneiden välittäjien vapautuminen mast-soluista on luultavasti syynä varhaiseen bronkiolisupistumiseen astmaattisessa reaktiossa ilmasta peräisin olevia allergeenejä kohtaan. Astmaattisen reaktion varhainen vaihe saavuttaa huippunsa suunnilleen viidentoista minuutin kuluttua altistuksesta allergeenille, ja sitä seuraa yleensä palautuminen seuraavien
 15 1 - 2 tunnin aikana. 25 - 35 prosentilla potilasmäärästä hengitystoiminta heikenee edelleen saavuttaen huippunsa 6 - 12 tuntia altistuksen jälkeen. Tähän myöhäiseen reaktiovaiheeseen liittyy bronkiolikudoksen läpi tunkeutuvien useiden tulehdussolujen (esim. eosinofiilien, neutrofiilien, lymfosyyttien jne.)
 20 selvä lisääntyminen. Läpi tunkeutuvat solut keräytyvät paikkaan mast-soluista peräisin olevien kemotaktisten aineiden vapautumisen vaikutuksesta ja sitten aktivoituvat myöhäisen reaktiovaiheen aikana. Myöhäisen astmaattisen vasteen uskotaan olevan osittain granulosityttien erityisaktiivisuuden välittämä sekundäärinen tulehdusreaktio.
 25

Tryptaasi liitetään verisuonia laajentavien ja keuhkoputkia relaxoivien neuropeptidien hajoamiseen (Caughey et al. (1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 244: 133 - 137; Franconi et al. (1988) J. Pharmacol. Exp. Ther. 248: 947 - 951; ja Tam et al. (1990) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 3: 27 - 32) ja histamiinia vastaan syntyvän keuhkoputkireaktiivisuuden säätelyyn (Sekizawa et al. (1989) J. Clin. Invest. 83: 175 - 179). Nämä havainnot viittaavat siihen, että tryptaasi saattaa lisätä keuhkoputkien supistumista astmassa tuhoamalla keuhkoputkia laajentavia peptidejä. Tryptaasi lohkaisee fibrinogeenin α -ketjuja ja suuren moolimassan omaavaa kinninogeeniä, mikä viittaa siihen, että tryptaasilla on merkitystä hepariinin kanssa paikallisena antikoagulanttina. Tryptaasi aktivoi prostromelysiinin (pro-MMP-3) ja prokollagenaasin (pro-MMP-1)
 30
 35

R^4 on amino, amidino, guanidino, 1-iminoetyyli tai metyyliamino,

X^{12} on C_{4-6} -alkyleeni, hetero- C_{4-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{4-6} -alkyleeni, okso- C_{4-6} -alkyleeni tai $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, jossa X^{15} on C_{3-6} -sykloalkyleeni, hetero- C_{5-6} -aryleeni, hetero- C_{3-6} -sykloalkyleeni tai fenyleeni, X^{14} on C_{n14} -alkyleeni ja X^{16} on

5 C_{n16} -alkyleeni, jolloin $n14:n$ ja $n16:n$ summa on 0, 1, 2, 3 tai 4,

R^5 on ryhmä, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat atsetidin-3-yyli, bentsoimidatsol-4-yyli, bentsoimidatsol-5-yyli, imidatsol-1-yyli, imidatsol-2-yyli, imidatsol-4-yyli, 2-imidatsolin-2-yyli, 2-imidatsolin-3-yyli, 2-metyyliimidatsol-1-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, 1-metyylipiperid-3-yyli, 1-metyylipiperid-4-yyli, piperid-3-yyli, piperid-4-yyli, piperatsin-1-yyli, piperatsin-2-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli, pyrimidin-4-yyli, pyrimidin-5-yyli, pyrrolidin-3-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yyli ja 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yyli ja niiden mikä tahansa karbosyklinen ketoni- tai tio-

ketonijohdannainen, joka ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, merkapto, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-14} -sykloalkyyli, C_{6-14} -aryyli, C_{6-14} -aryyli- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-8} -alkanoyyli, C_{1-8} -alkyylioksi, C_{6-14} -aryylioksi, C_{3-14} -sykloalkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksi, C_{1-8} -alkyyliitio, C_{3-14} -sykloalkyyliitio, C_{6-14} -aryyliitio ja $-NR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat

20 vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-8} -alkanoyyli, C_{3-14} -sykloalkyyli ja C_{6-14} -aryyli, ja

X^{13} on C_{0-6} -alkyleeni, hetero- C_{2-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{3-6} -alkyleeni, okso- C_{2-6} -alkyleeni tai $-X^{17}-X^{18}-X^{19}-$, jossa X^{18} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{17} on C_{n17} -alkyleeni ja X^{19} on C_{n18} -alkyleeni, jolloin $n17:n$ ja $n18:n$ summa on 0, 1 tai 2; ja

R^2 on $R^8-X^{20}-$ tai $R^9-X^{21}-$, jolloin:

25 R^8 on amino, 1-iminoetyyli tai metyyliamino,

X^{20} on C_{4-6} -alkyleeni, hetero- C_{4-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{4-6} -alkyleeni, okso- C_{4-6} -alkyleeni tai $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, jossa X^{23} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{22} on C_{n22} -alkyleeni ja X^{24} on C_{n24} -alkyleeni, jolloin $n22:n$ ja $n24:n$ summa on 0, 1, 2, 3 tai 4, edellyttäen, että kun R^8 on amino, niin X^{22} ei ole C_{4-6} -alkyleeni eikä oksa-

30 C_{4-6} -alkyleeni ja $n22$ ei ole 1, 2, 3 eikä 4,

R^9 on edellä R^5 :lle määritelty ja

X^{21} on C_{0-6} -alkyleeni, hetero- C_{2-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{3-6} -alkyleeni, okso- C_{2-6} -alkyleeni tai $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, jossa X^{26} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{25} on C_{n25} -alkyleeni ja X^{27} on C_{n27} -alkyleeni, jolloin $n25:n$ ja $n27:n$ summa on 0, 1 tai 2;

35 jolloin kukin alkyleeni, sykloalkyleeni, heteroalkyleeni, heterosykloalkyleeni, fenyleeni, aryleeni ja heteroaryleeni, kuten edellä on määritelty, on mahdoli-

aryleeni, hetero- C_{3-6} -sykloalkyleeni tai fenyleeni, X^{14} on $C_{n_{14}}$ -alkyleeni ja X^{16} on $C_{n_{16}}$ -alkyleeni, jolloin n_{14} :n ja n_{16} :n summa on 0, 1, 2, 3 tai 4,

R^5 on ryhmä, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat atsetidin-3-yyli, bentsoimidatsol-4-yyli, bentsoimidatsol-5-yyli, imidatsol-1-yyli, imidatsol-2-yyli, imidatsol-4-yyli, 2-imidatsolin-2-yyli, 2-imidatsolin-3-yyli, 2-metyyliimidatsol-1-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, 1-metyylipiperid-3-yyli, 1-metyylipiperid-4-yyli, piperid-3-yyli, piperid-4-yyli, piperatsin-1-yyli, piperatsin-2-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli, pyrimidin-4-yyli, pyrimidin-5-yyli, pyrrolidin-3-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yyli ja 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yyli ja niiden mikä tahansa karbosyklinen ketoni- tai tioketonijohdannainen, joka ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, merkaptto, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-14} -sykloalkyyli, C_{6-14} -aryyli, C_{6-14} -aryyli- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-8} -alkanoyyli, C_{1-8} -alkyylioksi, C_{6-14} -aryylioksi, C_{3-14} -sykloalkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksi, C_{1-8} -alkyyylitio, C_{3-14} -sykloalkyyylitio, C_{6-14} -aryylitio ja $-NR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{1-8} -alkanoyyli, C_{3-14} -sykloalkyyli ja C_{6-14} -aryyli, ja

X^{13} on C_{0-6} -alkyleeni, hetero- C_{2-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{3-6} -alkyleeni, okso- C_{2-6} -alkyleeni tai $-X^{17}-X^{18}-X^{19}$ -, jossa X^{18} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{17} on $C_{n_{17}}$ -alkyleeni ja X^{19} on $C_{n_{19}}$ -alkyleeni, jolloin n_{17} :n ja n_{19} :n summa on 0, 1 tai 2; ja

R^2 on R^8-X^{20} - tai R^9-X^{21} -, jolloin:

R^8 on edellä R^4 :lle määritelty,

X^{20} on C_{4-6} -alkyleeni, hetero- C_{4-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{4-6} -alkyleeni, okso- C_{4-6} -alkyleeni tai $-X^{22}-X^{23}-X^{24}$ -, jossa X^{23} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{22} on $C_{n_{22}}$ -alkyleeni ja X^{24} on $C_{n_{24}}$ -alkyleeni, jolloin n_{22} :n ja n_{24} :n summa on 0, 1, 2, 3 tai 4,

R^9 on edellä R^5 :lle määritelty ja

X^{21} on C_{0-6} -alkyleeni, hetero- C_{2-6} -alkyleeni, hetero-okso- C_{3-6} -alkyleeni, okso- C_{2-6} -alkyleeni tai $-X^{25}-X^{26}-X^{27}$ -, jossa X^{26} on edellä X^{15} :lle määritelty, X^{25} on $C_{n_{25}}$ -alkyleeni ja X^{27} on $C_{n_{27}}$ -alkyleeni, jolloin n_{25} :n ja n_{27} :n summa on 0, 1 tai 2; jolloin kukin alkyleeni, sykloalkyleeni, heteroalkyleeni, heterosykloalkyleeni, fenyleeni, aryleeni ja heteroaryleeni, kuten edellä on määritelty, on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, merkaptto, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-14} -sykloalkyyli, C_{6-14} -aryyli, C_{6-14} -aryyli- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-8} -alkanoyyli, C_{1-8} -alkyylioksi, C_{6-14} -aryylioksi, C_{3-14} -sykloalkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksi, C_{1-8} -alkyyylitio, C_{3-14} -sykloalkyy-

litio, C_{6-14} -aryyllitio ja $-NR^6R^7$, jossa R^6 ja R^7 ovat edellä määritellyt; edellyttäen, että radikaaleihin R^1 , X^2 , X^4 , X^6 , X^8 ja R^2 sisältyvien heteroatomien ja minkä tahansa radikaaleihin X^3 , X^5 , X^7 ja X^9 sisältyvien heteroatomien välillä ei esiinny kovalenttisia sidoksia; ja

- 5 sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, N-oksiedeja, lääke-esiastejohdannaisia ja suojattuja johdannaisia.

Tämän keksinnön kolmannen aspektin muodostaa farmaseuttinen koostumus, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suola, N-oksidia tai lääke-esiastejohdannaista seoksena yh-

10 den tai useampien sopivien täyteaineiden kanssa.

Tämän keksinnön neljännen aspektin muodostaa menetelmää sairauden hoitamiseksi eläimessä, jossa tryptaasiaktiivisuus osaltaan edistää sairauden patologiaa ja/tai semiologiaa, joka menetelmä käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan, N-oksidin tai

15 lääke-esiastejohdannaisen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen eläimelle.

Tämän keksinnön viidennen aspektin muodostavat menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, N-oksidien, lääke-esiastejohdannaisien ja suojattujen johdannaisien

20 valmistamiseksi, kuten osassa "Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus" on esitetty.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Määritelmät

Ellei toisin ole mainittu, selityksessä ja patenttivaatimuksissa käytetyillä seuraavilla termeillä on alla esitetyt merkitykset:

25

"Alkanoyyli" tarkoittaa radikaalia $-C(O)R$, jossa R on alkyyli, kuten jäljempänä on määritely, ja jossa on ilmoitettu hiiliatomien kokonaismäärä (esim. C_{1-8} -alkanoyyli käsittää radikaalit formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, krotonoyyli, isokrotonoyyli jne.).

"Alkyyli", kuten termeissä alkyyli, aryylialkyyli, alkyylioksi, alkyyllitio, tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta, tyydyttyynyttä tai tyydyttymätöntä hiilivetyradikaalia, jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C_{1-8} -alkyyli käsittää metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, sek-butyylin, isobutyylin, *tert*-butyylin, vinyylin, allyylin, 1-propenyylin, isopropenyylin, 1-butenyylin,

30

2-butenyylin, 3-butenyylin, 2-metyyliallyylin, etynylin, 1-propynylin, 2-propynylin jne.).

"Alkyleeni" tarkoittaa haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä kaksiarvoista hiilivetyradikaalia, jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja
 5 [esim. C₀₋₆-alkyleeni käsittää metyleenin (-CH₂-), etyleenin (-(CH₂)₂-), vinyleenin (-CH:CH-), etynyleenin (-C≡C-), 2-propyleenin (-CH:CH·CH₂-), 1-propyleenin (-CH₂·CH:CH-), tetrametyleenin (-(CH₂)₄-), pentametyleenin (-(CH₂)₅-) ja heksametyleenin (-(CH₂)₆-) jne.]. Termin C₀-alkyleeni tarkoitetaan merkitsevän kovalenttista sidosta.

10 "Alkylioksi" tarkoittaa radikaalia -OR, jossa R on alkyyli, kuten edellä on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₁₋₈-alkylioksi käsittää radikaalit metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi jne.).

"Alkyylitio" tarkoittaa radikaalia -SR, jossa R on alkyyli, kuten edellä
 15 on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₁₋₈-alkyylitio käsittää radikaalit metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio, isobutyylitio jne.).

"Eläin" käsittää ihmiset, muut nisäkkäät kuin ihmisen (esim. koirat, kissat, kanit, nautakarjan, hevoset, lampaat, vuohet, siat, hirvieläimet jne.) ja
 20 muut kuin nisäkkäät (esim. linnut jne.).

"Aryyli", kuten termeissä aryyli, aryylialkyyli, aryylioksi ja aryylitio, tarkoittaa aromaattista monosyklistä tai polysyklistä hiilivetyradikaalia, joka sisältää ilmoitetun määrän hiiliatomeja, jolloin vapaan valenssin omaava hiiliatomi on aromaattisen renkaan jäsen, ja sen mitä tahansa karbosyklistä ketoni- tai tioketonijohdannaista (esim. C₆₋₁₄-aryyli käsittää fenyylin, naftyylin, antrasenyylin, fenantrenyylin, 1,2,3,4-tetrahydronaft-5-yylin, 1-okso-1,2-dihydronaft-6-yylin, 1-tiokso-1,2-dihydronaft-7-yylin jne.).

"Aryleeni" tarkoittaa aromaattista monosyklistä tai polysyklistä kaksiarvoista hiilivetyradikaalia, joka sisältää ilmoitetun määrän hiiliatomeja, jolloin
 30 vapaan valenssin omaavat hiiliatomit ovat aromaattisen renkaan jäseniä, ja sen mitä tahansa karbosyklistä ketoni- tai tioketonijohdannaista (esim. C₆₋₁₄-aryleeni käsittää 1,4-fenyleenin, 1,3-fenyleenin, 1,4-naftyleenin, 2,6-naftyleenin, 1,4-antrasenyleenin, 2,6-antrasenyleenin, 1,6-fenantrenyleenin, 1,2,3,4-tetrahydro-5,8-naftyleenin, 1-okso-1,2-dihydro-5,7-naftyleenin, 1-tiokso-1,2-dihydro-5,8-naftyleenin jne.).
 35

"Aryylioksi" tarkoittaa radikaalia -OR, jossa R on aryyli, kuten edellä on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₆₋₁₄-aryylioksi käsittää radikaalit fenoksi, naftyylioksi, antrasenylioksi jne.).

5 "Aryylitio" tarkoittaa radikaalia -SR, jossa R on aryyli, kuten edellä on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₆₋₁₄-aryylitio käsittää radikaalit fenyylitio, naftyylitio, antrasenyylitio jne.).

"Sykloalkyyli", kuten termeissä sykloalkyyli ja sykloalkyylioksi, tarkoittaa tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, monosyklistä tai polysyklistä hiilivetyradikaalia, joka sisältää ilmoitetun määrän hiiliatomeja ja jossa vapaan valenssin omaava hiiliatomi on ei-aromaattisen renkaan jäsen, ja sen mitä tahansa karbosyklistä ketoni- ja tioketonijohdannaista (esim. C₃₋₁₄-sykloalkyyli käsittää syklopropyylin, syklobutylin, syklopentylin, sykloheksyylin, sykloheksenylin, 2,5-sykloheksadienylin, bisyklo[2.2.2]oktylin, 1,2,3,4-tetrahydronaft-1-yylin, oksosykloheksyylin, dioksosykloheksyylin, tiosykloheksyylin jne.).

15 "Sykloalkyleeni" tarkoittaa tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, monosyklistä tai polysyklistä kaksiarvoista hiilivetyradikaalia, joka sisältää ilmoitetun määrän hiiliatomeja ja jossa vapaan valenssin omaavat hiiliatomit ovat ei-aromaattisen renkaan jäseniä, ja sen mitä tahansa karbosyklistä ketoni- ja tioketonijohdannaista (esim. C₃₋₆-sykloalkyleeni käsittää 1,2-syklopropyleenin, 20 1,2-syklobutyleenin, 1,3-syklobutyleenin, 1,2-syklopentyleenin, 1,3-syklopentyleenin, 1,4-syklopentyleenin, 1,4-sykloheksyleenin, 3-sykloheksen-1,2-yleenin, 2,5-sykloheksadien-1,4-yleenin, 1,4-bisyklo[2.2.2]oktyleenin, 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-naftyleenin, 5-okso-1,3-sykloheksyleenin, 2,5-diokso-1,4-sykloheksyleenin, 5-tiokso-1,4-sykloheksyleenin jne.).

25 "Sykloalkyylioksi" tarkoittaa radikaalia -OR, jossa R on sykloalkyyli, kuten edellä on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₃₋₁₄-sykloalkyylioksi käsittää radikaalit syklopropoksi, syklobutoksi, syklopentylioksi, sykloheksyylioksi jne.).

30 "Sykloalkyylitio" tarkoittaa radikaalia -OR, jossa R on sykloalkyyli, kuten edellä on määritelty, ja jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja (esim. C₃₋₁₄-sykloalkyylitio käsittää radikaalit syklopropyylitio, syklobutyylitio, syklopentyylitio, sykloheksyylitio jne.).

"Suojauksen poisto" viittaa mahdollisten läsnä olevien suojaryhmien poistoon sen jälkeen, kun selektiivinen reaktio on toteutettu.

35 "Sairaus" käsittää erityisesti eläimen tai sen osan minkä tahansa sairaustilan, ja se käsittää sairaustilan, joka voi olla eläimeen käytetyn lääke-

tieteellisen tai eläinlääketieteellisen hoidon aiheuttama tai siihen liittyvä, so. tällaisen hoidon "sivuvaikutukset".

"Halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

"Heteroalkyleeni" tarkoittaa alkyleeniä, kuten edellä on määritelty, jossa 1 - 5 ilmoitetuista hiiliatomeista on korvattu heteroatomilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S (esim. atsa-alkyleeniä, oksa-alkyleeniä ja vastaavasti tia-alkyleeniä), edellyttäen, että siihen sisältyvät happi-, typpi- ja rikkiatomit eivät muodosta sidoksia muiden heteroatomien kanssa. Esimerkiksi hetero-C₃₋₁₂-alkyleenin tarkoitetaan käsittävän atsa-C₃-alkyleenin, joka käsittää 10 3-atsatrimetyleenin (-NHCH₂CH₂-), 2-atsatrimetyleenin (-CH₂·NH·CH₂-) jne.; ω-atsa-C₂₋₅-alkyleenin, joka käsittää 2-atsaetyleenin (-NH·CH₂-), 3-atsatrimetyleenin, 4-atsatetrametyleenin (-NH·CH₂·CH₂·CH₂-) ja 5-atsapentametyleenin (-NH·CH₂·CH₂·CH₂·CH₂-); oksa-C₃-alkyleenin, joka käsittää 3-oksatrimetyleenin (-O·CH₂·CH₂-), 2-oksatrimetyleenin (-CH₂·O·CH₂-) jne.; oksa-C₅-alkyleenin, kuten 15 3-oksapentametyleenin (-CH₂·CH₂·O·CH₂·CH₂-) jne.; tia-C₃-alkyleenin, joka käsittää 3-tiatrimetyleenin (-S·CH₂·CH₂-), 2-tiatrimetyleenin (-CH₂·S·CH₂-) jne.; ω-tia-C₂₋₄-alkyleenin, joka käsittää 2-tiaetyleenin (-NH·CH₂-), 3-tiatrimetyleenin ja 4-tiatetrametyleenin (-S·CH₂·CH₂·CH₂-); diatsa-C₆-alkyleenin, joka käsittää 2,5-diatsaheksametyleenin (-CH₂·NH·CH₂·CH₂·NH·CH₂-); atsaoksa-C₆-alky- 20 leenin, joka käsittää 2-oksa-5-atsaheksametyleenin (-CH₂·O·CH₂·CH₂·NH·CH₂-); ja niiden kaltaiset.

"Heteroaryleeni" tarkoittaa aryleeniä, kuten edellä on määritelty, jossa 1 - 5 ilmoitetuista hiiliatomeista on korvattu heteroatomilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S (esim. hetero-C₅₋₆-aryleeni käsittää 25 furyleenin, tienyleenin, pyrrolyleenin, imidatsolyleenin, pyridyleenin jne.).

"Heterosykloalkyleeni" tarkoittaa sykloalkyleeniä, kuten edellä on määritelty, jossa 1 - 5 ilmoitetuista hiiliatomeista on korvattu heteroatomilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S (esim. hetero-C₃₋₁₄-syk- 30 loalkyleeni käsittää 2,4-pyrrolidinyleenin, 2,4-pyrrolinyleenin, 2,4-imidatsolinyleenin, 2,4-imidatsolinyleenin, 3,5-pyratsolinyleenin, 1,4-piperidyleenin, 1,4-piperatsinyleenin, 2,5-kinuklidinyleenin, 2,5-morfolinyleenin, 1,3-isoindolinyleenin jne.).

"Hetero-oksoalkyleeni" tarkoittaa alkyleeniä, kuten edellä on määritelty, jossa yksi ilmoitettujen hiiliatomien määrästä on korvattu heteroatomilla, 35 joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat N, O ja S, ja heteroatomin viereinen hiiliatomi on korvattu karbonyyliryhmällä (C=O), esim. atsaoksoalkyleeniä,

oksaoksoalkyleeniä ja vastaavasti tiaoksoalkyleeniä, edellyttäen, että siihen sisältyvät happi-, typpi- ja rikkiatomit eivät muodosta sidoksia muiden heteroatomien kanssa. Esimerkiksi hetero-okso-C_{4,6}-alkyleenin tarkoitetaan käsittävän atsaokso-C₃-alkyleenin, joka käsittää 2-atsa-3-oksotrimetyleenin

5 (-C(O)·NH·CH₂-), 3-atsa-2-oksotrimetyleenin (-NH·C(O)·CH₂-) jne.; oksaokso-C₃-alkyleenin, joka käsittää 2-oksa-3-oksotrimetyleenin (-C(O)·O·CH₂-), 3-oksa-2-oksotrimetyleenin (-O·C(O)·CH₂-) jne.; ja tiaokso-C₃-alkyleenin, joka käsittää 2-tia-3-oksotrimetyleenin (-C(O)·S·CH₂-), 3-tia-2-oksotrimetyleenin (-S·C(O)·CH₂-) jne.

10 "Poistuvalla ryhmällä" on merkitys, joka siihen tavallisesti synteettisessä orgaanisessa kemiassa liitetään, so. atomi tai ryhmä, joka on syrjäytettävissä alkylointiolosuhteissa ja joka käsittää halogeenin, hydroksin, alkyylisulfonyylioksin (esim. mesyylioksin, etaanisulfonyylioksin jne.), aryylisulfonyylioksin (esim. bentseenisulfonyylioksin ja tosyylioksin, tienyylioksin), dihalogeenifosfinoyylioksin, tetrahalogeenifosfaoksin ja niiden kaltaiset.

15

"Mahdollinen" tai "mahdollisesti" tarkoittaa, että seuraavaksi kuvattu tapahtuma tai olosuhteet voivat toteutua tai olla toteutumatta ja että kuvaus käsittää tapaukset, joissa tapahtuma tai olosuhteet toteutuvat, ja tapaukset, joissa ne eivät toteudu. Esimerkiksi ilmaisu "mahdollisesti substituoitu yhdellä

20 tai useammilla radikaaleilla" tarkoittaa, että ryhmä, johon viitataan, voi olla substituoitu tai substituoimaton kuuluakseen keksinnön piiriin.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävä N-oksidi" tarkoittaa yhdistettä, jossa tyypet ovat hapettuneessa tilassa (so. O←N) ja joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä, kuten jäljempänä on määritely, ja jolla on haluttu farmakologinen aktiivisuus. Kaavan I mukaisten yhdisteiden N-oksidit voidaan valmistaa tavallisen alan ammattimiehen tuntemilla menetelmillä.

25

"Oksoalkyleeni" tarkoittaa alkyleeniä, kuten edellä on määritely, jossa yksi ilmoitetusta hiiliatomien määrästä on korvattu karbonyyliryhmällä (C=O), esim. okso-C₃-alkyleeni käsittää 3-oksotrimetyleenin (-C(O)·CH₂·CH₂-)

30 jne.

Sairauden "patologia" tarkoittaa sairauden oleellista luonnetta, syitä ja kehitystä sekä sairausprosesseista aiheutuvia rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävä" tarkoittaa sitä, mikä on käyttökel-poinen valmistettaessa farmaseuttista koostumusta, joka on yleisesti turvallinen, ei-toksinen ja ei biologisesti tai muuten epätoivottava, ja käsittää sen,

35

mikä on hyväksyttävä eläinlääketieteelliseen käyttöön sekä ihmisten farmaseuttiseen käyttöön.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tarkoittaa suoloja, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, kuten edellä on määritelty, ja joilla on haluttu farmakologinen aktiivisuus. Tällaiset suolat käsittävät happoadditiosuolat, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen, kuten vetybromidihapon, suolahapon, typpihapon, ortofosforihapon, rikkihapon ja niiden kaltaisten, kanssa; tai orgaanisten happojen kanssa, kuten etikkahapon, bentseenisulfonihapon, bentsoehapon, kamferisulfonihapon, p-klooribentseenisulfonihapon, kanelihapon, sitruunahapon, syklopentaanipropionihapon, 1,2-etaanidisulfonihapon, etaanisulfonihapon, fumaarihapon, glukohexonihapon, glukonihapon, glutamiinihapon, glykolihapon, heksaanihapon, heptaanihapon, o-(4-hydroksibentsoyyli)bentsoehapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, hydroksinaftoehapon, maitohapon, lauryylirikkihapon, maleiinihapon, omenahapon, malonihapon, mantelihapon, metaanisulfonihapon, 4-metyyli-2,2,2-trifluorietanokarboksylihapon, 4,4'-metyleenibis-(3-hydroks-2-eeni-1-karboksylihapon), mukonihapon, 2-naftaleenisulfonihapon, oksaalihapon, 3-fenyylipropionihapon, propionihapon, palorypälehapon, salisylihapon, steariinihapon, meripihkahapon, viinihapon, *tert*-butyylietikkahapon, p-tolueenisulfonihapon, trimetyylietikkahapon ja niiden kaltaisten kanssa.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat käsittävät myös emäsadditiosuolat, joita voi muodostua, kun läsnä olevat happamat protonit pystyvät reagoimaan epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Hyväksyttäviä epäorgaanisia emäksiä ovat mm. alumiinihydroksidi, kalsiumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumkarbonaatti ja natriumhydroksidi. Hyväksyttäviä orgaanisia emäksiä ovat mm. dietanoliamiini, etanoliamiini, N-metyylijlukamiini, trietanoliamiini, trometamiini ja niiden kaltaiset.

"Fenyleeni" tarkoittaa kaksiarvoista aromaattista radikaalia $-C_6H_4-$ ja käsittää 1,4-fenyleenin, 1,3-fenyleenin ja niiden kaltaiset.

"Farmaseuttisesti hyväksyttävät lääke-esiastejohdannaiset" tarkoittaa kaavan I mukaisten yhdisteiden johdannaisia, jotka ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä, kuten edellä on määritelty, ja jotka muuttuvat *in vivo* kaavan I mukaisen yhdisteen vastaavaksi ei-johdannaismuodoksi. Tällaiset lääke-esiasteet käsittävät kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on N-asyloituja piperidyyli- (so. $N(P)C_5H_9-$), N-asyloituja atsa-alkyleeni- (esim. $-N(P)\cdot CH_2\cdot CH_2-$), N-asyloituja amino- (so. $-NH_2(P)$), N-asyloituja amidino- (so. $-C(NP)\cdot NHP$,

-C(NH) \cdot NHP tai -C(NP) \cdot NH₂), N-asyloituja guanidino- (so. -NHC(NP) \cdot NHP, -NH \cdot C(NH) \cdot NHP tai -NH \cdot C(NP) \cdot NH₂) ryhmiä, joissa P on ryhmä, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat -C(O)R¹⁰, jossa R¹⁰ voi olla C₁₋₁₀-alkyylioksi tai *cis*-2-C₁₋₁₀-alkanoyylioksifenyyliivinyyli, 3-C₁₋₁₀-alkanoyylioksibutyryyli, R¹¹-X²⁸-, jossa R¹¹ on karboksi ja X²⁸ on C₁₋₁₀-alkyleeni tai -C(O) \cdot O \cdot CH(R¹²) \cdot O \cdot C(O)R¹³, jossa R¹² on vety, C₁₋₁₀-alkyyli tai C₃₋₁₀-sykloalkyyli ja R¹³ on C₁₋₁₀-alkyyli.

"Suojaryhmällä" on merkitys, joka siihen tavallisesti synteettisessä orgaanisessa kemiassa liitetään, so. ryhmä, joka selektiivisesti suojaa monifunktionaalisen yhdisteen yhden reaktiivisen kohdan, niin että kemiallinen reaktio voidaan toteuttaa selektiivisesti toisessa suojaamattomassa reaktiivisessa kohdassa, ja joka voidaan helposti poistaa, kun selektiivinen reaktio on suoritettu.

"Suoja-aine" tarkoittaa ainetta, joka reagoi monifunktionaalisen yhdisteen kanssa ja aikaansaa suojaryhmän reaktiiviseen kohtaan.

"Suojatut johdannaiset" viitattaessa yhdisteeseen tai ryhmään tarkoittavat ryhmän tai yhdisteen johdannaista, jossa reaktiivinen kohta tai kohdat on suojattu suojaryhmillä. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suojatut johdannaiset ovat itsessään aktiivisia tryptaasi-inhibiittoreina, ja ne ovat käyttökelpoisia muiden kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Sopivia suojaryhmiä reaktiivisia typpiatomeja varten ovat mm. *tert*-butoksikarbonyyli, bent-syylioksikarbonyyli ja mitkä tahansa muut sopivat aminon suojaryhmät (esim. katso T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981).

Sairauden "semiologia" tarkoittaa mitä tahansa sellaista patologista ilmiötä tai poikkeamaa normaalista rakenteen, toiminnan tai aistimuksen suhteen, jonka potilas kokee ja joka viittaa tähän sairauteen, sen muodostumiseen ja oireisiin, joita se aikaansaa.

"Terapeuttisesti tehokas määrä" tarkoittaa sitä määrää, joka eläimelle sairauden hoitoa varten annettuna riittää aikaansaamaan tällaisen sairauden hoidon.

Sairauden "hoitaminen" tai "hoito" käsittää sairauden esiintymisen ennaltaehkäisyä eläimessä, joka voi olla altistunut sairaudelle mutta joka ei vielä koe tai osoita sairauden oireita, sairauden estämisen (so. sen kehityksen pysäyttämisen) tai sairauden lievittämisen (so. sairauden taantumisen aikaansaamisen).

laatti, kun X^3 ja X^7 ovat kumpikin $-C(O)O-$ ja $X^4-X^5-X^6$ on 1,4-tetrametyyleeni (so. $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$); ja N-4-amidinobentsyyli-4-{5-[4-(2-piperid-4-yyliamino-etyylikarbamoyyli)piperid-1-yylikarbonyyli]valeryyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi, kun X^3 ja X^7 ovat kumpikin $-C(O)-$ ja $X^4-X^5-X^6$ on 1,4-tetrametyyleeni (so. $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$).

Nykyään edulliset toteutusmuodot

Vaikka tämän keksinnön laajin määritelmä on esitetty keksinnön yhteenvedossa, tietyt kaavan I mukaiset yhdisteet ovat edullisia. Kaavan I mukaisia edullisia yhdisteitä ovat esimerkiksi yhdisteet, joissa X^5 on *cis*-1,5-syklo-
 10 oktyleeni ja X^4 ja X^6 ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia, $X^4-X^5-X^6$ yhdessä on C_{4-8} -alkyleeni tai X^5 on 1,4-fenyleeni ja X^4 ja X^6 ovat C_{0-1} -etylenejä; X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-N(CH_3)C(O)-$ tai $-S(O)_2NH-$, edellyttäen, että X^1 ja X^9 eivät kumpikin ole kovalenttisiä sidoksia; X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta $-C(O)-$ tai $-C(O)O-$; X^2 ja
 15 X^8 ovat toisistaan riippumatta $-X^{10}-X^{11}-$, jossa X^{10} on kovalenttinen sidos tai metyleeni ja X^{11} on 4,1-piperidyleeni tai 1,4-piperatsinyleeni; R^1 on $R^4-X^{12}-$ tai $R^5-X^{13}-$, jolloin R^4 on amidino, guanidino tai metyyliamino, X^{12} on $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni tai 1,4-piperidyleeni, X^{14} on C_{n14} -alkyleeni ja X^{16} on C_{n16} -alkyleeni, jolloin $n14:n$ ja $n16:n$ summa on 0, 1 tai 2, R^5 on piperid-4-yyli ja
 20 X^{13} on C_{2-3} -alkyleeni; ja R^2 on $R^8-X^{20}-$ tai $R^9-X^{21}-$, jolloin R^8 on amino, amidino, guanidino, metyyliamino tai 1-iminoetyyli, X^{20} on $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, jossa X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni, 1,4-fenyleeni, 4,1-pyridyleeni, 1,4-piperidyleeni, X^{22} on C_{n22} -alkyleeni ja X^{24} on C_{n24} -alkyleeni, jolloin $n22:n$ ja $n24:n$ summa on 1 tai 2, R^9 on bentsoimidatsol-5-yyli, imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 2-imidatsolin-
 25 2-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, 1-metyylijpiperid-4-yyli, piperid-4-yyli, piperatsin-1-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli, 1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-5-yyli tai 1,4,5,6-tetrahydro-2-dioksopyrimidin-5-yyli ja X^{21} on C_{1-6} -alkyleeni, ω -atsa- C_{2-5} -alkyleeni, 3-oksotrimetyyleeni, ω -tia- C_{2-4} -alkyleeni, 3-okso-2-atsatrimetyyleeni, 3-atsa-2-oksotrimetyyleeni tai $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, jossa X^{26} on 1,4-
 30 fenyleeni, X^{25} on C_{n25} -alkyleeni ja X^{24} on C_{n27} -alkyleeni, jolloin $n25:n$ ja $n27:n$ summa on 0 tai 1; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

Edullisempia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa X^5 on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni ja X^4 ja X^6 ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia tai
 35 $X^4-X^5-X^6$ yhdessä on C_{4-8} -alkyleeni; X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$ tai $-S(O)_2NH-$, edellyttäen, että

X^1 ja X^9 eivät kumpikin ole kovalenttisia sidoksia; X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -C(O)O-; X^2 ja X^8 ovat toisistaan riippumatta - X^{10} - X^{11} -, jossa X^{10} on kovalenttinen sidos tai metyleeni ja X^{11} on 4,1-piperidyleeni tai 1,4-piperatsinyleeni; R^1 on R^4 - X^{12} -, jossa R^4 on amidino tai guanidino ja X^{12} on

5 - X^{14} - X^{15} - X^{16} -, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni tai 1,4-piperidyleeni, X^{14} on C_{n14} -alkyleeni ja X^{16} on C_{n16} -alkyleeni, jolloin $n14:n$ ja $n16:n$ summa on 0, 1 tai 2; ja R^2 on R^8 - X^{20} - tai R^9 - X^{21} -, jolloin R^8 on amino tai metyyliamino, X^{20} on - X^{22} - X^{23} - X^{24} -, jossa X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni tai 1,4-fenyleeni, X^{22} on

10 C_{n22} -alkyleeni ja X^{16} on C_{n24} -alkyleeni, jolloin $n22:n$ ja $n24:n$ summa on 1 tai 2, R^9 on imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, piperid-4-yyli tai pyrid-4-yyli ja X^{21} on C_{1-5} -alkyleeni tai 3-atsa-trimetyleeni; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa

15 X^5 on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni ja X^4 ja X^6 ovat kumpikin kovalenttisia sidoksia; X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -NHC(O)-; X^3 ja X^7 ovat kumpikin -C(O)O-; X^2 ja X^8 ovat toisistaan riippumatta - X^{10} - X^{11} -, jossa X^{10} on kovalenttinen sidos ja X^{11} on 1,4-piperatsinyleeni; R^1 on R^4 - X^{12} -, jossa R^4 on amidino tai guanidino ja X^{12} on - X^{14} - X^{15} - X^{16} -, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni, X^{14} on kovalenttinen sidos ja X^{16} on metyleeni; ja R^2 on R^8 - X^{20} - tai R^9 - X^{21} -, jolloin R^8 on amino, X^{20} on - X^{22} - X^{23} - X^{24} -, jossa X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni, X^{22} on kovalenttinen sidos ja X^{24} on metyleeni, R^9 on piperid-4-yyli ja X^{21} on etyleeni tai trimetyleeni; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

25 Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa X^4 - X^5 - X^6 on yhdessä on C_{4-8} -alkyleeni; X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -NHC(O)-; X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -C(O)O-; X^2 ja X^8 ovat kumpikin - X^{10} - X^{11} -, jossa X^{10} on kovalenttinen sidos ja X^{11} on 1,4-piperatsinyleeni; R^1 on R^4 - X^{12} -, jossa R^4 on amidino tai guanidino ja X^{12} on

30 - X^{14} - X^{15} - X^{16} -, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni, X^{14} on kovalenttinen sidos ja X^{16} on metyleeni; ja R^2 on R^8 - X^{20} -, jossa R^8 on amidino tai guanidino ja X^{20} on - X^{22} - X^{23} - X^{24} -, jossa X^{23} on 1,4-fenyleeni, X^{22} on kovalenttinen sidos ja X^{24} on metyleeni; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

35 Edullisimpia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat seuraavat:

- 4-guanidinobentsyyli-4-{7-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]heptanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;
 4-guanidinobentsyyli-4-{8-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]oktanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;
- 5 4-guanidinobentsyyli-4-{9-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]nonanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;
 4-amidinobentsyyli-4-{7-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]heptanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 10 1,5-pentametyleenidi-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[*trans*-4-(4-aminosykloheksyylimetyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 20 1,4-tetrametyleenidi-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 25 4-guanidinobentsyyli-4-{6-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]heksanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti];
- 35 4-guanidinobentsyyli-4-{5-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)]piperatsin-1-yylikarbonyyli]valeryyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi;

3-oksa-1,5-pentametyleenidi-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)piperat-
sin-1-yylikarbonyyli]; ja

- cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiini-
karboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-
karboksylaatti];
5 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdan-
naiset ja suojatut johdannaiset.

Farmakologia ja käyttökelpoisuus

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tryptaasi-inhibiittoreita. Tällaisina kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa
10 sairauksia, erityisesti immunovälitteisiä tulehdussairauksia, joissa tryptaasiak-
tiivisuus edistää sairauden patologiaa ja/tai semiologiaa. Immunovälitteisiä tu-
lehdussairauksia, joiden patologiaa ja/tai semiologiaa tryptaasiaktiivisuus edis-
tää, ovat esimerkiksi astma, allerginen nuha, reumaattinen nikamatulehdus,
luu-niveltulehdus, kihtiniveltulehdus, nivelreuma, niveltulehdustilat yleisesti,
15 nokkosrokko, angioödeema, ekseemaihottulehdus, anafylaksia, hyperprolifera-
tiivinen ihosairaus, peptiset haavaumat, tulehdussuolisairaus, silmän side-
kalvontulehdus ja sidekalvon kevättulehdus, ihon tulehdustilat ja niiden kal-
taiset.

Sopivat in vitro -analyysimenetelmät tryptaasiaktiivisuuden ja sen
20 yhdisteiden avulla inhiboinnin mittaamiseksi ovat tunnettuja (esim. katso Stur-
zebecher et al. (1992) Biol. Chem. Hoppe-Seyler 373: 1025 - 1030). Taval-
lisesti analyysimenetelmällä mitataan peptidiemässubstraatin tryptaasi-
indusoitu hydrolyysi. Tryptaasiaktiivisuuden mittaamiseen tarkoitettuna in vitro
-analyysimenetelmän muita yksityiskohtia varten katso esimerkki 33 jäljempä-
25 nä.

Tavallinen alan ammattimies tuntee sopivat tulehduksen in vivo
-mallit. Tunnetaan esimerkiksi in vivo -malleja astmaa varten (esim. katso Lar-
sen (1991) Experimental Models of Reversible Airway Obstruction, West et al.,
toim. The Lung: Scientific Foundations, Raven Press, New York). Astman in
30 vitro -mallin muita yksityiskohtia varten katso esimerkki 2 jäljempänä. Edelleen
ihon tulehdustilojen (Walsh et al. (1995) Br. J. Pharmacol. 114: 1343 - 1350; ja
Armstrong et al. (1995) Prostaglandins 49: 205 - 224), niveltulehdustilojen
(Peacock et al. (1995) Cell Immunol. 160: 178 - 184; ja Houry et al. (1995)
Curr. Opin. Rheumatol. 7: 201 - 205) ja gastrointestinaalisten sairauksien
35 (Anthony et al. (1995) Int. J. Exp. Pathol. 76: 215 - 224; ja Carter et al. (1995)
Dig. Dis. Sci. 40: 192 - 197) in vivo -mallit ovat tunnettuja. Astmaattisten reak-

tioiden mittaamiseen tarkoitetun in vivo -analyysimenetelmän muita yksityiskohtia varten katso esimerkki 34 jäljempänä.

Antaminen ja farmaseuttiset koostumukset

Yleensä kaavan I mukaiset yhdisteet annetaan terapeuttisesti tehokkaana määrinä alalla tunnetuilla millä tahansa tavallisilla ja hyväksyttävillä tavoilla, joko yksinään tai yhdistelmänä toisen terapeuttisen aineen kanssa. Terapeuttisesti tehokas määrä voi vaihdella laajalti sairauden vakavuuden, kohteen iän ja yleisen terveyden, käytettävän yhdisteen tehokkuuden ja muiden tekijöiden mukaan. Esimerkiksi kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaat määrät astman hoitoa varten voivat vaihdella 0,1 mikrogrammasta kehon painon kilogrammaa kohti ($\mu\text{g}/\text{kg}$) vuorokaudessa 1 milligrammaan kehon painon kilogrammaa kohti (mg/kg) vuorokaudessa, tavallisesti määrästä 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ määrään 0,1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{vrk}$. Siten terapeuttisesti tehokas määrä 80 kg :n painoiselle astmaa sairastavalle ihmispotilaalle voi olla välillä 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vrk}$ - 10 mg/vrk , tavallisesti 0,1 mg/vrk - 10 mg/vrk .

Terapeuttisia aineita, jotka voivat olla käyttökelpoisia kaavan I mukaisen yhdisteiden kanssa yhdistelmänä antamista varten astmaa hoidettaessa, ovat mm. β -adrenergiset agonistit (esim. albuteroli, terbutaliini, formoteroli, fenoteroli, prenaliini ja niiden kaltaiset), metyyliksantiinit (esim. kofeiini, teofylliini, aminofylliini, teobromiini ja niiden kaltaiset), kromoglykaatit (esim. cromolyn, nedokromiili ja niiden kaltaiset) ja kortikosteroidit (esim. beklometasomi, triamsinoloni, flurisolidi, deksametasoni ja niiden kaltaiset). Yleisesti tavallinen alan ammattimies, joka toimii henkilökohtaisen tietonsa ja tämän hakemuksen esityksen perusteella, pystyy määrittämään kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän tietyn tulehdussairauden hoitoa varten.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan antaa farmaseuttisina koostumuksina jollakin seuraavista tavoista: oraalisesti, systeemisesti (esim. ihon läpi vaikuttavasti, nenän sisään tai peräpuikkona) tai parenteraalisesti (esim. lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti). Koostumukset voivat olla tablettien, pillerien, kapselien, puolikiinteiden aineiden, jauheiden, jatkuvan vapautumisen formulaatioiden, liuosten, suspensioiden, eliksiirien, aerosolien tai minkä tahansa muun tarkoituksenmukaisen koostumuksen muodossa, ja ne koostuvat yleensä kaavan I mukaisesta yhdisteestä yhdistelmänä ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa. Hyväksyttävät täyteaineet ovat ei-toksisia, edesauttavat antamista eivätkä vaikuta haitallisesti aktiivisen aineosan terapeuttiseen hyötyyn. Tällainen täyteaine voi olla mikä

tahansa kiinteä, nestemäinen, puolikiinteä tai aerosolikoostumuksen tapauksessa kaasumainen täyteaine, jota on yleisesti alan ammattimiehen saatavissa.

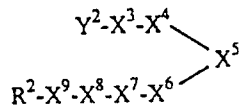
Kiinteitä farmaseuttisia täyteaineita ovat mm. tärkkelys, selluloosa, talkki, glukoosi, laktoosi, sakkaroosi, gelatiini, mallas, riisi, vehnä jauho, liitu, silikageeli, magnesiumstearaatti, natriumstearaatti, glyserolimonostearaatti, natriumkloridi, maitojauhe kuoristusta maidosta ja niiden kaltaiset. Nestemäiset ja puolikiinteät täyteaineet voidaan valita ryhmästä, jonka muodostavat vesi, etanoli, glyseroli, propyleeniglykoli ja erilaiset öljyt, jotka käsittävät palo-, eläin- ja kasvisöljyt ja synteettistä alkuperää olevat öljyt (esim. maapähkinäöljyn, soijapapuöljyn, mineraaliöljyn, seesamiöljyn jne.). Edullisia nestemäisiä kantajia, erityisesti injektoitavia liuoksia varten, ovat mm. vesi, suolaliuos, vesipitoinen dekstroosi ja glykolit.

Aktiivisen aineosan dispergoimiseksi aerosolimuotoon voidaan käyttää painekaasuja. Tähän tarkoitukseen sopivia inerttejä kaasuja ovat typpi, hiilidioksidi, typpioksidi jne. Muita sopivia farmaseuttisia kantajia ja niiden formulaatioita on kuvattu julkaisussa A. R. Alfonso, Remington's Pharmaceutical Sciences 1985, 17. painos, Easton, Pa: Mack Publishing Company.

Kaavan I mukaisen yhdisteen määrä koostumuksessa voi vaihdella laajalti formulaatiotyyppin, yksikköannostuskoon, täyteaineiden laadun ja farmaseuttisten tieteiden alan ammattimiehen tuntemien muiden tekijöiden mukaan. Yleensä kaavan I mukaisen yhdisteen koostumus astman hoitoa varten käsittää 0,01 paino-% - 10 paino-%, edullisesti 0,3 paino-% - 1 paino-%, aktiivista aineosaa, jolloin jäljelle jäävä osa on täyteainetta tai täyteaineita. Farmaseuttinen koostumus annetaan edullisesti yhtenä yksikköannostusmuotona jatkuvan hoidon kyseessä ollessa tai yhtenä yksikköannostusmuotona rajoittamatta, kun vaaditaan erityisesti oireiden lievitystä. Farmaseuttisia esimerkkifformulaatioita, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, on kuvattu esimerkissä 34.

30 **Kemia**

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet koostuvat viidestä erillisestä alayksiköstä (so. R^1 -, $-X^2$ -, $-X^4-X^5-X^6$ -, $-X^8$ - ja R^2 -), jotka alayksiköt ovat liittyneet karbonyyli-, formyylionioksi-, amidi-, sulfonamidi-, karbamaatti- tai ureasidoksilla (so. $-C(O)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)N(R^3)$ -, $-N(R^3)C(O)$ -, $-S(O)_2N(R^3)$ -, $-N(R^3)S(O)_2$ -, $-OC(O)N(R^3)$ -, $-N(R^3)C(O)O$ -, $-N(R^3)C(O)N(R^3)$ - tai $-OC(O)O$ -). Menetelmät tällaisten liitosryhmien muodostamiseksi ovat tunnettuja ja sopivia



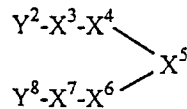
2

5

tai sen suojattu johdannainen reagoimaan kaavan $R^1-Y^1-C(O)L$ mukaisen yhdisteen tai sen suojatun johdannaisen kanssa, jolloin L on poistuva ryhmä, Y^1 on sidos, -O- tai $-N(R^3)-$, Y^2 on piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli tai vastaavasti $HN(R^3)-C_{1-8}$ -alkyyli, ja kukin radikaaleista R^1 , R^2 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ja X^9 on keksinnön yhteenvedossa määritelty, ja sitten poistamalla suojaus, jos se on tarpeen. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X^2 on 1,4-piperatsinyyleeni tai 1,4-piperidyleeni ja X^1 on $-NHC(O)-$ tai joissa X^2 on C_{1-8} -alkyleeni ja X^1 on $-NHC(O)N(R^3)-$, voidaan valmistaa saattamalla kaavan 2 mukainen yhdiste tai sen suojattu johdannainen reagoimaan kaavan $R^1-NC(O)$ mukaisen isosyanaatin tai sen suojatun johdannaisen kanssa ja sitten poistamalla suojaus, jos se on tarpeen (muita yksityiskohtia varten katso esimerkki 14(b) jäljempänä).

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on sama kuin R^2 ; X^2 ja/tai X^8 on 1,4-piperatsinyyleeni tai 1,4-piperidyleeni; X^1 on $-C(O)-$, $-OC(O)-$ tai $-N(R^3)C(O)-$; ja X^9 on $-C(O)-$, $-OC(O)-$ tai $-N(R^3)C(O)-$; ja/tai joissa X^2 ja/tai X^8 on C_{1-8} -alkyleeni; X^1 on $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ tai $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$; ja X^9 on $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ tai $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava 3:

25

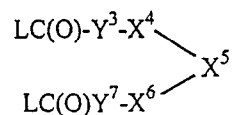


3

tai sen suojattu johdannainen reagoimaan 2 tai useamman mooliekvivalentin kanssa kaavan $R^1-Y^1-C(O)L$ mukaista yhdistettä tai sen suojattua johdannaista, jolloin L on poistuva ryhmä, Y^1 on sidos, -O- tai $-N(R^3)-$, Y^2 ja Y^8 ovat toisistaan riippumatta piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli tai $HN(R^3)-C_{1-8}$ -alkyyli ja kukin radikaaleista R^1 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ja X^7 on keksinnön yhteenvedossa määritelty, ja sitten poistamalla suojaus, jos se on tarpeen. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on sama kuin R^2 ; X^2 ja/tai X^8 on 1,4-piperatsinyyleeni tai 1,4-piperidyleeni; X^1 on $-NHC(O)-$ ja/tai X^9 on $-NHC(O)-$,

-C(O)-, -C(O)O- tai -C(O)N(R³)- tai joissa X² ja X⁸ ovat kumpikin C₁₋₈-alkyleeni tai hetero-C₁₋₈-alkyleeni ja X³ ja X⁷ ovat toisistaan riippumatta -N(R³)C(O)-, -N(R³)C(O)O- tai -N(R³)C(O)N(R³)-, voidaan valmistaa saattamalla kaksi tai useampia mooliekvivalentteja kaavan R¹-X¹-Y² mukaista yhdistettä tai sen

5 suojattua johdannaisista reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava 6:



10

6

tai sen suojatun johdannaisen kanssa, jolloin L on poistuva ryhmä, Y³ ja Y⁷ ovat toisistaan riippumatta sidos, -O- tai -N(R³)-, Y² on piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli, HN(R³)-C₁₋₈-alkyyli tai vastaavasti HN(R³)-hetero-C₁₋₈-alkyyli, ja kukin radikaaleista R¹, X¹, X⁴, X⁵ ja X⁶ on keksinnön yhteenvedossa määritelty (muita

15 yksityiskohtia varten katso esimerkki 32 jäljempänä).

Edellä kuvatut asylointireaktiot voidaan toteuttaa saattamalla aktivoitu esteri (esim. happokloridijohdannainen) ja sopiva nukleofiili reagoimaan yhdessä sopivan orgaanisen emäksen (esim. N,N-di-isopropyylietyyliamiinin (DIEA:n), N-metyylimorfoliinin jne., edullisesti DIEA:n) ja sopivan liuottimen

20 (esim. N,N-dimetyyliformamidin (DMF:n), tetrahydrofuraanin (THF:n), dikloorimetäänin jne.) läsnä ollessa 20 - 30 °C:ssa, tavallisesti suunnilleen 23 °C:ssa, useiden minuuttien - 24 tunnin aikana. Vaihtoehtoisesti asylointi voidaan toteuttaa saattamalla sopiva karboksyylihappo ja nukleofiili reagoimaan yhdessä sopivan kytKentäreagenssin (esim. 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidin jne.) ja sopivan liuottimen (esim. DMF:n jne.) läsnä ollessa

25 20 - 30 °C:ssa, tavallisesti suunnilleen 23 °C:ssa, useiden tuntien - useiden vuorokausien aikana. Edellä kuvatut reaktiot kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ja olosuhteet reaktioiden toteuttamista varten ovat esimerkinomaisia ja tavallinen alan ammattimies ymmärtää, että keksinnön mukaisten

30 yhdisteiden valmistukseen voidaan soveltaa muita reaktio-olosuhteita ja käyttää eri lähtöaineita.

Suojauksen poisto voidaan toteuttaa millä tahansa keinoilla, joilla suojaryhmä poistuu ja saadaan haluttu tuote kohtuullisella saannolla. Suojaryhmien aikaansaamiseen ja niiden poistamiseen soveltuvien menetelmien yksityiskohtainen kuvaus voidaan löytää julkaisusta T. W. Greene, Protective

35 Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981.

saattamalla kaavan I mukaisten yhdisteiden vapaat happomuodot reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistukseen sopivia epäorgaanisia ja orgaanisia happoja ja emäksiä on esitetty tämän hakemuksen määritelmäosassa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden suolamuodot voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineiden tai välituotteiden suoloja.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden vapaat happo- tai vapaat emäsmuodot voidaan valmistaa vastaavasta emäsadditiosuola- tai happoadditiosuolamuodosta. Esimerkiksi happoadditiosuolamuodossa olevat kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi emäkseksi käsittelemällä sopivalla emäksellä (esim. ammoniumhydroksidiliuoksella, natriumhydroksidilla jne.). Emäsadditiosuolamuodossa olevat kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi hapoksi käsittelemällä sopivalla hapolla (esim. suolahapolla jne.).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden N-oksidit voidaan valmistaa tavallisen alan ammattimiehen tuntemilla menetelmillä. N-oksidit voidaan valmistaa esimerkiksi käsittelemällä kaavan I mukaisen yhdisteen hapettumatonta muotoa hapettimella (esim. trifluoriperetikkahapolla, permaleiinihapolla, perbentsoehapolla, peretikkahapolla, meta-klooriperoksibentsoehapolla jne.) sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. halogenoidussa hiilivedyssä, kuten metyleenikloridissa) suunnilleen 0 °C:ssa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden N-oksidit voidaan valmistaa sopivan lähtöaineen N-oxidista.

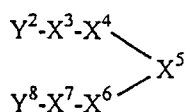
Hapettumattomassa muodossa olevat kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa kaavan I mukaisten yhdisteiden N-oksidiesta käsittelemällä pelkistimellä (esim. rikillä, rikkidioksidilla, trifenyylifosfiinilla, litiumboorihydridillä, natriumboorihydridillä, fosforitrikloridilla, tribromidilla jne.) sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa (esim. asetonitrilissä, etanolissa, vesipitoisessa dioksaanissa jne.) 0 - 80 °C:ssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden lääke-esiastejohdannaiset voidaan valmistaa tavallisen alan ammattimiehen tuntemilla menetelmillä (esim. muita yksityiskohtia varten katso Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 4: 1985). Sopivat lääke-esiasteet voidaan esimerkiksi valmistaa saattamalla kaavan I mukainen ei-derivatisoidu yhdiste reagoimaan sopivan karbamylointiaineen (esim. 1,1-asyylioksialkyylikarbonokloridaatin, para-nitrofenyylikarbonaatin jne.) kanssa.

tai sen suojattu johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan $R^1-Y^1-C(O)L$ mukaisen yhdisteen tai sen suojatun johdannaisen kanssa, jolloin L on poistuva ryhmä, Y^1 on sidos, -O- tai $-N(R^3)-$, Y^2 on piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli tai vastaavasti $HN(R^3)-C_{1-8}$ -alkyyli, ja kukin radikaaleista R^1 , R^2 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ,
 5 X^7 , X^8 ja X^9 on keksinnön yhteenvedossa määritelty, ja sitten poistetaan suojaus tarvittaessa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^2 on 1,4-piperatsinyleeni tai 1,4-piperidyleeni ja X^1 on $-C(O)-$, $-C(O)O-$ tai $-N(R^3)C(O)-$ tai jossa X^2 on C_{1-8} -alkyleeni ja X^1 on $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ tai $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

10 (d) kaavan 2 mukainen yhdiste tai sen suojattu johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan $R^1-NC(O)$ mukaisen isosyanaatin tai sen suojatun johdannaisen kanssa ja sitten poistetaan suojaus tarvittaessa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^2 on 1,4-piperatsinyleeni tai 1,4-piperidyleeni ja X^1 on $-NHC(O)-$ tai jossa X^2 on C_{1-8} -alkyleeni ja X^1 on
 15 $-NHC(O)N(R^3)-$;

(e) yhdiste, jolla on kaava 3:



20

3

tai sen suojattu johdannainen saatetaan reagoimaan 2 tai useamman mooliekvivalentin kanssa kaavan $R^1-Y^1-C(O)L$ mukaista yhdistettä tai sen suojattua johdannaista, jolloin L on poistuva ryhmä, Y^1 on sidos, -O- tai $-N(R^3)-$, Y^2 ja Y^8
 25 ovat toisistaan riippumatta piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli tai $HN(R^3)-C_{1-8}$ -alkyyli ja kukin radikaaleista R^1 , R^3 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 ja X^7 on keksinnön yhteenvedossa määritelty, ja sitten poistetaan suojaus tarvittaessa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on sama kuin R^2 ; X^2 ja/tai X^8 on 1,4-piperatsinyleeni tai 1,4-piperidyleeni; X^1 on $-C(O)-$, $-OC(O)-$ tai $-N(R^3)C(O)-$; ja X^9
 30 on $-C(O)-$, $-OC(O)-$ tai $-N(R^3)C(O)-$ ja/tai jossa X^2 ja/tai X^8 on C_{1-8} -alkyleeni; X^1 on $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ tai $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$; ja X^9 on $-C(O)N(R^3)-$, $-OC(O)N(R^3)-$ tai $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;

(f) kaavan 3 mukainen yhdiste tai sen suojattu johdannainen saatetaan reagoimaan kahden tai useamman mooliekvivalentin kanssa kaavan
 35 $R^1-NC(O)$ mukaista isosyanaattia tai sen suojattua johdannaista ja sitten poistetaan suojaus tarvittaessa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jos-

- tai sen suojatun johdannaisen kanssa, jolloin L on poistuva ryhmä, Y^3 ja Y^7 ovat toisistaan riippumatta sidos, -O- tai $-N(R^3)-$, Y^2 on piperatsin-1-yyli, piperid-4-yyli, $HN(R^3)-C_{1-8}$ -alkyyli tai $HN(R^3)$ -hetero- C_{1-8} -alkyyli ja kukin radikaaleista R^1 , X^1 , X^4 , X^5 ja X^6 on keksinnön yhteenvedossa määritelty, ja sitten
- 5 poistetaan suojaus tarvittaessa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X^2 ja X^8 ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleeni tai 4,1-piperidyleeni ja X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta $-C(O)-$, $-C(O)O-$ tai $-C(O)N(R^3)-$ tai jossa X^2 ja X^8 ovat kumpikin C_{1-8} -alkyleeni tai hetero- C_{1-8} -alkyleeni ja X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta $-N(R^3)C(O)-$, $-N(R^3)C(O)O-$ tai vastaavasti $-N(R^3)C(O)N(R^3)-$;
- 10 (j) mahdollisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on amino, saatetaan reagoimaan syanamidin kanssa, niin että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^4 on guanidino;
- (k) mahdollisesti edelleen muutetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi;
- 15 (l) mahdollisesti edelleen muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen suolamuoto ei-suolamuotoon;
- (m) mahdollisesti edelleen muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen hapettumaton muoto farmaseuttisesti hyväksyttäväksi N-oksidiiksi;
- (n) mahdollisesti edelleen kaavan I mukaisen yhdisteen N-oksidi-
- 20 muoto hapettumattomaan muotoonsa;
- (o) mahdollisesti edelleen muutetaan kaavan I mukainen ei-derivatisoitu yhdiste farmaseuttiseksi lääke-esiastejohdannaiseksi; ja
- (p) mahdollisesti edelleen muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen lääke-esiastejohdannainen ei-derivatisoituun muotoonsa.
- 25 Missä tahansa edellä esitetyistä menetelmistä viittaus kaavaan I viittaa sellaiseen kaavaan, jossa kukin radikaaleista R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 ja X^9 on määritelty laajimmissa määritelmissään, jotka on esitetty keksinnön yhteenvedossa, jolloin menetelmät sopivat erityisen hyvin nykyään edullisiin toteutusmuotoihin.

30 Esimerkit

Esimerkki 1

tert-butyyli-4-aminobentsyylikarbamaattivetykloridi

- 4-aminobentsyyliamiini (50,34 g, 0,412 mol), joka oli dikloorimetäänissa (200 ml), pantiin pyöreäpohjaiseen yhden litran 3-kaulakolviin, joka oli
- 35 varustettu mekaanisella sekoituslaitteella, ja liuos jäähdytettiin 0 °C:seen.

Liuokseen lisättiin tipoittain di-*tert*-butyylidikarbonaattia (89,9 g, 0,412 mol) dikloorimetaanissa (200 ml) 30 minuutin aikana, ja saatua suspensiota sekoitettiin 2 tuntia 0 °C:ssa, jolloin saatiin lähes homogeeninen liuos. Sen jälkeen dikloorimetaaniliuos pestiin vesipitoisella natriumhydroksidilla (1,0 M, 500 ml) ja sitten vedellä (500 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin keltainen öljy. Öljy otettiin talteen etyylietterin ja metanolin seokseen (2:1, 225 ml) ja liuos jäähdytettiin 0 °C:seen, tehtiin happamaksi vetykloridilla dioksaanissa (4,0 M, 115 ml, 0,412 mol) ja yhdistettiin etyylietterin (200 ml) kanssa, jolloin saatiin paksu vaaleankeltainen sakka. Sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin lisäerällä etyylietteriä (500 ml). Kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-aminobentsyylikarbamaattivetykloridi (100,23 g, 0,387 mol, saanto 94 %) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,40 - 10,20 (leveä s, 3H), 7,40 (tr, 1H), 7,30 (s, 4H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

15 Esimerkki 2

***tert*-butyyli-4-guanidinobentsyylikarbamaatti**

Syanamidi (100 g, 2,4 mol) pantiin 500 ml:n pyöreäpohjaiseen kolviin ja kuumennettiin välille 60 - 65 °C, kunnes aine sulii täysin, ja sitten neste-mäiseen syanamidiin lisättiin suoraan *tert*-butyyli-4-aminobentsyylikarbamaattivetykloridia (25,3 g, 97,8 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 1, jolloin saatiin keltainen liuos. Liuosta sekoitettiin 2 tuntia välillä 60 - 65 °C ja sitten lisättiin vettä (100 ml). Vesipitoinen seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja pestiin etyylietterillä (1 l). Orgaanista faasia palautusuutettiin vedellä (2 x, 100 ml), ja yhdistetyt vesipitoiset kerrokset pestiin etyylietterillä (500 ml), jäähdytettiin jäähauteessa ja sitten tehtiin emäksiseksi vesipitoisella natriumhydroksidilla (10 M, 100 ml), jolloin saatiin liukenematon öljy, joka kiteytyi hitaasti. Kiteet otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä. Kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-guanidinobentsyylikarbamaatti (18,3 g, 69,24 mmol, saanto 70,8 %) värittömänä kiteisenä kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,70 (s, 1H), 7,42 (tr, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

Esimerkki 3***tert*-butyyli-4-kloorikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti**

Trifosgeeni (25 g, 84,2 mmol) otettiin talteen dikloorimetaaniin (200 ml) ja saatu liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Trifosgeeniliuokseen lisättiin sitten
 5 tipoittain *tert*-butyyli-1-piperatsiinikarboksylaatin (40 g, 214,8 mmol) ja pyridiini-
 nin (35 ml, 432,7 mmol) seos dikloorimetaanissa (100 ml), ja reaktioseoksen
 annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan 30 minuutin aikana. Seoksen reaktio
 pysäytettiin vetykloridin vesiliuoksella (0,1 N, 200 ml) ja vesifaasi pestiin di-
 kloorimetaanilla (50 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (MgSO₄) ja
 10 suodatettiin. Väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-kloorikarbonyyli-
 1-piperatsiinikarboksylaatti (45,6 g, 71,6 mmol, saanto 85 %) keltaisena kiin-
 teänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,50
 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

Esimerkki 4**15 *tert*-butyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksy-
laatti, trifluoriasetaatti**

tert-butyyli-4-guanidinobentsyylikarbamaattia (41,77 g, 0,158 mol),
 joka oli valmistettu kuten esimerkissä 2, käsiteltiin trifluoretikkahapolla (TFA:lla)
 (100 ml) 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Saatu lähes väritön neste
 20 väkevöitiin tyhjössä 45 °C:ssa ja jäännöstä trituroitiin etyylietterillä (3 x, 400
 ml) ja kuivattiin tyhjössä värittömäksi vaahdoksi. Jäännös liuotettiin metanoliin
 (200 ml) ja sitten liuokseen lisättiin DIEA:ta (55 ml, 0,32 mol, määrä perustui
 arvioituun läsnäolevaan TFA-ylimäärään). Seos jäähdytettiin 0 °C:seen ja sit-
 ten lisättiin *tert*-butyyli-4-kloorikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia (39,3
 25 grammaa, 0,158 mol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 3, dikloorime-
 taanissa (120 ml). Lisättiin vielä erä DIEA:ta (30 ml) ja reaktioseoksen annet-
 tiin lämmitä huoneenlämpötilaan, sekoitettiin 12 tuntia ja väkevöitiin tyhjössä,
 jolloin saatiin oranssi öljy. Öljy yhdistettiin veden (200 ml) kanssa, jolloin saa-
 tiin paksu sakka. Sakka uudelleenkitetyttiin asetonitrilistä ja eetteristä, jolloin
 30 saatiin *tert*-butyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksy-
 laatti, trifluoriasetaatti (62,0 g, 0,126 mol, saanto 80 %) vaaleankeltaisena
 kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10,15 (s, 1H), 9,10 (leveä s,
 2H), 7,65 (s, 4H), 7,40 (tr, 1H), 7,25 (dd AB, 4H), 4,25 (d, 2H), 3,55 (m, 4H),
 3,10 (s, 4H);

Elektrospray-LRMS: laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{20}N_6O$: MH^+ : 277,4; $MH_2^{+2}/2$: 139,2; todettu: MH^+ : 277,4; $NH_2^{+2}/2$: 139,3.

Esimerkki 5

***cis*-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaatti)**

5 *cis*-1,5-syklo-oktaanidioli (20,2 g, 0,14 mol) otettiin talteen asetonitriiliin (250 ml) ja seokseen lisättiin kaliumkarbonaattia (41,4 g, 0,3 mol), jolloin saatiin suspensio. Suspensio jäähdytettiin 0 °C:seen typpiatmosfäärissä ja sitten lisättiin fosgeenia (1,9 M tolueenissa, 220 ml, 0,42 mol) tipoittain yhden tunnin aikana. Suspensio lämmitettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 12
10 tuntia ja sitten lisättiin eetteriä (1 l). Suspensiosta suodatettiin pois liukenemattomat suolat ja se väkevöitiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaatti) värittömänä kiteisenä kiinteänä aineena. Jatkopuhdistus voidaan toteuttaa silikageeli-flash-kromatografiinilla käyttäen heksaanin ja etyylieetterin seosta (10:1) eluenttina; 1H -
15 NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5,00 - 4,85 (m, 2H), 2,20 - 1,60 (m, 12H).

Esimerkki 6

***cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaatti, 4-*tert*-butoksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti]**

cis-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaatti) (1,91 g, 7,1 mmol), joka oli
20 valmistettu kuten esimerkissä 5 ja joka oli dikloorimetaanissa (25 ml), lisättiin tipoittain *tert*-butyyli-1-piperatsiinikarboksylaatin (1,3 g, 7,1 mmol) ja DIEA:n (1,3 ml, 7,1 mmol) seokseen dikloorimetaanissa (25 ml). Seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten suoritettiin jatkokäsittely vetykloridin 0,1 M vesiliuoksella. Dikloorimetaanikerros kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja
25 väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin silikageeli-flash-kromatografiinilla käyttäen etyylieetteriä ja heksaaneja eluenttina, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-
[klooriformiaatti, 4-*tert*-butoksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (660 mg, 1,6 mmol, saanto 22 %) värittömänä öljynä; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):
30 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 3,40 (s, 8H), 2,05 - 1,40 (m, 12), 1,40 (s, 9H).

Esimerkki 7***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti]**

tert-butyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatin trifluoriasetaattia (383,7 mg, 1,06 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 4, käsiteltiin trifluorietikkahapolla (1 ml) puhtaana 10 minuutin ajan huoneenlämpötilassa. Seos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin väritön öljy. Öljy otettiin talteen veteen (15 ml) ja vesipitoisen liuoksen pH säädettiin välille 7 - 8 käyttäen 5 M vesipitoista natriumhydroksidia, joka lisättiin tipoittain. Vesipitoiseen liuokseen lisättiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaatti, 4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia] (444,7 mg, 1,06 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 6 ja joka oli THF:ssä (10 ml), ja pH:ta säädettiin jatkuvasti käyttäen 1 M vesipitoista natriumhydroksidia, jota lisättiin tipoittain, kunnes pH:n muutosta ei enää havaittu. Seos väkevöitiin tyhjössä THF:n suurimman osan poistamiseksi, ja sitten lisättiin etyylietteriä (5 ml) ja 5 M vesipitoista natriumhydroksidia (riittävästi pH:n säätämiseksi arvoon 14), jolloin saatiin paksu valkoinen suspensio. Suspension annettiin seistä 15 - 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja sitten sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä (2 x 15 ml). Kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (527 mg, 0,82 mmol, saanto 77 %) värittömänä kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,05 (d, 2H), 7,00 (tr, 1H), 6,70 (d, 2H), 5,10 (leveä, 3H), 4,65 (m, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,30 (s, 16H), 1,90 - 1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 9H).

Esimerkki 8***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti], trifluoriasetaatti (yhdiste 1)**

Seuraavaksi esitetään kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R¹ on 4-guanidinobentsyyli, R² on 2-piperid-4-yylietyyli, X¹ ja X⁹ ovat kumpikin -NHC(O)-, X² ja X⁸ ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleenejä, X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O-, X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisia sidoksia ja X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia]

(818 mg, 1,24 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 7, käsiteltiin TFA:lla (2 ml) puhtaana 10 minuutin ajan. Seos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin väritön öljy. Jäännöstä trituroitiin etyylieetterillä (2 x 10 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin väritön vaahto. Sen jälkeen jäännös otettiin talteen

5 DMF:iin (2 ml) ja sitten lisättiin DIEA:ta (700 ml, 4,0 mmol) ja *tert*-butyyli-4-(2-isosyanaattoetyyli)-1-piperidiinikarboksylaattia (3,2 ml, 0,39 M DMF:ssa, 1,25 mmol). Seosta sekoitettiin 12 tuntia ja sitten väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin vedellä (2 x, 5 ml) ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine. Sen jälkeen kiinteää ainetta käsiteltiin TFA:lla (2 ml) ja seos väkevöitiin

10 tyhjössä. Jäännös otettiin talteen veteen. Vesipitoinen seos puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-HPLC:llä, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] amorfisena värittömänä kiinteänä aineena; plasmadesorptio-LRMS: laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{55}N_{10}O_6$:

15 MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 713,2.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 8 ja käyttäen eri lähtöaineita:

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 2); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 707,9, todettu: MH^+ : 707,7;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperidyylimetyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 3); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{53}N_{10}O_6$: MH^+ : 698,9, todettu: MH^+ :

25 699,7;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(*trans*-4-aminosykloheksyylimetyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 4); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{55}N_{10}O_6$: MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 713,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 3-piperid-4-yylipropyylikarbamoyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 5); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$: MH^+ : 727,9, todettu: MH^+ : 727,9;

4-[4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]-bentsyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 6); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{48}N_{10}O_5$: MH^+ : 677,8, todettu: MH^+ : 677,6;

35

4-[4-(3-piperid-4-yylipropyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]-bentsyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 7); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$: MH^+ : 691,9, todettu: MH^+ : 691,5;

5 4-[4-(4-piperid-4-yylibutylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]-bentsyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 8); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{52}N_{10}O_5$: MH^+ : 705,9, todettu: MH^+ : 705,9;

4-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]-bentsyyli-4-(2-piperid-4-yylietylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 9); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{48}N_{10}O_5$: MH^+ : 677,8, todettu: MH^+ : 677,7;

10 4-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]-bentsyyli-4-(3-piperid-4-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 10); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$: MH^+ : 691,9, todettu: MH^+ : 691,3;

15 4-[4-(2-piperid-4-yylietylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli]bentsyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 11); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_5$: MH^+ : 691,9, todettu: MH^+ : 692,1;

4-[4-(3-piperid-4-yylipropyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyylimetyyli]bentsyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (yhdiste 12); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{52}N_{10}O_5$: MH^+ : 705,9, todettu: MH^+ : 705,6;

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-metyyliaminometyylibentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 13); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{54}N_{10}O_6$: MH^+ : 735,9, todettu: MH^+ : 735,7;

25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 14); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{55}N_9O_6$: MH^+ : 698,9, todettu: MH^+ : 698,2;

30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-piperid-4-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 15); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 712,3;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yylibutylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 16); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{53}N_{11}O_6$: MH^+ : 724,9, todettu: MH^+ : 724,5;

35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-imidatsolin-2-yyliaminobutylikarbamoyyli)-1-piperat-

siinikarboksylaatti] (yhdiste 17); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{56}N_{12}O_6$: MH^+ : 741,9, todettu: MH^+ : 741,7;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(*trans*-4-aminosykloheksyyliimetyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 18); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{56}N_{10}O_6$: MH^+ : 713,9, todettu: MH^+ : 714,1;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[2-(1-*tert*-butyryylioksimetoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 19); laskettu yhdisteelle $C_{42}H_{66}N_{10}O_{10}$: MH^+ : 872,1, todettu: MH^+ : 871,8;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-metyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 20); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$: $MH_2^{2+}/2$: 364,0, todettu: $MH_2^{2+}/2$: 364,3;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsolin-2-yyliaminopropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 21); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{54}N_{12}O_6$: MH^+ : 727,9, todettu: MH^+ : 728,0;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[1-(1-imimoetyyli)piperid-4-yyliimetyylikarbamoyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 22); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{57}N_{11}O_6$: MH^+ : 740,9, todettu: MH^+ : 740,5;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyyliaminometyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 23); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 711,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 2-(1-metoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 24); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{57}N_9O_8$: MH^+ : 756,9, todettu: MH^+ : 756,7; ja

3-[4-[2-(4-{*cis*-5-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyylioksi]syklo-oktyylioksikarbonyyli]piperatsin-1-yylikarbonyyliamino)-etyyli]piperid-1-yylikarbonyyli]propionihappo (yhdiste 25); laskettu yhdisteelle $C_{39}H_{60}N_9O_9$: MH^+ : 799,0, todettu: MH^+ : 798,6.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 8 ja korvaamalla isosyanaatti aktivoidulla esterillä:

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-imidatsol-4-yyliasetyyli-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 26); laskettu yhdisteelle $C_{32}H_{46}N_{10}O_6$: MH^+ : 667,8, todettu: MH^+ : 667,7;

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(E-3-imidatsol-4-yyliakryloyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 27); laskettu yhdisteelle $C_{33}H_{46}N_{10}O_6$: MH^+ : 679,9, todettu: MH^+ : 679,8;

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(3-imidatsol-4-yylipropionyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 28); laskettu yhdisteelle $C_{33}H_{48}N_{10}O_6$: MH^+ : 681,8, todettu: MH^+ : 681,7;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(5-imidatsol-1-yylivaleryyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 29); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$: MH^+ : 709,9, todettu: MH^+ : 709,5;

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 30); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{54}N_{10}O_6$: MH^+ : 723,9, todettu: MH^+ : 723,4;

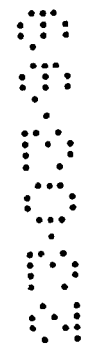
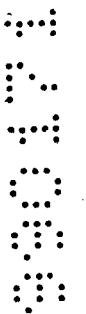
20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yyliimetyylifenyyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 31); laskettu yhdisteelle $C_{39}H_{52}N_{10}O_6$: MH^+ : 757,9, todettu: MH^+ : 757,2;

25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yyliimetyylibentsoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 32); laskettu yhdisteelle $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 743,9, todettu: MH^+ : 743,7;

30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yyliimetyylibentsoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 33); laskettu yhdisteelle $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 743,9, todettu: MH^+ : 743,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(7-imidatsol-1-yyliheptanoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 34); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$: MH^+ : 737,9, todettu: MH^+ : 737,6;

35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-[6-(2-metyyli-imidatsol-1-yyli)heksanoyyli]-1-piperatsii-



nikarboksyylaatti} (yhdiste 35); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$: MH^+ : 737,9, todettu: MH^+ : 737,3;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yylifenoksiasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 36); laskettu yhdisteelle $C_{38}H_{50}N_{10}O_7$: MH^+ : 759,9, todettu: MH^+ : 759,3;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-{4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-[6-(4-metyyli-imidatsol-1-yyli)heksanoyyli]-1-piperatsiinikarboksyylaatti} ja *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-[6-(5-metyyli-imidatsol-1-yyli)heksanoyyli]-1-piperatsiinikarboksyylaatti} seoksena (yhdiste 37); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{56}N_{10}O_6$: MH^+ : 737,9, todettu: MH^+ : 738,2;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 38); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 712,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 39); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 697,9, todettu: MH^+ : 697,5;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyyli)(metyyli)karbamoyyli-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 40); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{58}N_{10}O_6$: MH^+ : 727,9, todettu: MH^+ : 727,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyyli)(metyyli)karbamoyyli-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 41); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 712,9, todettu: MH^+ : 712,7;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietoksikarbonyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 42); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{55}N_9O_7$: MH^+ : 714,9, todettu: MH^+ : 714,5;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yylifenyyliaasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti] (yhdiste 43); laskettu yhdisteelle $C_{38}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 743,9, todettu: MH^+ : 743,6;



cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 44); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{53}N_9O_6$: MH^+ : 708,9, todettu: MH^+ : 708,8;

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(3-pyrid-4-yyliitiopropionyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 45); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{49}N_9O_6$: MH^+ : 724,9, todettu: MH^+ : 724,4;

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbonyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-pyrid-4-yyliitiiasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 46); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{47}N_9O_6$: MH^+ : 710,9, todettu: MH^+ : 710,8;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(3-pyrid-4-yyliitiopropionyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 47); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{48}N_8O_6$: MH^+ : 709,9, todettu: MH^+ : 709,3;

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 48); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{54}N_{10}O_6$: MH^+ : 723,9, todettu: MH^+ : 723,5;

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(bentsoimidatsol-6-yylikarbonyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 49); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{47}N_{10}O_6$: MH^+ : 703,8, todettu: MH^+ : 703,4;

25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 50); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{53}N_9O_6$: MH^+ : 708,9, todettu: MH^+ : 708,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaminometyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 51); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{54}N_8O_6$: MH^+ : 707,9, todettu: MH^+ : 707,5;

30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 52); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$: MH^+ : 708,9, todettu: MH^+ : 708,4;

35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti, 4-pyrid-4-yylikarbamoyylisasetyyli)-1-piperatsiini-karboksyylaatti] (yhdiste 53); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{47}N_9O_7$: MH^+ : 706,8, todettu: MH^+ : 706,3;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-pyrid-4-yyliaminopropionyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 54); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 707,9, todettu: MH^+ : 707,3;

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 3-[pyrid-4-yyli-(*tert*-butoksykarbonyyli)amino]propionyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti} (yhdiste 55); laskettu yhdisteelle $C_{40}H_{58}N_{10}O_8$: $MH_2^{2+}/2$: 404,5, todettu: $MH_2^{2+}/2$: 404,2;

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-piperatsin-1-yylikarbonyylipropionyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 56); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{54}N_{10}O_7$: MH^+ : 727,9, todettu: MH^+ : 727,5;

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-piperid-1-yylikarbonyyliaminoasetyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 57); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{54}N_{10}O_7$: MH^+ : 727,9, todettu: MH^+ : 727,5;

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(5-imidatsol-4-yylivaleryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 58); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{52}N_{10}O_6$: MH^+ : 708,9, todettu: MH^+ : 709,4;

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaminometyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-piperatsin-1-yylikarbonyylipropionyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 59); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{54}N_8O_7$: MH^+ : 711,9, todettu: MH^+ : 711,4;

25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaminometyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-piperid-4-yylikarbonyyliaminoasetyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 60); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{54}N_8O_7$: MH^+ : 711,9, todettu: MH^+ : 711,4;

30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-[3-(2-aminopyrimidin-5-yyli)propionyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti} (yhdiste 61); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{49}N_{11}O_6$: MH^+ : 708,8, todettu: MH^+ : 708,4;

35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-[3-(6-aminopyrid-3-yyli)propionyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti} (yhdiste 62); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 707,8, todettu: MH^+ : 707,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-{4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[4-(4-pyrid-4-yylitio)butyryyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti} (yhdiste 63); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{51}N_9O_6$: MH^+ : 738,9, todettu: MH^+ : 738,4;

- 5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-[3-(2-amino-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yyli)propionyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti} (yhdiste 64); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{48}N_{10}O_8$: MH^+ : 725,8, todettu: MH^+ : 725,2;

- 10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 65); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 697,9, todettu: MH^+ : 697,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaaminometyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 66); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{57}N_7O_6$: MH^+ : 696,9, todettu: MH^+ : 696,4;

- 15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(1-amidinopiperid-4-yyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 67); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 700,9, todettu: MH^+ : 700,5;

- 20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(1-amidino-4-piperidyyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 68); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{60}N_8O_6$: MH^+ : 689,9, todettu: MH^+ : 689,4;

- 25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(1-amidino-4-piperidyyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 69); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{57}N_9O_6$: MH^+ : 700,9, todettu: MH^+ : 700,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 70); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{53}N_9O_6$: MH^+ : 708,9, todettu: MH^+ : 708,4;

- 30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaaminometyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 71); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{54}N_8O_6$: MH^+ : 707,9, todettu: MH^+ : 707,4;

- 35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(6-imidatsol-1-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 72); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{52}N_8O_6$: MH^+ : 693,9, todettu: MH^+ : 693,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti] (yhdiste 73); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{55}N_7O_6$: MH^+ : 682,9, todettu: MH^+ : 682,4;

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylasetyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti, 4-(6-imidatsol-4-yyliheksanoyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti] (yhdiste 74); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{52}N_8O_6$: MH^+ : 693,9, todettu: MH^+ : 693,4; ja

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti, 4-[4-(2-(1-*tert*-butyylikarbonyylioksimetoksykarbonyyli)piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti]} (yhdiste 75); laskettu yhdisteelle $C_{42}H_{65}N_9O_{10}$: MH^+ : 857,0, todettu: MH^+ : 856,6.

Esimerkki 9

***cis*-1,5-syklo-oktyleenidi-(4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksyalaatti)**

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaatti) (3,69 g, 13,7 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 5, ja DIEA (7,2 ml, 41 mmol) otettiin talteen DMF:iin (25 ml) ja lisättiin *tert*-butyyli-1-piperatsiinikarboksyalaattia (5,1 g, 27,4 mmol). Seosta sekoitettiin 12 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin puolikiinteä jäännös. Jäännöstä jakouutettiin dikloorimetaanilla (50 ml) ja vedellä (50 ml) ja dikloorimetaanikerros pestiin vetykloridin 0,1 N vesiliuoksella (2 x, 25 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja suodatettiin. Vä-
20 keväitettiin tyhjössä, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi-(4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksyalaatti) amorfisena kiinteänä aineena; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 4,80 (m, 2H), 3,40 (leveä s, 16H), 2,00 - 1,40 (m, 12H), 1,40 (s, 18H).

25 Esimerkki 10

***cis*-1,5-syklo-oktyleenidi-[4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksyalaatti] (yhdiste 76)**

30 Seuraavaksi esitetään kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat kumpikin 2-piperid-4-yylietyylejä, X^1 ja X^9 ovat kumpikin -NHC(O)-, X^2 ja X^8 ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleenejä, X^3 ja X^7 ovat kumpikin -C(O)O-, X^4 ja X^6 ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia ja X^5 on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

cis-1,5-syklo-oktyleenidi-(4-*tert*-butoksykarbonyyli-1-piperatsiinikarboksyalaattia) (47,9 mg, 0,088 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 9,

käsiteltiin TFA:lla (1 ml) puhtaana 10 minuutin ajan, jolloin saatiin väritön öljy. Seos väkevöitiin tyhjässä ja jäännöstä trituroitiin etyylietterillä (2 x, 5 ml) ja kuivattiin useita kertoja tyhjässä, jolloin saatiin amorfinen kiinteä aine. Kiinteä jäännös otettiin talteen DMF:iin (5 ml) ja DIEA:an (100 ml, 0,5 mmol) ja sitten

5 liuokseen lisättiin *tert*-butyyli-4-(2-isosyanaattoetyyli)-1-piperidiinikarboksylaattia (460 ml, 0,39 M DMF:ssa, 0,18 mmol). Seosta sekoitettiin 12 tuntia ja väkevöitiin tyhjässä. Jäännöstä trituroitiin vedellä (2 x, 5 ml) ja kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin keltainen kiinteä aine. Kiinteää ainetta käsiteltiin TFA:lla (2 ml) ja seos väkevöitiin tyhjässä. Jäännös otettiin talteen veteen. Vesipitoinen seos

10 puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-HPLC:llä ja sen jälkeen lyofilisoitiin, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi-[4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä amorfisena kiinteänä aineena; elektropray-LRMS: laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{60}N_8O_6$: MH^+ : 677,9, todettu: MH^+ : 677,6.

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi-[4-(4-metyyliaminometyylibentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 77) valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 10 ja käyttämällä eri lähtöaineita; laskettu yhdisteelle $C_{38}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 721,9, todettu: MH^+ : 721,7.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 10 ja korvaamalla isosyanaatti aktivoitulla esterillä:

20

cis-1,5-syklo-oktyleenidi-[4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 78); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{62}N_8O_6$: MH^+ : 675,9, todettu: MH^+ : 675,6; ja

25 paradimetyleenifenyleenidi-[4-(4-piperid-4-yylibutyryyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 79); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 669,9, todettu: MH^+ : 669,4.

Esimerkki 11

***tert*-butyyli-4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti**

30 *tert*-butyyli-4-kloorikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti (188 mg, 0,76 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 3, otettiin talteen dikloorimetaaniin (10 ml) ja lisättiin DIEA:ta (150 ml, 0,86 mmol). Lisättiin ruiskulla 1-(3-aminopropyli)-imidatsolia (100 ml, 0,84 mmol) ja seosta sekoitettiin 12 tuntia. Seokseen lisättiin dikloorimetaania (10 ml) ja orgaaninen kerros pestiin

35 vedellä (1 x, 10 ml), kuivattiin ($MgSO_4$) ja suodatettiin. Väkevöitiin, jolloin saa-

tiin *tert*-butyyli-4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksy-
laatti (230 mg, 0,68 mmol, saanto 90 %) värittömänä öljynä; ¹H-NMR (300
MHz, DMSO-d₆): 7,60 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (tr, 1H), 3,95 (tr,
2H), 3,30 (s, 8H), 3,00 (q, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

5 Esimerkki 12

tert-butyyli-4-aminometyyli-1-bentseenikarbamaattivetykloridi

4-aminobentsyyliamiini (5,56 g, 45,6 mmol) otettiin talteen veteen
(45 ml) ja liuokseen lisättiin sitruunahappoa (9,63 g, 50 mmol). Liuokseen li-
sättiin tipoittain di-*tert*-butyylidikarbonaattia (9,94 g, 45,5 mmol) dioksaanissa
10 (20 ml) ja seosta sekoitettiin 48 tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin saatiin
keltainen suspensio. Suspensio suodatettiin ja vesipitoinen liuos tehtiin emäk-
siseksi ylimäärällä kiinteää natriumkarbonaattia ja uutettiin etyyliasetaatilla
(3 x, 35 ml). Yhdistetyt uutteet pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella,
kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoinen
15 kiinteä aine. Kiinteä aine otettiin talteen metanoliin (30 ml), liuos tehtiin hap-
pamaksi vetykloridilla dioksaanissa (4 M, 8,4 ml, 33,6 mmol) ja sitten lisättiin
etyylieetteriä (100 ml), jolloin saatiin suspensio. Hiukkasista koostuva aine
eristettiin suodattamalla. Kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-
aminometyyli-1-bentseenikarbamaattivetykloridi (7,2 g, 27,8 mmol, saanto
20 61 %) värittömänä kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,43 (s,
1H), 8,20 (leveä s, 3H), 7,40 (dd AB, 4H), 3,92 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Esimerkki 13

tert-butyyli-4-isosyanaattometyyli-1-bentseenikarbamaatti

tert-butyyli-4-aminometyyli-1-bentseenikarbamaattivetykloridi (3,39 g,
25 13,1 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 12, otettiin talteen dikloori-
metaaniin (120 ml) 0 °C:ssa ja lisättiin pyridiiniä (4,3 ml, 53 mmol) ja trifosgee-
nia (1,3 g, 4,4 mmol). Seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan 30 mi-
nuutin aikana ja lisättiin vetykloridin vesiliuosta (0,5 N, 100 ml). Orgaaninen
kerros kuivattiin (MgSO₄) ja suodatettiin. Väkevöitiin, jolloin saatiin *tert*-butyyli-
30 4-isosyanaattometyyli-1-bentseenikarbamaatti (2,7 g, 11 mmol, saanto 84 %)
keltaisena kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,29 (dd AB, 4H),
6,55 (leveä s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,55 (s, 9H).

Esimerkki 14

***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 80)**

5 Seuraavaksi on esitetty kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R¹ on 4-aminobentsyyli, R² on 3-imidatsol-1-yylipropyyli, X¹ ja X⁹ ovat kumpikin -NHC(O)-, X² ja X⁸ ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleeni, X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O-, X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisia sidoksia ja X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

10 (a) *tert*-butyyli-4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia (225 mg, 0,67 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11, käsiteltiin TFA:lla (1 ml) puhtaana 10 minuutin ajan. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös otettiin talteen dikloorimetaaniin (10 ml) ja liuokseen lisättiin ylimäärä DIEA:ta (1,0 ml). Liuokseen lisättiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaatti, 4-*tert*-butoksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia] (279 mg, 0,67 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 6, dikloorimetaanissa (5 ml), ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Lisättiin vielä dikloorimetaania (10 ml) ja orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (1 x, 10 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja suodatettiin. Väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuotteena *cis*-
15 1,5-syklo-oktyleeni-[4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, *tert*-butoksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti]addukti värittömänä vaahtona.

25 (b) Osassa (a) valmistettua adduktia käsiteltiin TFA:lla (1 ml) puhtaana 10 minuutin ajan ja sitten seos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin talteen DMF:iin (10 ml) ja lisättiin ylimäärä DIEA:ta (1,5 ml) ja *tert*-butyyli-4-iso-syanaattometyyli-1-bentseenikarbamaattia (165 mg, 0,67 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 13. Seosta sekoitettiin 12 tuntia ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä käsiteltiin TFA:lla puhtaana ja seos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin talteen veteen (15 ml) ja vesiliuosta uutettiin etyylieetterillä
30 (1 x, 15 ml). Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi 1,0 M vesipitoisella natriumhydroksidilla ja sitten uutettiin dikloorimetaanilla. Dikloorimetaani kuivattiin (MgSO₄) ja suodatettiin. Väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä vaahtona;
35 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,45 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,90

(s, 1H), 6,60 (d, 2H), 4,85 - 4,70 (m, 4H), 4,30 (d, 2H), 4,00 (tr, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 18H), 2,00 (m, 2H), 1,90 - 1,50 (m, 12H).

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 14 ja käyttämällä eri lähtöaineita:

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-pyrid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 81);

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-piperid-4-yylipropyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 82); ja

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 83).

Esimerkki 15

15 ***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 84)**

Seuraavaksi on esitetty kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R¹ on 4-guanidinobentsyyli, R² on 3-imidatsol-1-yylipropyyli, X¹ ja X⁹ ovat kumpikin -NHC(O)-, X² ja X⁸ ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleenejä, X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O-, X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisia sidoksia ja X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-aminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti], joka oli valmistettu esimerkissä 14, otettiin talteen metanoliin ja lisättiin etyylietteriä ja ylimäärä vetykloridia (4 M dioksaanissa). Seos väkevöitiin ja kuivattiin tyhjössä. Lisättiin ylimäärä syanamidia (1,0 g) ja seosta kuumennettiin 65 °C:ssa kaksi tuntia, jolloin saatiin keltainen liuos. Seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja trituroitiin etyylietterillä (3 x, 10 ml). Liukenematon jäännös otettiin talteen veteen. Vesipitoinen seos puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-HPLC:llä, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä amorfisena kiinteänä aineena; elektropray-LRMS: laskettu yhdisteelle C₃₄H₅₁N₁₁O₆: MH⁺:
35 710,9, todettu: MH⁺: 710,6.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 15 ja käyttäen eri lähtöaineita:

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-pyrid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 85); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_6$: MH^+ : 707,9; todettu: MH^+ : 707,6;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[3-piperid-4-yylipropyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 86); ja

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-piperid-4-yylibutyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 87); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{60}N_8O_5$: MH^+ : 697,9; todettu: MH^+ : 697,7.

Esimerkki 16

15 ***cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaatti, 4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti]**

Bentsyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti (1,0 g, 4,53 mmol, 1,0 ekv.) ja DIEA (0,88 ml, 4,98 mmol, 1,1 ekv.), jotka olivat dikloorimetaanissa (25 ml), lisättiin tiipoittain *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaattiin) (1,2 g, 4,53 mmol, 1,0 ekv.), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 5 ja joka oli dikloorimetaanissa
20 (25 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 22 tuntia antaen samalla lämmetä huoneenlämpötilaan. Seosta jakouutettiin dikloorimetaanilla, vetykloridin 0,05 N vesiliuoksella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla eluoiden 20- ja 30-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneis-
25 sa, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaatti, 4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (0,81 g, 1,81 mmol, 40 %) keltaisena öljynä; IR: 2939 (s), 2863 (m), 1770 (s), 1732 (s), 1696 (s); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,45 (s, 8H), 1,50 - 2,05 (m, 12H).

30 **Esimerkki 17**

1-[*cis*-5-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyylioksi)syklo-oktyylioksikarbonyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo

Isonipekotiinihappoa (75 mg, 0,58 mmol, 1,1 ekv.) ja DIEA:ta (0,23 ml, 1,33 mmol, 2,5 ekv.) lisättiin 0 °C:ssa *cis*-1,5-syklo-oktyleeni[klooriformiaat-

ti, 4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaattiin] (0,24 g, 0,53 mmol, 1,0 ekv.), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 16 ja joka oli dikloorimetaanissa (10 ml), jolloin saatiin valkoinen suspensio. Suspensiota sekoitettiin 18 tuntia antaen samalla lämmetä huoneenlämpötilaan. Reaktioseosta jakoutettiin dikloorimetaanilla ja vetykloridin 0,05 N vesiliuoksella. Orgaaninen kerros väkevöitiin, jolloin saatiin raakatuotteena 1-[*cis*-5-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyylioksi)syklo-oktyylioksikarbonyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo (0,36 g) värittömänä öljynä; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,45 (s, 8H), 2,75 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 1,50 - 1,90 (m, 16H).

Esimerkki 18

***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperidiinikarboksylaatti]**

15 1-hydroksibentsotriatsolihydraattia (80 mg, 58,3 mmol, 1,1 ekv.), *tert*-butyyli-4-(2-aminoetyyli)-1-piperidiinikarboksylaattivetykloridia (0,14 g, 0,53 mmol, 1,0 ekv.) ja 4-metyylimorfoliinia (0,15 ml, 1,33 mmol, 2,5 ekv.) lisättiin liuokseen, jonka muodosti raakatuotteena oleva 1-[*cis*-5-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyylioksi)syklo-oktyylioksikarbonyyli]-4-piperidiinikarboksyylihappo (0,36 g, 0,53 mol, 1,0 ekv.), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 17, DMF:ssa (5 ml). Reaktioseokseen lisättiin 1-(3-dimetyyliamino-propyyli)-3-etyylikarbodi-imidivetykloridia (0,13 g, 0,66 mmol, 1,25 ekv.) 0 °C:ssa. Liuosta sekoitettiin 1,5 tuntia 0 °C:ssa ja 3 vuorokautta 23 °C:ssa. Reaktioseosta jakoutettiin dikloorimetaanilla, vetykloridin 0,05 N vesiliuoksella, 20 kyläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, vedellä (kaksi erää) ja kyläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jännös puhdistettiin flash-pylväskromatografialla eluoiden 3-%:isella metanolilla dikloorimetaanissa, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperidiinikarboksylaatti] (0,15 g, 0,2 mmol, 37 % kahdelle vaiheelle) keltaisena öljynä; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,45 (m, 10H), 3,30 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,50 - 1,90 (m, 23H), 1,45 (s, 9H); elektrospray-LRMS: laskettu yhdisteelle C₄₀H₆₂N₅O₉ (MH⁺): 756,97, saatu: 757,0.

Esimerkki 19***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperidiinikarboksylaatti]**

Etanolia (3 ml) lisättiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-bentsyylioksikarbonyyli-
 5 li-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyyli-
 karbamoyyli]-1-piperidiinikarboksylaattiin] (0,15 g, 0,20 mmol, 1,0 ekv.), joka
 oli valmistettu kuten esimerkissä 18, ja 5-%:iseen palladiumiin hiilellä (75 mg,
 0,50 paino-ekv.) käyttäen typpää suojakaasuna. Seosta sekoitettiin vetypai-
 neessa [1 atm (101 kPa)] 17 tuntia 23 °C:ssa. Reaktioseos pantiin typpi-
 10 mosfääriin ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-okty-
 leeni-[1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-[2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)-
 etyylikarbamoyyli]-1-piperidiinikarboksylaatti] (110 mg, 0,18 mmol, 90 %) vä-
 rittömänä öljynä; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,5 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,75 (m,
 1H), 4,1 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,60 - 2,85 (m, 8H), 2,10 (m, 1H),
 15 1,50 - 1,95 (m, 23H), 1,45 (s, 9H); elektropray-LRMS: laskettu yhdisteelle
 C₃₂H₅₆N₅O₇ (MH⁺): 622,83, saatu: 622,7.

Esimerkki 20***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsii-
 20 nikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperidiinikarbok-
 sylaatti] (yhdiste 88)**

Seuraavaksi on esitetty kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus,
 jossa kaavassa R¹ on 4-guanidinobentsyyli, R² on 2-piperid-4-yylietyyli, X¹ ja
 X⁹ ovat kumpikin -NHC(O)-, X² on 1,4-piperatsinyleeni, X⁸ on 4,1-piperidyleeni,
 X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O-, X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia ja
 25 X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

Trifosgeenia (30 mg, 0,10 mmol, 0,58 ekv.) ja pyridiiniä (30 ml, 0,39
 mmol, 2,1 ekv.) lisättiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-{1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-
 [2-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperidiinikarbok-
 sylaattiin} (0,11 g, 0,18 mmol, 1,0 ekv.), joka oli valmistettu esimerkissä 19,
 30 dikloorimetaanissa (2 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia
 0 °C:ssa. Seosta jakoutettiin dikloorimetaanilla, vetykloridin 0,05 N vesiliuok-
 sella ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin
 (Na₂SO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin ruskea öljyjäännös. Jäännökseen lisättiin
 4-guanidinobentsyyliamiinidivetykloridia (43 mg, 0,20 mmol, 1,1 ekv.) ja DIEA:ta
 35 (0,16 ml, 0,90 mmol, 5,0 ekv.) DMF:ssa (2 ml), jolloin saatiin suspensio. Sus-

5 pensiota sekoitettiin 18,5 tuntia 23 °C:ssa ja väkevöitiin. Jäännös otettiin 50-prosenttiiseen TFA:han dikloorimetaanissa (4 ml) ja seosta sekoitettiin 45 minuuttia 23 °C:ssa. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin eetterillä ja kuivattiin tyhjässä. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-
 5 HPLC:llä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä amorfisena kiinteänä aineena; elektropray-LRMS: laskettu yhdisteelle C₃₆H₅₈N₉O₆ (MH⁺): 712,91, saatu: 712,8.

10 Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 20 ja käyttämällä eri lähtöaineita:

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-4-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 89); laskettu yhdisteelle C₃₄H₅₀N₁₀O₆: MH⁺: 695,9, todettu: MH⁺:
 15 695,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-imidatsol-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 90); laskettu yhdisteelle C₃₃H₄₈N₁₀O₆: MH⁺: 681,3, todettu: MH⁺:
 20 680,9;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 91); laskettu yhdisteelle C₃₄H₅₀N₁₀O₆: MH⁺: 695,9, todettu: MH⁺:
 25 694,9;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinofenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(4-imidatsol-1-yylibutyylidikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 92); laskettu yhdisteelle C₃₅H₅₃N₁₀O₆: MH⁺: 709,9, todettu: MH⁺:
 30 709,4; ja

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(3-imidatsol-1-yylipropyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 93); laskettu yhdisteelle C₃₅H₅₁N₁₀O₆: MH⁺: 709,9, todettu: MH⁺: 710,4.

Esimerkki 21

3-piperid-4-yylipropionihapon vetykloridi

35 4-pyridiiniakryylihapon vetykloridi (12,0 g, 64,6 mmol) ja 1,37 g platinaksidia suspendoitiin etikkahappoon (80 ml) ja hydrattiin 12 tuntia 50 - 60

psi:n (345 - 414 kPa:n) paineessa. Seos laimennettiin vedellä ja suodatettiin celite-kerroksen läpi. Kiinteä aine pestiin vedellä (200 ml) ja yhdistetty suodos ja pesuliokset väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Kiinteä aine suspendoitiin pieneen määrään metanolia ja seos laimennettiin dietyylieetterillä (200 ml). Hiukkasmaisen aine erotettiin suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä ja heksaanilla. Kuivattiin ilmalla, jolloin saatiin 3-piperid-4-yylipropionihapon vetykloridi (11,3 g, 58,1 mmol, 90 %) värittömänä kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,75 (leveä s, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,2 (t, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,25 (leveä q, 2H).

10 Esimerkki 22

3-(1-*tert*-butoksikarbonyylipiperid-4-yyli)propionihappo

3-piperid-4-yylipropionihappo (5,07 g, 26,2 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 21, liuotettiin 2 N vesipitoiseen NaOH:iin (40 ml; 80 mmol). Lisättiin THF:a (40 ml) ja sitten di-(*tert*-butyyli)dikarbonaattia (6,21 g, 28,4 mmol), jolloin saatiin suspensio. Suspensiota sekoitettiin 22 tuntia, laimennettiin vedellä ja väkevöitiin tyhjöissä. Jäännös pestiin dietyylieetterillä (2 x, 100 ml) ja vesifaasi tehtiin happamaksi pH-välille 2 - 3 käyttäen 1,0 N vesipitoista KHSO₄:a ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x, 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (Na₂SO₄). Väkevöitiin tyhjöissä, jolloin saatiin 3-[4-(1-*tert*-butoksikarbonyyli)-4-piperidyyl]propionihappo (6,21 g, 24,1 mmol, 92 %) värittömänä öljynä, joka kiteytyi, kun sen annettiin seistä; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,10 (leveä d, 2H), 2,65 (leveä t, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,20 - 0,95 (m, 2H).

Esimerkki 23

25 *tert*-butyyli-4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti

tert-butyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia (2,01 g, 10,8 mmol) ja DIEA:ta (2,0 ml, 1,48 g, 11,5 mmol), jotka olivat 50 ml:ssa jääkylmää dikloorimetaania, käsiteltiin bentsyyliklooriformiaatilla (2,0 ml, 2,39 g, 14,0 mmol). Seosta sekoitettiin 42 tuntia ja sitten jakouutettiin etyyliasetaatilla ja 0,5 N KHSO₄:lla. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä (etyyliasetaatti:heksaani, 1:3), jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti (3,33 g, 10,4

mmol, 96 %) värittömänä kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (leveä s, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,55 - 3,25 (m, 8H), 1,45 (s, 9H).

Esimerkki 24

Bentsyyli-1-piperatsiinikarboksylaatin vetykloridi

- 5 *tert*-butyyli-4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti (1,01 g, 3,16 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 23, suspendoitiin 4 ml:aan etyyliasettaattia. Suspensio jäähdytettiin jäävesihauteessa ja lisättiin 4 N vetykloridia (12 ml 1,4-dioksaanissa), jolloin saatiin liuos. Liuosta sekoitettiin 30 minuuttia jäähauteella ja sitten 30 minuuttia huoneenlämpötilassa.
- 10 Reaktioseos laimennettiin dietyylieetterillä (75 ml), jolloin saatiin sakka. Sakka erotettiin suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä. Kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin bentsyyli-1-piperatsiinikarboksylaatin vetykloridi (740 mg, 2,78 mmol, 88 %) värittömänä kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9,25 (leveä s, 2H), 7,33 (s, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,58 (leveä s, 4H), 3,04 (t, 4H).

15 Esimerkki 25

tert-butyyli-4-[2-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyyli-amino)etyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti

- 3-[4-(1-*tert*-butoksikarbonyyli)-4-piperidyylipropionihappoa (2,16 g, 8,4 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 22 ja joka oli kuivassa bentseenissä (28 ml), käsiteltiin trietyyliamiinilla (1,35 ml, 951 mg, 9,40 mmol) ja difenyylifosforyyliatsidilla (2,05 ml, 2,62 g, 9,53 mmol). Reaktioseos kuumennettiin vähitellen refluksointilämpötilaan ja pidettiin refluksoitumassa 3,5 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, sitten se lisättiin tipoittain suspensioon, jonka muodostivat bentsyyli-1-piperatsiinikarboksylaatin vetykloridi (2,44 g, 9,19 mmol), valmistettu kuten esimerkissä 24, ja trietyyliamiini (1,40 ml, 1,02 g, 10,0 mmol) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 43 tuntia ja laimennettiin etyyliasetaatilla ja 0,5 N KHSO_4 :lla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä, vesipitoisella natriumbikarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikaageelillä (etyyliasetatti-heksaani, 4:1, sitten puhdas etyyliasetatti), jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-[2-(4-bentsyylioksikarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyyliamino)-etyyli]-1-piperidiinikarboksylaatti (3,84 g, 8,1 mmol, 96 %) valkoisena kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,35 (s, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,50 (leveä t,

1H), 4,05 (leveä s, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 4H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,25 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,45 (s, 11H), 1,20 - 1,00 (m, 2H).

Esimerkki 26

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni{klooriformiaatti, 4-[2-(4-*tert*-butoksykarbonyylipiperidin-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti}

tert-butyyli-4-[2-(4-bentsyylioksykarbonyylipiperatsin-1-yylikarbonyyli-amino)etyyli]-1-piperatsiinikarboksylaattia (2,03 g, 4,28 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 25, ja 10-%:ista palladiumia hiilellä (570 mg), joka oli suspendoitu etanoliin (19 ml), hydrattiin atmosfäärin paineessa yön yli. Reaktioseos suodatettiin ja katalyytti pestiin etanolilla. Suodos ja pesuliuokset väkevöitiin tyhjässä ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (30 ml) ja käsiteltiin DIEA:lla (500 ml). Liuos lisättiin tipoittain *cis*-1,5-syklo-oktyleenidi(klooriformiaattiin) (4,15 g, 15,4 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 5, jääkylmässä dikloorimetaanissa (75 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yön yli ja laimennettiin 0,5 N vesipitoisella KHSO₄:lla ja dikloorimetaanilla. Vesifaasia uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin kromatografomalla silikageelillä (etyyliasetaaatti-heksaani, 3:1, sitten puhtaalla etyyliasetaatilla), jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni{klooriformiaatti, 4-[2-(4-*tert*-butoksykarbonyylipiperidin-4-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti (1,02 grammaa, 1,8 mmol, 42 %) vaaleankeltaisena öljynä; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,35 (leveä t, 1H), 4,05 (leveä d, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 3,35 - 3,30 (m, 4H), 3,25 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,05 - 1,55 (m, 17H), 1,40 (s, 9H), 1,25 - 1,00 (m, 2H).

25 Esimerkki 27

4-syaanifenyylitikkahappo

2-(4-syaanifenyyl)etanoli (5,00 g, 34,0 mmol) liuotettiin asetoniin (140 ml) ja jäähdytettiin 10 - 15 °C:seen. Lisättiin tipoittain CrO₃:n liuosta vesipitoisessa H₂SO₄:ssa pitäen sisäinen lämpötila alle 30 °C:ssa, kunnes oranssi väri jäi pysyväksi, jolloin saatiin suspensio. Suspensiota sekoitettiin 45 minuuttia ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin asetonilla (150 ml) ja yhdistettyjä suodosta ja pesuliuoksia sekoitettiin 2-propanolin (20 ml) kanssa 30 minuuttia. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjässä. Jäännös otettiin talteen etyyliasetaatiiin ja liuos pestiin 0,5 N vesipitoisella KHSO₄:lla, vedellä ja suolaliuok-

sella ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja liuosta käsiteltiin natriumhydroksidilla (1,56 g) vedessä (100 ml). Vesifaasia uutettiin dikloorimetaanilla ja tehtiin happamaksi pH-välille 1 - 2 väkevällä vetykloridin vesiliuoksella, jolloin saatiin sakka. Sakka pestiin vedellä ja kuivattiin ilmalla. Kuivattiin 5 tyhjässä, jolloin saatiin 4-syaanifenyylitikkahappo (3,36 g, 20,7 mmol, 61 %) valkoisena jauheena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,63 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,72 (s, 2H).

Esimerkki 28

***tert*-butyyli-4-(4-syaanifenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti**

10 Seos, jonka muodostivat 4-syaanifenyylitikkahappo (890 mg, 5,52 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 27, etyleenidikloridi (1,16 g, 6,07 mmol) ja 1-hydroksibentsotriatsolihydraatti (820 mg, 6,07 mmol), suspendoitiin THF:iin (18 ml) ja lisättiin *tert*-butyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia (1,04 g, 5,60 mmol) ja DIEA:ta, jolloin saatiin homogeeninen liuos. Liuos väkevöitiin tyhjässä ja jäännöstä käsiteltiin 0,2 N KHSO_4 :lla. Seos suodatettiin ja talteen otettu 15 kiinteä aine pestiin vedellä. Kuivattiin tyhjässä, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-(4-syaanifenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti (1,68 g, 5,1 mmol, 92 %) kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,70 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,45 - 3,30 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

20 Esimerkki 29

***tert*-butyyli-4-[4-(N-hydroksiamidino)fenyyliasetyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti**

tert-butyyli-4-(4-syaanifenyyliaesityyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia (1,68 g, 5,1 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 28 ja joka oli kuivassa 25 etanolissa (10 ml), käsiteltiin hydroksyyliamiinivetykloridilla (461 mg, 6,63 mmol) ja trietyyliamiinilla (924 ml, 671 mg, 6,63 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3,5 tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin tyhjässä. Jäännös liuotettiin etanoliin, suodatettiin ja suodosta jäähdytettiin yön yli, jolloin saatiin kiteinen tuote. Kiteet erotettiin suodattamalla ja pestiin kylmällä 30 etanolilla. Kuivattiin ilmalla, jolloin saatiin *tert*-butyyli-4-[4-(N-hydroksiamidino)fenyyliasetyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti (1,62 g, 4,5 mmol, 88 %); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9,60 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (leveä s, 4H), 3,25 (leveä s, 4H), 1,40 (s, 9H).

Esimerkki 30**4-piperatsin-1-yylikarbonyylimetyylibentsamidiinibis(trifluoriasetaatti)**

tert-butyyli-4-[4-(N-hydroksiamidino)fenyylasetyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti (653 mg, 1,81 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 29, ja
 5 10-%:inen palladium-hiilellä (200 mg) suspendoitiin etikkahappoon (12 ml) ja suspension läpi kuplitettiin vetyä yön ajan. Reaktioseos suodatettiin ja katalyytti pestiin etikkahapolla. Yhdistetty suodos ja pesuliuokset väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin TFA:han. Liuos seiso 1 tunnin ja sitten se väkevöitiin tyhjössä. Jäännös haihdutettiin dikloorimetaanin ja metanolin seoksesta ja siten suspendoitiin dietyylieetteriin. Hiukkasmaisen aine otettiin talteen suodattamalla. Kuivattiin, jolloin saatiin 4-piperatsin-1-yylikarbonyylimetyylibentsamidiinibis(trifluoriasetaatti) (1,04 g, 1,81 mmol, 100 %) valkoisena kiinteänä aineena; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9,30 (d, 4H), 9,15 (leveä s, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,65 (leveä d, 4H), 4,20 - 3,90 (m, 4H).

15 Esimerkki 31***cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 94)**

Seuraavaksi on esitetty kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R¹ on 4-amidinobentsyyli, R² on 2-piperid-4-yylietyyli, X¹ on -C(O)- ja X⁹ on -NHC(O)-, X² ja X⁸ ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleeni, X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O-, X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia ja X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni.

4-piperatsin-1-yylikarbonyylimetyylibentsamidiinibis(trifluoriasetaatti)
 25 (80 mg, 0,17 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 30, liuotettiin DMF:iin (1,0 ml) ja liuosta käsiteltiin DIEA:lla (150 ml). Lisättiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni{klooriformiaatti, 4-[2-(4-*tert*-butoksikarbonyylipiperatsin-1-yyli)etyylikarbamoyyli]-1-piperatsiinikarboksylaattia} (100 mg), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 26, DMF:ssa (1,0 ml), ja seosta sekoitettiin yön yli ja väkevöitiin tyhjössä.
 30 Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja TFA:han (1:1) ja seos väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin vaahtojäännös. Jäännös puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-HPLC:llä ja puhtaat fraktiot lyofilisoitiin, jolloin saatiin *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä kiinteänä aineena; elektrospray-LRMS: las-

kettu yhdisteelle $C_{35}H_{54}N_8O_8$: MH^+ : 683,9; $MH_2^{+2}/2$: 342,5, todettu: MH^+ : 683,8; $MH_2^{+2}/2$: 342,3.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkiksi 31 ja käyttämällä eri lähtöaineita:

5 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(1-amidinopiperid-4-yyliasetyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 95); laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{59}N_9O_6$: MH^+ : 690,9, todettu: MH^+ : 690,6;

10 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsoyyliaminometyyli)-1-piperidiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 96); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 697,9, todettu: MH^+ : 697,7;

15 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 97); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{55}N_9O_6$: MH^+ : 698,9, todettu: MH^+ : 698,7;

20 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenyylisulfonyyliaminometyyli)-1-piperidiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 98); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{56}N_8O_7$: MH^+ : 733,9, todettu: MH^+ : 733,4;

cis-1,5-syklo-oktyleeni-[4-[2-(1-amidinopiperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperidiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 99); laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{62}N_{10}O_6$: MH^+ : 719,9, todettu: MH^+ : 719,5;

25 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-amidinofenylikarbamoyylimetyyli)-1-piperidiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 100); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{56}N_8O_6$: MH^+ : 697,9, todettu: MH^+ : 695,6;

30 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-N-metoksikarbonyyliaminobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 4-(2-piperid-4-yylietyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 101); laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{57}N_9O_8$: MH^+ : 756,9, todettu: MH^+ : 756,4; ja

35 *cis*-1,5-syklo-oktyleeni-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti, 3-piperid-4-yylipropyyli-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 102); laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{58}N_8O_5$: MH^+ : 683,9, todettu: MH^+ : 683,3.

Esimerkki 32

1,5-pentametyleenidi-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiini-karboksylaatti] (yhdiste 103)

Seuraavaksi on esitetty kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus, jossa kaavassa R¹ ja R² ovat kumpikin 4-guanidinobentsyyli, X¹ ja X⁹ ovat kumpikin -NHC(O)-, X² ja X⁸ ovat kumpikin 1,4-piperatsinyleeni, X³ ja X⁷ ovat kumpikin -C(O)O- ja X⁴-X⁵-X⁶ yhdessä on 1,5-pentametyleeni.

tert-butyyli-4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatin trifluoriasetaattia (306 mg, 0,62 mmol) käsiteltiin puhtaalla trifluorietikkahapolla (1 ml) huoneenlämpötilassa 10 minuutin ajan, jolloin saatiin väritön homogeeninen liuos. Neste väkevöitiin ja öljymäistä jäännöstä trituroitiin dietyylieetterillä (3 x 10 ml), minkä jälkeen kuivattiin tyhjässä värittömäksi vaahdoksi. Piperatsiinisuoloa, josta oli poistettu suojaus, otettiin sitten talteen DMF:iin (2,5 ml), minkä jälkeen lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,5 ml, 3,1 mmol) ja 1,5-n-pentyleenidi(klooriformiaattia) (70 mg, 0,31 mmol), ja seoksen annettiin sekoittua yhden tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin ja jäännöstä trituroitiin dietyylieetterillä (3 x 10 ml), minkä jälkeen kuivattiin tyhjässä. Raakatuote otettiin talteen veteen (5 ml) ja puhdistettiin preparatiivisella käänteisfaasi-HPLC:llä ja lyofilisoitiin, jolloin saatiin 1,5-n-pentyleenidi-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] värittömänä amorfisena kiinteänä aineena; elektropray-LRMS: laskettu yhdisteelle C₃₃H₄₈N₁₂O₆: MH⁺: 709,8, todettu: MH⁺: 709,3.

Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin menetellen kuten esimerkissä 32 ja käyttämällä eri lähtöaineita:

1,4-tetrametyleenidi-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)-1-piperatsiinikarboksylaatti] (yhdiste 104); laskettu yhdisteelle C₃₂H₄₆N₁₂O₆: MH⁺: 695,8, todettu: MH⁺: 695,8;

4-guanidinobentsyyli-4-{5-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]valeryyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 105): laskettu yhdisteelle C₃₂H₄₆N₁₂O₄: MH⁺: 663,8, todettu: MH⁺: 663,4;

4-guanidinobentsyyli-4-{6-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]heksanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 106): laskettu yhdisteelle C₃₃H₄₈N₁₂O₄: MH⁺: 677,8, todettu: MH⁺: 677,4;

4-guanidinobentsyyli-4-{7-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]heptanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 107): laskettu yhdisteelle C₃₄H₅₀N₁₂O₄: MH⁺: 691,9, todettu: MH⁺: 691,5;

4-guanidinobentsyyli-4-{8-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]oktanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 108): laskettu yhdisteelle $C_{37}H_{57}N_9O_8$: MH^+ : 756,9, todettu: MH^+ : 756,4;

5 4-guanidinobentsyyli-4-{9-[4-(4-guanidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]nonanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 109): laskettu yhdisteelle $C_{36}H_{54}N_{12}O_4$: MH^+ : 719,9, todettu: MH^+ : 719,5;

4-amidinobentsyyli-4-{7-[4-(4-amidinobentsyylikarbamoyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli]heptanoyyli}-1-piperatsiinikarboksiamidi (yhdiste 110): laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{48}N_{10}O_4$: MH^+ : 661,8, todettu: MH^+ : 661,3;

10 1,5-pentametyleenidi-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli] (yhdiste 111): laskettu yhdisteelle $C_{33}H_{46}N_{10}O_4$: MH^+ : 647,8, todettu: MH^+ : 647,3;

1,6-heksametyleenidi-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli] (yhdiste 112): laskettu yhdisteelle $C_{34}H_{48}N_{10}O_4$: MH^+ : 661,8, todettu: MH^+ : 661;

1,7-heptametyleenidi-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli] (yhdiste 113): laskettu yhdisteelle $C_{35}H_{50}N_{10}O_4$: MH^+ : 675,9, todettu: MH^+ : 675,4; ja

20 3-oksa-1,5-pentametyleenidi-[4-(4-guanidinofenyylisetyyli)piperatsin-1-yylikarbonyyli] (yhdiste 114): laskettu yhdisteelle $C_{32}H_{44}N_{10}O_7$: MH^+ : 681,8, todettu: MH^+ : 681,4.

Esimerkki 32

Tryptaasi-inhibition in vitro -analyysimenetelmä

Seoksia, jotka käsittivät ihmisen tryptaasin (15 $\mu\text{g/ml}$) ja koeyhdisteen (vaihtelevia pitoisuuksia) Tris-puskurissa (sisälsi: NaCl, 100 mM; Tris, 50 mM; 2-[N-morfoliini]etaanisulfonihappo, 2,5 mM, CaCl_2 , 0,5 mM; DMSO, 10 %; glyseroli, 5 %; polyoksietyleenisorbitaanimonolauraatti (Tween-20), 0,05 %; hepariini, 25 ng/ml; ja pH 8,2), inkuboitii 1 tunti huoneenlämpötilassa ja sitten lisättiin tosyyli-Gly-Pro-Lys-paranitroanilidia niin, että analyysiseoksen lopullinen pitoisuus oli 0,5 mM. Substraatin hydrolyysiä seurattiin spektrofotometrisesti 405 nm:llä 5 minuutin ajan. Näkyvän inhibition vakiot (K_i) laskettiin entsyymikehityskäyristä käyttäen tavanomaisia matemaattisia malleja.

Ihmisen tryptaasi voidaan puhdistaa ihmisen keuhko- ja ihokudosnäytteistä (esim. katso Smith et al. (1984) J. Biol. Chem. 59: 11046 - 11051; ja Braganza et al. (1991) Biochem. 30: 4997 - 5007) ja ihmisen mast-solulinjasta

tai sitä voidaan saada kaupallisesti (esim. ICN Biomedicals, Irvine California; Athens Research & Technology, Athens, Georgia). Sian suolen limakalvon hepariinia ja tosyyli-Gly-Pro-Lys-para-nitroanilidia voidaan saada Sigma Chemical Companyltä.

- 5 Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet valmistettiin ja niistä tutkittiin tryptaasia inhiboiva aktiivisuus menetellen kuten tässä hakemuksessa on kuvattu tai tavallisen alan ammattimiehen tuntemilla menetelmillä:

Yhdiste 1, $K_i = 0,003 \mu\text{M}$; yhdiste 2, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; yhdiste 3, $K_i = 0,07 \mu\text{M}$; yhdiste 4, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; yhdiste 5, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; yhdiste 6, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 7, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; yhdiste 8, $K_i = 4 \mu\text{M}$; yhdiste 9, $K_i = 0,4 \mu\text{M}$; yhdiste 10, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 11, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; yhdiste 12, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; yhdiste 13, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 14, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; yhdiste 15, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; yhdiste 16, $K_i = 0,9 \mu\text{M}$; yhdiste 17, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 18, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; yhdiste 19, $K_i = 1,2 \mu\text{M}$; yhdiste 20, $K_i = 3,4 \mu\text{M}$; yhdiste 21, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; yhdiste 22, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; yhdiste 23, $K_i = 4 \mu\text{M}$; yhdiste 24, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; yhdiste 25, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; yhdiste 26, $K_i = 19 \mu\text{M}$; yhdiste 27, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 28, $K_i = 4 \mu\text{M}$; yhdiste 29, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 30, $K_i = 0,031 \mu\text{M}$; yhdiste 31, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 32, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 33, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 34, $K_i = 3 \mu\text{M}$; yhdiste 35, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; yhdiste 36, $K_i = 0,6 \mu\text{M}$; yhdiste 37, $K_i = 0,07 \mu\text{M}$; yhdiste 38, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; yhdiste 39, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; yhdiste 40, $K_i = 4 \mu\text{M}$; yhdiste 41, $K_i = 0,7 \mu\text{M}$; yhdiste 42, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 43, $K_i = 0,4 \mu\text{M}$; yhdiste 44, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 45, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; yhdiste 46, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 47, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; yhdiste 48, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; yhdiste 49, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 50, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; yhdiste 51, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 52, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; yhdiste 53, $K_i = 6 \mu\text{M}$; yhdiste 54, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 55, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 56, $K_i = 10 \mu\text{M}$; yhdiste 57, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 58, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 59, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; yhdiste 60, $K_i = 5 \mu\text{M}$; yhdiste 61, $K_i = 41 \mu\text{M}$; yhdiste 62, $K_i = 0,2 \mu\text{M}$; yhdiste 63, $K_i = 2 \mu\text{M}$; yhdiste 64, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 65, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; yhdiste 66, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 67, $K_i = 3 \mu\text{M}$; yhdiste 68, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; yhdiste 69, $K_i = 0,5 \mu\text{M}$; yhdiste 70, $K_i = 0,05 \mu\text{M}$; yhdiste 71, $K_i = 0,8 \mu\text{M}$; yhdiste 72, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 73, $K_i = 0,002 \mu\text{M}$; yhdiste 74, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; yhdiste 75, $K_i = 0,01 \mu\text{M}$; yhdiste 76, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 77, $K_i = 6 \mu\text{M}$; yhdiste 78, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 79, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 84, $K_i = 0,06 \mu\text{M}$; yhdiste 85, $K_i = 0,9 \mu\text{M}$; yhdiste 86, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; yhdiste 87, $K_i = 0,05 \mu\text{M}$; yhdiste 88, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 89, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 90, $K_i = 1 \mu\text{M}$; yhdiste 91, $K_i = 0,1 \text{ M}$; yhdiste 92, $K_i = 0,1 \mu\text{M}$; yhdiste 93, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 94,

$K_i = 0,007 \mu\text{M}$; yhdiste 95, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 96, $K_i = 0,02 \mu\text{M}$; yhdiste 97, $K_i = 0,0009 \mu\text{M}$; yhdiste 98, $K_i = 0,03 \mu\text{M}$; yhdiste 99, $K_i = 0,05 \mu\text{M}$; yhdiste 100, $K_i = 0,009 \mu\text{M}$; yhdiste 101, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; yhdiste 102, $K_i = 0,08 \mu\text{M}$; yhdiste 103, $K_i = 0,001 \mu\text{M}$; yhdiste 104, $K_i = 0,003 \mu\text{M}$; yhdiste 105, $K_i = 0,04 \mu\text{M}$; yhdiste 106, $K_i = 0,004 \mu\text{M}$; yhdiste 107, $K_i = 0,0001 \mu\text{M}$; yhdiste 108, $K_i = 0,0005 \mu\text{M}$; yhdiste 109, $K_i = 0,0007 \mu\text{M}$; yhdiste 110, $K_i = 0,0008 \mu\text{M}$; yhdiste 111, $K_i = 0,3 \mu\text{M}$; yhdiste 112, $K_i = 0,09 \mu\text{M}$; yhdiste 113, $K_i = 0,005 \mu\text{M}$; ja yhdiste 114, $K_i = 0,058 \mu\text{M}$.

Esimerkki 33

10 Astman in vivo -analyysimenetelmä

Allergiset lampaat, joille on tunnusomaista, että niillä on kaksoisvasteet (so. niillä on keuhkoputkien supistumisen varhaiset ja myöhäiset vaiheet) altistetaan antigeenille (esim. *Ascaris suum*). Lampailla annetaan koeyhdistettä tai vehikkeliä aerosoli-inhalaationa 0,5 tuntia ennen antigeenialtistusta ja 4 ja 24 tuntia sen jälkeen. Spesifistä keuhkoresistenssiä (SR_L) tarkkaillaan ruokatorvipallokatetrilla juuri ennen ensimmäistä koeyhdiste- tai vehikkelikäsittelyä ja 0,5 - 1 tunnin välein sen jälkeen.

Lisäksi tarkkaillaan hengitystiehytherkkyyttä 1 - 2 vuorokautta ennen antigeenialtistusta ja juuri koeyhdisteen tai vehikkelin antamisen jälkeen 24 tuntia antigeenialtistuksen jälkeen. Tämän hakemuksen tarkoituksiin hengitystiehytherkkyys määritellään karbakolin kumulatiivisena annoksena, joka tarvitaan SR_L :n suurentamiseksi 400 %:lla (PC_{400}). PC_{400} -arvot saadaan antamalla 0 - 30 hengitysyksikköä 1-%:ista karbakolia (10 mg 1 ml:ssa PBS:ä) aerosoli-inhalaationa, kunnes SR_L on suurentunut 400 %:lla.

Vehikkelillä käsitellyillä lampailla ilmenee varhaisen vaiheen keuhkoputkisupistuminen 0 - 4 tuntia antigeenialtistuksen jälkeen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkisupistuminen 4 - yli 8 tuntia antigeenialtistuksen jälkeen. Lisäksi vehikkelillä käsitellyillä lampailla ilmenee liikaherkkyyttä karbakolille (so. PC_{400} :ssa havaitaan 60 %:n pieneneminen).

Tryptaasi-inhibiittoreilla käsitellyillä lampailla ei ilmene myöhäisen vaiheen keuhkoputkisupistumista (so. 4 - 8 tuntia antigeenialtistuksen jälkeen, SR_L pysyi perustasoilla). Edelleen tryptaasi-inhibiittoreilla käsitellyillä lampailla ei ilmene mitään liikaherkkyyttä karbakolille.

Esimerkki 34

Esimerkkejä farmaseuttisista formulaatioista, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä

Oraalinen formulaatio

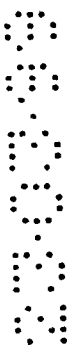
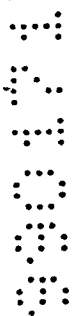
5	Kaavan I mukainen yhdiste	10 - 100 mg
	Sitruunahappomonohydraatti	105 mg
	Natriumhydroksidi	18 mg
	Aromiaine	
	Vesi	100 ml:ksi

10 Laskimonsisäinen formulaatio

	Kaavan I mukainen yhdiste	0,1 - 10 mg
	Dekstroosimonohydraatti	riittävästi isotoniseksi tekemistä varten
	Sitruunahappomonohydraatti	1,05 mg
15	Natriumhydroksidi	0,18 mg
	Vesi injektointia varten	1,0 ml:ksi

Tablettiformulaatio

	Kaavan I mukainen yhdiste	1 %
	Mikrokiteinen selluloosa	73 %
20	Steariinihappo	25 %
	Kolloidinen piidioksidi	1 %



- tai tioketonijohdannainen, joka ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat halogeeni, hydroksi, merkapto, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli, C₆₋₁₄-aryyli, C₆₋₁₄-aryyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₁₋₈-alkyylioksi, C₆₋₁₄-aryylioksi, C₃₋₁₄-sykloalkyyli-
- 5 oksii, C₁₋₄-alkyylioksi, C₁₋₈-alkyyliitio, C₃₋₁₄-sykloalkyyliitio, C₆₋₁₄-aryyliitio ja -NR⁶R⁷, jossa R⁶ ja R⁷ on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₈-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli ja C₆₋₁₄-aryyli, ja X¹³ on C₀₋₆-alkyleeni, hetero-C₂₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₃₋₆-alkyleeni, okso-C₂₋₆-alkyleeni tai -X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-, jossa X¹⁸ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X¹⁷ on C_{n17}-alkyleeni ja
- 10 X¹⁸ on C_{n18}-alkyleeni, jolloin n17:n ja n18:n summa on 0, 1 tai 2; ja
R² on R⁸-X²⁰- tai R⁹-X²¹-, jolloin:
R⁸ on amino, 1-iminoetyyli tai metyyliamino,
X²⁰ on C₄₋₆-alkyleeni, hetero-C₄₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₄₋₆-alkyleeni, okso-C₄₋₆-alkyleeni tai -X²²-X²³-X²⁴-, jossa X²³ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X²² on C_{n22}-
- 15 alkyleeni ja X²⁴ on C_{n24}-alkyleeni, jolloin n22:n ja n24:n summa on 0, 1, 2, 3 tai 4, edellyttäen, että kun R⁸ on amino, niin X²² ei ole C₄₋₆-alkyleeni eikä okso-C₄₋₆-alkyleeni ja n22 ei ole 1, 2, 3 eikä 4,
R⁹ on edellä R⁵:lle määritetty ja
X²¹ on C₀₋₆-alkyleeni, hetero-C₂₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₃₋₆-alkyleeni, okso-
- 20 C₂₋₆-alkyleeni tai -X²⁵-X²⁶-X²⁷-, jossa X²⁶ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X²⁵ on C_{n25}-alkyleeni ja X²⁷ on C_{n27}-alkyleeni, jolloin n25:n ja n27:n summa on 0, 1 tai 2; jolloin kukin alkyleeni, sykloalkyleeni, heterosykloalkyleeni, fenyleeni, aryleeni ja heteroaryleeni, kuten edellä on määritetty, on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat
- 25 halogeeni, hydroksi, merkapto, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli, C₆₋₁₄-aryyli, C₆₋₁₄-aryyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₁₋₈-alkyylioksi, C₆₋₁₄-aryylioksi, C₃₋₁₄-sykloalkyylioksi, C₁₋₄-alkyylioksi, C₁₋₈-alkyyliitio, C₃₋₁₄-sykloalkyyliitio, C₆₋₁₄-aryyliitio ja -NR⁶R⁷, jossa R⁶ ja R⁷ ovat edellä määritellyt; edellyttäen, että radikaaleihin R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ja R² sisältyvien heteroatomien ja minkä tahansa radikaaleihin X³, X⁵, X⁷ ja X⁹ sisältyvien heteroatomien välillä ei esiinny kovalenttisiä sidoksia; ja
- 30 sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa:
- 35 X⁵ on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni ja X⁴ ja X⁶ ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia tai X⁵ on 1,4-fenyleeni ja X⁴ ja X⁶ ovat C₀₋₁-etyleenejä;

X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-N(CH_3)C(O)-$ tai $-S(O)_2NH-$;

X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta $-C(O)-$ tai $-C(O)O-$;

X^2 ja X^8 ovat toisistaan riippumatta $-X^{10}-X^{11}-$, jossa:

5 X^{10} on kovalenttinen sidos tai metyleeni ja

X^{11} on 4,1-piperidyleeni tai 1,4-piperatsinyleeni;

R^1 on $R^4-X^{12}-$ tai $R^5-X^{13}-$, jolloin:

R^4 on amidino, guanidino tai metyyliamino,

X^{12} on $-X^{14}-X^{15}-X^{16}-$, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni tai 1,4-piperidyleeni, X^{14} on $C_{n14}-$

10 alkyleeni ja X^{16} on $C_{n16}-$ alkyleeni, jolloin $n14:n$ ja $n16:n$ summa on 0, 1 tai 2,

R^5 on piperid-4-yyli ja

X^{13} on $C_{2-3}-$ alkyleeni; ja

R^2 on $R^8-X^{20}-$ tai $R^9-X^{21}-$, jolloin:

R^8 on amino, metyyliamino tai 1-iminoetyyli,

15 X^{20} on $-X^{22}-X^{23}-X^{24}-$, jossa X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni, 1,4-fenyleeni, 4,1-pyridyleeni, 1,4-piperidyleeni, X^{22} on $C_{n22}-$ alkyleeni ja X^{24} on $C_{n24}-$ alkyleeni, jolloin $n22:n$ ja $n24:n$ summa on 1 tai 2,

R^9 on bentsoimidatsol-5-yyli, imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 2-imidatsolin-2-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, 1-metyylipiperid-4-yyli,

20 piperid-4-yyli, piperatsin-1-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yyli tai 1,4,5,6-tetrahydro-2-dioksopyrimidin-5-yyli ja

X^{21} on $C_{1-6}-$ alkyleeni, ω -atsa- $C_{2-5}-$ alkyleeni, 2-atsa-3-oksotrimetyyleeni, 3-atsa-2-oksotrimetyyleeni, 3-oksotrimetyyleeni, ω -tia- $C_{2-4}-$ alkyleeni tai $-X^{25}-X^{26}-X^{27}-$, jossa X^{26} on 1,4-fenyleeni, X^{25} on $C_{n25}-$ alkyleeni ja X^{27} on $C_{n27}-$ alkyleeni, jolloin $n25:n$

25 ja $n27:n$ summa on 0 tai 1; ja

sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, jossa X^5 on *cis*-1,5-syklo-oktyleeni ja X^4 ja X^6 ovat kumpikin kovalenttisiä sidoksia; X^1 ja X^9 ovat

30 toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$ tai $-S(O)_2NH-$; X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta $-C(O)-$ tai $-C(O)O-$; R^1 on $R^4-X^{12}-$, jossa R^4 on amidino tai guanidino; ja R^2 on $R^8-X^{20}-$ tai $R^9-X^{21}-$, jolloin R^8

on amino tai metyyliamino, X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni tai 1,4-fenyleeni, R^9 on imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyli-

35 imidatsol-1-yyli, piperid-4-yyli tai pyrid-4-yyli ja X^{21} on $C_{1-5}-$ alkyleeni tai 3-

- 3-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yyli ja 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yyli ja niiden mikä tahansa karbosyklinen ketoni- tai tioketonijohdannainen, joka ryhmä on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu joukosta, jonka muodostavat halo-
 5 geeni, hydroksi, merkaptto, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli, C₆₋₁₄-aryyli, C₆₋₁₄-aryyli-
 C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₁₋₈-alkyylioksi, C₆₋₁₄-aryylioksi, C₃₋₁₄-sykloal-
 kyylioksi, C₁₋₄-alkyylioksi, C₁₋₈-alkyyliitio, C₃₋₁₄-sykloalkyyliitio, C₆₋₁₄-aryyliitio ja
 -NR⁶R⁷, jossa R⁶ ja R⁷ on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muo-
 10 dostavat vety, C₁₋₈-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli ja C₆₋₁₄-aryyli, ja
 X¹³ on C₀₋₆-alkyleeni, hetero-C₂₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₃₋₆-alkyleeni, okso-
 C₂₋₆-alkyleeni tai -X¹⁷-X¹⁸-X¹⁹-, jossa X¹⁸ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X¹⁷ on C_{n17}-
 alkyleeni ja X¹⁹ on C_{n18}-alkyleeni, jolloin n17:n ja n18:n summa on 0, 1 tai 2; ja
 R² on R⁸-X²⁰- tai R⁹-X²¹-, jolloin:
 R⁸ on edellä R⁴:lle määritetty,
 15 X²⁰ on C₄₋₆-alkyleeni, hetero-C₄₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₄₋₆-alkyleeni, okso-
 C₄₋₆-alkyleeni tai -X²²-X²³-X²⁴-, jossa X²³ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X²² on C_{n22}-
 alkyleeni ja X²⁴ on C_{n24}-alkyleeni, jolloin n22:n ja n24:n summa on 0, 1, 2, 3 tai
 4,
 R⁹ on edellä R⁵:lle määritetty ja
 20 X²¹ on C₀₋₆-alkyleeni, hetero-C₂₋₆-alkyleeni, hetero-okso-C₃₋₆-alkyleeni, okso-
 C₂₋₆-alkyleeni tai -X²⁵-X²⁶-X²⁷-, jossa X²⁶ on edellä X¹⁵:lle määritetty, X²⁵ on C_{n25}-
 alkyleeni ja X²⁷ on C_{n27}-alkyleeni, jolloin n25:n ja n27:n summa on 0, 1 tai 2; jol-
 25 loin kukin alkyleeni, sykloalkyleeni, heteroalkyleeni, heterosykloalkyleeni, feny-
 leeni, aryleeni ja heteroaryleeni, kuten edellä on määritetty, on mahdollisesti
 substituoitu yhdellä tai useammalla radikaalilla, joka on valittu ryhmästä, jonka
 muodostavat halogeeni, hydroksi, merkaptto, C₁₋₈-alkyyli, C₃₋₁₄-sykloalkyyli,
 C₆₋₁₄-aryyli, C₆₋₁₄-aryyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₈-alkanoyyli, C₁₋₈-alkyylioksi, C₆₋₁₄-aryyli-
 oksi, C₃₋₁₄-sykloalkyylioksi, C₁₋₄-alkyylioksi, C₁₋₈-alkyyliitio, C₃₋₁₄-sykloalkyyliitio,
 C₆₋₁₄-aryyliitio ja -NR⁶R⁷, jossa R⁶ ja R⁷ ovat edellä määritellyt; edellyttäen, että
 30 radikaaleihin R¹, X², X⁴, X⁶, X⁸ ja R² sisältyvien heteroatomien ja minkä ta-
 hansa radikaaleihin X³, X⁵, X⁷ ja X⁹ sisältyvien heteroatomien välillä ei esiinny
 kovalenttisiä sidoksia; ja
 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannai-
 set ja suojatut johdannaiset.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, jossa:

X^4 - X^5 - X^6 yhdessä on C_{2-12} -alkyleeni tai hetero- C_{3-10} -alkyleeni;

X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -N(CH³)C(O)- tai -S(O)₂NH-;

5 X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -C(O)O-;

X^2 ja X^8 ovat toisistaan riippumatta - X^{10} - X^{11} -, jossa X^{10} on kovalenttinen sidos tai metyleeni ja X^{11} on 4,1-piperidyleeni tai 1,4-piperatsinyyleeni;

R^1 on R^4 - X^{12} - tai R^5 - X^{13} -, jolloin:

R^4 on amidino, guanidino tai metyyliamino,

10 X^{12} on - X^{14} - X^{15} - X^{16} -, jossa X^{15} on 1,4-fenyleeni tai 1,4-piperidyleeni, X^{14} on C_{n14} -alkyleeni ja X^{16} on C_{n16} -alkyleeni, jolloin $n14:n$ ja $n16:n$ summa on 0, 1 tai 2,

R^5 on piperid-4-yyli ja

X^{13} on C_{2-3} -alkyleeni; ja

R^2 on R^8 - X^{20} - tai R^9 - X^{21} -, jolloin:

15 R^8 on amino, amidino, guanidino, metyyliamino tai 1-iminoetyyli,

X^{20} on - X^{22} - X^{23} - X^{24} -, jossa X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni, 1,4-fenyleeni, 4,1-pyridyleeni, 1,4-piperidyleeni, X^{22} on C_{n22} -alkyleeni ja X^{24} on C_{n24} -alkyleeni, jolloin $n22:n$ ja $n24:n$ summa on 1 tai 2,

20 R^9 on bentsimidatsol-5-yyli, imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 2-imidatsolin-2-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, 1-metyylipiperid-4-yyli, piperid-4-yyli, piperatsin-1-yyli, pyrid-3-yyli, pyrid-4-yyli, 1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-5-yyli tai 1,4,5,6-tetrahydro-2-diokspirimidin-5-yyli ja

X^{21} on C_{1-6} -alkyleeni, ω -atsa- C_{2-5} -alkyleeni, 2-atsa-3-oksotrimetyyleeni, 3-atsa-2-oksotrimetyyleeni, 3-oksotrimetyyleeni, ω -tia- C_{2-4} -alkyleeni tai - X^{25} - X^{26} - X^{27} -, jossa

25 X^{26} on 1,4-fenyleeni, X^{25} on C_{n25} -alkyleeni ja X^{24} on C_{n27} -alkyleeni, jolloin $n25:n$ ja $n27:n$ summa on 0 tai 1; ja

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, jossa X^4 - X^5 - X^6 yhdessä

30 on C_{4-8} -alkyleeni tai hetero- C_{4-10} -alkyleeni; X^1 ja X^9 ovat toisistaan riippumatta kovalenttinen sidos, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH- tai -S(O)₂NH-; X^3 ja X^7 ovat toisistaan riippumatta -C(O)- tai -C(O)O-; R^1 on R^4 - X^{12} -, jossa R^4 on amidino tai guanidino; ja R^2 on R^8 - X^{20} - tai R^9 - X^{21} -, jolloin R^8 on amino, amidino, guanidino tai metyyliamino, X^{23} on *trans*-1,4-sykloheksyleeni tai 1,4-fenyleeni, R^9 on imidatsol-1-yyli, imidatsol-4-yyli, 4-metyyliimidatsol-1-yyli, 5-metyyliimidatsol-1-yyli, piperid-4-yyli tai pyrid-4-yyli ja X^{21} on C_{1-5} -alkyleeni tai 3-atsotrimetyyleeni;

35

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, N-oksidit, lääke-esiastejohdannaiset ja suojatut johdannaiset.

8. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 5 mukaista yhdistettä yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa.
- 5

