

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 951992 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **951992**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D205/08
C07D405/12
C07D403/12
C07D401/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.10.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.04.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.04.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **26.10.1993 PCT/US1993/010268**
Internationell ansökan - International
application

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

27.10.1992 US 966800 17.12.1992 US 991838

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merck & Co. Inc., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 • Doherty, James P.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 2 • Dorn, Conrad P.,** Plainfield, NJ 07062, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 3 • Durette, Philippe L.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 4 • Finke, Paul E.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 5 • Maccoss, Malcolm,** Freehold, NJ 07728, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 6 • Mills, Sander G.,** Woodbridge, NJ 07095, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 7 • Shah, Shrenik K.,** Metuchen, NJ 08840, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 8 • Sahoo, Soumya P.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 9 • Hale, Jeffrey J.,** Westfield, NJ 07090, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 10 • Lanza, Thomas J.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
- 11 • Hagmann, William K.,** 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 substituoituja atsetidinoneja anti-inflammatorisina ja antidegen eratiivisina aineina

Nya substituerade azetidinoner som anti-inflammatoriska och antidegene rativa ämnen

Uusia substituoituja atsetidinoneja anti-inflammatorisina ja antidegeneratiivisina aineina

Keksinnön tausta

5 Olemme todenneet, että uusien substituoitujen atsetidinonien ryhmän jäsenet ovat tehokkaita elastaasi-inhibiittoreita ja sen vuoksi ne ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina ja antidegeneratiivisina aineina.

10 Granulosyyteistä ja makrofageista peräisin olevien proteaasien on esitetty olevan syynä kroonisiin kudoksen tuhoutumismekanismeihin, jotka liittyvät tulehdukseen, nivelreuma ja emfyseema mukaan luettuina. Siten näiden proteaasien spesifiset ja selektiiviset inhibiittorit ovat mahdollisia tehokkaita anti-inflammatorisia aineita, jotka
 15 ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tulehdustiloja, jotka johtavat sidekudoksen tuhoutumiseen, esim. nivelreumaa, emfyseemaa, keuhkoputkitulehdusta, kroonista keuhkoputkitulehdusta, munuaiskerästulehdusta, luu-niveltulehdusta, nikamatulehdusta, ihohukkaa, psoriaasia, valtimonkovetus-
 20 tautia, sepsistä, verenmyrkytystä, shokkia, myokardiaalista infarktia, reperfuusiovauriota, hampaan juurikalvon tulehdusta, kystistä fibroosia ja akuuttia hengenahdistusoireyhtymää.

Granulosyyteistä, leukosyyteistä tai makrofageista
 25 peräisin olevien proteaasien merkitys liittyy nopeaan tapahtumasarjaan, joka esiintyy tulehdustilan kehittymisen aikana:

(1) Tapahtuu prostaglandiinin (PG) ja sen kaltaisten arakidonihaposta syntetisoituvien yhdisteiden nopea
 30 muodostuminen. Tämän PG-synteesin on osoitettu olevan aspiriinin kaltaisten ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden, joihin kuuluvat indometasiini ja fenyylibutatsoni, inhiboima. On olemassa joitakin todisteita siitä, että proteaasi-inhibiittorit estävät PG:n tuotantoa;

(2) Verisuonten läpäisevyydessä tapahtuu myös muutos, joka aiheuttaa nesteen vuotamisen tulehduskohtaan, ja tästä aiheutuvaa turvotusta käytetään yleensä merkkinä mitattaessa tulehdusastetta. Tämän prosessin on todettu aiheuttavan proteolyyttistä tai proteaasien peptidipilkkomisaktiivisuutta, erityisesti proteaaseilla, joita on granulosyytissä, ja siten sitä voidaan inhiboida erilaisilla synteettisillä proteaasi-inhibiittoreilla, esimerkiksi N-asyyllibentsisotiatsoloneilla ja vastaavilla 1,1-dioksideilla. Morris Zimmerman et al., J. Biol. Chem., 255, 9848 (1980); ja

(3) Esiintyy lymfoidisolujen, erityisesti makrofagien ja polymorfonukleaaristen leukosyyttien (PMN) ilmentymistä ja/tai läsnäoloa. On ollut tunnettua, että makrofageista ja PMN:stä vapautuu erilaisia proteaaseja, mikä edelleen viittaa siihen, että proteaaseilla ei ole merkittävää osaa tulehduksessa.

Yleisesti proteaasit muodostavat merkittävän ryhmän entsyymejä peptidisidoksen lohkaisevista entsyymeistä, jonka ryhmän jäsenet ovat oleellisia erilaisille tavallisille biologisille aktiivisuuksille, kuten ruuansulatukselle, verihyytymien muodostukselle ja hajottamiselle, hormonien aktiivisten muotojen muodostukselle, immunoreaktiolle vieraita soluja ja organismeja vastaan, jne. ja patologisissa tiloissa, kuten rakenneproteiinien hajoamisessa nivelrustossa/pannusliitoksessa nivelreumassa jne.

Elastaasi on yksi näistä proteaaseista. Se on entsyymi, joka pystyy hydrolysoimaan sidekudoskomponenttia elastiinia, mikä on ominaisuus, jota suurimmalla osalla nisäkkäissä läsnäolevista proteaaseista ei ole. Se vaikuttaa proteiinin ei-päätteisiin sidoksiin, jotka ovat alifaattisen aminohapon vieressä. Neutrofiilielastaasi on erityisen kiinnostava, koska sillä on laajin aktiivisuusspektri luonnollisia sidekudossubstraatteja vastaan. Eri-
tyisesti granulosyytin elastaasi on tärkeä, koska kuten

edellä on kuvattu granulosyytit osallistuvat akuuttiin tulehdukseen ja tulehduksen kroonisten muotojen akuuttiin pahenemiseen, jotka ovat luonteenomaisia monille kliinisesti merkittävälle tulehdussairauksille.

5 Inhibiittorit, jotka tukkivat entsyymin aktiivisen kohdan sitoutumalla siihen tiiviisti, voivat inaktivoida proteaaseja. Luonnossa esiintyvät proteaasi-inhibiittorit muodostavat osan kontrolli- tai puolustusmekanismeista, jotka ovat ratkaisevia organismin hyvinvoinnille. Ilman
10 näitä kontrollimekanismeja proteaasit tuhoaisivat minkä tahansa proteiinin, minkä ne tavoittavat. Luonnossa esiintyvillä entsyymi-inhibiittoreilla on osoitettu olevan sopivat konfiguraatiot, jotka sallivat niiden sitoutumisen tiiviisti entsyymiin. Tämä konfiguraatio on osasyynä siihen, että inhibiittorit sitoutuvat entsyymiin niin tiivisti (katso Stroud, "A Family of Protein-Cutting Proteins" Sci. Am., heinäkuu 1974, s. 74 - 88). Esimerkiksi eräs luonnollisista inhibiittoreista, α_1 -antitrypsiini, on glykoproteiini, jota on ihmisen seerumissa ja jolla on laaja
20 inhibointispektri, joka kattaa muun muassa entsyymejä, sekä haimasta että PMN:stä peräisin olevan elastaasin. Tämä inhibiittori hydrolysoituu proteaasien vaikutuksesta, jolloin muodostuu stabiili asyylientsyymi, jossa aktiivisen kohta ei ole enää vapaa. Seerumin α_1 -antitrypsiinin
25 selvä väheneminen, joka on joko geneettistä tai johtuu oksidanteista, on liitetty keuhkojenlaajentumaan, joka on sairaus, jolle on luonteenomaista keuhkojen joustavuuden jatkuva häviäminen ja joka johtaa hengitysvaikeuksiin. On esitetty, että tämän keuhkojen joustavuuden häviämisen
30 aiheuttaa jatkuva kontrolloimaton proteolyysi tai keuhkukudoksen rakenteen tuhoutuminen proteaasien, kuten leukosyyteistä vapautuvan elastaasin, vaikutuksesta. J. C. Powers, TIBS, 211 (1976).

35 Nivelreumalle on luonteenomaista nivelruston jatkuva tuhoutuminen sekä vapaalla pinnalla, joka rajoittuu

niveltilaan, että kulutuspuolella, jota nivelvoidekudos kehittää kohti rustoa. Tämä tuhoutumisprosessi puolestaan johtuu proteiineja pilkkovasta entsyymielastaasista, joka on neutraali proteaasi, jota on läsnä ihmisen granulosyyteissä. Tätä johtopäätöstä tukevat seuraavat havainnot:

(1) Viimeaikaiset histokemialliset tutkimukset osoittivat granulosyyttien kasaantumisen rustoon/pannusliitokseen nivelreumassa; ja

(2) Uusi tutkimus ruston mekaanisesta käyttäytymisestä vasteessa puhdistetun elastaasin hyökkäykselle osoitti granulosyyttientsyymien, erityisesti elastaasin, suoran osallistumisen reumankaltaiseen ruston tuhoutumiseen. H. Menninger et al., Biological Functions of Proteinases, H. Holzer ja H. Tschesche, toim. Springer-Verlag, Berliini, Heidelberg, New York, s. 196 - 206, 1979.

Toisessa aspektissa tämä keksintö koskee uusien atsetidininien käyttöä hoidettaessa tiettyjä syöpiä, joita ovat mm. ei-lymfoblastileukemiat, äkillinen luuydinperäinen leukemia (FAB M1 ja FAB M2), äkillinen promyelosyyttinen leukemia (FAB M3), äkillinen myelomonosyyttileukemia (FAB M4), äkillinen monosyyttileukemia (FAB M5), erytroleukemia, krooninen luuydinperäinen leukemia, krooninen myelomonosyyttileukemia, krooninen monosyyttileukemia ja leukemiaan liittyvät tilat, joihin liittyy PMN-neutraalien proteaasien aktiivisuus, esim. laajalle levinnyt suonensisäinen koagulaatio. Olemme todenneet, että tässä esitetyt substituoidut atsetidininit ovat proteinaasin 3 (PR-3) inhibiittoreita, joka proteinaasi tunnetaan myös myeloblastiinina.

Katso C. Labbaye et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 88, 9253 - 9256 (1991), Wegner autoantigen and myeloblastin are encoded by a single mRNA; D. Campanelli et al., J. Exp. Med., vol. 172, 1709 - 1714 (1990), Cloning of cDNA for proteinase 3: A serine protease, antibiotic, and autoantigen from human neutrophils; ja

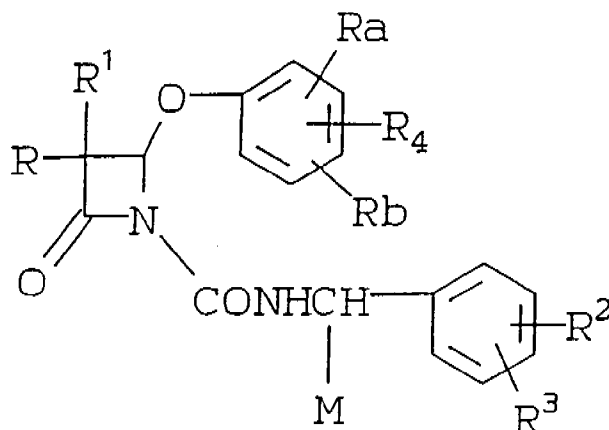
Bories et al., Cell vol. 59, 959 - 968 (1989) Down-regulation of a serine protease, myeloblastin, causes growth arrest and differentiation of promyelocytic leukemia cells.

5 PR-3:n alassäätö on hiljattain yhdistetty tiettyjen leukemiasolujen erilaistuneen tilan lisäkasvuun ja säilymiseen. Erityisesti Bories et al ovat osoittaneet, että tämän entsyymin, jota jäljempänä kutsutaan proteinaasi 3:ksi / myeloblastiiniksi, ilmenemistä voidaan inhiboida
10 käsittelemällä ihmisen HL-60-leukemiasoluja antisense-oligodeoksinukleotidilla, ja että tällainen käsittely aiheuttaa erilaistumista ja inhiboi näiden solujen lisäkasvua. Lisäksi olemme nyt osoittaneet, että muun muassa HL-60-solujen ihmisen leukemiasolulinjan käsittely tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä johtaa samalla tavalla lisäkasvun ja erilaistumisen induktion inhibitioon tällaisissa soluissa.

Siten uskomme, että leukemian, kuten ei-lymfoblastileukemioiden, äkillisen luuydinperäisen leukemian (FAB M1 ja FAB M2), äkillisen promyelosyyttisen leukemian (FAB M3), äkillisen myelomonosyyttileukemian (FAB M4), äkillisen monosyyttileukemian (FAB M5), erytroleukemian, kroonisen luuydinperäisen leukemian, kroonisen myelomonosyyttileukemian, kroonisen monosyyttileukemian ja PMN-neutraalien proteaasien aktiivisuuden käsittävien leukemiaan
25 liittyvien tilojen, esim. laajalle levinneen suonensisäisen koagulaation, hoito, joka käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen, johtaa sairaustilan remissioon. Antaminen voi olla joko
30 oraalista tai parenteraalista.

Keksinnön lyhyt kuvaus

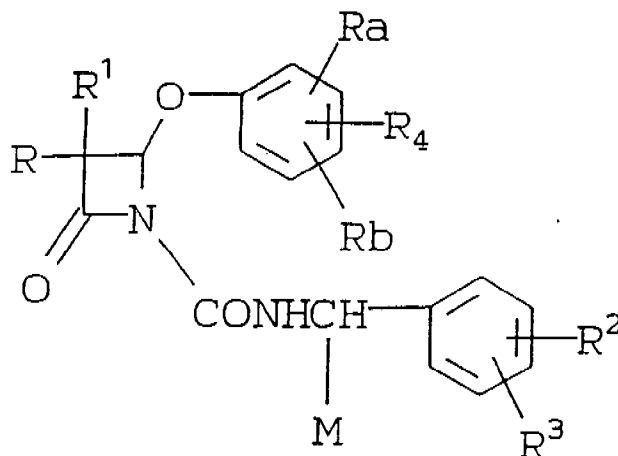
Tässä patenttivaatimusten kohteena oleva keksintö koskee erityisesti substituoituja atsetidinoneja, joilla on kaava I



Näiden substituoitujen atsetidinonien on todettu olevan käyttökelpoisia anti-inflammatorisia ja antidegeneratiivisia aineita. Tämä keksintö koskee myös näiden erityisesti substituoitujen atsetidinonien farmaseuttisia koostumuksia ja käyttömenetelmiä. Nämä yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia tiettyjen leukemioiden ja leukemiaan liittyvien tilojen hoidossa.

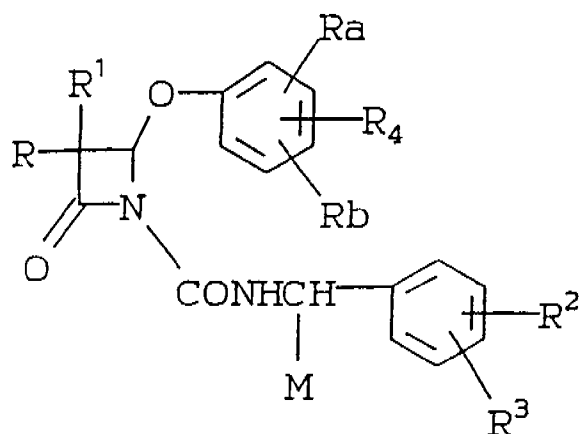
Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämä keksintö koskee tehokkaita elastaasi-inhibiitoreita, joilla on kaava (I)



jotka ovat käyttökelpoisia tulehduksellisten ja degeneratiivisten tilojen, erityisesti niveltulehduksen ja emfyseeman, ennaltaehkäisyssä, kontrolloimisessa ja hoidossa.

Tarkemmin sanottuna tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava (I)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa
kaavassa:

R on C_{1-6} -alkyyli;

R^1 on C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

M on

- (1) vety,
- (2) C_{1-6} -alkyyli,
- (3) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenylyli tai
- (6) C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

Ra ja Rb merkitsevät kumpikin toisistaan riippumat-

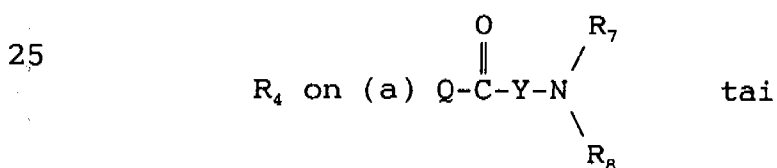
ta

- (1) vetyä,
- (2) C_{1-6} -alkyyliä,
- (3) halogeenia,
- (4) karboksia,
- (5) C_{1-6} -alkoksia,
- (6) fenyyliä,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliä,
- (8) di-(C_{1-6} -alkyyli)aminoa,
- (9) hydroksia;

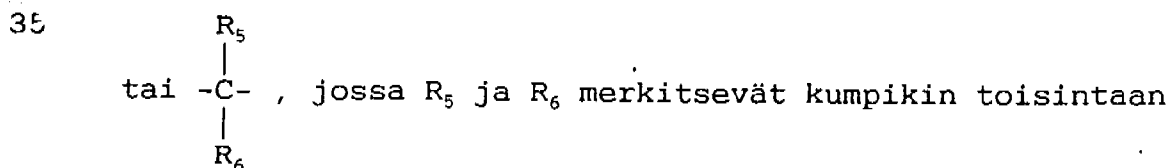
R^2 ja R^3 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

- (1) vetyä,
- (2) C_{1-6} -alkyyliä,
- (3) halogeenia,

- (4) karboksia,
 (5) C₁₋₆-alkoksia,
 (6) fenyyliä,
 (7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliä,
 5 (8) amino-C₂₋₃-alkyylioksidikarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,
 (9) amino-C₂₋₃-alkyyliaminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,
 10 (10) hydroksia,
 (11) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,
 (12) hydroksimetyyliä,
 (13) aminokarbonyylioksi-C₁₋₃-alkyylioksia, jossa
 15 amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,
 (14) syaania,
 (15) morfolinokarbonyylifenyyliä,
 (16) aminoa, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, edellyttäen, että R² ja R³ voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen metyleenidioksisiryhmän tai furaanirenkaan,
 20 (17) morfolinokarbonyyliä;



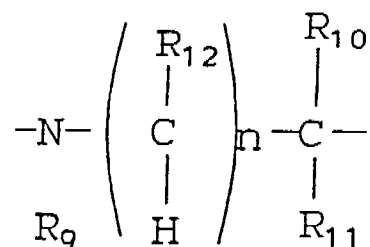
- 30
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Q}-\text{C}-\text{OR}_x \end{array}$$
 jolloin R_x on karboksi-C₁₋₆-alkyyli, bentsyylioksidikarbonyyli-C₁₋₃-alkyyli tai t-butoksidikarbonyyli-C₁₋₃-alkyyli, jolloin Q on kovalenttinen sidos



40 riippumatta C₁₋₃-alkyyliä tai vetyä,

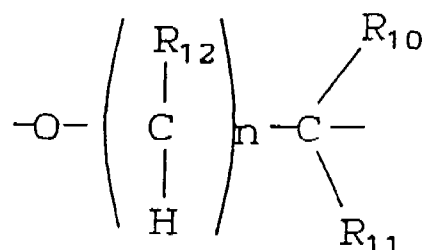
Y on

5



tai

10



15

tai kovalenttinen sidos;

R_{12} on vety tai C_{1-3} -alkyyli;

R_7 ja R_8 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

20

(a) vetyä,

(b) C_{1-6} -alkyyliä,

(c) C_{1-6} -alkyylioksi- C_{2-3} -alkyyliä,

(d) hydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,

(e) polyhydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,

25

(f) karboksiamido- C_{1-6} -alkyyliä,

(g) polyasyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä,

(h) C_{1-6} -alkanoyyliä,

(i) substituoitua fenyyliä tai fenyyli- C_{1-6} -alkyy-

30

liä, jossa substituentti on X_1 , joka on määritelty heti jäljempänä,

(j) C_{2-6} -alkenyyliä,

(k) C_{6-10} -sykloalkenyyliä,

(l) heteroaryyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa heteroaryyli

35

käsittää pyridinyylin, imidatsolyylin, triatsolyylin, bentsyyli-imidatsolyylin ja furyylin,

- (m) karboksi- C_{1-6} -alkyyliä,
- (n) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli- C_{1-3} -alkyyliä,
- (o) fenyylisulfonyyliä,
- (p) C_{1-6} -alkyylisulfonyyliä,
- 5 (q) bentsyylioksia,
- (r) morfolinyyli- C_{1-3} -alkyylisulfonyyliä,
- (s) tetrahydropyranyyliä,
- (t) amino- C_{1-3} -alkyylisulfonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- 10 (u) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (v) aminokarbonyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (w) atsabisykloa, jossa on 7 - 12 atomia,
- 15 (x) di- C_{1-3} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (y) bisykloalkyyliä, jossa on 7 - 12 atomia,
- (z) C_{3-10} -sykloalkyyliä, joka on mahdollisesti
- 20 substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (aa) pyratsolidinyyliä,
- (bb) substituoitua piperidinyyliä tai pyrrolidinyyliä, jossa substituentti on vety, C_{1-3} -alkyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyylibentsyyli, karboksiamido tai amino, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- 25 (cc) substituoitua pyrrolidinyyliä, jossa substituentti on karboksiamido tai amino, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- 30 (dd) pyrimidinyyliä,
- (ee) N-syaani-N'-fenyyliamidinoa,
- (ff) fosfono- C_{1-6} -alkyyliä tai
- (gg) α - C_{1-3} -alkyylibentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua bentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua pyridyylimetyyliä, jolloin substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,
- 35

jolloin

X_1 on

- (1) vety,
- (2) halogeeni,
- 5 (3) C_{1-6} -alkyyli,
- (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenylyli,
- (6) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,
- 10 (8) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino,
- (9) CN,
- (10) CF_3 ,
- (11) CH_3O ,
- (12) amino, jolloin amino on mahdollisesti mono-
- 15 tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (13) karboksi tai
- (14) fenyylisulfonyyliaminokarbonyyli;

X_2 on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;

n on 1, 2, 3, 4 tai 5;

- 20 R_9 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli; tai fenyyli, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, pyridyyli ja pyridyyli- C_{1-3} -alkyyli;

- R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli ja aryyli, kuten edellä on määritelty, tai
- 25 ne muodostavat yhdessä radikaalin $O=$; tai

jolloin R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun renkaan, jossa on 4, 5, 6 tai 7 atomia tai 7 - 12 atomia, kuten

- 30 (1) piperidinylin tai homopiperidinylin,
- (2) piperatsinylin,
- (3) morfolinylin, tiomorfolinylin tai 1,1-diokso-4-tiomorfolinylin,
- (4) pyrrolydinylin,
- 35 (5) pyrrolylin,

- (6) imidatsolyylin,
 (7) triatsolyylin,
 (8) tyydyttyneen atsabisyklon, jossa on 7 - 12
 atomia,
 5 (9) atsaspiron, jossa on 3 - 9 hiiliatomia, jolloin
 mainittu rengas on tyydyttynyt,
 (10) tetratsolyylin,
 (11) pyratsolidinyylin,
 (12) dihydrodimetoksi-isokinolyylin,
 10 (13) atsetidinyylin tai
 (14) diatsabisyklorenkaan, jossa on 7 - 12 atomia,
 jolloin substituentit on kukin valittu ryhmästä, jonka
 muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli,
 karboksi, fenyyli- C_{1-3} -alkyyliaminokarbonyyli, pyrrolidinyy-
 15 limetyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-4} -al-
 kyylioksikarbonyyli, aminokarbonyyli, jolloin amino on
 mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, ja
 okso; tai
 -N(R7)R8 voi olla aminohappotähde, joka käsittää luonnol-
 20 liset aminohapot, kuten lysiniin; tai
 R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai di-
 substituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on
 6 - 7 atomia ja jossa on kaksi heteroatomia, jotka ovat
 typpiä, joihin R_8 ja R_9 ovat kiinnittyneet; jolloin maini-
 25 tut renkaat käsittävät piperatsinyylin ja homopiperatsi-
 nyylin; tai R_9 ja R_{10} ovat liittyneet yhteen muodostaen
 mono- tai substituoidun monosyklisen tyydyttyneen ren-
 kaan, jossa on 5 - 7 atomia ja jossa on yksi heteroatomi,
 joka on typpi, johon R_9 on kiinnittynyt; tai
 30 jolloin R_9 ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono-
 tai substituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainituissa renkaassa
 on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_9 on kiinnitty-
 nyt; tai

jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai

5 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_8 on kiinnittynyt; ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli.

10 Kuten alan ammattimies ymmärtää, termi "alkyyli", kuten C_{1-6} -alkyyli, käsittää metyylin, etyylin, propyylin, butyylin, pentyylin ja heksyylin ja mikäli se on tarkoituksenmukaista, haarautuneet ketjumuodot, joita ovat mm. isopropyyli ja tert-butyli.

15 Kuten alan ammattimies myös ymmärtää, väliryhmä
H

($-CR_{12}-$) $_n$ määritelmässä Y voidaan vaihtoehtoisesti sijoittaa ryhmän $CR_{10}R_{11}$ oikealle puolelle.

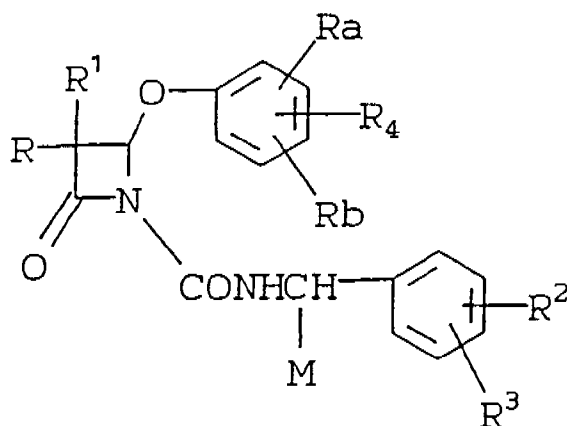
20 R_7

Kuten myös voidaan ymmärtää, ryhmä $-N$ R_8 voidaan

25 R_7

myös hapettaa vastaavaksi oksidiksi $-N$ O

30 R_8
Tämän keksinnön eräs ryhmä koskee yhdisteitä, joilla on kaava (I)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa:

R on C_{1-6} -alkyyli;

R^1 on C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

5

M on

- (1) vety,
- (2) C_{1-6} -alkyyli,
- (3) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenylyli tai
- (6) C_{1-6} -alkoksi- C_{1-6} -alkyyli;

10

Ra on

- (1) vety,
- (2) C_{1-6} -alkyyli,
- (3) halogeeni,
- (4) karboksi,
- (5) C_{1-6} -alkoksi,
- (6) fenyyli,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,

15

20

(8) amino, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä;

b on vety tai C_{1-6} -alkyyli;

R^2 ja R^3 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

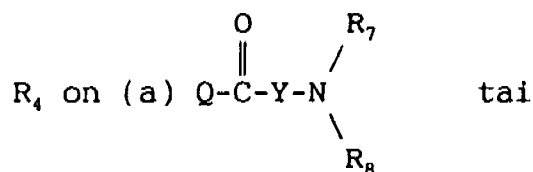
25

- (1) vetyä,
- (2) C_{1-6} -alkyyliä,
- (3) halogeenia,
- (4) karboksia,
- (5) C_{1-6} -alkoksia,
- (6) fenyyliä,

30

- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliä,

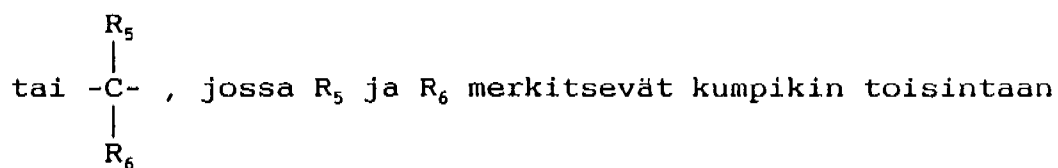
(8) aminoa, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, edellyttäen, että R^2 ja R^3 voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen metyleenidiok- siryhmän tai furaanirenkaan;



5

(b) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Q}-\text{C}-\text{OR}_x \end{array}$, jolloin R_x on karboksi- C_{1-6} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli- C_{1-3} -alkyyli tai t-butoksi-karbonyyli- C_{1-3} -alkyyli, jolloin Q on kovalenttinen sidos

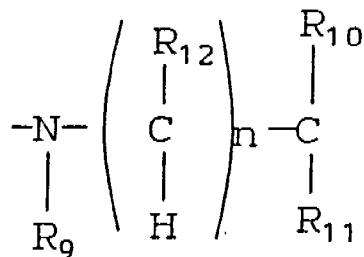
10



15

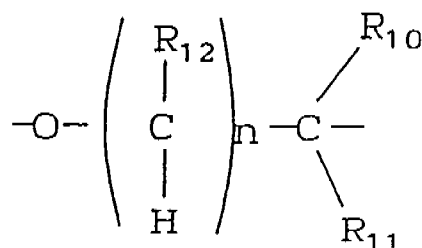
riippumatta C_{1-3} -alkyyliä tai vetyä,
Y on

20



25

tai



30

35 tai kovalenttinen sidos;

R_{12} on vety tai C_{1-3} -alkyyli;

R_7 ja R_8 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

(a) vetyä,

(b) C_{1-6} -alkyyliä,

- (c) C_{1-6} -alkyylioksi- C_{2-3} -alkyyliä,
- (d) hydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,
- (e) karboksiamido- C_{1-6} -alkyyliä,
- (f) C_{1-6} -alkanoyyliä,
- 5 (g) substituoitua fenyyliä tai fenyyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,
- (h) C_{2-6} -alkenyyliä,
- (i) C_{6-10} -sykloalkenyyliä,
- (j) heteroaryyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa heteroaryyli
- 10 käsittää pyridinyylin, imidatsolyylin, triatsolyylin, bentsyyli-imidatsolyylin ja furyylin,
- (k) karboksi- C_{1-6} -alkyyliä,
- (l) C_{1-6} -alkyyლისulfonyyliä,
- (m) C_{1-6} -alkyylioksikarbonyyli- C_{2-3} -alkyyliä,
- 15 (n) morfolinyyli- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä,
- (o) amino- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (p) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- 20 (q) aminokarbonyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (r) di- C_{1-3} -alkyyliamino- C_{1-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (s) pyratsolidinyyliä,
- 25 (t) substituoitua piperidinyyliä, kuten edellä on määritelty,
- (u) substituoitua pyrrolidinyyliä, kuten edellä on määritelty,
- (v) pyrimidinyyliä,
- 30 (w) bentsyylioksia,
- (x) C_{3-10} -sykloalkyyliä,
- (z) α - C_{1-3} -alkyylibentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua bentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua pyridyylimetyyliä, jolloin substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,
- 35 jolloin

X_1 on

- (1) vety,
- (2) halogeeni,
- (3) C_{1-6} -alkyyli,
- 5 (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenyyli,
- (6) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,
- (8) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino,
- 10 (9) di- C_{1-3} -alkyyliamino tai
- (10) karboksi,

X_2 on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;

n on 1, 2, 3, 4 tai 5;

R_9 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety,
15 C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli;

R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli; tai

jolloin R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen
20 mono- tai disubstituoidun renkaan, jossa on 4, 5, 6 tai 7 atomia, kuten

- (1) piperidinyylin,
- (2) piperatsinyylin,
- (3) morfolinyylin,
- 25 (4) pyrroolidinyylin,
- (5) pyrrolylin,
- (6) imidatsolyylin,
- (7) triatsolyylin,
- (8) tetratsolyylin,
- 30 (9) pyratsolidinyylin,
- (10) atsetidinyylin,

jolloin substituentit on kukin valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karboksi, fenyyli- C_{1-3} -alkyyliaminokarbonyyli, pyrro-

lidinyyli, metyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyyli ja okso; tai

R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen tyydyttyneen renkaan, jossa on 5 - 7 atomia ja jossa on kaksi hetero-
5 atomia; tai

R_9 ja R_{10} ovat liittyneet yhteen muodostaen tyydyttyneen renkaan, jossa on 5 - 7 atomia ja jossa on yksi hetero-
atomi; tai

jolloin R_9 ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen renkaan,
10 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainittu rengas on tyydyttynyt; tai

jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen ren-
kaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia, jolloin mainittu
rengas on tyydyttynyt; tai

15 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen renkaan,
jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainittu rengas on
tyydyttynyt ja siinä on yksi heteroatomi.

Keksinnön eräs alaryhmä koskee yhdisteitä, joilla
on kaava I, jossa

20 R on C_{1-3} -alkyyli;

R^1 on C_{1-3} -alkyyli;

M on

(a) C_{1-6} -alkyyli tai

(b) C_{2-6} -alkenyli;

25 R^2 on

(a) vety,

(b) C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi ja

R^3 on vety tai

30 R^2 ja R^3 voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen
metyleenidioksiryhmän tai furaanirenkaan;

R_5 ja R_6 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta
vetyä tai C_{1-3} -alkyyliä;

R_7 ja R_8 on kumpikin valittu toisistaan riippumatta
ryhmästä, jonka muodostavat

35 (a) vety,

(b) C_{1-3} -alkyyli,

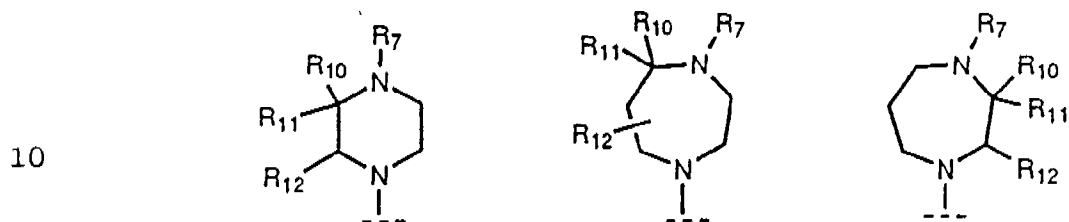
- (c) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli,
 (d) C_{3-7} -sykloalkyyli,
 (e) hydroksi- C_{2-3} -alkyyli,
 (f) C_{1-4} -alkyylioksikarbonyylimetyyli,
 5 (g) substituoitu bentsyyli, jossa substituent-
 teja ovat X_1 ja X_2 ,
 jolloin X_1 on vety ja X_2 on
 (1) vety,
 (2) halogeeni tai
 10 (3) C_{1-3} -alkyyli;
 n on 1, 2 tai 3 ja
 R_9 , R_{10} ja R_{11} on kukin valittu toisistaan riip-
 pumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja
 C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli, tai
 15 R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen substi-
 tuoidun renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodosta-
 vat
 (1) piperidinyyli,
 (2) piperatsinyyli ja
 20 (3) morfolinyyli; tai
 R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen renkaan, jossa
 on 6 - 7 atomia ja jossa on kaksi heteroatomia;
 R_9 ja R_{10} ovat liittyneet yhteen muodostaen tyydyttyneen
 renkaan, jossa on 5 - 7 atomia ja jossa on yksi hetero-
 25 atomi; tai
 jolloin R_9 ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainittu rengas on
 tyydyttynyt; tai
 jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen ren-
 30 kaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia, jolloin mainittu
 rengas on tyydyttynyt; tai
 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainittu rengas on
 tyydyttynyt ja siinä on yksi heteroatomi.

Rajoitetumpaan alaryhmään kuuluvat yhdisteet, joissa

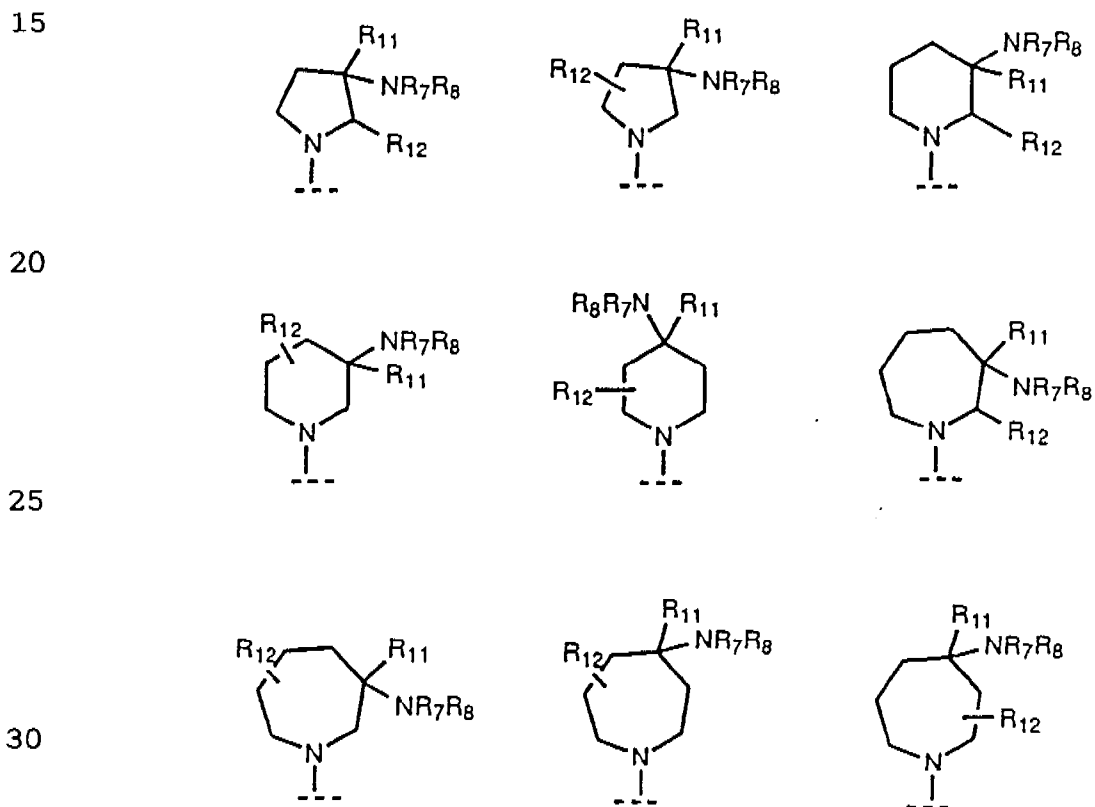
- Q on kovalenttinen sidos;
 R on metyyli tai etyyli;
 5 R₁ on metyyli tai etyyli;
 M on
 (a) C₁₋₄-alkyyli tai
 (b) C₂₋₃-alkenyyli;
 R² on
 10 (a) vety,
 (b) C₁₋₃-alkyyli tai C₁₋₃-alkoksi ja
 R³ on vety tai
 R² ja R³ voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen
 furaani- tai dioksasyklopentaanirenkaan;
 15 n on 1 tai 2;
 R₉ ja R₁₀ on kumpikin valittu toisistaan riippumatta
 ryhmästä, jonka muodostavat
 (a) C₁₋₃-alkyyli,
 (b) C₁₋₃-alkoksi-C₁₋₃-alkyyli,
 20 (c) vety,
 R₇ ja R₈ on kumpikin valittu toisistaan riippumatta
 ryhmästä, jonka muodostavat
 (a) C₁₋₃-alkyyli,
 (b) C₁₋₃-alkoksi-C₂₋₃-alkyyli,
 25 (c) vety,
 (d) hydroksietyyli,
 (e) etoksikarbonyylimetyyli,
 (f) syklopropyyli, tai
 R₇ ja R₈ ovat liittyneet yhteen muodostaen substi-
 30 tuoidun renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodosta-
 vat
 (a) piperidinyyli ja
 (b) morfolinyyli; tai
 R₉ ja R₉ ovat liittyneet yhteen muodostaen piperat-
 35 siinirenkaan.

Kuten edellä on määritelty, kun R_8 , R_9 , R_{10} ja R_{12} liittyvät yhteen, muodostuu erilaisia renkaita. Seuraavassa esitetään ei-rajoittava kuvaus joistakin edullisista renkaista, joita muodostuu, kun nämä erilaiset substituentit liittyvät yhteen.

R_8 ja R_9 ovat liittyneinä

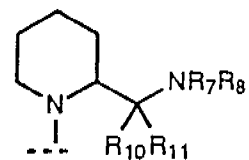
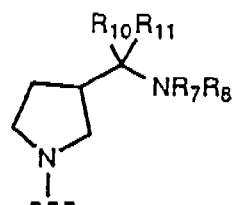
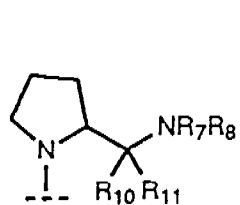


R_9 ja R_{10} ovat liittyneinä

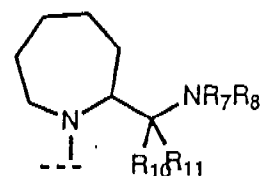
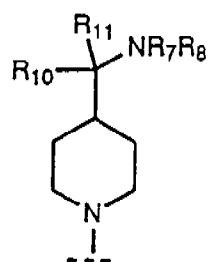
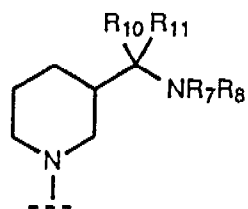


R_9 ja R_{12} ovat liittyneinä

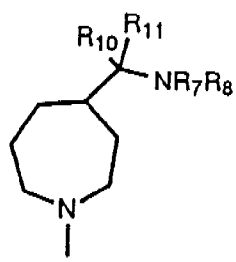
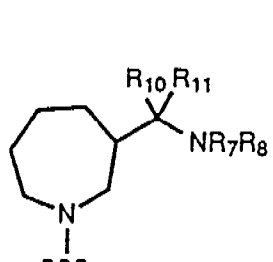
5



10



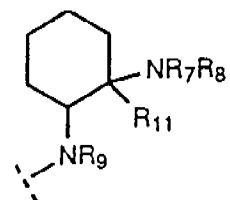
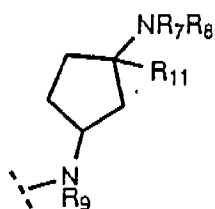
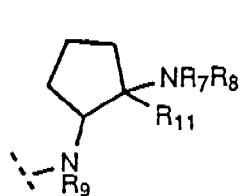
15



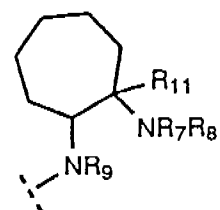
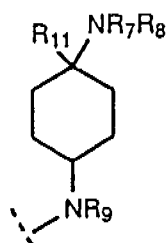
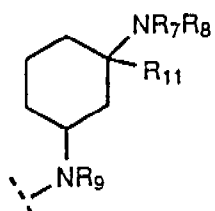
20

R_{10} ja R_{12} ovat liittyneinä

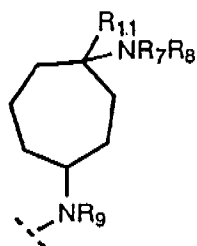
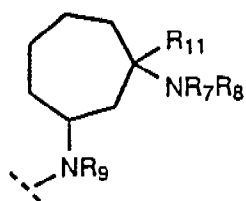
5



10

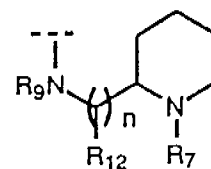
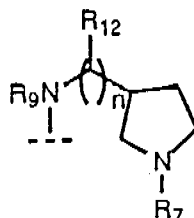
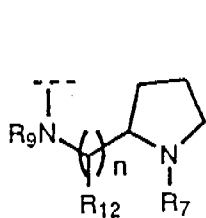


15

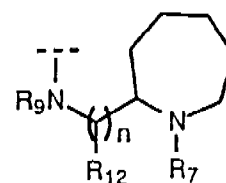
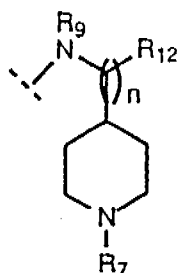
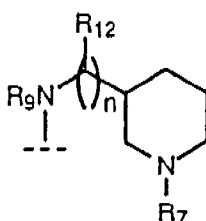


R_{10} ja R_{12} ovat liittyneinä

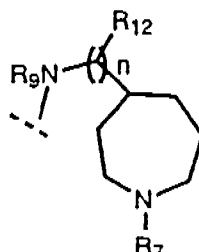
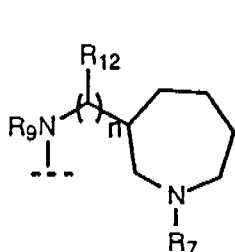
5



10



15



20

Toisessa aspektissa tämä keksintö koskee leukemian hoitoa, kuten ei-lymfoblastileukemioiden, äkillisen luuydinperäisen leukemian (FAB M1 ja FAB M2), äkillisen promyelosyyttisen leukemian (FAB M3), äkillisen myelomonosyyttileukemian (FAB M4), äkillisen monosyyttileukemian (FAB M5), erytroleukemian, kroonisen luuydinperäisen leukemian, kroonisen myelomonosyyttileukemian, kroonisen monosyyttileukemian ja leukemiaan liittyvien tilojen hoitoa, joihin tiloihin liittyy PMN-neutraalien proteaasien aktiivisuus, esim. laajalle levinneen suonensisäisen koagulaation hoitoa, kaavan I mukaisilla yhdisteillä.

Leukemiasolujen hoito käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen, mikä johtaa proteinaasi 3:n / myeloblastiinin inhibitioon, elastaasin inhibitioon, leukemiasolujen lisäkasvun inhibitioon, leukemiasolujen erilaistumisen induktioon ja sairaustilan remissioon.

Eräässä vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa keksintö koskee leukemian hoitomenetelmää, joka käsittää kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle.

Toisessa vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa keksintö koskee proteinaasi 3:n / myeloblastiinin inhiboimismenetelmää, joka käsittää edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen tällaista inhibointia tarvitsevalle potilaalle.

Kolmannessa vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa keksintö koskee proteinaasi 3:n / myeloblastiinin inhiboimismenetelmää, joka käsittää edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen tällaista inhibointia tarvitsevalle potilaalle.

Neljännessä toteutusmuodossa keksintö koskee menetelmää solujen erilaistumisen indusoimiseksi leukemiasoluissa, joka menetelmä käsittää edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen tällaista inhibointia tarvitsevalle potilaalle.

Kukin edellä mainituista vaihtoehtoisista toteutusmuodoista (so. niistä, jotka koskevat PR3:a tai syöpää) koskee myös edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen antamista yhdessä aineen tai aineiden kanssa, jotka tunnetaan alalla leukemian hoitoa varten ja joita ovat näihin kuitenkin rajoittumatta epsilon-aminokapronihappo, hepariini, trasylooli (aprotiniini), prednisoloni, sytosiini-arabinosidi, β -merkaptopuriini, sytarabiini, antrasykliini

(katso Young et al. (1981) N. Engl. J. Med. 305:139),
 kuten daunorubisiini, doksorubisiini ja epidoksorubisiini,
 A-vitamiinijohdannaiset, joita ovat mm. retinoidit ja
 kaikki-trans-retinoiinihappo (katso Ellison R. R. et al.,
 5 (1968) Blood 32:507, Arabinosyl Cytosine: A useful agent
 in the treatment of leukemia in adults; Cytarabine:
 Therapeutic new dimensions, Semin. Oncol. 12:1 (1985, supp
 3); Weinstein H.J. et al., (1983) Blood 62:315, Chemo-
 therapy for acute myelogenous leukemia in children and
 10 adults results in an enhanced therapeutic response).

Siten viidennessä vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa
 keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka käsittää
 farmaseuttisen kantajan, terapeuttisesti tehokkaan määrän
 yhdistettä, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat
 15 epsilon-aminokapronihappo, hepariini, trasylooli, predniso-
 loni, sytosiiniarabinosidi, β -merkaptopuriini, sytarabiini,
 antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, ja terapeu-
 tisesti tehokkaan määrän edellä määriteltä kaavan I mu-
 kaista yhdistettä.

20 Kuudennessa vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa kek-
 sintö koskee leukemian hoitomenetelmää, joka käsittää yh-
 disteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen, joka
 yhdiste on valittu ryhmästä, jonka muodostavat epsilon-
 aminokapronihappo, hepariini, trasylooli, prednisoloni,
 25 sytosiiniarabinosidi, β -merkaptopuriini, sytarabiini,
 antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, yhdessä edellä
 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti
 tehokkaan määrän kanssa tällaista hoitoa tarvitsevalle
 potilaalle.

30 Seitsemännessä vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa
 keksintö koskee proteinaasin 3:n / myeloblastiinin inhi-
 bointimenetelmää, joka käsittää yhdisteen terapeuttisesti
 tehokkaan määrän antamisen, joka yhdiste on valittu ryh-
 mäst, jonka muodostavat epsilon-aminokapronihappo, hepa-
 35 riini, trasylooli, prednisoloni, sytosiiniarabinosidi, β -

merkaptopuriini, sytarabiini, antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, yhdessä edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa tällaista inhibointia tarvitsevalle potilaalle.

5 Kahdeksannessa vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa keksintö koskee proteinaasi 3:n / myeloblastiinin ja elastaasin inhibointimenetelmää, joka käsittää yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen, joka yhdiste on valittu ryhmästä, jonka muodostavat epsilon-aminokapronihappo, hepariini, trasylooli, prednisoloni, sytosiiniarabinosidi, β -merkaptopuriini, sytarabiini, antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa tällaista inhibointia tarvitsevalle potilaalle.

15 Yhdeksännessä vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa keksintö koskee menetelmää solujen erilaistumisen indusoimiseksi leukemiasoluissa, joka menetelmä käsittää yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän antamisen, joka yhdiste on valittu ryhmästä, jonka muodostavat epsilon-aminokapronihappo, hepariini, trasylooli, prednisoloni, sytosiiniarabinosidi, β -merkaptopuriini, sytarabiini, antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, edellä määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa tällaista indusointia tarvitsevalle potilaalle.

25 Keksinnön kymmenennessä vaihtoehtoisessa toteutusmuodossa näitä yhdisteitä voidaan myös käyttää sellaisten sairauksien hoidossa, joihin liittyy CDNA:n yli-ilmentymistä, kuten niiden keuhkosairauksien hoidossa, joissa esiintyy poikkeavia, viskooseja tai paksuntuneita märkäisiä eritteitä. Tällaisia tiloja on akuutissa tai kroonisessa keuhkoputkisairaudessa, infektiokeuhkokuume, keuhkoputkitulehdus tai henkitorven ja keuhkoputkien tulehdus, keuhkoputkenlaajentuma, kystinen fibroosi, astma, tuberkuloosi ja sieni-infektiot mukaan luettuina. Käyttökelpoi-

suutta on myös atelektaasissa, joka johtuu henkitorven tai keuhkoputkien kiilautumisesta ja trakeostomian komplikatioista.

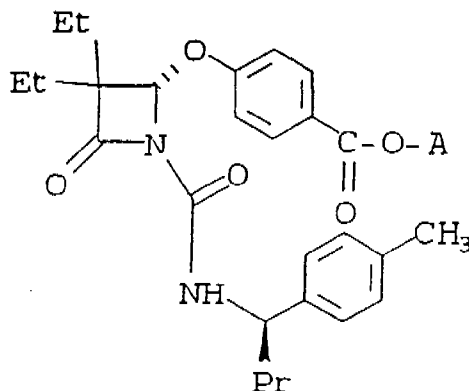
Lisäksi näitä yhdisteitä voidaan antaa yhdessä cDNAasin kanssa, joka myös on käyttökelpoinen näissä keuhkosairauksissa ja joka on kuvattu julkaisussa WO 90/07 572.

Keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan tunnetuilla menetelmillä tai ne valmistetaan muun muassa menetelmillä noudattaen esimerkkikaavioita. Tällaisten yhdisteiden valmistusmenetelmiä on esitetty esimerkiksi julkaisussa EP 0 337 549, julkaistu 18. lokakuuta 1989, joka täten sisällytetään viittauksella.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää tulehduksen hoitamiseksi potilaissa käyttäen kaavan (I) mukaista yhdistettä, erityisesti edullista yhdistettä, aktiivisena aineosana.

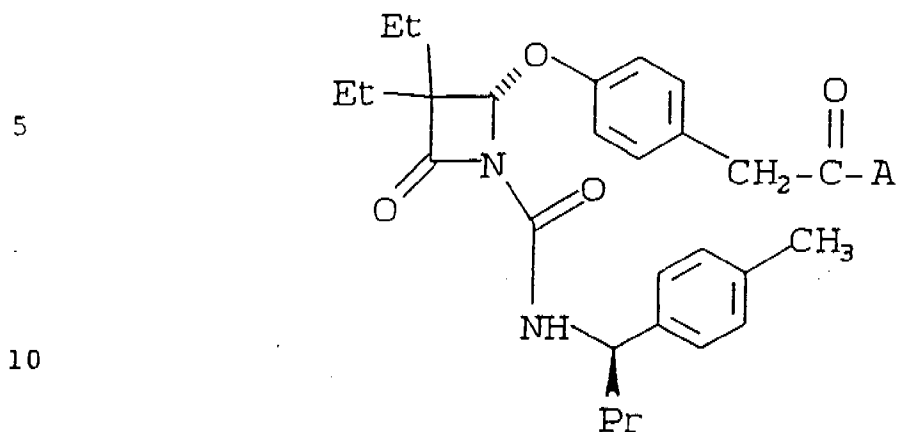
On todettu, että seuraavat yhdisteet ovat tehokkaita ihmisen neutrofiilielastaasin proteolyyttisen toiminnan inhibiittoreita, kuten jäljempänä taulukoissa 1 - 10 on esitetty.

Taulukko 1



	Nro	A	Kobs/[I]
	1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 566 000
	2	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1 667 000
	3	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	3 428 000
5	4	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	4 293 000
	5	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	4 448 000
	6	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2 997 000
	7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ac}$	1 558 000
	8	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{OCH}_2\text{Ph}$	12 501 000
10	9	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{OH}$	1 571 000
	10	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	2 891 000
	11	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$	1 132 000
	12	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Et})_2$	2 815 000
	13	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2 472 000
15	14	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2 855 000
	15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$	2 162 000
	16	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	2 291 000
	17	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli})$	4 733 000
	18	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 934 000
20	19	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{NHCH}_2\text{Ph}$	4 956 000
	20	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 470 000
	21	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-Pr})_2$	1 671 000
	22	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-bentsyylisikarbonsyylis-1-piperatsinyyli})$	4 115 000
25	23	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-Bu})_2$	992 000
	24	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 988 000
	25	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-piperatsinyyli})$	1 709 000
	26	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-metyyli-1-piperatsinyyli})$	4 685 000
	27	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-asetyyli-1-piperatsinyyli})$	3 262 000
30	28	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})_2$	188 000
	29	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2$	891 000
	30	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{N}(\text{CH}_3)_2$	656 000
	31	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	1 180 000

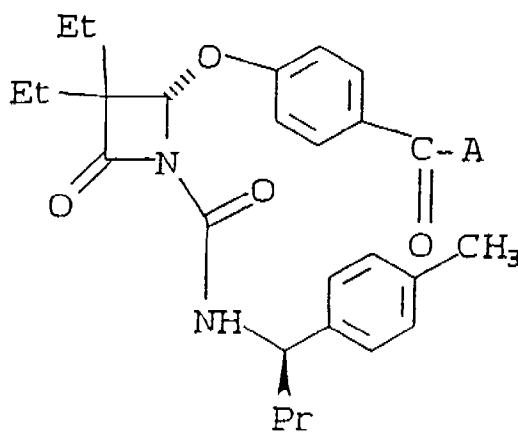
Taulukko 3



	Nro	A	Kobs/[I]
	40	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1 241 000
15	41	4-metyyli-1-piperatsinyyli	974 000
	42	4-morfolinyyli	1 088 000
	43	-NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 211 000
	44	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 243 000
	45	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 118 000
20	46	-NHCH ₂ CH ₂ -(4-pyridyyli)	2 254 000
	47	-NHCH ₂ CO ₂ H	876 000
	48	-NHCH(CH ₃)CO ₂ H	676 000
	49	-NHCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	1 295 000
	50	-N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H	989 000
25	51	-NHCH(CH ₃)C(O)N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	939 000
	52	-N(CH ₃)CH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	273 000
	53	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinyyli)	2 511 000
	54	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	1 388 000
	55	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	1 316 000
30	56	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 047 000
	57	-NHCH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	1 344 000

	<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	58	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-Pr})_2$	1 634 000
	59	$-\text{N}(\text{n-Pr})_2$	1 144 000
	60	$-\text{N}(\text{Et})_2$	1 079 000
5	61	3-kloorianilino-	733 000
	62	3-metoksianilino-	1 621 000
	63	4-fluorianilino	
	64	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	917 000
	65	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{Ph}$	1 335 000
10	66	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	1 355 000
	67	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	942 000
	68	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	1 897 000
	69	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	2 792 000
	70	$-\text{NH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$	2 371 000
15	71	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(4\text{-karboksifenyyli})$	1 508 000
	72	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(4\text{-bentseenisulfonyyli-aminokarbonyylifenyyli})$	3 284 000

Taulukko 4



	<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	73	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	968 000
	74	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1 434 000
	75	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 916 000
5	76	$-\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 436 000
	77	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	1 187 000
	78	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli})$	1 841 000
	79	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli})$	2 118 000
	80	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	2 078 000
10	81	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	2 191 000
	82	$-\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2 504 000
	83	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1 797 000
	84	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-Pr})_2$	2 100 000
	85	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$	1 589 000
15	86	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-Pr})_2$	2 449 000
	87	$-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli})$	775 000
	88	$-\text{NH}-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	788 000
	89	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-imidatsolyyli})$	2 092 000
	90	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-piperidinyyli})$	941 000
20	91	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-piperidinyyli})$	892 000
	92	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	1 453 000
	93	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ac}$	1 960 000
	94	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-pyrrolidinyyli})$	1 239 000
	95	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-pyrrolidinyyli})$	1 005 000
25	96	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(1\text{H-1,2,4-triatsol-1-yyli})$	1 397 000
	97	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-imidatsolyyli})$	1 070 000
	98	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-atsabisyklo-[3.2.2]-non-3-yyli})$	3 043 000
	99	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-atsaspiro[5.5]-undek-3-yyli})$	2 583 000
30	100	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(2\text{H-tetratsol-2-yyli})$	2 006 000
	101	$-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{H-tetratsol-1-yyli})$	2 053 000
	102	$-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{NHCH}_2\text{Ph}$	2 747 000

	<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	103	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(3-atsabisyklo-[3.2.2]non-3-yyli)	2 996 000
	104	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-imidatsolyyli)	2 389 000
5	105	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)Ac	2 398 000
	106	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)NHCH ₃	2 486 000
	107	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	2 530 000
	108	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(3-atsabisyklo-[3.2.2]-non-3-yyli)	2 953 000
10	109	-NHCH ₂ CH ₂ -(1,1-diokso-4-tiamorfolinyyli)	1 275 000
	110	4-dimetyyliaminobentsyyliamino	5 598 000
	111	3-dimetyyliaminoanilino	2 286 000
	112	-N-CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(1,1-diokso-4-tiamorfolinyyli	1 596 000
15	113	4-dimetyyliaminoanilino.	2 591 000
	114	-NHCH ₂ CH ₂ -(1-bentsyyli-1H-imidatsol-2-yyli	3 853 000
	115	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(2-pyridyyli)	2 272 000
	116	-N(CH ₃)-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli	3 480 000
20	117	-NHCH ₂ CH ₂ -(4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsinyyli)	6 231 000
	118	1,2-dietyylipyratsolidin-4-yyliamino	1 001 000
	119	2-(1-5-pyrrolidinyylimetyyli)-1-pyrrolidinyyli	2 692 000
25	120	-NHCH ₂ CH ₂ -(4-hydroksi-1-piperidinyyli	1 728 000
	121	-NHCH ₂ CH ₂ -(1-homopiperidinyyli)	2 069 000
	122	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(1-homopiperidinyyli)	2 899 000
	123	-NHCH ₂ CH ₂ -(3-hydroksi-1-piperidinyyli)	1 534 000
	124	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(3-hydroksi-1-piperidinyyli)	1 953 000
30	125	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	2 054 000
	126	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-bentsyylioksi-1-piperidinyyli)	3 476 000
	127	-N(n-Pr) ₂	990 000
	128	-N(Et) ₂	1 454 000

	Nro	A	Kobs/[I]
	129	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-hydroksi-1-piperidinyyli)	1 994 000
	130	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-okso-1-piperidinyyli)	2 297 000
	131	-NHCH ₂ CH ₂ -(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli)	1 111 000
5	132	-N(Et)CH ₂ CH ₂ -(1-piperidinyyli)	1 244 000
	133	-N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ -(1-piperidinyyli)	1 521 000
	134	4-fluorianilino-	724 000
	135	3-kloorianilino-	201 000
	136	3-metoksianilino	
10	137	-N(CH ₂ Ph)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 380 000
	138	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli)	960 000
	139	-N-(3-pikolyyli(CH ₂ CH ₂ -(1-piperidinyyli)	1 189 000
	140	-NHCH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	1 361 000
15	141	-NHCH ₂ CH ₂ (2-S-hydroksimetyyli-1-pyrrolidinyyli	1 507 000
	142	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-t-butroksikarbonyyli-1-piperatsinyyli	3 471 000
	143	-N[CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂] ₂	1 878 000
	144	-N[CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂] ₂	1 508 000
20	145	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(3-pikolyyli)	2 877 000
	146	3,5-dimetyyli-1-piperatsinyyli	1 518 000
	147	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(O)(CH ₃)CH ₂ Ph	2 493 000
	148	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(4-pikolyyli)	2 389 000
25	149	2-S-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-1-pyrrolidinyyli	3 268 000
	150	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(2-pikolyyli)	2 165 000
	151	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(1-piperatsinyyli)	1 191 000
	152	1-homopiperatsinyyli	1 951 000
	153	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ Ph	2 797 000
30	154	2-(1-R-pyrrolidinyylimetyyli)-1-pyrrolidinyyli	1 666 000
	155	4-bentsyyli-1-homopiperatsinyyli	1 979 000

<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	156 $-N(CH_3)CH_2-[CH(OH)]_4CH_2OH$	1 198 000
	157 $-N(CH_3)CH_2-[CH(OAc)]_4CH_2OAc$	1 171 000
5	158 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(1-naftalenyyl-$ metyyli)	1 075 000
	159 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(2-naftalenyyl-$ metyyli	1 337 000
	160 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)Ph$	1 569 000
	161 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_2Ph)_2$	1 021 000
10	162 1-etyyli-3-piperidinyyliamino	949 000
	163 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)(2-furfyryyli)$	1 818 000
	164 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1 064 000
	165 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2C(O)NHSO_2Ph$	1 550 000
	166 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH=CH_2$	1 359 000
15	167 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2N(CH_3)CH_2Ph$	1 293 000
	168 $-N(CH_3)-(CH_2)_6-N(CH_3)CH_2Ph$	2 157 000
	169 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$	1 457 000
	170 $-N(CH_3)CH_2CH_2OC(O)N(CH_3)_2$	1 518 000
	171 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CO_2-t-Bu$	1 831 000
20	172 $-N(CH_3)-(1-etyyli-3-piperidinyyli)$	1 545 000
	173 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(tetrahydro-2H-$ pyran-2-yylimetyyli)	2 943 000
	174 2,2,6,6-tetrametyyllipiperidin-4-yyliamino	869 000
	175 $-N(CH_3)-(4-karboksifenyyli)$	1 055 000
25	176 $-N(CH_3)-(4-bentseenisulfonyyliamino-$ karbonyyllifenyyli	3 231 000
	177 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(4-syaanibentsyyli)$	2 201 000
	178 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(4-metyyllibentsyyli)$	1 870 000
	179 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(3-syaanibentsyyli)$	2 448 000
30	180 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(4-trifluorimetyyli-$ bentsyyli	905 000
	181 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(3-trifluorimetyyli-$ bentsyyli)	564 000

<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	182 $-N(CH_3)CH_2CH_2(CH_3)-(4\text{-fluoribentsyyli})$	2 137 000
	183 $-NHCH(CH_3)PH(O)OH$	977 000
	184 L-lysiini (α -N)	755 000
5	185 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(syklopropyyylimettyyli)$	1 787 000
	186 $-N(CH_3)CH_2CH(Ph)N(CH_3)_2$	1 053 000
	187 $-N(CH_3)_2$	1 749 000
	188 $-N(CH_3)CH_2Ph$	1 837 000
	189 $-N(CH_3)-(1\text{-bentsyyli-3-piperidinyyli})$	1 879 000
10	190 $-NH-O-CH_2Ph$	1 797 000
	191 $-N-(3\text{-pikolyyli})-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2Ph$	2 538 000
	192 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(4\text{-metoksibentsyyli})$	1 785 000
	193 $-N-(4\text{-pikolyyli})-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2Ph$	2 243 000
	194 $-N-(2\text{-pikolyyli})-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2Ph$	2 473 000
15	195 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(2,4\text{-dimettyyli-bentsyyli})$	1 119 000
	196 $-N(CH_3)CH_2CH_2(2,6\text{-dimettyyli-4-morfolinyyli})$	1 530 000
	197 $-NH_2$	1 638 000
20	198 $-NHCH_3$	1 825 000
	199 4-morfolinyyli	2 376 000
	200 cis-2,6-dimettyyli-4-morfolinyyli	1 837 000
	201 $-NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$	2 460 000
	202 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)C(=N-CN)NHPh$	1 763 000
25	203 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(3\text{-fluoribentsyyli})$	1 262 000
	204 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(2\text{-klooribentsyyli})$	1 591 000
	205 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(3\text{-metoksibentsyyli})$	1 911 000
	206 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(3,5\text{-dimetoksi-bentsyyli})$	1 735 000
30	207 3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-2-(1h)iso-kinolinyyli	2 698 000
	208 $-N(CH_3)-(1\text{-bentsyyli-4-piperidinyyli})$	1 948 000
	209 L-lysiini (ϵ -N)	929 000
	210 $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-(2\text{-adamantyyli})$	2 132 000

	<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	211	-N(CH ₃)-(4-piperidinyyli)	85 000
	212	5-metyyli-2,5-diatsabisyklo[2.2.1] hept-2-yyli	860 000
5	213	-N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H	984 000
	214	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	1 099 000
	215	-N(CH ₃)-(1-metyyli-4-piperidinyyli)	1 283 000
	216	-N(CH ₃)-(1-propyyli-4-piperidinyyli)	1 312 000
	217	-N(CH ₃)-(1-etyyli-4-piperidinyyli)	1 422 000
10	218	-N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃)CH ₂ Ph	2 123 000
	219	-N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂	1 588 000
	220	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(bisyklo[2.2.1]-hept-2-yyli)	1 874 000
	221	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ NH-(2-adamantyyli)	3 010 000
15	222	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(6,6-dimetyyli-bisyklo[3.1.1.] hept-2-yyli	2 288 000
	223	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(bisyklo[3.2.1]-okt-2-yyli)	2 584 000
	224	-NH(t-Bu)	
20	225	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(1-sykloheksen-1-yyli)	1 839 000
	226	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	1 309 000
	227	2-S-karboksiamido-1-pyrrolidinyyli	931 000
	228	2-hydroksimetyyli-1-piperidinyyli	50 000
	229	3-dimetyyliamino-1-pyrrolidinyyli	1 336 000
25	230	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(sykloheksyylimetyyli)	
	231	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂)C(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	925 000
	232	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(4-etyylisykloheksyyli)	2 476 000
	233	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(2-etyylisykloheksyyli)	2 030 000
	234	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(4-metyylisykloheskyyli)	2 166 000
30	235	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(sykloheksyyli)	1 952 000
	236	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H·TFA	31 000
	237	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ C(O)N(CH ₃) ₂	2 679 000

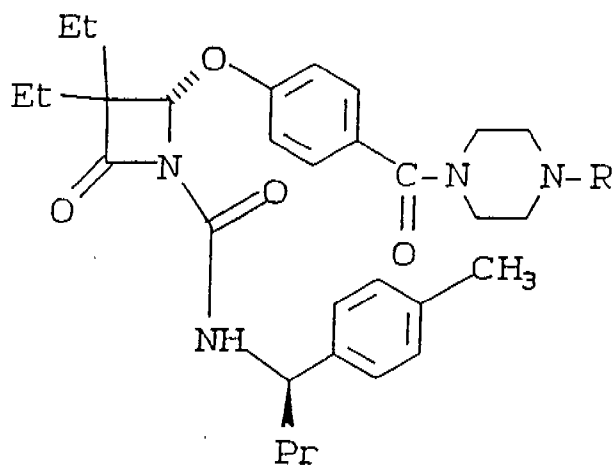
<u>Nro</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
238	3-dimetyyliamino-1-atsetidinyyli	
239	1-difenyylimetyyli-3-atsetidinyyli	
240	-N(CH)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(sykloheksyyli- metyyli)	3 003 000
241	-NHCH ₂ CH ₂ N(Et)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1 090 000

Taulukko 5

10

15

20



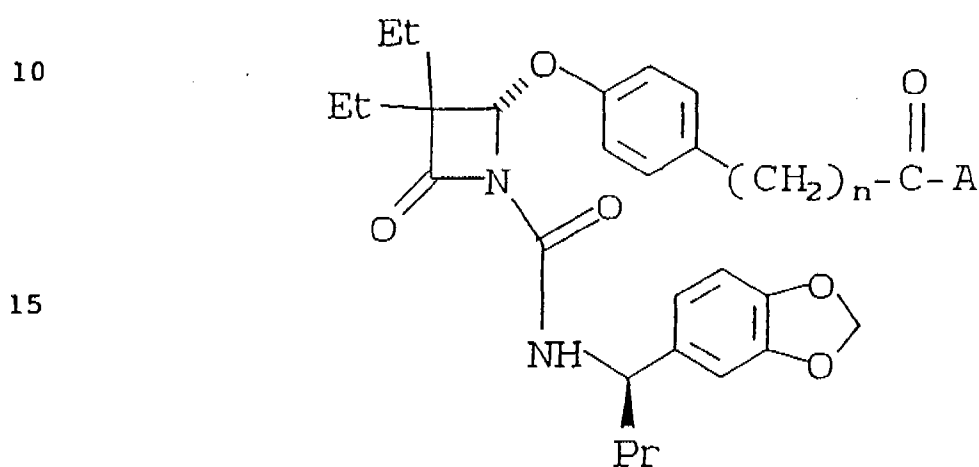
25

30

<u>Nro</u>	<u>R</u>	<u>Kobs/[I]</u>
242	-CH ₃	1 700 000
243	4-fluorifenyyli	7 486 000
244	3-kloorifenyyli	2 453 000
245	fenyyli	5 276 000
246	bentsyyli	5 171 000
247	H	1 100 000
248	i-Pr	2 392 000
249	i-Bu	2 476 000
250	-CH ₂ CO ₂ Et	1 571 000
251	-CH ₂ CO ₂ H	1 947 000
252	Et	2 324 000
253	Pr	1 768 000

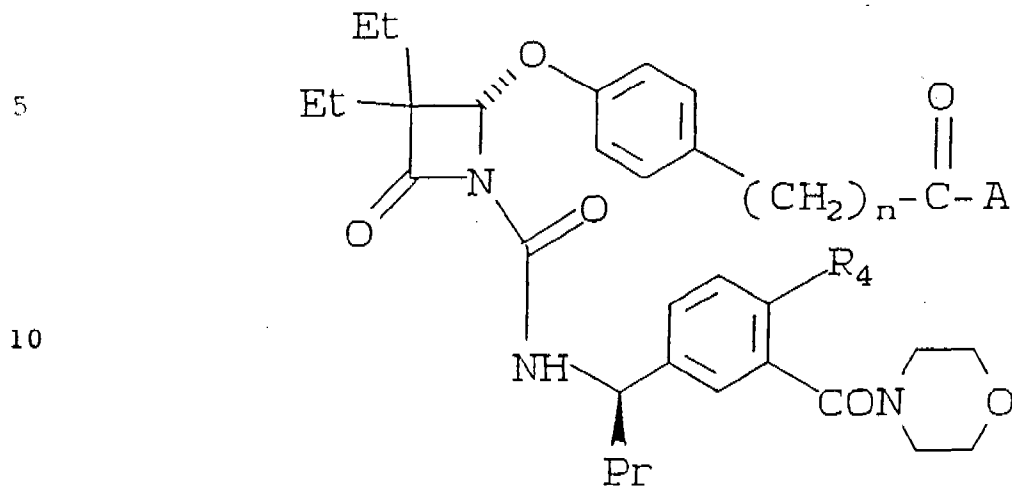
	<u>Nro</u>	<u>R</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	254	2-pyrimidinyyli	2 142 000
	255	-CH ₂ CH ₂ OC(O)NHCH ₃	2 548 000
	256	syklopropyyli	3 587 000
5	256a	-CH ₂ CH ₂ OH	2 000 000

Taulukko 6



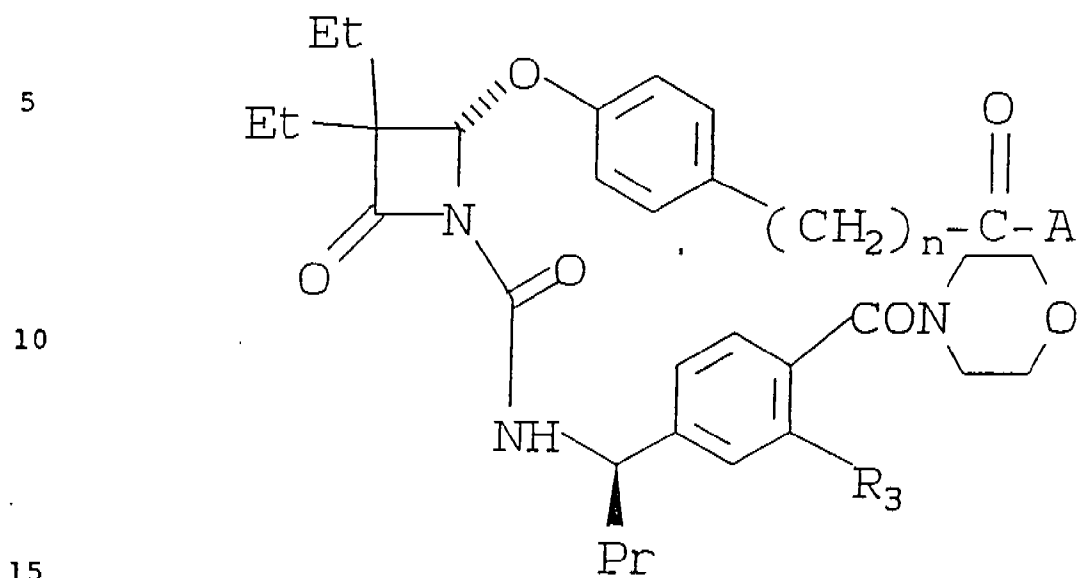
	<u>Nro</u>	<u>n</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	257	1	NH ₂	2 342 000
	258	1	4-morfolinyyli	1 785 000
	259	1	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2 522 000
	260	0	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	3 317 000
25	261	0	-N(Et) ₂	3 207 000
	262	0	-N(CH ₃)(n-Bu)	3 125 000
	263	0	4-metyyli-1-piperatsinyyli	3 805 000
	264	0	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	3 427 000
	265	0	4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli	4 500 000
30	265a	0	1-piperatsinyyli	3 250 000
	265c	0	4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyyli	4 800 000
	265d	0	4-morfolinyyli	3 700 000

Taulukko 7



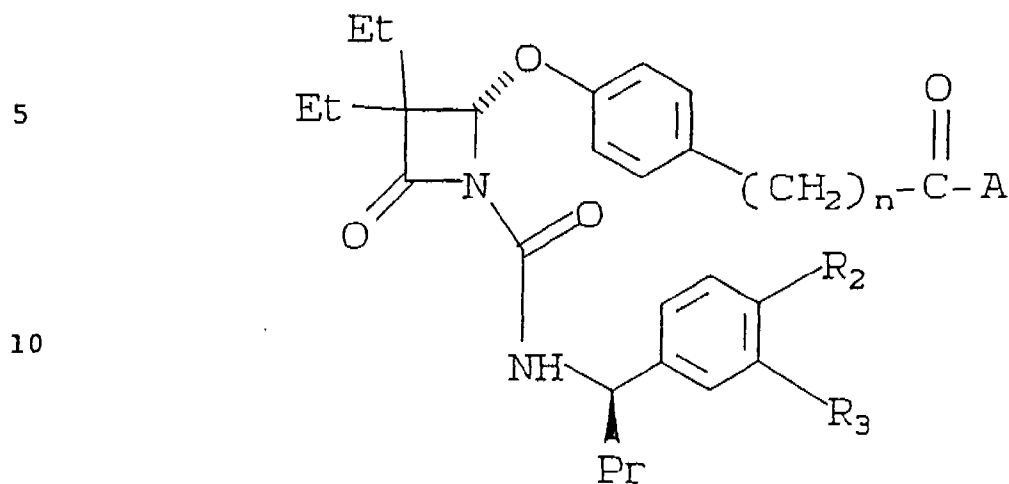
15	<u>Nro</u>	<u>n</u>	<u>R₄</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
	266	1	H	4-morfolinyyli	169 000
	267	1	H	-N(Et) ₂	334 000
	268	1	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	142 000
	269	1	CH ₃	NH ₂	637 000
20	270	1	CH ₃	N(Et) ₂	740 000
	271	1	CH ₃	N(n-Pr) ₂	826 000
	272	0	Et	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2 423 000
	273	0	Et	-N(CH ₃)(n-Bu)	3 258 000

Taulukko 8



No.	n	R ₃	A	K _{obs} /[I]
274	1	H	NH ₂	430 000
275	1	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	290 000
276	1	H	-OCH ₃	440 000
277	0	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	548 000
278	0	H	-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	135 000
279	0	H	-N(Et) ₂	566 000
280	0	H	4-morfolinyyli	577 000

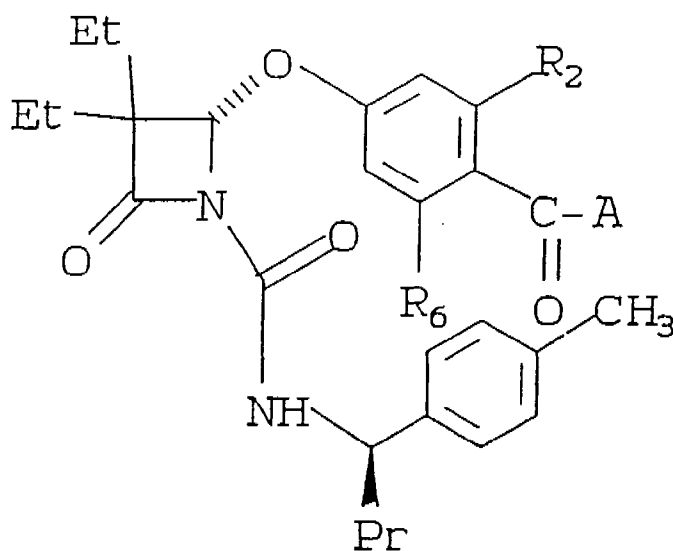
Taulukko 9



15	Nro	n	R ₃ -	R ₂ -	A	Kobs/[I]
	281	1	H	CO ₂ H	4-morfolinyyli	62 000
	282	1	H	-CO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	4-morfolinyyli	421 000
	283	1	H	-CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	4-morfolinyyli	393 000
	284	1	H	-OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	309 000
20	285	1	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	566 000
	286	0	H	-CON(CH ₃) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	551 000
	287	0	H	-CO ₂ H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	113 000
	288	0	H	-CH ₂ OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	854 000
	289	1	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	754 000
25	290	0	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 010 000
	291	0	OCH ₃	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 754 000
	292	1	-CH ₂ OCON(Et) ₂	CH ₃	4-morfolinyyli	807 000
	293	1	-CON(n-Pr) ₂	CH ₃	-N(Et) ₂	457 000
	294	1	CON(n-Pr) ₂	CH ₃	4-morfolinyyli	255 000
30	295	0	H	CN	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	846 000
	296	0	H	OEt	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	776 000
	297	0	H	2-(4-morfolinokarbonyylifenyyli)	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	1 077 000

<u>Nro</u>	<u>n</u>	<u>R₃-</u>	<u>R₄-</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
298	0	H	OCH ₃	4-metyyli-1-piperatsinyyli	1 845 000
299	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	1 475 000
300	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	1 282 000
5 301	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂	1 497 000
302	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph	1 462 000
303	0	OCH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	

Taulukko 10



<u>No.</u>	<u>R₂-</u>	<u>R₆-</u>	<u>A</u>	<u>Kobs/[I]</u>
25 304	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	563 000
305	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	749 000
306	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂	612 000
307	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	352 000
308	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂	377 000
30 309	CH ₃	CH ₃	-N(Et)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	398 000
310	H	OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	838 000

Entsyymianalyysit ihmisen polymorfolnukleaarisen leukosyyttielastaasin inhibitiolle N-t-Boc-alanyyli-
nyylipropyylialaniini-p-nitroanilidi- (Boc-AAPAN-) tai
N-t-Boc-alanyylipropylivaliini-p-nitroanilidi- (Boc-
5 AAPVN-) reagenssin hydrolyysin kautta

0,05 M TES-puskuri (N-tris[hydroksimetyyli]metyyli-
2-minoetaanisulfonihappopuskuri), pH 7,5.

0,2 mM Boc-AAPAN tai Boc-AAPVN.

Substraatin valmistamiseksi kiinteä aine ensin
10 liuotettiin 10,0 ml:aan DMSO:a. Sen jälkeen lisättiin pus-
kuria pH-arvossa 7,5 100 ml:n lopulliseen tilavuuteen.

Elastaasiaktiivisuuden sisältävien ihmisen poly-
morfonukleaaristen leukosyyttien (PMN) raakatuoteute.

Tutkittavat inhibiittorit (atsetidinonit) liuotet-
15 tuina DMSO:iin juuri ennen käyttöä.

1,0 ml:aan 0,2 mM Boc-AAPAN:a, joka oli kyvetissä,
lisättiin 0,01 - 0,1 ml DMSO:a inhibiittorin kanssa tai
sitä ilman. Sekoittamisen jälkeen suoritettiin mittausta 410
nm:lla koeyhdisteen läsnäolosta johtuvan mahdollisen spon-
20 taanin hydrolyysin toteamiseksi. Sen jälkeen lisättiin
0,05 ml PMN-uutetta ja mitattiin ja rekisteröitiin $\Delta OD/min$
410 nm:lla. Käytettiin Beckmanin mallin 35 spektrofotomet-
riä.

Tulokset ilmoitettiin lähimpänä tuhentena $k_{obs}/I:nä$,
25 joka on toisen kertaluvun nopeusvakio moolia kohti sekun-
nissa entsyymin inaktivoitumiselle.

Elastaasiaktiivisuus raakatuote-PMN-uutteessa voi
vaihdella valmisteesta toiseen. Kullekin uudelle erälle
suoritetaan kontrolliajo, ja analyysimenettelyssä lisätty
30 tilavuus säädetään aktiivisuuden mukaan.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää tulehduksen
hoitamiseksi potilaissa käyttäen kaavan (I) mukaista yh-
distettä, erityisesti edullista yhdistettä, aktiivisena
aineosana.

On todettu, että kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat ihmisen neutrofiilielastaasin proteolyyttisen toiminnan tehokkaita inhibiittoreita.

Siten kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tulehduksen vähentämiseen ja/tai kivun lievittämiseen sellaisissa sairauksissa kuin emfyseema, nivelreuma, luumiveltulehdus, kihti, keuhkoputkitulehdus, krooninen tai akuutti keuhkoputkitulehdus, kystinen fibroosi, aikuisten hengenahdistusoireyhtymä, valtimonkovetustauti, sepsis, verenmyrkytys, shokki, hampaan juurikalvon tulehdusta, munuaiskerästulehdus tai rappiomunuaistauti, myokardiaalinen infarkti, reperfuusiovaurio, infektiotulehdus, kuumereuma ja niiden kaltaiset, ja ne voivat vähentää verenvuotoa äkillisessä promyelolyyttisessä leukemiassa ja sen kaltaisissa.

Tässä mielessä ja kuten alan ammattimies ymmärtää hoito, joka käsittää kaavan I mukaisten yhdisteiden antamisen, voi itse asiassa käsittää yhden tai useamman aktiivisen lisäaineen antamisen yhdessä. Aktiivisten aineiden ryhmiä ovat näihin kuitenkin rajoittumatta β_2 -adrenergiset agonistit; anti-kolinergiset aineet; steroidit; ei-steroidiset anti-inflammatoriset aineet (NSAID:t); mukolyyttiset aineet; melkein kaikki stabilointiaineet ja bakteerien vastaiset aineet.

Tämän selityksen tarkoituksia varten β_2 -adrenergisten agonistien tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta metaproterenolin, terbutaliinin, isometariinin, albuterolin ja ritodriinin, karbuterolin, fenoterolin, kinterenolin, rimiterolin, salmefamolin, soterenolin ja tretokinolin.

Tämän selityksen tarkoituksia varten antikolinergisten aineiden tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta atropiinin ja iptratropiumbromidin.

Tämän selityksen tarkoituksia varten mukolyyttisten aineiden tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta asetyylikysteiniin ja guattenesiiniin.

5 Tämän selityksen tarkoituksia varten steroidien tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta prednisonin, beklometasonin, budesonidin, solumedrolin, triamsinolonin ja metyyliprednisolonin.

10 Tämän selityksen tarkoituksia varten suurimman osan solustabilointiaineita tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta kromolynin ja ketotafiinin.

15 Tämän selityksen tarkoituksia varten ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta aspiriinin, diflunisaalin, naftyyllisalisylaatin, fenyylibutatsolonin, oksifenbutatsolonin, indometasiinin, sulindaakin, mefenamiinihapon, meklofenamaattinatriumin, tolmetiinin, ibuprofeenin, naprokseenin, fenoprofeenin ja piroksikaamin.

20 Tämän selityksen tarkoituksia varten bakteerien vastaisten aineiden tarkoitetaan käsittävän suuret ryhmät penisilliinejä, kefalosporiineja ja muita β -laktaameja, aminoglykosideja, kinoloneja, makrolideja, tetrasykliinejä, sulfonamideja, linkosamideja ja polymyksiinejä. Penisilliinien taas tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta penisilliinin G, penisilliinin V, metisilliinin, nafsilliinin, oksasilliinin, kloksasilliinin, dikloksasilliinin, floksasilliinin, ampisilliinin, ampisilliini/sulbaktaamin, amoksisilliinin, amoksisilliini/klavulanaatin, hetasilliinin, syklasilliinin, bakampisilliinin, karbenisilliinin, karbenisilliini-indanyylin, tikarsilliinin, tikarsilliini/klavulanaatin, atsosilliinin, metslosilliinin, peperasilliinin ja mesillinaamin. Kefalospori-

25

30

35

nien ja muiden β -laktaamien tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta kefalotiinin, kefapiriinin, kefaleksiinin, kefradiinin, kefatsoliinin, kefadroksiilin, kefaklorin, kefamandolin, kefotetaanin, kefoksitiinin,

keruroksiimin, kefonisidin, keforadiinin, kefiksiimin, kefotaksiimin, moksalaktaamin, keftitsoksiimin, ketriakso-
 min, keftitsoksiimin, ketriaksonin, kefooperatsonin, keftatsidiimin, imipeneemin ja atstreonamin. Aminoglykosidien
 5 tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta streptomysiinin, gentamisiinin, tobramysiinin, amikasiin-
 nin, netilmisiinin, kanamysiinin ja neomysiinin. Kinolo-
 nien tarkoitetaan käsittävän näihin kuitenkin rajoittu-
 matta nalidiksiinihapon, norfloksasiinin, enoksasiinin,
 10 siprofloksasiinin, ofloksasiinin, sparfloksasiinin ja te-
 mafloksasiinin. Makrolidien tarkoitetaan käsittävän näihin
 kuitenkin rajoittumatta erytromysiinin, spiramysiinin ja
 atsitromysiinin. Tetrasykliinien tarkoitetaan käsittävän
 näihin kuitenkin rajoittumatta doksisykliinin, minosyk-
 15 liinin ja tetrasykliinin. Sulfonamidien tarkoitetaan kä-
 sittävän näihin kuitenkin rajoittumatta sulfanilamidin,
 sulfametoksatsolin, sulfasetamidin, sulfadiatsiinin, sul-
 fisoksatsolin ja kotrimoksatsolin (trimetopriimi/sulfam-
 etoksatsoli). Linkosamidien tarkoitetaan käsittävän näihin
 20 kuitenkin rajoittumatta klindamysiinin ja linkomysiinin.
 Polymyksiinien (polypeptidien) tarkoitetaan käsittävän
 näihin kuitenkin rajoittumatta polymyksiini B:n ja kolis-
 tiinin.

Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaiset yhdisteet ovat
 25 käyttökelpoisia tiettyjen syöpien hoidossa, ei-lymfoblas-
 tileukemiat, äkillinen luuydinperäinen leukemia (FAB M1 ja
 FAB M2), äkillinen promyelosyyttinen leukemia (FAB M3),
 äkillinen myelomonosyyttileukemia (FAB M4), äkillinen mo-
 nosyyttileukemia (FAB M5), erytroleukemia, krooninen luu-
 30 ydinperäinen leukemia, krooninen myelomonosyyttileukemia,
 krooninen monosyyttileukemia ja leukemiaan liittyvät ti-
 lat, joihin liittyy PMN-neutraalien proteaasien aktiivi-
 suus, esim. laajalle levinnyt suonensisäinen koagulaatio,
 mukaan luettuina.

Samalla tavalla kaavan I mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia proteinaasi 3:n / myeloblastiinin inhibointiin, elastaasin inhibointiin, leukemiasolujen lisäkasvun inhibointiin, leukemiasolujen erilaistumisen indusointiin ja leukemian sairaustilan remissioon.

Lisäksi, kuten edellä on kuvattu, tällainen hoito vai mahdollisesti käsittää antamisen yhdessä toisen aineen kanssa, kuten yhdisteen kanssa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat epsilon-aminokapronihappo, hepariini, trasyololi, prednisoloni, sytosiiniarabinosidi, b-merkaptopuriini, sytarabiini, antrasykliini ja A-vitamiinijohdannainen, kuten retinoiinihappo.

Kunkin käyttötarkoituksen kyseessä ollessa kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja mahdolliset hoitoaineet voidaan antaa oraalisesti, paikallisesti, parenteraalisesti, inhalaatiosuihkeena tai rektaalisesti annostusyksikköformulaatioina, jotka sisältävät tavanomaisia ei-toksisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia, adjuvantteja ja vehikkelejä. Termi "parenteraalinen" tässä käytettynä käsittää ihonalaiset injektiot, laskimonsisäiset, lihaksensisäiset, intrasternaaliset injektio- tai infuusiotekniikat. Lämminveristen eläinten, kuten hiirten, rottien, hevosten, koirien, kissojen jne. hoidon lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita ihmisten hoidossa.

Edellä kuvattua hoitoa varten kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan antaa oraalisesti, paikallisesti, parenteraalisesti, inhalaatiosuihkeena tai rektaalisesti annostusyksikköformulaatioina, jotka sisältävät tavanomaisia ei-toksisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantajia, adjuvantteja ja vehikkelejä. Termi "parenteraalinen" tässä käytettynä käsittää ihonalaiset injektiot, laskimonsisäiset, lihaksensisäiset, intrasternaaliset injektio- tai infuusiotekniikat. Lämminveristen eläinten, kuten hiirten, rottien, hevosten, koirien, kissojen jne. hoidon

lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita ihmisten hoidossa.

Farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät aktiivista aineosaa, voivat olla muodossa, joka sopii oraaliseen käyttöön, esimerkiksi tabletteina, pillereinä, pastilleina, vesi- tai öljysuspensioina, dispergoituvina jauheina tai rakeina, emulsioina, kovina tai pehmeinä kapseleina tai siirappeina tai eliksiireinä. Koostumukset, jotka on tarkoitettu oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa minkä tahansa menetelmän mukaisesti, joka alalla tunnetaan farmaseuttisten koostumusten valmistukselle, ja tällaiset koostumukset voivat sisältää yhtä tai useampia aineita, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat makeutusaineet, aromiaineet, väriaineet ja säilöntäaineet, farmaseuttisesti hienon ja miellyttävän valmisteen aikaansaamiseksi. Tabletit sisältävät aktiivista aineosaa seoksena ei-toksisten farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kanssa, jotka sopivat tablettien valmistukseen. Näitä täyteaineita voivat olla esimerkiksi inertit laimentimet, kuten kalsiumkarbonaatti, natriumkarbonaatti, laktoosi, kalsiumfosfaatti tai natriumfosfaatti; granulointi- ja hajottavat aineet, esimerkiksi maissitärkkelys tai algiinihappo; sideaineet, esimerkiksi tärkkelys, gelatiini tai akaasia, ja voiteluaineet, esimerkiksi magnesiumstearaatti, steariinihappo tai talkki. Tabletit voivat olla päällystämättömiä tai ne voidaan päällystää tunnetuilla menetelmillä hajoamisen ja gastrointestinaalisella alueella imeytymisen viivyttämiseksi ja näin saadaan jatkuva vaikutus pitkällä aikavälillä. Voidaan käyttää esimerkiksi aikaviivemateriaalia, kuten glyseryylimonostearaattia tai glyseryylidistearaattia.

Oraaliseen käyttöön tarkoitetut formulaatiot voivat myös olla kovagelatiinikapseleina, joissa aktiivinen aineosa on sekoitettu inertin kiinteän laimentimen, esimerkiksi kalsiumkarbonaatin, kalsiumfosfaatin tai kaoliinin,

kanssa, tai pehmeinä gelatiinikapseleina, joissa aktiivinen aineosa on sekoitettu veden tai öljyväliaineen, esimerkiksi maapähkinäöljyn, parafiiniöljyn tai oliiviöljyn, kanssa.

5 Vesipitoiset suspensiot sisältävät aktiivisia aineita seoksena täyteaineiden kanssa, jotka sopivat vesipitoisten suspensioiden valmistukseen. Tällaisia täyteaineita ovat suspendointiaineet, esimerkiksi natriumkarboksimeytyyliselluloosa, metyyliiselluloosa, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa, natriumalginaatti, polyvinyyli-pyrrolidoni, kumitragantti ja kumiakaasia; dispergointi- ja kostutusaineita voivat olla luonnossa esiintyvä fosfatidi, esimerkiksi lesitiini, tai alkyleenioksidin ja rasvahappojen kondensaatiotuotteet, esimerkiksi polyoksietyleenistearaatti, tai etyleenioksidin ja pitkäketjuisten alifaattisten alkoholien kondensaatiotuotteet, esimerkiksi heptadekaetyleenioksisetanoli, tai etyleenioksidin ja rasvahapoista ja heksitolista johdettujen osittaisten esterien kondensaatiotuotteet, kuten polyoksietyleenisorbitolimonon-oleaatti, tai etyleenioksidin ja rasvahapoista ja heksitolianhydrideistä johdettujen osittaisten esterien kondensaatiotuotteet, esimerkiksi polyoksietyleenisorbitaanimonon-oleaatti. Mainitut vesipitoiset suspensiot voivat myös sisältää yhtä tai useampia säilöntäaineita, esimerkiksi etyyli- tai n-propyyli-p-hydroksibentsoaattia, yhtä tai useampaa väriainetta, yhtä tai useampaa aromiainetta ja yhtä tai useampaa makeutusainetta, kuten sakkaroosia tai sakariinia.

Öljysuspensio voidaan formuloida suspendoimalla 30 aktiivinen aineosa kasvisöljyyn, esimerkiksi maapähkinäöljyyn, oliiviöljyyn, seesamiöljyyn tai kookosöljyyn, tai mineraaliöljyyn, kuten parafiiniöljyyn. Öljysuspensiot voivat sisältää makeutusainetta, esimerkiksi mehiläisvahaa, kovaa parafiinia tai setyylialkoholia. Makeutusaineita, kuten edellä on esitetty, ja aromiaineita voidaan 35

lisätä miellyttävän oraalisen valmisteen aikaansaamiseksi. Nämä koostumukset säilöä lisäämällä antioksidanttia, kuten askorbiinihappoa.

5 Dispergoituvilla jauheilla ja rakeilla, jotka sopivat vesisuspension valmistukseen, saadaan vettä lisäämällä aktiivinen aineosa seoksena dispergointi- tai kostutusaineen, suspendointiaineen ja yhden tai useamman säilöntäaineen kanssa. Sopivista dispergointi- tai kostutusaineista ja suspendointiaineista ovat esimerkkeinä 10 edellä jo mainitut. Muita lisäaineita, esimerkiksi makeutus-, aromi- ja väriaineita, voi myös olla läsnä.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voivat myös olla öljy vedessä -emulsioiden muodossa. Öljyfaasi voi olla kasvisöljyä, esimerkiksi oliiviöljyä tai 15 maapähkinäöljyä, tai mineraaliöljyä, esimerkiksi parafiiniöljyä, tai näiden seoksia. Sopivia emulgointiaineita voivat olla luonnossa esiintyvät kumit, esimerkiksi kumiakaasia tai kumitragantti, luonnossa esiintyvät fosfatidit, esimerkiksi soiwapapu, lesitiini ja rasvahapoista ja 20 heksitolianhydrideistä johdetut esterit tai osittaiset esterit, esimerkiksi sorbitaanimono-oleaatti, ja mainittujen osittaisten esterien ja etyleenioksidin kondensaatiotuotteet, esimerkiksi polyoksietyleenisorbitaanimono-oleaatti. Emulsiot voivat myös sisältää makeutus- ja aromiaineita.

25 Siirapit ja eliksiirit voidaan formuloida makeutusaineiden, esimerkiksi glyserolin, propyleeniglykolin, sorbitolin ja sakkaroosin, kanssa. Tällaiset formulaatiot voivat myös sisältää ärsytystä lievittävää ainetta, säilöntäainetta ja aromi- ja väriaineita. Farmaseuttiset 30 koostumukset voivat olla steriilin injektoitavan vesi- tai öljypitoisen suspension muodossa. Tämä suspensio voidaan formuloida tunnetun alan mukaisesti käyttäen niitä sopivia dispergointi- tai kostutusaineita ja suspendointiaineita, jotka on mainittu edellä. Steriili injektoitava valmiste 35 voi myös olla steriili injektoitava liuos tai suspensio

ei-toksisessa parenteraalisesti hyväksyttävässä laimentimessa tai liuottimessa, esimerkiksi liuoksena 1,3-butaanidiolissa. Hyväksyttäviä vehikkelejä ja liuottimia, joita voidaan käyttää, ovat vesi, Ringerin liuos, glukoosi vedessä ja isotoninen natriumkloridiliuos. Lisäksi tavallisesti käytetään steriilejä sitoutuneita öljyjä liuottimena tai suspendointiväliaineena. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää mitä tahansa mietoa sitoutunutta öljyä, synteettiset mono- tai diglyseridit mukaan luettuina. Lisäksi rasvahapoilla, kuten öljyhapolla, on käyttöä injektoiden valmistuksessa.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös antaa peräpuikkojen muodossa lääkkeen rektaalisen antamisen kyseessä ollessa. Nämä koostumukset voidaan valmistaa sekoittamalla lääke sopiva ärsyttämättömän täyteaineen kanssa, joka on kiinteä tavallisissa lämpötiloissa, mutta nestemäinen rektaalilämpötilassa, ja joka sen vuoksi sulaa peräsuolella, jolloin lääke vapautuu. Tällaisia aineita ovat kaakaovoi ja polyetyleeniglykolit.

Paikalliseen käyttöön käytetään voiteita, salvoja, hyytelöitä, liuoksia tai suspensioita jne., jotka sisältävät anti-inflammatorisia aineita.

Aktiivis(t)en aineosan (aineosien) määrä, joka voidaan yhdistää kantaja-aineiden kanssa yksittäisannostusmuodon aikaansaamiseksi, vaihtelee hoidettavasta potilaasta ja kyseessä olevasta antotavasta riippuen. Esimerkiksi formulaatio, joka on tarkoitettu oraaliseen antamiseen ihmisille, voi sisältää 5 mg - 2 000 mg tai 5 000 mg kutakin aktiivista ainetta (aktiivisia aineita) seostettuna tarkoituksenmukaisen ja sopivan kantaja-ainemäärän kanssa, joka vaihtelee noin 5 %:sta noin 95 %:iin kokonaiskoostumuksesta laskettuna. Tämän selityksen tarkoituksia varten tämän laajan annostusalueen tarkoitetaan erityisesti käsittävän näihin kuitenkin rajoittumatta alueen 5 mg - 2 000 mg; 25 mg - 2 000 mg; 5 mg - 1 000 mg;

25 mg - 1 000 mg; 5 mg - 500 mg ja 25 mg - 500 mg. Annostusyksikkömuodot sisältävät yleensä noin 25 mg - noin 500 mg aktiivista aineosaa (aktiivisia aineosia).

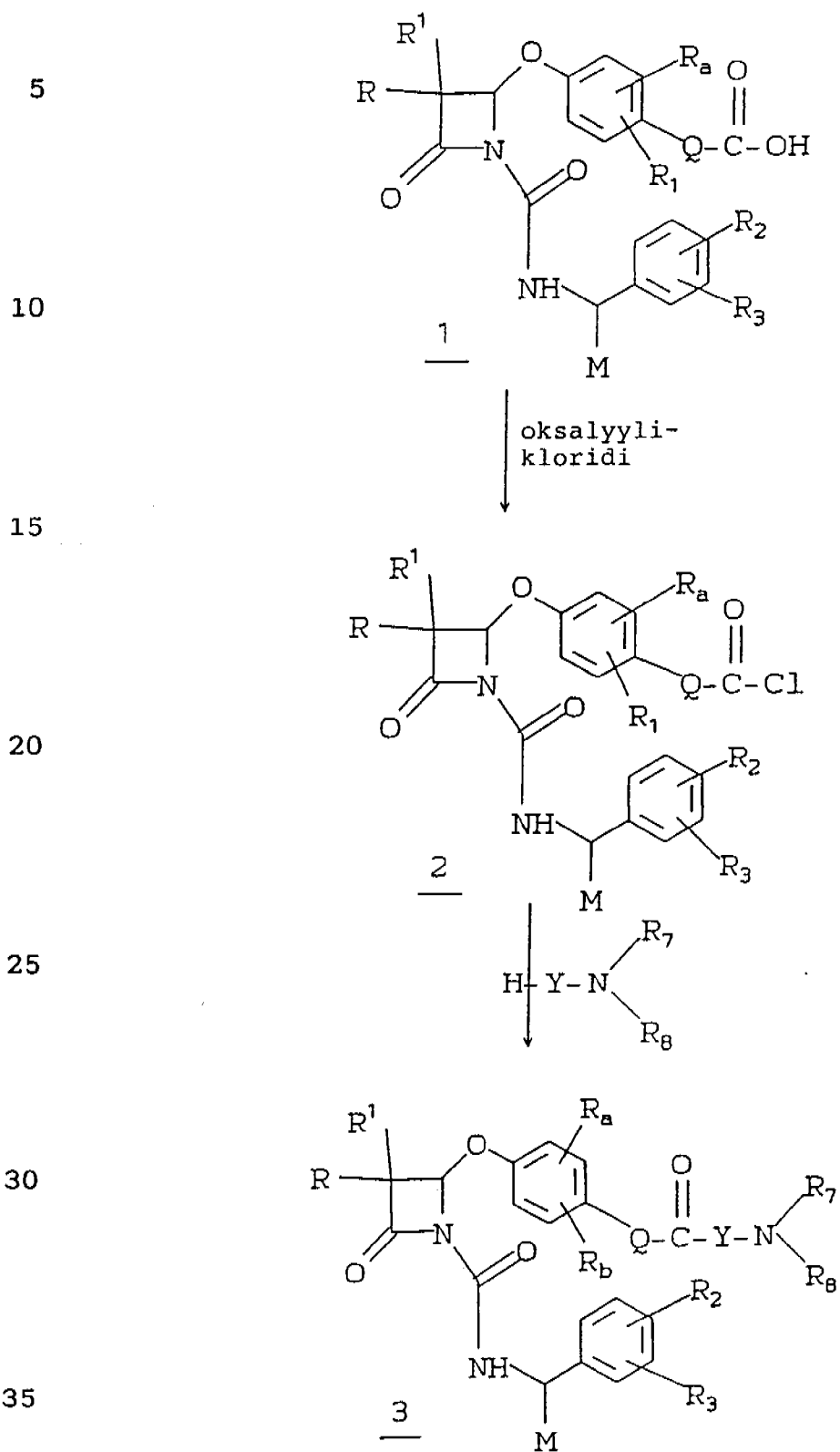
5 Lisäksi on mahdollista, että tehokkain hoito voi sallia antamisen, joka käsittää yhden alueen (esim. 1 - 5 mg aktiivista ainetta potilaan painon kg:aa kohti) alkuannostuksen ja sitten toisen alueen (esim. 0,1 - 1 mg aktiivista ainetta potilaan painon kg:aa kohti) antamisen.

10 On kuitenkin ymmärrettävä, että spesifinen annostaso mille tahansa kyseessä olevalle potilaalle riippuu erilaisista tekijöistä, joita ovat mm. käytettävän spesifisen yhdisteen aktiivisuus, ikä, kehon paino, yleinen terveydentila, sukupuoli, ruokavalio, antoaika, antotapa, erittymisnopeus, lääkeyhdistelmä ja kyseessä olevan hoidettavan sairauden vakavuus.

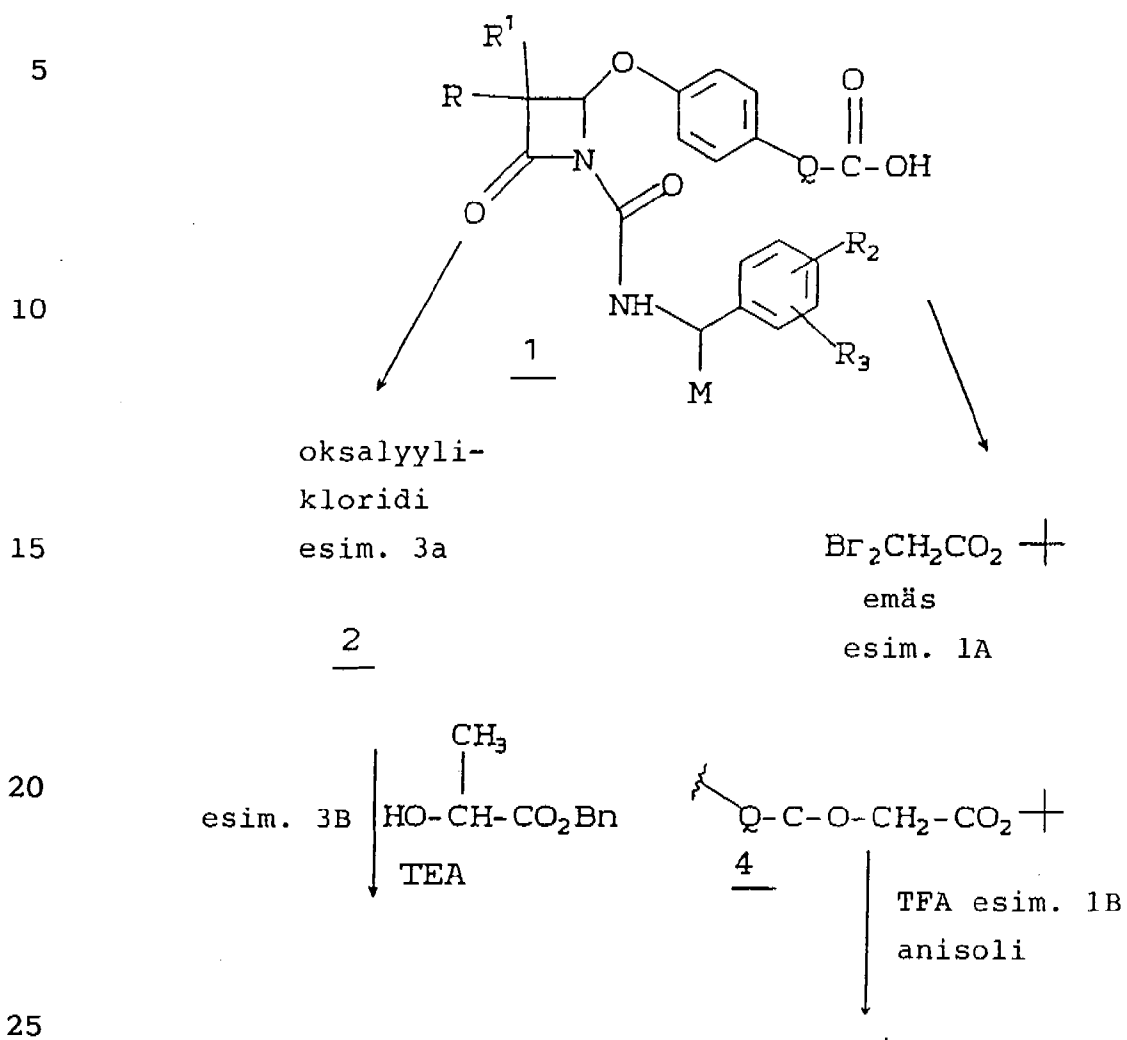
20 Seuraavassa esimerkissä valaistaan tämän keksinnön mukaisessa hoitomenetelmässä käyttökelpoisten yhdisteiden valmistusta, mutta se ei rajoita keksinnön piiriä. Lähtöaineet voidaan mahdollisesti valmistaa kuten on kuvattu julkaisussa EPO 337 549, julkaistu 18. lokakuuta 1989, joka sisällytetään tähän viittauksella. Mikäli se on tarkoituksenmukaista, yhdisteet voidaan valmistaa ja käyttää farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa. Esimerkiksi emäksisiä yhdisteitä voidaan käyttää vetykloridin tai mesylaatin tai muun hyväksyttävän suolan muodossa.

25 Katso Preformulation, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing, Easton PA.

Kaavio 1



Kaavio 2



Tässä kuvatut glykolihappojohdannaiset voidaan valmistaa seuraavan kaavion mukaisesti. Lähtöaine (karboksylaattianionina) voidaan alkyloida (Esim. 1A) sopivasti suojatulla α -halogeenietikkahappojohdannaisella, jolloin saadaan glykolaattiesteri 4, josta voidaan poistaa suojaus (Esim. 1B) glykolihappoesteriksi 5. Yhdisteen 5 käsittelyllä amiinilla käyttäen kondensointiainetta, kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä tai karbomyldiinidatsolia (Esim. 2), saadaan haluttu amidi 6. Vaihtoehtoisesti lähtöainehappo 1 voidaan muuttaa happokloridikseen 2 (Esim. 3A) ja käsitellä sopivasti suojatulla α -hydroksialkaanihapolla (Esim. 3B) emäksen läsnäollessa, jolloin saadaan suojattu esteri 7. Suojauksen poistolla (Esim. 4) ja sen jälkeen konversiolla happokloridiksi ja käsittelyllä sopivalla amiinilla (Esim. 5) saadaan haluttu amidi 9.

Esimerkki 1

A. t-butoksikarbonyylimetyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti

Liuokseen, jonka muodostaa 0,806 g [S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoehappoa n. 3 ml:ssa DMF:a, lisätään 0,23 g trietyyliamiinia ja sen jälkeen 0,50 g t-butyylibromiasetaattia, ja seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen lisätään etyyliasetaattia (25 ml) ja muodostunut seos pestään 2 x 10 ml:lla vettä, 10 ml:lla kylläistä natriumbikarbonaattia ja 20 ml:lla suolaliuosta. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Kromatografoitiin silikageelillä 60 (350 ml:n kolonni) ja eluoiitiin 10-%:isella etyyliasetaatilla heksaaneissa, jolloin saatiin 0,67 g t-butoksikarbonyylimetyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia.

Samalla tavalla voidaan valmistaa 2-(dimetyyliami-
no)-2-oksoetyyli, (S-(R*,S*)) -4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-
metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atseti-
dinyyli)oksi)bentsoaatti (yhdiste 6) ja 2-(N-metyyliaset-
amido)etyyli, {2-(R*,S*)}-4-{{3,3-dietyyli-1-{{{1-(4-me-
tyylifenyyli)butyyli}amino}karbonyyli}-4-okso-2-atsetidi-
nnyyli}oksi)bentsoaatti (yhdiste 7).

B. Karboksिमetyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-
(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-
atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti

Edellä mainittuun esteriin lisätään 2 ml anisolia
ja muodostunut seos jäädytetään jäähauteessa ja lisätään
5 ml jääkylmää trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta se-
koitetaan kylmänä kolme tuntia, sitten annetaan lämmetä
huoneenlämpötilaan. 30 minuutin kuluttua reaktioseos vä-
kevöitiin tyhjöissä ja jäännös kromatografoidaan silika-
geelillä 60. Eluoidaan 20-%:isella etyyliasetaatilla hek-
saaneissa, joka sisältää 1 % etikkahappoa, jolloin saadaan
0,53 g haluttua karboksिमetyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-di-
etyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-
4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia.

Yhdiste 2

Analyysi: $C_{28}H_{34}N_2O_7 + 0,3H_2O$

Laskettu: C 65,19; H 6,75; N 5,43.

Todettu: C 65,30; H 6,76; N 5,23.

Yhdiste 6

Analyysi: $C_{30}H_{39}N_3O_6 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 65,91; H 7,38; N 7,60.

Todettu: C 65,71; H 7,63; N 7,50.

Yhdiste 7

Analyysi: $C_{31}H_{41}N_3O_6 + 0,6EtOAc$

Laskettu: C 66,35; H 7,64; N 6,95.

Todettu: C 66,52; H 7,89; N 6,83.

Esimerkki 2

2-(bis-(2-hydroksietyyli)amino)-2-oksoetyyli-(S-(R*,S*))-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti

Liuokseen, jonka muodostaa 0,125 g kohda 1B happoa 2 - 3 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,050 g karbonyylidi-imidatsolia. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, jona aikana lisätään 0,060 g dietanoli-amiinia sekä 1 ml DMF:a ja 2 ml metyleenikloridia. Muodostunutta seosta sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, sitten väkevöidään tyhjössä. Jäännökselle suoritetaan silikageelikromatografiointi käyttäen 2,5-%:ista - 5,0-%:ista metanolia metyleenikloridissa, jolloin saadaan 0,123 g haluttua yhdistettä 3, 2-(bis-(2-hydroksietyyli)amino)-2-oksoetyyli-(S-(R*,S*))-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia.

Yhdiste 3

20 Analyysi: $C_{32}H_{43}N_3O_8 + 0,4H_2O$
 Laskettu: C 63,53; H 7,30; N 6,95.
 Todettu: C 63,51; H 7,45; N 6,95.

Samalla tavalla valmistettiin

Yhdiste 4

25 Analyysi: $C_{31}H_{40}N_4O_7$
 Laskettu: C 64,12; H 6,94; N 9,65.
 Todettu: C 64,12; H 7,18; N 9,44.

Yhdiste 5

30 Analyysi: $C_{32}H_{43}N_3O_9 + 0,3H_2O$
 Laskettu: C 62,08; H 7,09; N 6,79.
 Todettu: C 61,89; H 7,39; N 6,88.

Yhdiste 8

35 Analyysi: $C_{40}H_{47}N_3O_8$
 Laskettu: C 68,85; H 6,79; N 6,02.
 Todettu: C 68,79; H 7,06; N 5,88.

Esimerkki 3

1-metyyli-2-okso-2-(fenyylimetoksi)etyyli-(2S-(1(S*),R*,(R)))-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatin, yhdisteen 10, valmistus

A. Liuokseen, jonka muodostaa 1,0 g [S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoehappoa 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 2 ml oksalylikloridia ja sen jälkeen katalyyttinen määrä DMF:a. Reaktioseosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa, sitten väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan happokloridi, joka käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

B. Liuos, jonka muodostaa edellä esitetty happokloridi 10 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytetään jäähauteessa ja lisätään liuos, jonka muodostavat 1,25 g bentsyyli-L-laktaattia ja 2,0 g trietyyliamiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli, sitten väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen metyleenikloridia eluenttina, jolloin saadaan 0,795 g haluttua 1-metyyli-2-okso-2-(fenyylimetoksi)etyyli-(2S-(1(S*),R*,(R)))-4-(3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia, yhdistettä 10.

25 Analyysi: $C_{36}H_{42}N_2O_7$

Laskettu: C 70,34; H 6,89; N 4,56.

Todettu: C 70,45; H 7,05; N 4,48.

Esimerkki 4

1-karboksietyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatin valmistus

Seosta, jonka muodostavat 0,69 g esimerkissä 3 valmistettua bentsyyliesteriä ja 0,2 g 10-%:ista Pd/C:tä 10 ml:ssa EtOAc:a, käsitellään vedyllä 40 psi:n (276 kPa:n) paineessa. Kun reaktio on mennyt loppuun, seos

suodatetaan ja väkevöidään tyhjöissä, jolloin saadaan 0,56 g 1-karboksietyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia, yhdistettä 11.

5 Analyysi: $C_{29}H_{36}N_2O_7$

Laskettu: C 66,40; H 6,92; N 5,34.

Todettu: C 66,66; H 7,26; N 5,05.

Esimerkki 5

2-(dietyyliamino)-1-metyyli-2-oksoetyyli-[S-
10 (R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti

Esimerkin 4 happoa (0,250 g) käsitellään oksalyylidikloridilla esimerkin 3A menetelmän mukaisesti ja saadaan
15 vastaava happokloridi. Tämä aine liuotetaan 5 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään 0,4 ml dietyyliamiinia. 1 tunnin kuluttua reaktioseos väkevöidään tyhjöissä ja jäännös otetaan talteen etyyliasetaattiin ja pestään kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan
20 natriumsulfaatilla, väkevöidään ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä. Eluoidaan 5-%:isella etyyliasetaatilla metyleenikloridissa, jolloin saadaan yhdiste 12.

Analyysi: $C_{33}H_{45}N_3O_6$

Laskettu: C 68,37; H 7,82; N 7,25.

25 Todettu: C 68,40; H 7,93; N 7,40.

Esimerkki 6

(S(R*,S*)) -1-(((4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsooyli)oksi)asetyyli)-L-proliini

30 A. Kun bentsyyli-L-laktaatti korvataan L-proliinibentsyyliesterivetykloridilla ja trietyyliamiinilla esimerkin 3 menetelmässä, saadaan vastaava amidi L-proliinibentsyyliesterin kanssa, yhdiste 8.

Analyysi: $C_{40}H_{47}N_3O_8$

35 Laskettu: C 68,85; H 6,79; N 6,02.

Todettu: C 68,79; H 7,06; N 5,88.

B. Esimerkissä 6A saadun aineen pelkistyksellä esi-
merkin 4 menetelmän mukaisesti saadaan yhdiste 9.

Analyysi: $C_{33}H_{41}N_3O_8 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 64,27; H 6,86, N 6,81.

5 Todettu: C 64,49; H 6,90, N 6,68.

Esimerkki 7

[S-(R*,S*)]-1-(((4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyy-
lifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli-4-okso-2-atsetidinyy-
li)oksi)bentsoyyli)oksi)asetyyli-N-bentsyyli-L-proliini-
10 amidi

Esimerkissä 6B saadun hapon, yhdisteen 9, käsitte-
lyllä oksalyylikloridilla esimerkin 3A mukaisesti saadaan
vastaava happokloridi, josta saadaan käsittelemällä bent-
syyliamiinilla haluttu bentsyyliamidi, yhdiste 19.

15 Analyysi: $C_{40}H_{48}N_4O_7$

Laskettu: C 68,95; H 6,94; N 8,04.

Todettu: C 68,93; H 7,02; N 7,96.

Esimerkki 8

Liuokseen, jonka muodostaa happokloridi (valmis-
tettu 0,55 g:sta [S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-
metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atseti-
dinyyli)oksi)bentsoehappoa esimerkin 3A menetelmän mukai-
sesti) 3 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,15 g N,N-
dimetyyliaminoetanolia. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli
25 huoneenlämpötilassa, väkevöidään tyhjössä, sitten otetaan
talteen etyyliasetaattiin (25 ml) ja pestään kylläisellä
natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuiva-
taan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös
30 kromatografoidaan silikageelillä käyttäen 2,5-%:ista me-
tanolia metyleenikloridissa, jolloin saadaan 0,59 g yh-
distettä 1, 2-(dimetyyliamino)etyyli-(S-(R*,S*))-4-((3,3-
dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyy-
li)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaattia.

Analyysi: $C_{30}H_{41}N_3O_5$

35 Laskettu: C 68,81; H 7,89; N 8,02.

Todettu: C 68,85; H 8,09; N 7,97.

Kun N,N-dimetyyliaminoetanoliini korvataan sopivilla aminoalkoholeilla, saadaan vastaavia estereitä.

Yhdiste 13, 1-dimetyyliamino-2-propyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{31}H_{43}N_3O_5$

Laskettu: C 69,25; H 8,06; N 7,82.

Todettu: C 68,97; H 8,01; N 7,80.

Yhdiste 14, 3-dimetyyliamino-1-propyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{31}H_{43}N_3O_5$

Laskettu: C 69,25; H 8,06; N 7,81.

Todettu: C 68,85; H 8,19; N 7,72.

Yhdiste 16, 2-dietyyliaminoetyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{32}H_{45}N_3O_6$

Laskettu: C 69,66; H 8,22; N 7,62.

Todettu: C 69,37; H 8,41; N 7,51.

Yhdiste 17, 2-(1-[4-morfolino]etyyli)-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{32}H_{43}N_3O_6$

Laskettu: C 67,94; H 7,66; N 7,43.

Todettu: C 67,67; H 7,90; N 7,26.

Yhdiste 18, 4-dimetyyliaminobutyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{32}H_{45}N_3O_5 + 0,2H_2O$

Laskettu: C 69,21; H 8,24; N 7,56.

Todettu: C 69,35; H 8,24; N 7,29.

Yhdiste 20, 2-dimetyyliamino-2-metyyli-1-propyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

5 Analyysi: $C_{32}H_{45}N_3O_5$

Laskettu: C 69,66; H 8,22; N 7,62.

Todettu: C 69,52; H 8,47; N 7,59.

Yhdiste 21, 2-(di-isopropyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

10 Analyysi: $C_{34}H_{49}N_3O_5$

Laskettu: C 70,44; H 8,52; N 7,25.

Todettu: C 70,28; H 8,76; N 7,13.

15 Yhdiste 22, bentsyyli-[S-(R*,S*)]-4-[2-[[4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsyyli]oksi]etyyli]-1-piperatsiinikarboksylaatti

Analyysi: $C_{40}H_{50}N_4O_7$

20 Laskettu: C 68,75; H 7,21; N 8,02.

Todettu: C 68,39; H 7,30; N 7,84.

Yhdiste 23, 2-(dibutyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

25 Analyysi: $C_{36}H_{53}N_3O_5$

Laskettu: C 71,14; H 8,79; N 6,91.

Todettu: C 71,00; H 9,03; N 6,81.

Yhdiste 24, [S-(R*,S*)]-6-(dimetyyliamino)heksyyli-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

30 Analyysi: $C_{34}H_{49}N_3O_5 + 1H_2O$

Laskettu: C 68,31; H 8,60; N 7,03.

Todettu: C 68,34; H 8,29; N 6,86.

Yhdiste 26, 2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

35

tyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_5 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 66,82; H 8,09; N 9,44.

5 Todettu: C 67,28; H 8,10; N 8,96.

Yhdiste 28, 2-(difenyylimino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

Analyysi: $C_{40}H_{45}N_3O_5 + 1,4H_2O$

10 Laskettu: C 71,40; H 7,16; N 6,25.

Todettu: C 71,62; H 6,99; N 5,99.

Yhdiste 29, 2-(di-2-propenyylimino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidin-2-yyli]oksi]bentsoaatti

15

Analyysi: $C_{34}H_{45}N_3O_5$

Laskettu: C 70,93; H 7,88; N 7,30.

Todettu: C 71,18; H 8,06; N 7,34.

Yhdiste 30, 2-(dimetyylimino)-2-fenylietyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

20

Analyysi: $C_{36}H_{45}N_3O_5$

Laskettu: C 72,09; H 7,56; N 7,00.

25 Todettu: C 71,75; H 7,67; N 6,70.

Yhdiste 31, 2-[metyyli(fenyylimetyyli)amino]etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti

30

Kun käytetään [S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyylibentsoehappoa [S(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoehapon sijasta

esimerkin 3A menetelmässä ja annetaan reagoida sopivien aminoalkoholien kanssa, saadaan seuraavat esterit.

Yhdiste 304, 2-(dimetyyliamino)etyyli[S-(R*,S*)]-4-
 5 [[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]kar-
 bonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyyli-
 bentsoaatti

Yhdiste 305, 2-(dietyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-
 10 [[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]kar-
 bonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyyli-
 bentsoaatti

Yhdiste 306, 2-[bis-(1-metyylietyyli)amino]etyyli-
 [S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)b-
 utyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-
 dimetyylibentsoaatti.

15 Hapon, [S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-me-
 tyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidi-
 nyyli]oksi]bentseenietikkahapon, käsittelyllä oksalyyli-
 kloridilla esimerkin 3A menetelmän mukaisesti saadaan
 20 vastaava happokloridi, josta saadaan antamalla sen rea-
 goida sopivan aminoalkoholin kanssa esimerkin 8 menetelmän
 mukaisesti seuraavat aminoesterit:

Yhdiste 32

Analyysi: $C_{31}H_{43}N_3O_5$

Laskettu: C 69,25; H 8,06; N 7,82.

25 Todettu: C 69,02; H 7,86; N 7,74.

Yhdiste 33

Analyysi: $C_{32}H_{45}N_3O_5$

Laskettu: C 69,66; H 8,22; N 7,62.

Todettu: C 69,10; H 8,17; N 7,50.

30 Yhdiste 34

Analyysi: $C_{33}H_{47}N_3O_5$

Laskettu: C 70,06; H 8,38; N 7,43.

Todettu: C 69,70; H 8,41; N 7,05.

Yhdiste 35

Analyysi: $C_{33}H_{45}N_3O_6$

Laskettu: C 68,37; H 7,82; N 7,25.

Todettu: C 68,55; H 8,19; N 7,08.

5

Yhdiste 36

Analyysi: $C_{32}H_{45}N_3O_5$

Laskettu: C 69,66; H 8,22; N 7,62.

Todettu: C 69,60; H 8,49; N 7,55.

Esimerkki 9

10

Liuokseen, jonka muodostaa 0,247 g yhdistettä 1 2 ml:ssa etyyliasetaatia, lisätään 0,125 g m-klooriperoksisibentsoehappoa. Kun reaktioseos on ollut 30 minuuttia huoneenlämpötilassa, se väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen metyleenikloridin, metanolin ja veden seosta (85/15/1,5), jolloin saadaan haluttu N-oksidi, yhdiste 15.

15

Analyysi: $C_{30}H_{41}N_3O_8 + 1,4H_2O$

Laskettu: 63,79; H 7,82; N 7,44

Todettu: 63,89; H 7,85; N 7,27.

20

Esimerkki 10

[S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

25

Liuokseen, jonka muodostaa 0,104 g karbonyylidiimidatsolia 2 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään liuos, jonka muodostaa 0,227 g [S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-((1-(4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoehappoa 3 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia, jona aikana lisätään 0,100 g N,N-dimetyylietyleenidiamiinia. Sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos kaadetaan bentseeniin (50 ml) ja pestään vedellä. Orgaaninen kerros erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjössä. Kromatografoidaan silikageelillä käyttäen 5-%:ista metanolia metyleeni-

30

35

kloridissa, jolloin saadaan 0,160 g 2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]amino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidia. (Yhdiste 73).

5 Analyysi: $C_{30}H_{42}N_4O_4 + 0,4H_2O$

Laskettu: C 68,00; H 8,14; N 10,57.

Todettu: C 68,01; H 8,18; N 10,62.

Esimerkki 11

10 A. (S-(R*,S*))-4-((3,3-dietyyli-1-((1-(4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)-oksi)bentsoyylikloridi

Liukseen, jonka muodostaa 0,150 g [S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoehappoa 5
15 ml:ssa metyleenikloridia, joka sisältää katalyyttisen määrän dimetyyliformamidia, lisätään 0,5 ml oksalyylikloridia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja sitten väkevöidään tyhjöissä, jolloin saadaan (S-(R*,S*))-4-((3,3-dietyyli-1-((1-(4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi.
20

B. [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]metyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

25 Edellä esitetty happokloridi liuotetaan 3 ml:aan metyleenikloridia ja lisätään liuos, jonka muodostaa 0,20 g N,N,N'-trimetyylietyleenidiamiinia 2 ml:ssa metyleenikloridia. Seosta sekoitetaan yön yli ja sitten väkevöidään tyhjöissä. Jäännöstä uutetaan etyyliasetaatilla ja kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä (5-%:inen metanoli metyleenikloridissa), jolloin saadaan 0,117 g [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]metyyliamino]-

30

karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)-
butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidia. (Yhdiste 75).

Analyysi: $C_{31}H_{44}N_4O_4 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 68,23; H 8,31; N 10,27.

5 Todettu: C 68,20; H 8,41; N 10,10.

Kun esimerkin 11b N,N,N'-trimetyylietyleenidiamiini
korvataan sopivilla amiineilla, saadaan vastaavia amideja.

1) Yhdiste 76

Analyysi: $C_{32}H_{46}N_4O_4$

10 Laskettu: C 69,79; H 8,42; N 10,17.

Todettu: C 69,02; H 8,60; N 9,54.

2) Yhdiste 77

Analyysi: $C_{32}H_{46}N_4O_4 + 0,75H_2O$

Laskettu: C 68,12; H 8,49; N 9,93.

15 Todettu: C 68,22; H 8,48; N 10,17.

3) Yhdiste 78

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_5$

Laskettu: C 68,06; H 7,85; N 9,92.

Todettu: C 67,84; H 8,07; N 9,62.

20 4) Yhdiste 79

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_5 + H_2O$

Laskettu: C 66,42; H 8,11; N 9,39.

Todettu: C 66,73; H 8,19; N 9,23.

5) Yhdiste 80

25 Analyysi: C 67,28; H 8,39; N 8,97.

Todettu: C 67,08; H 8,77; N 8,41.

6) Yhdiste 81

Analyysi: $C_{33}H_{48}N_4O_4 + H_2O$

Laskettu: C 68,01; H 8,65; N 9,61.

30 Todettu: C 68,42; H 8,59; N 9,17.

7) Yhdiste 82

Analyysi: $C_{36}H_{46}N_4O_4 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 71,14; H 7,79; N 9,21.

Todettu: C 71,41; H 7,68; N 9,10.

8) Yhdiste 83

Analyysi: $C_{32}H_{46}N_4O_4 + 1,2H_2O$

Laskettu: C 67,15; H 8,52; N 9,79.

Todettu: C 67,21; H 8,26; N 9,47.

5

9) Yhdiste 84

10) Yhdiste 86

Analyysi: $C_{35}H_{52}N_4O_4$

Laskettu: C 70,91; H 8,84; N 9,45.

Todettu: C 70,37; H 8,84; N 8,77.

10

11) Yhdiste 89

Analyysi: $C_{31}H_{39}N_5O_4 + 0,7H_2O$

Laskettu: C 66,71; H 7,29; N 12,54.

Todettu: C 66,91; H 7,40; N 12,14.

12) Yhdiste 90

15

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_4 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 68,67; H 8,31; N 9,70.

Todettu: C 68,82; H 8,11; N 9,70.

13) Yhdiste 91

Analyysi: $C_{34}H_{48}N_4O_4 + 0,3H_2O$

20

Laskettu: C 70,11; H 8,41; N 9,61.

Todettu: C 70,17; H 8,64; N 9,33.

14) Yhdiste 92

Analyysi: $C_{30}H_{42}N_4O_4 + 1,2H_2O$

Laskettu: C 66,14; H 8,22; N 10,29.

25

Todettu: C 66,18; H 8,12; N 10,31.

15) Yhdiste 93

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_6 + 0,3H_2O$

Laskettu: C 65,57; H 7,67; N 9,56.

Todettu: C 65,72; H 7,50; N 9,34.

30

16) Yhdiste 94

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_4 + 0,3H_2O$

Laskettu: C 70,04; H 8,08; N 10,21.

Todettu: C 70,34; H 8,90; N 8,93.

17) Yhdiste 95

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_4 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 69,32; H 8,28; N 9,80.

Todettu: C 69,41; H 8,25; N 9,58.

5

18) Yhdiste 99

Analyysi: $C_{38}H_{54}N_4O_4 + 1,5H_2O$

Laskettu: C 69,37; H 8,72; N 8,51.

Todettu: C 69,48; H 8,44; N 8,36.

19) Yhdiste 102

10 Analyysi: $C_{40}H_{49}N_5O_6 + 1,0H_2O$

Laskettu: C 67,30; H 7,20; N 9,81.

Todettu: C 67,50; H 7,24; N 9,53.

20) Yhdiste 104

Analyysi: $C_{32}H_{41}N_5O_4 + 0,75H_2O$

15 Laskettu: C 67,04; H 7,47; N 12,21.

Todettu: C 67,16; H 7,56; N 11,95.

21) Yhdiste 105

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_5 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 66,99; H 7,91; N 9,77.

20 Todettu: C 67,00; H 8,25; N 9,50.

22) Yhdiste 106

Analyysi: $C_{32}H_{45}N_5O_5 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 64,69; H 7,90; N 11,78.

Todettu: C 64,93; H 8,25; N 11,12.

25

23) Yhdiste 107

Analyysi: $C_{31}H_{44}N_3O_6S + 0,3H_2O$

Laskettu: C 61,42; H 7,41; N 9,24.

Todettu: C 61,43; H 7,54; N 9,05.

24) Yhdiste 110

30 Analyysi: $C_{35}H_{44}N_4O_4$

Laskettu: C 71,89; H 7,58; N 9,58.

Todettu: C 71,65; H 7,55; N 9,34.

25) Yhdiste 111

Analyysi: $C_{34}H_{42}N_4O_4 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 70,44; H 7,47; N 9,66.

Todettu: C 70,82; H 7,46; N 9,20.

5

26) Yhdiste 113

Analyysi: $C_{34}H_{42}N_4O_4 + 0,3H_2O$

Laskettu: C 70,88; H 7,45; N 9,72.

Todettu: C 71,12; H 7,44; N 9,32.

27) Yhdiste 115

10 Analyysi: $C_{34}H_{42}N_4O_4 + 0,7H_2O$

Laskettu: C 69,99; H 7,50; N 9,60.

Todettu: C 70,14; H 7,63; N 9,25.

28) Yhdiste 116

Analyysi: $C_{34}H_{46}N_4O_4 + 1,4H_2O$

15 Laskettu: C 68,06; H 8,19; N 9,33.

Todettu: C 68,40; H 8,14; N 8,87.

29) Yhdiste 117

Analyysi: $C_{40}H_{51}N_5O_6 + 0,6H_2O$

Laskettu: C 67,79; H 7,42; N 9,88.

20 Todettu: C 67,81; H 7,58; N 9,76.

30) Yhdiste 118

Analyysi: $C_{33}H_{47}N_5O_4 + 0,7H_2O$

Laskettu: C 67,14; H 8,26; N 11,86.

Todettu: C 67,54; H 8,51; N 11,28.

25

31) Yhdiste 119

Analyysi: $C_{35}H_{48}N_4O_4 + 1,25H_2O$

Laskettu: C 68,76; H 8,32; N 9,16.

Todettu: C 69,07; H 8,19; N 8,75.

32) Yhdiste 121

30 Analyysi: $C_{34}H_{48}N_4O_4 + 1H_2O$

Laskettu: C 68,66; H 8,47; N 9,42.

Todettu: C 69,02; H 8,32; N 9,06.

33) Yhdiste 125

Analyysi: $C_{37}H_{48}N_4O_4 + 0,5H_2O$

35 Laskettu: C 71,47; H 7,94; N 9,01.

Todettu: C 71,65; H 7,91; N 8,73.

34) Yhdiste 126

Analyysi: $C_{41}H_{54}N_4O_5 + 2H_2O$

Laskettu: C 68,83; H 8,25; N 7,64.

Todettu: C 69,03; H 7,79; N 7,50.

5

35) Yhdiste 132

Analyysi: $C_{35}H_{50}N_4O_4$

Laskettu: C 71,15; H 8,53; N 9,48.

Todettu: C 70,90; H 8,74; N 9,12.

36) Yhdiste 133

10 Analyysi: $C_{40}H_{52}N_4O_4 + 0,9H_2O$

Laskettu: C 71,80; H 8,10; N 8,37.

Todettu: C 71,86; H 8,17; N 8,18.

37) Yhdiste 137

Analyysi: $C_{37}H_{48}N_4O_4 + 0,8H_2O$

15 Laskettu: C 70,85; H 7,97; N 8,93.

Todettu: C 71,01; H 7,97; N 8,54.

38) Yhdiste 139

Analyysi: $C_{39}H_{51}N_5O_4 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 70,09; H 7,93; N 10,48.

20 Todettu: C 70,18; H 7,79; N 10,42.

39) Yhdiste 142

Analyysi: $C_{38}H_{55}N_5O_6$

Laskettu: C 67,33; H 8,18; N 10,33.

Todettu: C 67,02; H 8,31; N 9,89.

25

40) Yhdiste 143

Analyysi: $C_{34}H_{51}N_5O_4$

Laskettu: C 68,77; H 8,66; N 11,80.

Todettu: C 68,57; H 8,50; N 11,53.

41) Yhdiste 144

30 Analyysi: $C_{38}H_{59}N_5O_4 + 0,4H_2O$

Laskettu: C 69,45; H 9,17; N 10,65.

Todettu: C 69,69; H 9,02; N 10,35.

42) Yhdiste 145

Analyysi: $C_{36}H_{47}N_5O_4 + H_2O$

35 Laskettu: C 68,44; H 7,82; N 11,08.

Todettu: C 68,69; H 7,74; N 10,76.

43) Yhdiste 148

Analyysi: $C_{36}H_{47}N_5O_4 + 0,4H_2O$

Laskettu: C 69,62; H 7,56; N 11,27.

Todettu: C 69,79; H 7,70; N 11,12.

5

44) Yhdiste 149

Analyysi: $C_{39}H_{50}N_4O_4 + 0,4H_2O$

Laskettu: C 72,50; H 7,93; N 8,67.

Todettu: C 72,44; H 7,99; N 8,87.

45) Yhdiste 150

10

Analyysi: $C_{36}H_{47}N_5O_4 + 0,3H_2O$

Laskettu: C 69,83; H 7,74; N 11,31.

Todettu: C 69,93; H 7,65; N 11,10.

46) Yhdiste 151

Analyysi: $C_{33}H_{47}N_5O_4$

15

Laskettu: C 68,60; H 8,20; N 12,12.

Todettu: C 68,40; H 8,16; N 11,90.

47) Yhdiste 245

Analyysi: $C_{36}H_{44}N_4O_4$

Laskettu: C 72,46; H 7,43; N 9,39.

20

Todettu: C 72,49; H 7,49; N 9,25.

48) Yhdiste 246

Analyysi: $C_{37}H_{46}N_4O_4 + 0,25H_2O$

Laskettu: C 72,26; H 7,61; N 9,10.

Todettu: C 72,35; H 7,83; N 8,73.

25

49) Yhdiste 154

Analyysi: $C_{35}H_{48}N_4O_4 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 69,70; H 8,29; N 9,29.

Todettu: C 69,65; H 8,27; N 9,35.

50) Yhdiste 158

30

Analyysi: $C_{35}H_{48}N_4O_4 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 73,29; H 7,65; N 8,33.

Todettu: C 73,71; H 7,75; N 7,75.

51) Yhdiste 159

Analyysi: $C_{35}H_{48}N_4O_4$

35

Laskettu: C 73,09; H 7,66; N 8,31.

Todettu: C 73,40; H 7,75; N 7,80.

52) Yhdiste 160

Analyysi: $C_{38}H_{48}N_4O_4 + 1,0H_2O$

Laskettu: C 70,78; H 8,12; N 8,68.

Todettu: C 71,00; H 8,05; N 8,59.

5 53) Yhdiste 161

Analyysi: $C_{43}H_{52}N_4O_4 + 1H_2O$

Laskettu: C 73,05; H 7,70; N 7,92.

Todettu: C 73,29; H 7,95; N 7,37.

54) Yhdiste 166

10 Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_4 + 1,5H_2O$

Laskettu: C 67,20; H 8,37; N 9,50.

Todettu: C 67,38; H 7,98; N 9,41.

55) Yhdiste 171

Analyysi: $C_{36}H_{52}N_4O_6 + 1,6H_2O$

15 Laskettu: C 64,95; H 8,36; N 8,41.

Todettu: C 65,26; H 8,15; N 8,07.

56) Yhdiste 177

Analyysi: $C_{38}H_{47}N_5O_4$

Laskettu: C 71,56; H 7,43; N 10,98.

20 Todettu: C 71,64; H 7,62; N 10,93.

57) Yhdiste 178

Analyysi: $C_{38}H_{50}N_4O_4$

Laskettu: C 72,81; H 8,04; N 8,94.

Todettu: C 72,96; H 8,17; N 8,83.

25 58) Yhdiste 179

Analyysi: $C_{38}H_{47}N_5O_4$

Laskettu: C 71,56; H 7,43; N 10,98.

Todettu: C 72,00; H 7,55; N 10,87.

59) Yhdiste 180

30 Analyysi: $C_{38}H_{47}F_3N_4O_4$

Laskettu: C 67,04; H 6,96; N 8,23.

Todettu: C 67,02; H 7,25; N 8,23.

60) Yhdiste 181

Analyysi: $C_{38}H_{47}F_3N_4O_4$

35 Laskettu: C 67,04; H 6,96; N 8,23.

Todettu: C 66,63; H 6,98; N 7,94.

61) Yhdiste 182

Analyysi: $C_{37}H_{47}FN_4O_4$

Laskettu: C 70,45; H 7,51; N 8,88.

Todettu: C 70,28; H 7,74; N 8,82.

5

62) Yhdiste 185

Analyysi: $C_{34}H_{48}N_4O_4$

Laskettu: C 70,80; H 8,39; N 9,71.

Todettu: C 70,44; H 8,45; N 9,51.

63) Yhdiste 186

10 Analyysi: $C_{37}H_{48}N_4O_4 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 70,85; H 7,97; N 8,93.

Todettu: C 71,12; H 8,25; N 8,45.

64) Yhdiste 191

Analyysi: $C_{42}H_{51}N_5O_4 + 0,5CH_2Cl_2$

15 Laskettu: C 69,78; H 7,16; N 9,58.

Todettu: C 69,75; H 7,31; N 9,68.

65) Yhdiste 203

Analyysi: $C_{37}H_{47}N_4O_4 + 1,1H_2O$

Laskettu: C 68,31; H 7,62; N 8,61.

20 Todettu: C 68,32; H 7,57; N 8,53.

66) Yhdiste 204

Analyysi: $C_{37}H_{47}ClN_4O_4$

Laskettu: C 68,66; H 7,32; N 8,66.

Todettu: C 68,32; H 7,48; N 8,42.

25

67) Yhdiste 205

Analyysi: $C_{38}H_{50}N_4O_5 + 0,7H_2O$

Laskettu: C 69,63; H 7,90; N 8,54.

Todettu: C 69,72; H 7,91; N 8,54.

68) Yhdiste 206

30 Analyysi: $C_{39}H_{52}N_4O_6 + 0,8H_2O$

Laskettu: C 68,15; H 7,86; N 8,15.

Todettu: C 68,01; H 8,02; N 8,15.

Esimerkki 12

A) [S-(R*,S*)]-3,3-dietyyli-2-[4-[[[2-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)etyyli]amino]karbonyyli]fenoksi]-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

5 Kun käytetään 1-(2-aminoetyyli)-4-bentsyylioksipiperidiiniä N,N,N'-trimetyylietyleenidiamiinin sijasta esimerkin 11b menetelmässä, saadaan [S-(R*,S*)]-3,3-dietyyli-2-[4-[[[2-(4-bentsyylioksi-1-piperidinyyli)etyyli]-amino]karbonyyli]fenoksi]-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-
10 4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi.

B) [S-(R+,S*)]-3,3-dietyyli-2-[4-[[[2-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)etyyli]amino]karbonyyli]fenoksi]-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

15 Liuosta, jonka muodostaa edellä esitetyn vaiheen A amidi 10 ml:ssa jääetikkaa, joka sisältää 22 mg 10-%:ista Pd/C:tä, hydrataan 42 lb:n vetyaineessa. Kun TLC osoittaa reaktion menneen loppuun, seos suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä, kun on lisätty 50 ml tolueenia. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan 15 g:lla silikageeliä käyttäen 5-%:ista metanolia metyleenikloridissa ja saadaan 96 mg [S-(R+,S*)]-3,3-dietyyli-2-[4-[[[2-(4-hydroksi-1-piperidinyyli)etyyli]ami-
25 no]karbonyyli]fenoksi]-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidia.

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_5 + 1,3H_2O$

Laskettu: C 65,83; H 8,13; N 9,30.

Todettu: C 66,10; H 8,06; N 8,91.

30 Kun 1-(2-aminoetyyli)-4-bentsyylioksipiperidiini korvataan esimerkin 12 menetelmässä sopivilla amiineilla, saadaan seuraavat yhdisteet 123, 124, 129, 131 ja 138, esimerkiksi:

1) Yhdiste 129

Analyysi: $C_{34}H_{48}N_4O_5$

Laskettu: C 68,89; H 8,16; N 9,45.

Todettu: C 68,68; H 8,18; N 8,65.

5

2) Yhdiste 131

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_5 + 1H_2O$

Laskettu: C 65,92; H 7,96; N 9,61.

Todettu: C 66,07; H 7,86; N 9,45.

3) Yhdiste 138

10

Analyysi: $C_{33}H_{46}N_4O_5 + 0,5H_2O$

Laskettu: C 67,43; H 8,06; N 9,53.

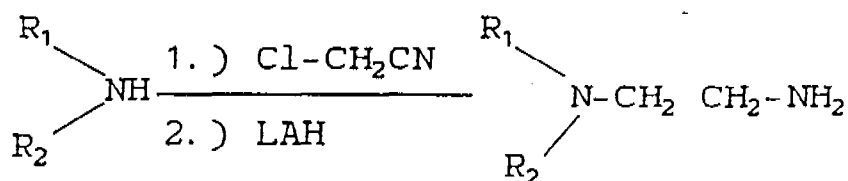
Todettu: C 67,61; H 8,06; N 9,37.

Diamiinivälituotteet

15

Diamiinit, joita käytetään tässä kuvattujen aminoamidien valmistukseen, ovat kaupallisesti saatavissa tai ne valmistetaan seuraavien reaktioteiden mukaisesti

20



Esimerkki 13

A. N-syaanimetyylihomopiperatsiini

25

Liuokseen, jonka muodostaa 1,98 g homopiperatsiinia 50 ml:ssa asetonia, lisätään 4,25 g jauhemaista vedetöntä natriumkarbonaattia ja 1,3 ml klooriasetonitriittiä. 24 tunnin kuluttua reaktioseos suodatetaan ja suodatuskakku pestään 100 ml:lla asetonia. Yhdistetyt suodokset väkevöidään tyhjössä ja jäännös kromatografoidaan silikageelillä käyttäen metyleenikloridia eluenttina. N-syaanimetyylihomopiperatsiinin saanto on 2,69 g.

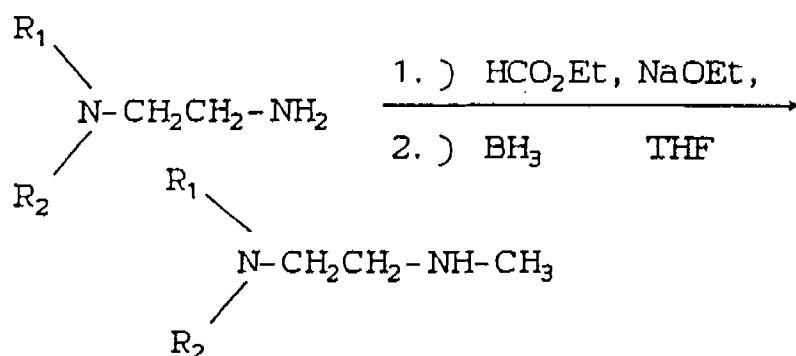
30

B. N-(2-aminoeetyyli)homopiperatsiini

35

Suspensioon, jonka muodostaa 1,02 g litiumalumiinihydridiä 50 ml:ssa eetteriä, lisätään hitaasti liuos,

jonka muodostaa 2,65 g N-syaanimetyylihomopiperatsiinia 25 ml:ssa eetteriä. Kun lisäys on suoritettu, seosta kuumentetaan palautusjäähdyttään 1 tunti, sitten jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja reaktio pysäytetään varovasti 1 ml:lla vettä, 1 ml:lla 15-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja 3 ml:lla vettä. Seos suodatetaan natriumsulfaatin läpi, suodatuskakku pestään hyvin eetterillä ja yhdistetyt suodokset väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 2,60 g N-(2-aminoetyyli)homopiperatsiinia.



Esimerkki 14

N-(2-metyyliaminoetyyli)homopiperatsiini

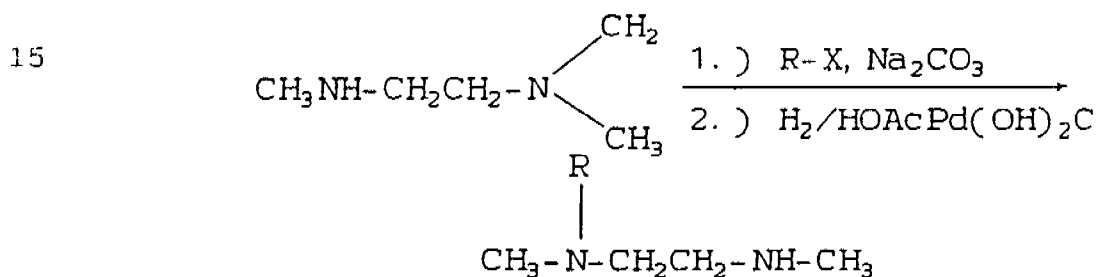
A) N-(2-formamidoetyyli)homopiperatsiini

Huolella valmistettuun liuokseen, jonka muodostaa 0,718 g 60-%:ista natriumhydrididisversiota 75 ml:ssa absoluuttista etanolia, joka on jäähdytetty 0 °C:seen, lisätään 7,3 ml etyyliformaattia. 5 minuutin kuluttua lisätään liuos, jonka muodostaa 2,55 g N-(2-aminoetyyli)homopiperatsiinia 25 ml:ssa absoluuttista etanolia. Seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Sen jälkeen lisätään kylläistä natriumbikarbonaattiliuosta (15 ml) ja reaktioseosta sekoitetaan 150 ml:n kanssa etyyliasetaattia, suodatetaan MgSO₄:n läpi ja suodos väkevöidään tyhjössä. Jäännös kromatografoidaan 150 g:lla silikageeliä käyttäen eluenttina metyleenikloridin, metanolin ja väk. ammoniumhydroksidin seosta (95/5/0,5), jolloin saadaan 2,78 g N-(2-formamidoetyyli)homopiperatsiinia.

B) N-(2-metyyliaminoetyyli)homopiperatsiini

Liuokseen, jonka muodostaa 2,75 g N-(2-formamido-
etyyli)homopiperatsiinia 20 ml:ssa kuivaa THF:a ja jossa
käytetään N₂:ä suojakaasuna, lisätään varovasti 60 ml bo-
raani-THF-liuosta. Kun lisäys on suoritettu, reaktioseosta
kuumennetaan palautusjäähdyttään 5 tuntia, sitten sekoite-
taan huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseoksen reaktio
pysäytetään lisäämällä varovasti 20 ml 6 N HCl:a ja sen
jälkeen refluksoimalla 1 tunti. Reaktioseos jäähdytetään,
lisätään 50 ml vettä ja lisätään varovasti kiinteää KOH:a,
kunnes pH on alkalinen. Uutetaan eetterillä, jolloin saa-
daan haluttu tuote, N-(2-metyyliamino)homopiperatsiini.

Esimerkki 15



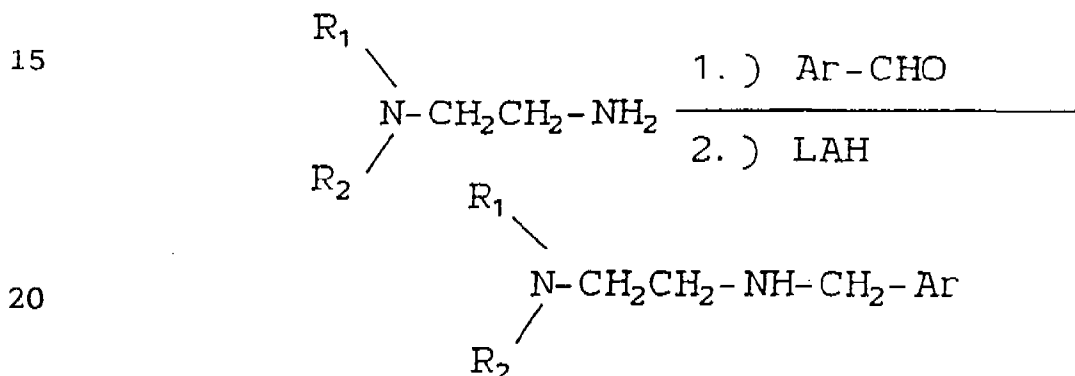
A) N-bentsyyli-N,N'-dimetyyli-N'-(2-fenyylietyyli)etyleenidiamiini

Seosta, jonka muodostaa 0,900 g N-bentsyyli-N,N'-
dimetyylietyleenidiamiinia, 1,10 g jauhemaista natrium-
karbonaattia ja 0,75 ml 2-fenyylietyyliibromidia, refluk-
soidaan 5 tuntia. Tänä aikana lisätään vielä 0,25 ml bro-
midia. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytetään ja suodate-
taan. Suodos väkevöidään tyhjössä ja jäännös kromatogra-
foidaan silikageelillä käyttäen eluenttina CH₂Cl₂:n,
CH₃OH:n ja NH₄OH:n seosta (97/3/0,3), jolloin saadaan
0,875 g N-bentsyyli-N,N'-dimetyyli-N'-(2-fenyylietyyli)-
etyleenidiamiinia.

B) N,N'-dimetyyli-N-(2-fenyylietyyli)etyleenidi-amiini

Liuokseen, jonka muodostaa 0,870 g N-bentsyyli-N,N'-dimetyyli-N'-(2-fenyylietyyli)etyleenidiamiinia 10 ml:ssa etanolia ja 5 ml:ssa etikkahappoa, lisätään 0,18 g Pd(OH)₂/C:tä. Seosta hydrataan 40 psi:n (276 kPa:n) paineessa 3,5 tuntia, sitten suodatetaan ja väkevöidään tyhjössä. Jäännös tehdään alkaliseksi 1 N NaOH:lla ja uute-
 taan hyvin etyyliasetaatilla (5 x 25 ml). Yhdistetyt uut-
 teet suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöidään, jolloin saadaan N,N'-dimetyyli-N-(2-fenyylietyyli)etyleenidiamiini.

Esimerkki 16

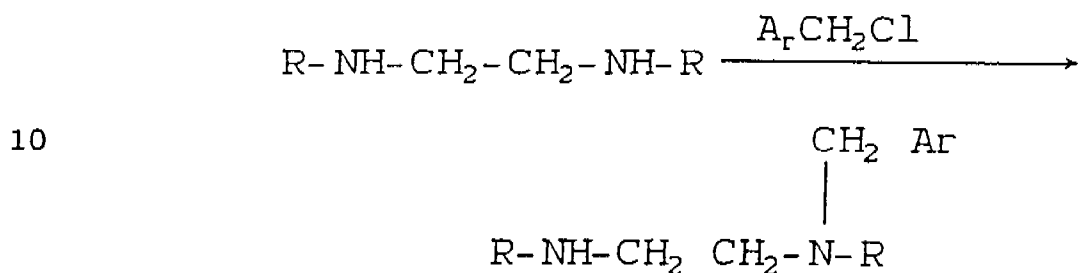


A) Liuosta, jonka muodostavat 1,28 g 1-(2-aminoetyyli)piperidiiniä ja 1,07 g pyridiini-3-karboksialdehydiä 40 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan palautusjäähdyttään käyttäen Dean-Stark-loukkua. Kun 10 ml tolueenia oli tislautunut, erän NMR osoitti, ettei aldehydiä ollut jäljellä. Reaktioseos väkevöitiin ja imiini käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

B) Suspensioon, jonka muodostaa 0,380 g litiumalumiinihydridiä 30 ml:ssa kuivaa THF:a, joka on jäähdytetty -10 °C:seen, lisätään tipoittain edellä mainitun imiinin liuos 20 ml:ssa kuivaa THF:a. Noin 1 tunnin kuluttua kylmän reaktioseoksen reaktio pysäytetään lisäämällä 5 ml 5 N NaOH:a, sitten laimennetaan 100 ml:lla eetteriä ja 20

ml:lla vettä. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään suola-
liuoksella, suodatetaan natriumsulfaatin läpi ja väkevöi-
dään, jolloin saadaan 2,17 g 1-[2-(3-pyridyyli-metyyliami-
no)etyyli]piperidiiniä, joka sopii käytettäväksi seuraa-
vissa reaktioissa.

Esimerkki 17



7,50 g:aan N,N'-dimetyylietyleenidiamiinia, joka on
jäähdytetty jää-etanolihauteessa, lisätään annoksittain 30
minuutin aikana 1,40 g 3-pikolyylidikloridia. Kun on sekoi-
tettu kylmänä 1 tunti sen jälkeen, kun lisäys on suoritet-
tu, reaktioseos väkevöidään tyhjössä ja jäännöstä jakouu-
tetaan 50 ml:lla eetteriä ja 10 ml:lla 5 N NaOH-liuosta.
Orgaaninen kerros erotetaan ja vesipitoista kerrosta uute-
taan 2 kertaa 50 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset
uutteet kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään tyh-
jössä. Kromatografoidaan 150 g:lla silikageeliä käyttäen
CH₂Cl₂:n, CH₃OH:n ja NH₄OH:n seosta (90/10/1) eluenttina,
jolloin saadaan 0,930 g N,N'-dimetyyli-N-(3-pyridyylime-
tyyli)etyleenidiamiinia.

Esimerkki 18

Aminohappo → diamiini

A) Jäällä jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodostaa
2,29 g N-CBZ-D-proliinia 50 ml:ssa CHCl₃:a, lisätään 1,35 g
1-hydroksibentsotriatsoli-hydraattia ja sen jälkeen 2,06 g
disykloheksyylikarbodi-imidiä. 20 minuutin kuluttua lisä-
tään 0,85 ml pyrrolidiinia ja reaktioseosta sekoitetaan
yön yli, minkä jälkeen se suodatetaan ja suodos väkevöi-

dään tyhjössä. Jäännöstä jakouutetaan 100 ml:lla etyyliasettaattia ja 50 ml:lla 2 N vetykloridihappoa. Orgaaninen kerros erotetaan, pestään 50 ml:lla 1,0 N natriumhydroksidiliuosta, kuivataan natriumsulfaattilla ja väkevöidään tyhjössä. Kromatografoidaan 150 g:lla silikageeliä käyttäen etyyliasettaattia heksaaneissa (30 - 100 %) eluenttina, jolloin saadaan 2,04 g haluttua pyrrolidiiniamidia.

B) Liuokseen, jonka muodostaa 1,519 g amidia (valmistettu kohdassa A) 20 ml:ssa absoluuttista etanolia, lisätään 75 mg 10-%:ista Pd hiilellä -katalyyttiä. Seosta hydrataan 40 psi:n (276 kPa:n) paineessa noin tunti, sitten suodos ja suodos väkevöidään, jolloin saadaan D-proliinipyrrolidiiniamidi.

C) Suspensioon, jonka muodostaa 0,380 g litiumalumiinihydridiä 15 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisätään varovasti D-proliiniamidin (valmistettu kohdassa B edellä) liuos 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta refluksoidaan 2 tuntia, sitten jäähdytetään ja reaktio pysäytetään 2 ml:lla 2,5 N natriumhydroksidia. Seos suodatetaan natriumsulfaattikerroksen läpi ja suodatuskakku pestään 2 x 50 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt suodokset väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan 0,80 g haluttua 2-(1-pyrrolidinyylimetyyli)pyrrolidiinia.

Esimerkki 19

[S-(R*,S*)]-2-[4-[(4-metyyli)piperatsin-1-yyli]-karbonyyli]fenoksi)-((3,3-dietyyli-N-[1-(metyylifenyyli)-butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Liuosta, jonka muodosti S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,8 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, 50 ml:ssa metyleenikloridia, jäähdytettiin jäähauteessa ja lisättiin liuos, jonka muodosti 0,70 g N-metyylipiperatsiinia 10 ml:ssa metyleenikloridia, 5 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ja sitten se kaadettiin jääveden ja

10-%:isen kaliumkarbonaatin seokseen. Tuote uutettiin kahdella erällä metyleenikloridia ja kumpikin metyleenikloridikerros pestiin erällä suolaliuosta. Metyleenikloridikerrokset yhdistettiin, kuivatettiin natriumsulfaatilla ja
 5 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla käyttäen etyyliasetaattia, sitten 2-%:ista trietyyliamiinia / 10-%:ista metanolia / 88-%:ista etyyliasetaattia, jolloin saatiin 2,1 g otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

10 Analyysi: $C_{30}H_{42}N_4O_4$
 Laskettu: C 69,94; H 7,92; N 10,48.
 Todettu: C 69,62; H 8,23; N 10,46.

Esimerkki 20

[S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-metyyli]piperatsin-1-yyli]-
 15 karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidi-
 oksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Kun [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((3,4-metyleenidioksisifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,1 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan N-metyylipiperatsiinin kanssa kuten esimerkissä 19, saatiin
 20 1,75 g otsikon yhdistettä.

Analyysi: $C_{31}H_{40}N_4O_6$
 Laskettu: C 65,94; H 7,14; N 9,92.
 25 Todettu: C 65,80; H 7,31; N 10,05.

Esimerkki 21

[S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-hydroksietyyli]piperatsin-1-
 yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(metyyllife-
 nyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

30 Kun [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((4-metyyllife-
 nyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,8 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinin (7,6 mmol) ja di-isopropylietyyli-

amiinin (3,8 mmol) kanssa kuten esimerkissä 19, saatiin 2,1 g otsikon yhdistettä.

Analyysi: $C_{32}H_{44}N_4O_5$

Laskettu: C 68,06; H 7,85; N 9,92.

5 Todettu: C 67,88; H 7,87; N 10,17.

Esimerkki 22

[S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-hydroksietyyli]piperatsin-1-
yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-mety-
leenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksi-
10 amidi

Kun [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((3,4-metylee-
nidioksifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atseti-
dinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,1 mmol), joka oli val-
mistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan
15 N-(2-hydroksietyyli)piperatsiinin (6,2 mmol) ja di-isopro-
pyylietyyliamiinin (3,1 mmol) kanssa kuten esimerkissä 19,
saatiin 1,50 g otsikon yhdistettä.

Analyysi: $C_{32}H_{42}N_4O_7 \cdot 1,5H_2O$

Laskettu: C 61,94; H 6,89, N 9,06.

20 Todettu: C 61,95; H 6,92; N 8,96.

Esimerkki 23

[S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-syklopropyyli]piperatsin-1-
yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyli-
fenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

25 Liuokseen, jonka muodosti [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-di-
etyyli-1-((4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-
okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,8 mmol),
joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, 50 ml:ssa me-
tyleenikloridia, lisättiin N-(syklopropyyli)piperatsiini-
30 divetykloridia (5,7 mmol) ja sitten lisättiin 5 minuutin
aikana ja jäähdyttäen jäähauteella di-isopropyylietyyli-
amiinin (15,8 mmol) liuos 10 ml:ssa metyleenikloridia.
Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti 0 °C:ssa ja sitten
kaadettiin jääveteen. Tuote uutettiin kahdella erällä me-
35 tyleenikloridia ja kumpikin metyleenikloridikerros pestiin

erällä suolaliuosta. Metyleenikloridikerrokset yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja etyyliasetaatilla / 50-%:isella heksaaneilla, sitten 70-%:isella etyyliasetaatilla / 30-%:isella heksaaneilla, jolloin saatiin 2,1 g
5 otsikon yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

Analyysi: $C_{32}H_{42}N_4O_4$

Laskettu: C 70,69; H 7,91; N 9,99.

Todettu: C 70,62; H 8,04; N 9,95.

Esimerkki 24

10 [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-syklopropyyli)piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Kun [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (3,1 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan N-(syklopropyyli)piperatsiinin (4,6 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinin (9,3 mmol) kanssa kuten esimerkissä 23,
15 saatiin 1,80 g otsikon yhdistettä.

Analyysi: $C_{32}H_{42}N_4O_7$

Laskettu: C 67,10; H 7,17; N 9,49.

Todettu: C 67,03; h 7,31; N 9,47.

Esimerkki 25

25 [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Vaihe A: [S-R*,S*)]-2-[4-[[4-(t-butoksikarbonyyli)piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi
30

[S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((4-metyylifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoyylikloridi (0,4 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan N-(t-butoksikarbo-
35

nyyli)piperatsiinin (0,6 mmol) ja trietyyliamiinin (1,2 mmol) kanssa kuten esimerkissä 23. Näin saatu otsikon raakatuote käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa B.

Vaihe B: [S-R*,S*]-2-[4-[(piperatsin-1-yyli)karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyllifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Vaiheen A tuote liuotettiin 0,5 ml:aan anisolia ja lisättiin 2 ml kylmää TFA:a. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 1 tunti ja sitten laimennettiin metyleenikloridilla ja haihdutettiin. Jäännös otettiin talteen metyleenikloridiin, pestiin 10-%:isella natriumkarbonaatilla ja suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös puhdistettiin flash-kromatografialla käyttäen 5-%:ista, sitten 10-%:ista metanolia metyleenikloridissa, jolloin saatiin 0,212 g otsikon tuotetta.

Analyysi: C₃₀H₄₀N₄O₅·1H₂O

Laskettu: C 66,89; H 7,85; N 10,40.

Todettu: C 67,06; H 7,55; N 10,30.

Esimerkki 26

[S-(R*,S*)]-2-[4-[(4-piperatsin-1-yyli)karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Vaihe A: [S-R*,S*]-2-[4-[(4-bentsyylioksikarbonyyli)piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

Kun [S-(R*,S*)]-4-(((3,3-dietyyli-1-((3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyliamino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoylikloridi (0,41 mmol), joka oli valmistettu kuten esimerkissä 11A, saatettiin reagoimaan N-(bentsyylioksikarbonyyli)piperatsiinin (0,77 mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinin (1,6 mmol) kanssa kuten esimerkissä 23, saatiin 290 mg otsikon yhdistettä.

Vaihe B: [S-R*,S*)]-2-[4-[(piperatsin-1-yyli)karbonyyli]fenoksi]-((3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksisifenyyli)butyyli-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi

- 5 Liuosta, jonka muodosti 250 mg esimerkin 26 vaiheen
A ainetta 10 ml:ssa etanolia, hydrattiin 40 psi:n (276
kPa:n) paineessa käyttäen 50 mg 10-%:ista Pd/C:tä 16 tun-
nin aikana. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin.
Jäännös puhdistettiin preparatiivisella TLC:llä eluoiden
2-%:isella TEA:lla / 10-%:isella metanolilla / 88-%:isella
10 etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 150 mg otsikon tuotet-
ta.

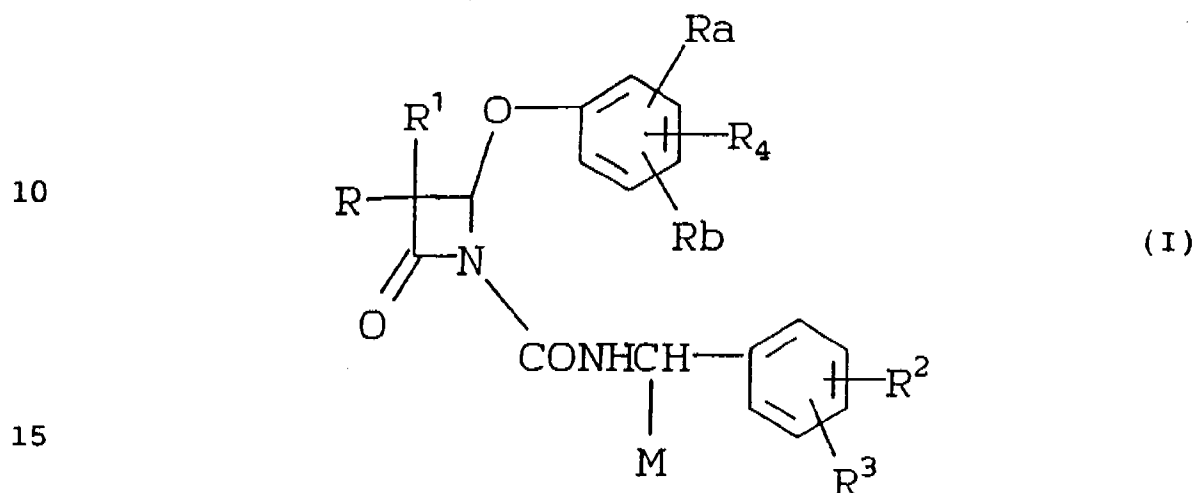
Analyysi: $C_{30}H_{38}N_4O_6 \cdot 3H_2O$

Laskettu: C 59,59; H 7,33; N 9,29.

Todettu: C 59,66; H 7,65; N 9,61.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti
käyttökelpoisten atsetidinonijohdannaisten ja niiden far-
maseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



jossa kaavassa:

R on C₁₋₆-alkyyli;

R¹ on C₁₋₆-alkyyli tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli;

20 M on

(1) vety,

(2) C₁₋₆-alkyyli,

(3) hydroksi-C₁₋₆-alkyyli,

(4) halogeeni-C₁₋₆-alkyyli,

25 (5) C₂₋₆-alkenyylä tai

(6) C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli;

Ra ja Rb merkitsevät kumpikin toisistaan riippumat-
ta

(1) vetyä,

30 (2) C₁₋₆-alkyyliä,

(3) halogeenia,

(4) karboksia,

(5) C₁₋₆-alkoksia,

(6) fenyyliä,

35 (7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliä,

(8) di-(C₁₋₆-alkyyli)aminoa,

(9) hydroksia;

R² ja R³ merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

(1) vetyä,

5 (2) C₁₋₆-alkyyliä,

(3) halogeenia,

(4) karboksia,

(5) C₁₋₆-alkoksia,

(6) fenyyliä,

10 (7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliä,

(8) amino-C₂₋₃-alkyylioksidikarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

15 (9) amino-C₂₋₃-alkyyliaminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

(10) hydroksia,

(11) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

20 (12) hydroksimetyyliä,

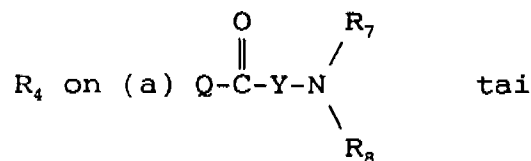
(13) aminokarbonyylioksi-C₁₋₃-alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

(14) syaania,

25 (15) morfolinokarbonyylifenyyliä,

(16) aminoa, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä, edellyttäen, että R² ja R³ voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen metyleenidioksisiryhmän tai furaanirenkaan,

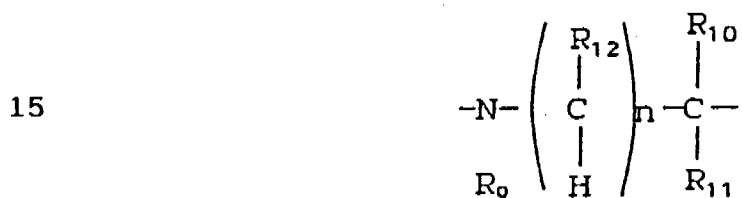
30 (17) morfolinokarbonyyliä;



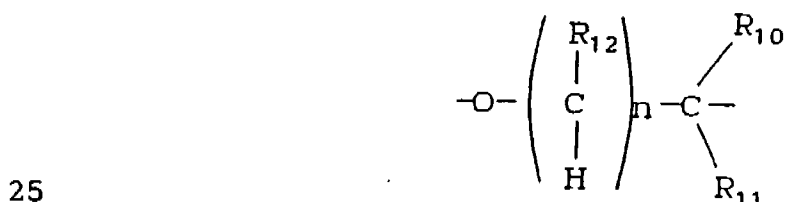
35

(b) $Q-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_x$, jolloin R_x on karboksi- C_{1-6} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli- C_{1-3} -alkyyli tai t-butoksi-karbonyyli- C_{1-3} -alkyyli, jolloin Q on kovalenttinen sidos

5 tai $\begin{array}{c} R_5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_6 \end{array}$, jossa R_5 ja R_6 merkitsevät kumpikin toisintaan
10 riippumatta C_{1-3} -alkyyliä tai vetyä,
Y on



20 tai



tai kovalenttinen sidos;

- 30 R_{12} on vety tai C_{1-3} -alkyyli;
 R_7 ja R_8 merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta
- (a) vetyä,
 - (b) C_{1-6} -alkyyliä,
 - (c) C_{1-6} -alkyylioksi- C_{2-3} -alkyyliä,
 - (d) hydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,
 - 35 (e) polyhydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,
 - (f) karboksiamido- C_{1-6} -alkyyliä,
 - (g) polyasyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä,

- (h) C_{1-6} -alkanoyyliä,
- (i) substituoitua fenyyliä tai fenyyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa substituentteja ovat X_1 ja X_2 , jotka on määriteltä heti jäljempänä,
- 5 (j) C_{2-6} -alkenyyliä,
- (k) C_{6-10} -sykloalkenyyliä,
- (l) heteroaryyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa heteroaryyli käsittää pyridinyylin, imidatsolyylin, triatsolyylin, bentsyyli-imidatsolyylin ja furyylin,
- 10 (m) karboksi- C_{1-6} -alkyyliä,
- (n) C_{1-6} -alkoksikarbonyyli- C_{1-3} -alkyyliä,
- (o) fenyyლისulfonyyliä,
- (p) C_{1-6} -alkyyლისulfonyyliä,
- (q) bentsyylioksia,
- 15 (r) morfolinyyli- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä,
- (s) tetrahydropyranyyliä,
- (t) amino- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (u) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- 20 (v) aminokarbonyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (w) atsabisykloa, jossa on 7 - 12 atomia,
- 25 (x) di- C_{1-3} -alkyyliamino- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (y) bisykloalkyyliä, jossa on 7 - 12 atomia,
- (z) C_{3-10} -sykloalkyyliä, joka on mahdollisesti
- 30 substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (aa) pyratsolidinyyliä,
- (bb) substituoitua piperidinyyliä tai pyrrolidinyyliä, jossa substituentti on vety, C_{1-3} -alkyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyylibentsyyli, karboksiamido tai amino, jolloin

amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,

(cc) substituoitua pyrrolidinyyliä, jossa substituentti on karboksiamido tai amino, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,

(dd) pyrimidinyyliä,

(ee) N-syaani-N'-fenyyliamidinoa,

(ff) fosfono- C_{1-6} -alkyyliä tai

(gg) α - C_{1-3} -alkyylibentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua bentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua pyridyyliä, jolloin substituentteja ovat X_1 ja X_2 , jolloin

X_1 on

- (1) vety,
- (2) halogeeni,
- (3) C_{1-6} -alkyyli,
- (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenyli,
- (6) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,
- (8) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino,
- (9) CN,
- (10) CF_3 ,
- (11) CH_3O ,
- (12) amino, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
- (13) karboksi tai
- (14) fenyylisulfonyyliaminokarbonyyli;

X_2 on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;

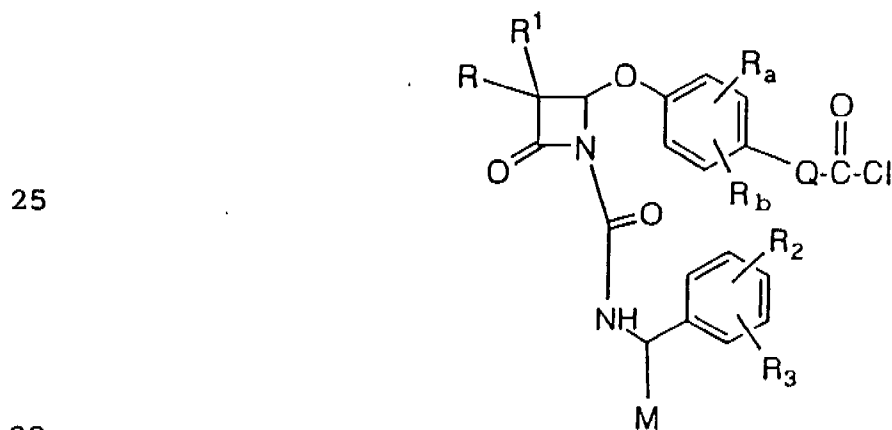
n on 1, 2, 3, 4 tai 5;

R_9 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli; tai fenyyli, fenyyli- C_{1-3} -alkyyli, pyridyyli ja pyridyyli- C_{1-3} -alkyyli;

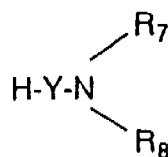
R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -

- alkoksi- C_{1-3} -alkyyli ja aryyli, kuten edellä on määriteltä, tai ne muodostavat yhdessä radikaalin $O=$; tai jolloin R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun renkaan, jossa on 4, 5, 6 tai 7 atomia tai 7 - 12 atomia, kuten
- (1) piperidinyylin tai homopiperidinyylin,
 - (2) piperatsinyylin,
 - (3) morfolinyylin, tiomorfolinyylin tai 1,1-diokso-4-tiomorfolinyylin,
 - (4) pyrroolidinyylin,
 - (5) pyrrolylin,
 - (6) imidatsolyylin,
 - (7) triatsolyylin,
 - (8) tyydyttyneen atsabisyklon, jossa on 7 - 12 atomia,
 - (9) atsaspiron, jossa on 3 - 9 hiiliatomia, jolloin mainittu rengas on tyydyttynyt,
 - (10) tetratsolyylin,
 - (11) pyratsolidinyylin,
 - (12) dihydrodimetoksi-isokinolyylin,
 - (13) atsetidinyylin tai
 - (14) diatsabisyklorenkaan, jossa on 7 - 12 atomia, jolloin substituentit on kukin valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli, karboksi, fenyyl- C_{1-3} -alkyyliaminokarbonyyli, pyrroolidinyylimetyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyyli, aminokarbonyyli, jolloin amino on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu C_{1-6} -alkyyllillä, ja okso; tai
- N(R7)R8 voi olla aminohappotähdde, joka käsittää luonnolliset aminohapot, kuten lysiniin; tai R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 6 - 7 atomia ja jossa on kaksi heteroatomia, jotka ovat
- tyyppejä, joihin R_8 ja R_9 ovat kiinnittyneet; jolloin maini-

tut renkaat käsittävät piperatsinyylin ja piperatsinyylin;
 tai R_9 ja R_{10} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai
 disubstituoidun monosyklisen tyydyttyneen renkaan, jossa
 on 5 - 7 atomia ja jossa on yksi heteroatomi, joka on tyyppi,
 johon R_9 on kiinnittynyt; tai
 jolloin R_9 ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono-
 tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa
 on yksi heteroatomi, joka on tyyppi, johon R_9 on kiinnittynyt;
 tai
 jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono-
 tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai
 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono-
 tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan,
 jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa
 on yksi heteroatomi, joka on tyyppi, johon R_8 on kiinnittynyt;
 ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta
 ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, t u n -
 n e t t u siitä, että yhdistettä, jolla on kaava:



käsitellään yhdisteellä, jolla on kaava:



(5) C₁₋₆-alkoksi,

(6) fenyyli,

(7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyli,

(8) amino, jolloin amino on mahdollisesti mono-
5 tai disubstituoitu C₁₋₆-alkyyllillä;

R_b on vety tai C₁₋₃-alkyyli;

R² ja R³ merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

(1) vetyä,

(2) C₁₋₆-alkyyliä,

10 (3) halogeenia,

(4) karboksia,

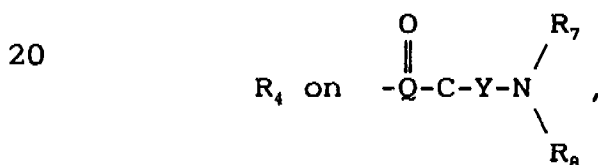
(5) C₁₋₆-alkoksia,

(6) fenyyliä,

(7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliä,

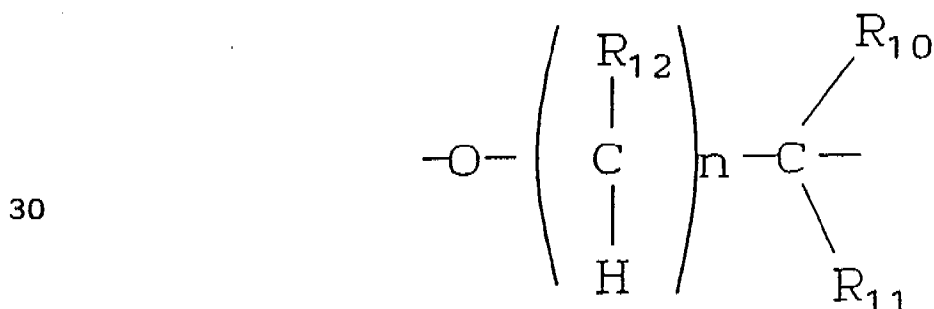
15 (8) di-(C₁₋₆-alkyyli)aminoa, tai

edellyttäen, että kun R_b on vety, R² ja R³ voivat olla
liittyneinä yhteen muodostaen metyleenidiodisryhmän tai
furaanirenkaan;



jolloin Q on kovalenttinen sidos, Y on

25



R₁₂ on vety tai C₁₋₃-alkyyli;

35 R₇ ja R₈ merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

(a) vetyä,

(b) C₁₋₆-alkyyliä,

- (c) C_{1-6} -alkyylioksi- C_{2-3} -alkyyliä,
 (d) hydroksi- C_{2-6} -alkyyliä,
 (e) karboksiamido- C_{1-6} -alkyyliä,
 (f) C_{1-6} -alkanoyyliä,
 5 (g) fenyyliä tai fenyyli- C_{1-6} -alkyyliä,
 (h) C_{2-6} -alkenyylillä,
 (i) C_{6-10} -sykloalkenyylillä,
 (j) heteroaryyli- C_{1-6} -alkyyliä, jossa heteroaryyli on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyridinyyli,
 10 imidatsolyyli, triatsolyyli, bentsyyli-imidatsolyyli ja furyyli,
 (k) karboksi- C_{1-6} -alkyyliä,
 (l) C_{1-6} -alkyyლისulfonyyliä,
 (m) bentsyylioksia,
 15 (n) morfolinyyli- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä,
 (o) amino- C_{1-3} -alkyyლისulfonyyliä, jossa amino on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
 (p) aminokarbonyyliä, jossa amino on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
 20 (q) aminokarbonyylioksi- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
 (r) amino- C_{2-6} -alkyyliä, jossa amino on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
 (s) pyratsolidinyyliä,
 25 (t) piperidinyyliä,
 (u) pyrrolidinyyliä,
 (v) pyrimidinyyliä,
 (w) C_{3-7} -sykloalkyyliä,
 (x) α - C_{1-3} -alkyylibentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua bentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua pyridylimetyyliä, jolloin substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,
 30 jolloin
 X_1 on
 (1) vety,
 35 (2) halogeeni,

- (3) C_{1-6} -alkyyli,
 (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
 (5) C_{2-6} -alkenylyli,
 (6) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
 5 (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,
 (8) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino,
 (9) amino, jolloin amino on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä; tai
 (10) karboksi,
 10 X_2 on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;
 n on 1, 2, 3 tai 4;
 R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli; tai
 15 jolloin R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat
 (1) piperidinyyli,
 (2) piperatsinyyli,
 20 (3) morfolinyyli,
 (4) pyrroolidinyyli,
 (5) pyrryyli,
 (6) imidatsolyyli,
 (7) triatsolyyli,
 25 (8) tetratsolyyli,
 (9) pyratsolidinyyli ja
 (10) atsetidinyyli,
 jolloin substituentit on kukin valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, bentsyylioksikarbonyyli,
 30 karboksi, fenyyli- C_{1-3} -alkyyliaminokarbonyyli, pyrrolidinyyli, metyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksikarbonyyli ja okso; tai
 jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan,
 35 jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai

jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_8 on kiinnittynyt, ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

R on C_{1-3} -alkyyli;

10 R_1 on C_{1-3} -alkyyli;

M on

(a) C_{1-6} -alkyyli tai

(b) C_{2-6} -alkenylyli;

R^2 on

15 (a) vety,

(b) C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi ja

R^3 on vety tai

R^2 ja R^3 ovat liittyneet yhteen muodostaen metyleenidiodioksiryhmän tai furaanirenkaan;

20 R_7 ja R_8 on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat

(a) vety,

(b) C_{1-3} -alkyyli,

(c) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli,

25 (d) substituoitu bentsyyli, jossa substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,

jolloin X_1 on vety ja X_2 on

(1) vety,

(2) halogeeni tai

30 (3) C_{1-3} -alkyyli;

n on 1, 2 tai 3 ja

R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli, tai

R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen substituoidun renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

- 5 (a) piperidinyyli,
 (b) syklopropyyli,
 (c) piperatsinyyli ja
 (d) morfolinyyli; tai

jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai

10 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_8 on kiinnittynyt; ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

20 R on metyyli tai etyyli;
 R^1 on metyyli tai etyyli;
 M on

- (a) C_{1-4} -alkyyli tai
 (b) C_{2-3} -alkenyli;
 R^2 on
 25 (a) vety,
 (b) C_{1-3} -alkyyli tai C_{1-3} -alkoksi ja
 R^3 on vety tai

R^2 ja R^3 voivat olla liittyneinä yhteen muodostaen metyleenidioksi-ryhmän tai furaanirenkaan;

30 n on 1 tai 2;

R_{10} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

- (a) C_{1-3} -alkyyli,
 (b) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli,
 (c) vety,

R_7 ja R_8 on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat

- (a) vety,
- (b) syklopropyyli,
- (c) C_{1-3} -alkyyli,
- (d) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli, tai

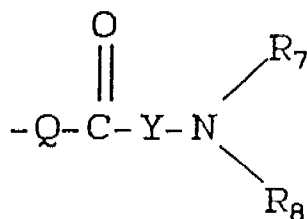
R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen substituoitua renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

- (a) piperidinyyli ja
- (b) morfolinyyli; tai

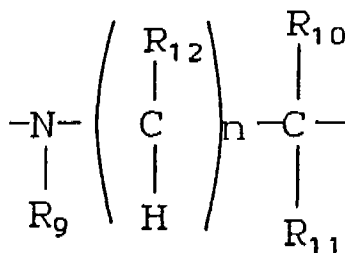
jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai

jolloin R_9 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa on yksi heteroatomi, joka on tyyppi, johon R_8 on kiinnittynyt; ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa Q on kovalenttinen sidos, R_4 on



Y on



tai kovalenttinen sidos.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, jossa

R on C₁₋₆-alkyyli;

R¹ on C₁₋₆-alkyyli tai C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli;

M on

- 5 (1) vety,
 (2) C₁₋₆-alkyyli,
 (3) hydroksi-C₁₋₆-alkyyli,
 (4) halogeeni-C₁₋₆-alkyyli,
 (5) C₂₋₆-alkenyylit tai
 10 (6) C₁₋₆-alkoksi-C₁₋₆-alkyyli;

Ra on

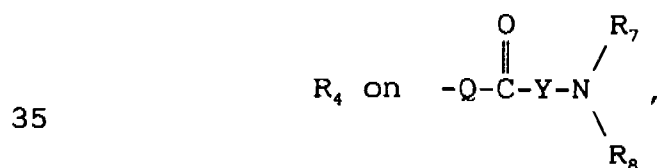
- (1) vety,
 (2) C₁₋₆-alkyyli,
 (3) halogeeni,
 15 (4) karboksi,
 (5) C₁₋₆-alkoksi,
 (6) fenyyli,
 (7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyli,
 (8) di-(C₁₋₆-alkyyli)amino;

20 Rb on vety tai C₁₋₃-alkyyli,

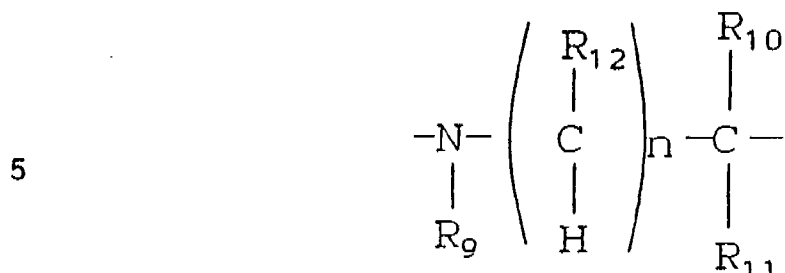
R² ja R³ merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

- (1) vetyä,
 (2) C₁₋₆-alkyyliä,
 (3) halogeenia,
 25 (4) karboksia,
 (5) C₁₋₆-alkoksia,
 (6) fenyyliä,
 (7) C₁₋₆-alkyylikarbonyyliä,
 (8) di-(C₁₋₆-alkyyli)aminoa, tai

30 R² ja R³ voivat olla liittyneinä yhteen muodostaa metyleenidioksidiryhmän tai furaanirenkaan;



jolloin Q on kovalenttinen sidos, Y on



tai kovalenttinen sidos;

R₁₂ on vety tai C₁₋₃-alkyyli;

10 R₇ ja R₈ merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta

(a) vetyä,

(b) C₁₋₆-alkyyliä,

(c) C₁₋₆-alkyylioksi-C₂₋₃-alkyyliä,

(d) hydroksi-C₂₋₆-alkyyliä,

15 (e) karboksiamido-C₁₋₆-alkyyliä,

(f) C₁₋₆-alkanoyyliä,

(g) fenyyliä tai fenyyli-C₁₋₆-alkyyliä,

(h) C₂₋₆-alkenyliä,

(i) C₆₋₁₀-sykloalkenyliä,

20 (j) heteroaryyli-C₁₋₆-alkyyliä, jossa heteroaryyli on valittu ryhmästä, jonka muodostavat pyridinyyli, imidatsolyyli, triatsolyyli, bentsyyli-imidatsolyyli ja furyyli,

25 (k) karboksi-C₁₋₆-alkyyliä tai C₁₋₆-alkoksikarbo-nyyli-C₁₋₆-alkyyliä,

(l) C₁₋₆-alkyyლისulfonyyliä,

(m) bentsyylioksia,

(n) morfolinyyli-C₁₋₃-alkyyლისulfonyyliä,

30 (o) amino-C₁₋₃-alkyyლისulfonyyliä, jossa amino voi olla mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

(p) aminokarbonyyliä, jossa amino voi olla mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

(q) aminokarbonyylioksi-C₂₋₆-alkyyliä, jossa amino voi olla mahdollisesti substituoitu C₁₋₆-alkyyllillä,

(r) amino- C_{1-6} -alkyyliä, jossa amino voi olla mahdollisesti substituoitu C_{1-6} -alkyyllillä,
 (s) pyratsolidinyyliä,
 (t) piperidinyyliä,
 5 (u) pyrrolidinyyliä,
 (v) pyrimidinyyliä,
 (w) C_{3-7} -sykloalkyyliä,
 (x) α - C_{1-3} -alkyylibentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua bentsyyliä tai mono- tai disubstituoitua pyridyylimetyyliä, jolloin substituentteja ovat X_1 ja X_2 ,
 10 jolloin

X_1 on

- (1) vety,
- (2) halogeeni,
- 15 (3) C_{1-6} -alkyyli,
- (4) halogeeni- C_{1-6} -alkyyli,
- (5) C_{2-6} -alkenyli,
- (6) hydroksi- C_{1-6} -alkyyli,
- (7) C_{1-6} -alkyylikarbonyyli,
- 20 (8) C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino,
- (9) di- C_{1-3} -alkyyliamino tai
- (10) karboksi,

X_2 on vety, halogeeni tai C_{1-6} -alkyyli;

n on 1, 2, 3 tai 4;

25 R_9 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli;

R_{10} ja R_{11} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli; tai

30 jolloin R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat

- (1) piperidinyyli,
- (2) piperatsinyyli,
- 35 (3) morfolinyyli,

- (4) pyrroylidinyyli,
 (5) pyrryyli,
 (6) imidatsolyyli,
 (7) triatsolyyli,
 5 (8) tetratsolyyli,
 (9) pyratsolidinyyli ja
 (10) atsetidinyyli,

jolloin substituentit on kukin valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli, bentsyylioksidikarbonyyli,
 10 karboksi, fenyyli- C_{1-3} -alkyyliaminokarbonyyli, pyrrolidinyyli, metyyli, hydroksi- C_{1-3} -alkyyli, C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-4} -alkyylioksidikarbonyyli ja okso; tai

R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on
 15 6 - 7 atomia ja jossa on kaksi heteroatomia, jotka ovat typpiä, joihin R_8 ja R_9 ovat kiinnittyneet; jolloin mainittu renkaat käsittävät piperatsinyylin ja homopiperatsinyylin; tai R_9 ja R_{10} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun monosyklisen tyydyttyneen renkaan, jossa on 5 - 7 atomia ja jossa on yksi heteroatomi,
 20 joka on typpi, johon R_9 on kiinnittynyt; tai

jolloin R_9 ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa
 25 on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_9 on kiinnittynyt; tai

jolloin R_{10} ja R_{12} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 hiiliatomia; tai
 30 jolloin R_8 ja R_{11} ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 5, 6 tai 7 atomia, jolloin mainitussa renkaassa on yksi heteroatomi, joka on typpi, johon R_8 on kiinnittynyt, ja substituentit on valittu toisistaan riippumatta
 35 ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-3} -alkyyli.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
- R on C_{1-3} -alkyyli;
 R^1 on C_{1-3} -alkyyli;
- 5 M on
- (a) C_{1-6} -alkyyli tai
 (b) C_{2-6} -alkenylyli;
- R^2 on
- (a) vety,
 10 (b) C_{1-6} -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi ja
- R^3 on vety tai
- R^2 ja R^3 ovat liittyneet yhteen muodostaen metylee-
 nidioksisiryhmän tai furaanirenkaan;
- R_7 ja R_8 on kumpikin valittu toisistaan riippumatta
- 15 ryhmästä, jonka muodostavat
- (a) vety,
 (b) C_{1-3} -alkyyli,
 (c) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli,
 (d) C_{3-7} -sykloalkyyli,
 20 (e) hydroksi- C_{2-3} -alkyyli,
 (f) C_{1-4} -alkoksikarbonyylimetyyli,
 (g) substituoitu bentsyyli, jossa substituent-
 teja ovat X_1 ja X_2 ,
- jolloin X_1 on vety ja X_2 on
- 25 (1) vety,
 (2) halogeeni tai
 (3) C_{1-3} -alkyyli;
- n on 1, 2 tai 3 ja
- R_9 , R_{10} ja R_{11} on kukin valittu toisistaan riippumatta ryh-
 30 mästä, jonka muodostavat vety, C_{1-4} -alkyyli ja C_{1-3} -alkoksi-
 C_{1-3} -alkyyli, tai
- R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen substituoitua
 renkaan, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat
- (a) piperidinyyli,
 35 (b) piperatsinyyli ja
 (c) morfolinyyli; tai

R_8 ja R_9 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, jossa on 6 - 7 atomia ja jossa on kaksi heteroatomia, jotka ovat tyyppejä, joihin R_8 ja R_9 ovat kiinnittyneet.

5 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa

R on metyyli tai etyyli;

R^1 on metyyli tai etyyli;

M on

10 (a) C_{1-4} -alkyyli tai

(b) C_{2-3} -alkenylyli;

R^2 on

(a) vety,

(b) C_{1-3} -alkyyli tai C_{1-3} -alkoksi ja

15 R^3 on vety tai

R^2 ja R^3 ovat liittyneet yhteen muodostaen metyleenidiksiiryhmän tai furaanirenkaan;

n on 1 tai 2;

20 R_9 ja R_{10} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat

(a) vety,

(b) C_{1-3} -alkyyli,

(c) C_{1-3} -alkoksi- C_{1-3} -alkyyli,

25 R_7 ja R_8 on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat

(a) vety,

(b) C_{1-3} -alkyyli,

(c) syklopropyyli,

(d) C_{1-3} -alkoksi- C_{2-3} -alkyyli,

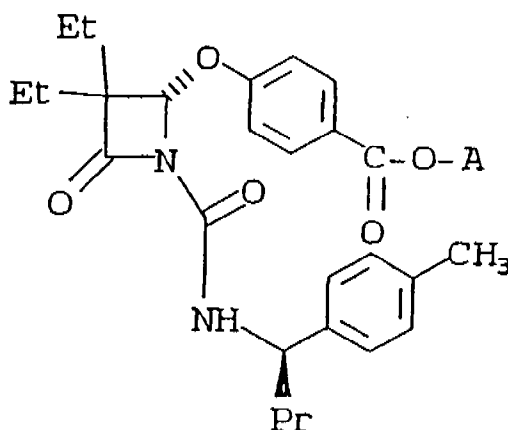
30 (e) hydroksietyyli,

(f) etoksikarbonyylimetyyli, tai

35 R_7 ja R_8 ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, joka on piperidinyyli tai morfolinyyli, jolloin mainittu rengas on mahdollisesti substituoitu vedyllä tai metyyllillä; tai

R₇ ja R₈ ovat liittyneet yhteen muodostaen mono- tai disubstituoidun tyydyttyneen monosyklisen renkaan, joka on piperidinyyli tai morfolinyyli, jolloin mainittu rengas on
20 mahdollisesti substituoitu vedyllä tai metyyllillä; tai

25

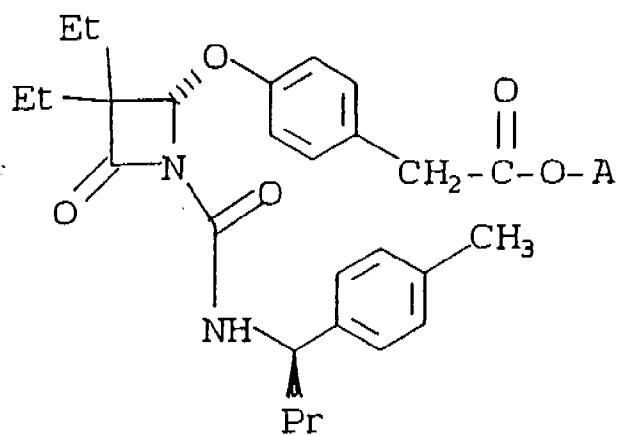


- 1 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
- 2 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H},$

	3	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2,$
	4	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2,$
	5	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3,$
	6	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
5	7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{Ac},$
	8	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{OCH}_2\text{Ph},$
	9	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{OH},$
	10	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph},$
	11	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H},$
10	12	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Et})_2,$
	13	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	14	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	15	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{O})(\text{CH}_3)_2,$
	16	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2,$
15	17	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli}),$
	18	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	19	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Pro}-\text{NHCH}_2\text{Ph},$
	20	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	21	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(i\text{-Pr})_2,$
20	22	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-bentsyylioksidikarbonyyli-1-piperatsinyyli}),$
	23	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(n\text{-Bu})_2,$
	24	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	25	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-piperatsinyyli}),$
25	26	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-metyyli-1-piperatsinyyli}),$
	27	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-asetyyli-1-piperatsinyyli}),$
	28	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Ph})_2,$
	29	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2,$
	30	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ tai
30	31	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}.$

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava

5

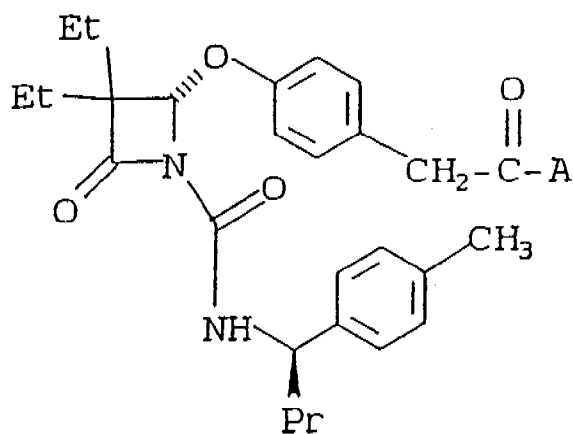


10 jossa A on

- 1 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
- 2 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
- 3 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2,$
- 4 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-morfolinyyli}),$
- 15 5 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
- 6 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
- 7 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ tai
- 8 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}.$

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 20 tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla
 on kaava

25



30

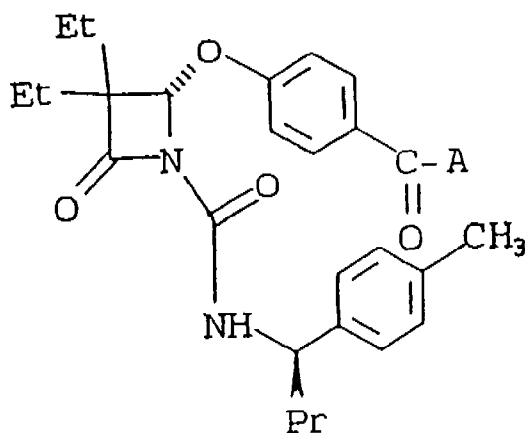
jossa A on

- 1 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2,$
- 2 4-metyyli-1-piperatsinyyli,
- 3 4-morfolinyyli,
- 35 4 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2,$

- 5 5 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂,
- 6 6 -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂,
- 7 7 -NHCH₂CH₂-(4-pyridyyl),
- 8 8 -NHCH₂CO₂H,
- 5 9 -NHCH(CH₃)CO₂H,
- 10 10 -NHCH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)₂,
- 11 11 -N(CH₃)CH₂CO₂H,
- 12 12 -NHCH(CH₃)C(O)N(CH₂CH₂OH)₂,
- 13 13 -N(CH₃)CH₂C(O)N(CH₂CH₂OH)₂,
- 10 14 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-morfolinyyli),
- 15 15 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂,
- 16 16 -N(CH₃)CH₂CH₂N(Et)₂,
- 17 17 -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂,
- 18 18 -NHCH₂CH(CH₃)N(CH₃)₂,
- 15 19 -N(CH₃)CH₂CH₂N-(i-Pr)₂,
- 20 20 -N-(n-Pr)₂,
- 21 21 -N(Et)₂,
- 22 22 3-kloorianilino-,
- 23 23 3-metoksianilino-,
- 20 24 4-fluorianilino-,
- 25 25 -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CO₂H,
- 26 26 -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂C(O)NHSO₂Ph,
- 27 27 -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)CH₂Ph,
- 28 28 -N(CH₃)₂,
- 25 29 -N(CH₃)CH₂Ph,
- 30 30 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂Ph,
- 31 31 -NH-O-CH₂Ph,
- 32 32 -N(CH₃)-(4-karboksifenyyli) tai
- 33 33 -N(CH₃)-(4-bentseenisulfonyyliaminokarbonyylife-
nyyli).
- 30 30 14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,

t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava

5



10 jossa A on:

- | | | |
|----|----|---|
| | 1 | -NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| | 2 | -NH-CH ₂ CO ₂ H, |
| | 3 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| | 4 | -N(Et)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| 15 | 5 | -NHCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ , |
| | 6 | -NHCH ₂ CH ₂ -(4-morfolinyyli), |
| | 7 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinyyli), |
| | 8 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂ , |
| | 9 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ , |
| 20 | 10 | -N(Ph)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| | 11 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| | 12 | -NHCH ₂ CH ₂ N-(i-Pr) ₂ , |
| | 13 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(O)(CH ₃) ₂ , |
| | 14 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N-(i-Pr) ₂ , |
| 25 | 15 | -NH-SO ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-morfolinyyli), |
| | 16 | -NH-SO ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ , |
| | 17 | -NHCH ₂ CH ₂ -(4-imidatsolyyli), |
| | 18 | -NHCH ₂ CH ₂ -(1-piperidinyyli), |
| | 19 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(1-piperidinyyli), |
| 30 | 20 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ NHCH ₃ , |
| | 21 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)Ac, |
| | 22 | -NHCH ₂ CH ₂ -(1-pyrrolidinyyli), |
| | 23 | -N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(1-pyrrolidinyyli), |
| | 24 | -NHCH ₂ CH ₂ -(1H-1,2,4-triaatsol-1-yyli), |
| 35 | 25 | -NH-CH ₂ CH ₂ -(1-imidatsolyyli), |

- 26 -NH-CH₂CH₂-(3-atsabisyklo-[3.2.2-non-3-yyli),
 27 -NH-CH₂CH₂-(3-atsaspiro[5.5]undek-3-yyli,
 28 -NH-CH₂CH₂-(2H-tetratsol-2-yyli),
 29 -NH-CH₂CH₂-(1H-tetratsol-1-yyli),
 5 30 -NHCH₂C(O)-Pro-NHCH₂Ph,
 31 -N(CH₃)CH₂CH₂-(3-atsabisyklo[3.2.2]non-3-yyli,
 32 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-imidatsolyyli),
 33 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)Ac,
 34 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)C(O)NHCH₃,
 10 35 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)SO₂CH₃,
 36 -N(CH₃)CH₂CH₂-(3-atsabisyklo[3.2.2]non-3-yyli,
 37 -NHCH₂CH₂-(1,1-diokso-4-tiamorfolinyyli),
 38 4-dimetyyliaminobentsyyliamino,
 39 3-dimetyyliaminoanilino,
 15 40 -N(CH₃)CH₂CH₂-(1,1-diokso-4-tiamorfolinyyli),
 41 4-dimetyyliaminoanilino,
 42 -NHCH₂CH₂-(1-bentsyyli-1H-imidatsol-2-yyli),
 43 -N(CH₃)CH₂CH₂-(2-pyridyyli),
 44 -N(CH₃)-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli,
 20 45 -NHCH₂CH₂-(4-bentsyylioksikarbonyyli-1-piperatsinyy-
 li),
 46 1,2-dietyylipyratsolidin-4-yyliamino,
 47 2-(1-S-pyrrolidinyylimetyyli)-1-pyrrolidinyyli,
 48 -NHCH₂CH₂-(4-hydroksi-1-piperidinyyli),
 25 49 -NHCH₂CH₂-(1-homopiperidinyyli),
 50 -N(CH₃)CH₂CH₂-(1-homopiperidinyyli),
 51 -NHCH₂CH₂-(3-hydroksi-1-piperidinyyli),
 52 -N(CH₃)CH₂CH₂-(3-(hydroksi-1-piperidinyyli),
 53 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂Ph,
 30 54 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-bentsyylioksi-1-piperidinyyli),
 55 -N-(n-Pr)₂,
 56 -N(Et)₂,
 57 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-hydroksi-1-piperidinyyli),
 58 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-okso-1-piperidinyyli),
 35 59 -NHCH₂CH₂-(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli),

- 60 -N(Et)CH₂CH₂-(1-piperidinyyli),
 61 -N(CH₂Ph)CH₂CH₂-(1-piperidinyyli),
 62 4-fluorianilino-,
 63 3-kloorianilino-,
 5 64 3-metoksianilino,
 65 -N(CH₂Ph)CH₂CH₂N(CH₃)₂,
 66 -N(CH₃)CH₂CH₂-(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli),
 67 -N-(3-pikolyyli)-CH₂CH₂-(1-piperidinyyli),
 68 -NHCH(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(Et)₂,
 10 69 -NHCH₂CH₂-(2-S-hydroksimetyyli-1-pyrrolidinyyli,
 70 -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-t-butoksikarbonyyli-1-piperatsinyyli),
 71 -N[CH₂CH₂N(CH₃)₂]₂,
 72 -N[CH₂CH₂N(Et)₂]₂,
 15 73 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(3-pikolyyli),
 74 3,5-dimetyyli-1-piperatsinyyli,
 75 -N(CH₃)CH₂CH₂N(O)(CH₃)CH₂Ph,
 76 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(4-pikolyyli),
 77 2-S-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-1-pyrrolidinyyli,
 20 78 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(2-pikolyyli),
 79 -N(CH₃)CH₂CH₂-(1-piperatsinyyli),
 80 1-homopiperatsinyyli,
 81 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂Ph,
 25 82 2-(1-R-pyrrolidinyylimetyyli)-1-pyrrolidinyyli,
 83 4-bentsyyli-1-homopiperatsinyyli,
 84 -N(CH₃)CH₂-[CH(OH)]₄CH₂OH,
 85 -N(CH₃)CH₂-[CH(OAc)]₄CH₂OAc,
 86 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(1-naftalenyylimetyyli),
 30 87 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(2-naftalenyylimetyyli),
 88 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)CH(CH₃)Ph,
 89 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₂Ph)₂,
 90 1-etyyli-3-piperidinyyliamino,
 91 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)-(2-furfuryyli),
 35 92 -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂CO₂H,

	93	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{Ph},$
	94	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2,$
	95	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
	96	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_6-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
5	97	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH},$
	98	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	99	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-Bu},$
	100	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{1-etyyli-3-piperidinyyli}),$
	101	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{tetrahydro-2H-pyran-2-yylimettyyli}),$
10	102	$2,2,6,6\text{-tetrametyyllipiperidin-4-yyliamino},$
	103	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-karboksifenyyli}),$
	104	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-bentseenisulfonyyliaminokarbonyyli}, -\text{fenyyli})$
15	105	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-syaanibentsyyli}),$
	106	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-metyyllibentsyyli}),$
	107	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{3-syaanibentsyyli}),$
	108	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-trifluorimetyyllibentsyyli}),$
	109	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{3-trifluorimetyyllibentsyyli}),$
20	110	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)-(\text{4-fluoribentsyyli}),$
	111	$-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{PH}(\text{O})\text{OH},$
	112	$\text{L-lysiini } (\alpha\text{-N}),$
	113	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{syklopropyylimettyyli}),$
	114	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{Ph})\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
25	115	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
	116	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
	117	$-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{1-bentsyyli-3-piperidinyyli}),$
	118	$-\text{NH-O-CH}_2\text{Ph},$
	119	$-\text{N}-(\text{3-pikolyyli})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
30	120	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-metoksibentsyyli}),$
	121	$-\text{N}-(\text{4-pikolyyli})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
	122	$-\text{N}-(\text{2-pikolyyli})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph},$
	123	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{2,4-dimetyyllibentsyyli}),$
	124	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{2,6-dimetyyli-4-morfolinyyli}),$
35	125	$-\text{NH}_2,$

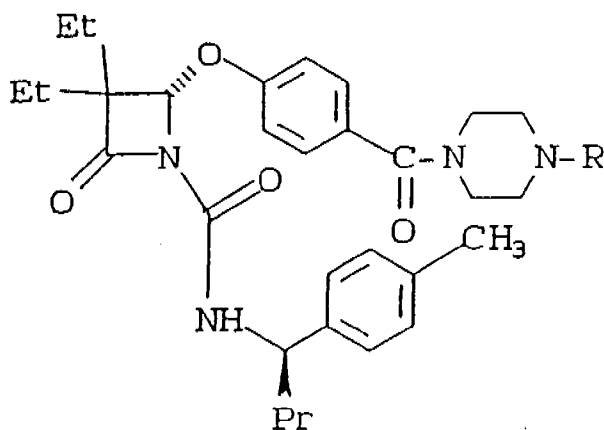
	126	-NHCH ₃ ,
	127	4-morfolinyyli,
	128	cis-2,6-dimetyyli-4-morfolinyyli,
	129	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,
5	130	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(=N-CN)NHPh,
	131	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(3-fluoribentsyyli),
	132	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(2-klooribentsyyli),
	133	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(3-metoksibentsyyli),
	134	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(3,5-dimetoksibentsyyli),
10	135	3,4-dihydro-6,7-dimetoksi-2-(1H)-isokinolinyyli,
	136	-N(CH ₃)-(1-bentsyyli-4-piperidinyyli),
	137	L-lysiini (ε-N),
	138	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(2-adamantyyli),
	139	-N(CH ₃)-(4-piperidinyyli),
15	140	5-metyyli-2,5-diatsabisyklo[2.2.1]hept-2-yyli,
	141	-N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ H,
	142	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₃ ,
	143	-N(CH ₃)-(1-metyyli-4-piperidinyyli),
	144	-N(CH ₃)-(1-propyyli-4-piperidinyyli),
20	145	-N(CH ₃)-(1-etyyli-4-piperidinyyli),
	146	-N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃)CH ₂ Ph,
	147	-N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)N(CH ₃) ₂ ,
	148	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyli),
	149	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ NH-(2-adamantyyli),
25	150	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(6,6-dimetyylibisyklo[3.1.1]hept-2-yyli,
	151	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(bisyklo[3.2.1]okt-2-yyli),
	152	-NH-(t-Bu),
	153	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(1-sykloheksen-1-yyli),
30	154	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ NHC(CH ₃) ₂ CH=CH ₂ ,
	155	2-S-karboksiamido-1-pyrrolidinyyli,
	156	2-hydroksimetyyli-1-piperidinyyli,
	157	3-dimetyyliamino-1-pyrrolidinyyli,
	158	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-(sykloheksyylimetyyli),
35	159	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH=CH ₂)C(CH ₃) ₂ CH=CH ₂ ,

- 160 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-etyylisykloheksyyli}),$
 161 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{2-etyylisykloheksyyli}),$
 162 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{4-metyylisykloheksyyli}),$
 163 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{sykloheksyyli}),$
 5 164 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{TFA},$
 165 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2,$
 166 3-dimetyyliamino-1-atsetidinyyli,
 167 1-difenyyylimetyyli-3-atsetidinyyli,
 168 $-\text{N}(\text{CH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{sykloheksyyylimetyyli})$ tai
 10 169 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3.$

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla
 on kaava

15

20

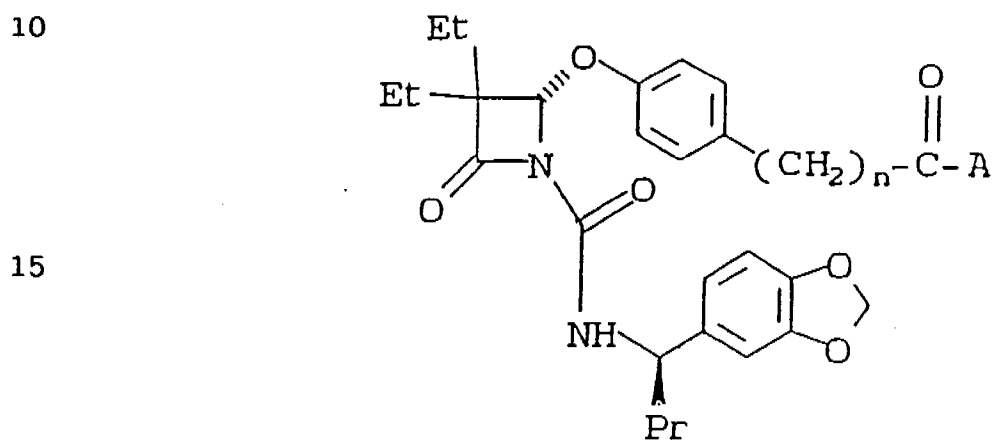


jossa R on:

- 25 1 $-\text{CH}_3,$
 2 4-fluorifenyyli,
 3 3-kloorifenyyli,
 4 fenyyli,
 5 bentsyyli,
 30 6 H,
 7 i-Pr,
 8 i-Bu,
 9 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et},$
 10 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H},$
 35 11 Et,

- 12 Pr,
 13 2-pyrimidinyyli,
 14 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHCH}_3$,
 15 syklopropyyli tai
 5 16 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

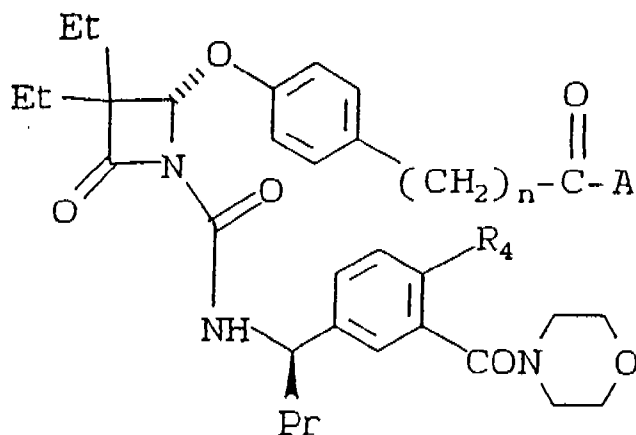
16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla
 on kaava



jossa n ja A ovat:

20	n	A
	1	NH_2 ,
	2	4-morfolinyyli,
	3	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
	4	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
25	5	$-\text{N}(\text{Et})_2$,
	6	$-\text{N}(\text{CH}_3)(n\text{-Bu})$,
	7	4-metyyli-1-piperatsinyyli,
	8	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$,
	9	4-syklopropyyli-1-piperatsinyyli tai
30	10	1-piperatsinyyli,
	11	4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsinyyli tai
	12	4-morfolinyyli.

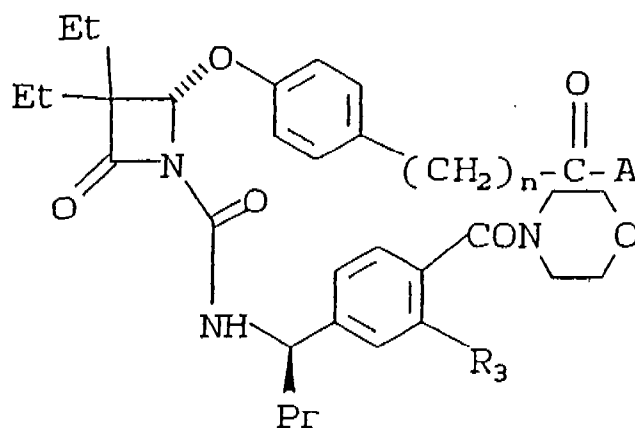
17. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla
 35 on kaava



jossa n , R_2 ja A ovat:

	n	R_2	A
1	1	H	4-morfolinyyli,
2	1	H	$-N(Et)_2$,
~ 15	3	H	$-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$,
4	1	CH_3	NH_2 ,
5	1	CH_3	$N(Et)_2$,
6	1	CH_3	$N(n-Pr)_2$,
7	0	Et	$-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ tai
20	8	Et	$-N(CH_3)(n-Bu)$.

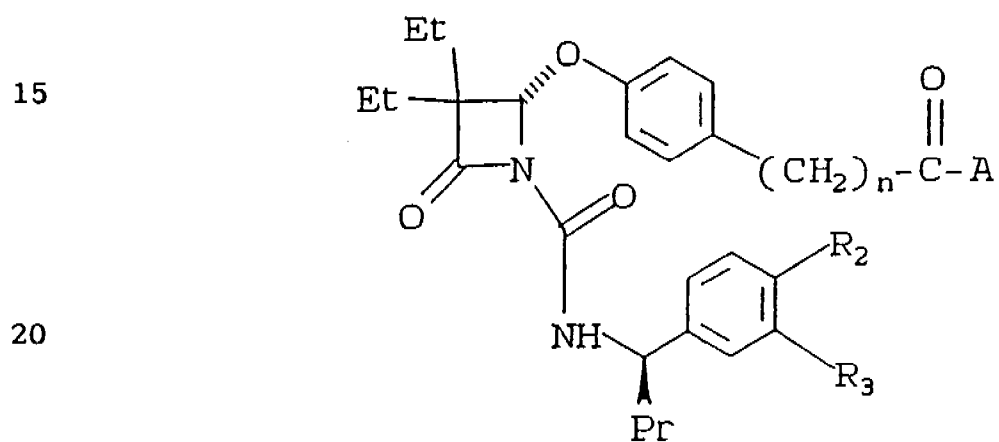
18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava



jossa n, R₃ ja A ovat:

	n	R ₃	A
1	1	H	NH ₂ ,
2	1	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
5	3	H	-OCH ₃ ,
4	0	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
5	0	H	-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
6	0	H	-N(Et) ₂ tai
7	0	H	4-morfolinyyli.

10 19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla
on kaava



jossa n, R₃, R₄ ja A ovat:

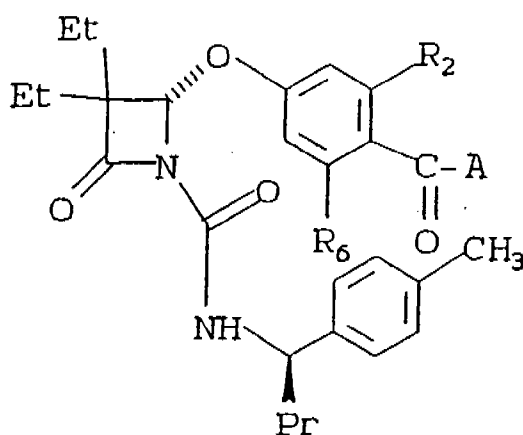
	n	R ₃	R ₄	A
25	1	H	CO ₂ H	4-morfolinyyli,
2	1	H	-CO ₂ CH ₂ CH ₂ -	4-morfolinyyli,
			N(CH ₃) ₂	
3	1	H	-CON(CH ₃)-	4-morfolinyyli,
30			CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	
4	1	H	-OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
5	1	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
6	0	H	-CON(CH ₃) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
7	0	H	-CO ₂ H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
35	8	0	-CH ₂ OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,

	9	1	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
	10	0	H	OCH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
	11	0	OCH ₃	H	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
5	12	1	-CH ₂ OCO-	CH ₃	4-morfolinyyli,
			N(Et) ₂		
	13	1	-CON(n-Pr) ₂	CH ₃	-N(Et) ₂ ,
	14	1	CON(n-Pr) ₂	CH ₃	4-morfolinyyli,
10	15	0	H	CN	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
	16	0	H	OEt	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph,
	17	0	H	2-(4-morfoli-nokarbonyyli-fenyyli)	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph,
15	18	0	H	OCH ₃	4-metyyli-1-piperatsinyyli,
	19	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
	20	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ ,
	21	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂ ,
	22	0	H	Cl	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ Ph tai
20	23	0	OCH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ .

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava

25

30



jossa n, R₂, R₆ ja A ovat:

Nro	R ₂	R ₆	A
1	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
2	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ ,
5 3	CH ₃	CH ₃	-OCH ₂ CH ₂ N(i-Pr) ₂ ,
4	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ ,
5	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ ,
6	CH ₃	CH ₃	-N(Et)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ tai
7	H	OH	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ .

10 21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
valittu ryhmästä, jonka muodostavat:

(a) t-butoksikarbonyylimetyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-
dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyy-
15 li)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti,

(b) 2-(bis-(2-hydroksietyyli)amino)-2-oksoetyyli-
(S-(R*,S*))-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)bu-
tyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bent-
soaatti,

20 (c) 1-metyyli-2-okso-2-(fenyyylimetyylioksi)etyyli-
(2S-(1(S*),2R*,(R)))-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyyli-
fenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyy-
li)oksi)bentsoaatti,

(d) 1-karboksietyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-
25 1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-
2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti,

(e) 2-(dietyyliamino)-1-metyyli-2-oksoetyyli-[S
(R*,S*)]-4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-metyylifenyyli)butyy-
li)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentso-
30 aatti,

(f) (S(R*,S*))-1-(((4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-me-
tyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atsetidi-
nyyli)oksi)bentsooyli)oksi)asetyyli)-L-proliini,

(g) [S-(R*,S*)]-1-(((4-((3,3-dietyyli-1-(((1-(4-
35 metyyllifenyyli)butyyli)amino)karbonyyli)-4-okso-2-atseti-

dinyyli)oksi)bentsoyyli)oksi)asetyyli-N-bentsyyli-L-pro-
linamidi,

(h) 2-(dimetyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-((3,3-
dietyyli-1-((1-(4-metyylifenyyli)butyyli)amino)karbonyy-
5 li)-4-okso-2-atsetidinyyli)oksi)bentsoaatti,

(i) 1-dimetyyliamino-2-propyyli-[S-(R*,S*)]-4-
[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-
karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(j) 3-dimetyyliamino-1-propyyli-[S-(R*,S*)]-4-
10 [[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-
karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(k) 2-dietyyliaminoetyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-die-
tyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-
4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(l) 2-(1-[4-morfolino]etyyli)-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-
15 dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyy-
li]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(m) 4-dimetyyliaminobutyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-
dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyy-
20 li]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(n) 2-dimetyyliamino-2-metyyli-1-propyyli-[S-
(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyy-
li]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentso-
aatti,

(o) 2-(di-isopropyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-
25 [[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-
karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(p) bentsyyli-[S-(R*,S*)]-4-[2-[[4-[[3,3-dietyyli-
1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-
30 2-atsetidinyyli]oksi)bentsoyyli]oksi]etyyli]-1-pipe-
ratsiinikarboksylaatti,

(q) 2-(dibutyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-
dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyy-
li]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi)bentsoaatti,

(r) [S-(R*,S*)]-6-(dimetyyliamino)heksyyli-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti,

5 (s) 2-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti,

10 (t) 2-(difenyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti.

(u) 2-(di-2-propenyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti,

15 (v) 2-(dimetyyliamino)-2-fenyylieetyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]-karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti,

20 (w) 2-[metyyli(fenyylimetyyli)amino]etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]bentsoaatti,

(x) 2-(dimetyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyylibentsoaatti,

25 (y) 2-(dietyyliamino)etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyylibentsoaatti,

30 (z) 2-[bis-(1-metyylieetyyli)amino]etyyli-[S-(R*,S*)]-4-[[3,3-dietyyli-1-[[[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]amino]karbonyyli]-4-okso-2-atsetidinyyli]oksi]-2,6-dimetyylibentsoaatti.

22. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat:

(a) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]-metyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

5 (b) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-(dimetyyliamino)etyyli]-metyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

10 (c) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[4-metyylipiperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(d) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[4-metyylipiperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

15 (e) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[4-syklopropyylipiperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

20 (f) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[4-syklopropyylipiperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(g) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi ja

25 (h) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(i) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-dimetyyliamino)etyyli]-etyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

30 (j) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[2-dietyyliamino)etyyli)etyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

35 (k) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[[4-(2-hydroksietyyli)piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(1) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-(2-hydroksietyyli)]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi ja

5 (m) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-(etoksikarbonyylimetyyli)]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on

10 (a) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-morfolinyyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyllifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi tai

(b) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-morfolinylyyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi.

24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on

(a) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[2-dimetyyliamino)etyyli]metyyliamino]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyllifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(b) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-metyyli]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyllifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(c) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-metyyli]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(d) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-syklopropyyli]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyyllifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

30 (e) [S-(R*,S*)]-2-[4-[[4-syklopropyyli]piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi,

(f) [S-(R*,S*)]-2-[4-[(piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(4-metyylifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi tai

5 (g) [S-(R*,S*)]-2-[4-[(piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on
10 [S-(R*,S*)]-2-[4-[(4-metyyli)piperatsin-1-yyli]karbonyyli]fenoksi]-3,3-dietyyli-N-[1-(3,4-metyleenidioksifenyyli)butyyli]-4-okso-1-atsetidiinikarboksiamidi.