

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 955315 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **955315**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D217/26
C07D207/16
A61K 31/47**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.11.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.11.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **26.04.1994 PCT/US1994/004621**
Internationell ansökan - International
application

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

07.05.1993 US 059038

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Vacca, Joseph P., Telford, PA 18969, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Dorsey, Bruce D., Harleysville, PA 19438, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Guare, James P., Quakertown, PA 18951, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •Holloway, M. Katharine, Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •Hungate, Randall W., Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 •Levin, Rhonda B., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

HIV:n proteaasin inhibiittoreita, jotka ovat käyttökelpoisia AIDS'n hoitoon

Inhibitorer av HIV proteas, som användbara vid behandling av AIDS

HIV:n proteaasin inhibiittoreita, jotka ovat käyttökelpoisia AIDS'in hoitoon

Tämä patenttihakemusjulkaisu on jatkohakemus
 5 patenttihakemukselle Merck 18597EB, joka on jatkohakemus
 patenttihakemukselle Merck 185971A, joka on jatkohakemus
 haettavana olevalle patenttihakemukselle US 07/789 508,
 joka on jätetty 8.11.1991. Tämä patenttihakemusjulkaisu
 liittyy seuraaviin asiakirjoihin: julkaisu US nro 595 913,
 10 joka on jätetty 11.10.1990 (Merck'in asiakirja 18 236); US
 nro 746 460, jätetty 16.8.1991 (Merck'in asiakirja
 18 466); Merck'in asiakirja 18 583, joka on jätetty
 23.10.1991; ja Merck'in asiakirja 18 416.

Keksintö koskee humaanii-immuunikatoviruksen (HIV)
 15 koodaamaa proteaasia inhiboivia yhdisteitä tai näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviiä suoloja ja ne ovat arvokkaita HIV-infektion ehkäisemisessä, HIV-infektion hoidossa ja tästä infektiosta johtuvan immuunikato-oireyhtymän (AIDS) hoidossa. Se liittyy myös näitä yhdisteitä sisältäviin
 20 farmaseuttisiin koostumuksiin ja kyseisten yhdisteiden ja muiden aineiden käyttömenetelmään AIDS:n ja HIV-virusinfektion hoitamiseksi.

Keksinnön tausta

Humaani-immuunikatovirukseksi (HIV:ksi) nimitetty
 25 retrovirus aiheuttaa monimutkaisen sairauden, johon kuuluu etenevä immuunijärjestelmän tuhoutuminen (immuunikato-oireyhtymä; AIDS) sekä keskushermoston ja ääreishermoston rappeutuminen. Tämä virus tunnettiin aikaisemmin LAV:nä, HTLV-III:na tai ARV:nä. Retrovirusten replikaatiolle yhteisenä piirteenä on se, että viruksen koodaama proteaasi
 30 muokkaa translaation jälkeen voimakkaasti prekursoripolyproteiineja kypsän viruksen kokoonpanossa ja toiminnassa tarvittavien proteiinien muodostamiseksi. Kun tämä muokautuminen inhiboidaan, niin normaalia infektiokykyistä
 35 virusta ei muodostu. Esimerkiksi julkaisussa Kohl, N.E., et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. 85 (1988) 4686 osoitettiin

HIV:n koodaaman proteaasin geneettisen inaktivoinnin johtavan kypsymättömien ja infektiokyvyttömien viruspartikkelien muodostumiseen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että HIV:n proteaasin inhibointi edustaa elinkykyistä menetelmää AIDS'in hoitamiseksi ja HIV-infektion ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi.

HIV:n nukleotidisekvenssistä käy ilmi, että polgeeni esiintyy yhdessä avoimessa lukukehyksessä [Ratner, L. et al., Nature 313 (1985) 277]. Aminohapposekvenssien homologian perusteella on saatu todisteita siitä, että pol-sekvenssi koodaa käänteistranskriptaasia, endonukleaasia ja HIV:n proteaasia [Toh, H., et al., EMBO J. 4 (1985) 1267; Power, M.D., et al., Science 231 (1986) 1567; Pearl, L.H., et al., Nature 329 (1987) 351]. Tässä keksinnössä on osoitettu, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat HIV:n proteaasin inhibiittoreita.

Keksinnön lyhyt kuvaus

Keksinnössä on kuvattu siinä esitetyn kaavan I mukaisia yhdisteitä. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia HIV:n proteaasin inhiboimisessa, HIV-infektion ehkäisemisessä, HIV-infektion hoidossa ja AIDS:n hoidossa joko yhdisteinä, farmaseuttisesti hyväksyttävänä suoloina, ainesosina farmaseuttisessa koostumuksessa katsomatta siihen onko niitä käytetty yhdistettyinä muihin antiviraalisiin aineisiin, immunomodulaattoreihin, antibiootteihin tai rokotteisiin vai ei. Keksinnössä on myös kuvattu AIDS:n hoitomenetelmiä, HIV-infektion ehkäisymenetelmiä ja HIV-infektion hoitomenetelmiä.

Jotkin tässä patenttihakemusjulkaisussa mahdollisesti esiintyvistä lyhenteistä ovat seuraavat:

Lyhenteet

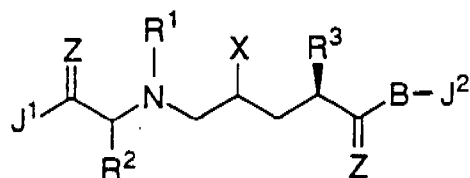
<u>Käytetty merkintä</u>	<u>Suojaava ryhmä</u>
BOC (Boc)	t-butyylisikarbonyyli
CBZ (Cbz)	bentsyylisikarbonyyli (karbobentsoksi)

	TBS (TBDMS)	t-butyylimidi-metyylimisilyyli
		<u>Aktivoiva ryhmä</u>
	HBT (HOBt tai HOBT)	1-hydroksibentsotriatsoli-hydraatti
	<u>Käytetty merkintä</u>	<u>Kytkeäreagenssi</u>
5	BOP-reagenssi	bentsotriatsol-1-ylimioksitris-(di-metyylimino) fosfoniumheksafluori-fosfaatti
	BOP-Cl	bis(2-okso-3-oksatsolidinyyli)-fosfiinihappokloridi
10	EDC	1-etyyli-3-(3-dimetyylimino-propyyli)karbodi-imidi-hydrokloridi
		<u>Muut</u>
	(BOC) ₂ O (BOC ₂ O)	di-t-butyylimidikarbonaatti
	n-Bu ₄ N ⁺ F ⁻	tetrabutylimmoniumfluoridi
15	nBuLi (n-Buli)	n-butyylimilitium
	DMF	dimetyylimiformamidi
	Et ₃ N	trietyylimiini
	EtOAc	etyylimiasetaatti
	TFA	trifluorietikkahappo
20	DMAP	dimetyyliminopyridiini
	DME	dimetoksietaani
	LDA	litiumdi-isopropylimidi
	THF	tetrahydrofuraani
		<u>Aminohappo</u>
25	Ile	L-isoleusiini
	Val	L-valiini

Keksinnön ja sen edullisten sovellutusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

30 Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, niiden yhdistelmiä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja HIV:n proteaasin inhiboinnissa, HIV-infektion eh-

käisemisessä tai sen hoidossa sekä tästä infektiosta joh-
tuvan immuunikato-oireyhtymän (AIDS:n) hoidossa. Kaavan I
mukaiset yhdisteet määritellään seuraavasti



5

I

jossa

X on -OH tai -NH₂;

Z on -O, -S tai -NH;

R on vety tai C₁₋₄-alkyyli;

10 R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta:

1) vety,

2) -C₁₋₄-alkyyli, joka on substituoimaton tai substi-
tuoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

15 b) hydroksi,

c) C₁₋₃-alkoksi,

d) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu
yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat C₁₋₄-alkyyli,
halogeeni, amino, hydroksi tai aryyli,

20 e) -W-aryyli tai -W-bentsyyli, jossa W on -O-, -S-
tai -NH-,

f) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on subs-
tituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryh-
mistä, jotka ovat

25 i) halogeeni,

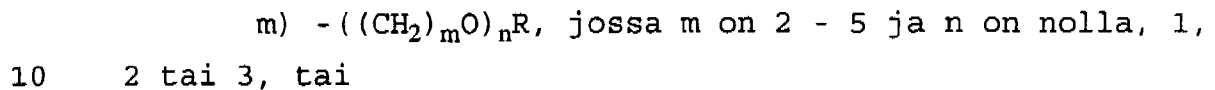
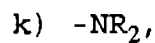
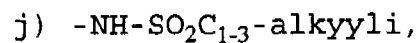
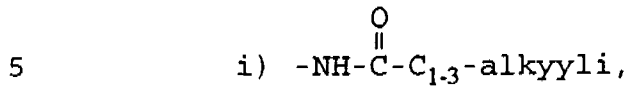
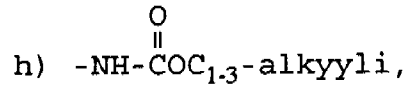
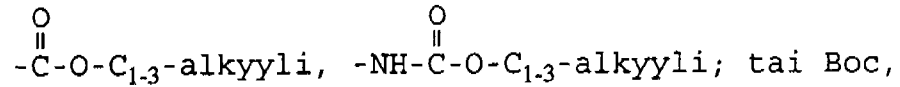
ii) hydroksi,

iii) C₁₋₃-alkoksi tai

iv) aryyli,

30 g) heterosykli, joka on substituoimaton tai substi-
tuoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydrok-

si, okso, halogeeni, C₁₋₄-alkoksi, C₁₋₄-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla;



3) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

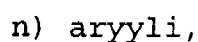
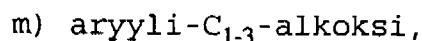
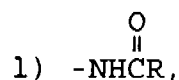
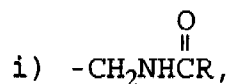
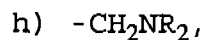
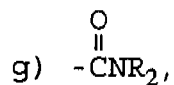
a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) -NO₂ tai -NR₂,

d) C₁₋₄-alkyyli,

e) C₁₋₃-alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai C₁₋₃-alkoksi,



o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,

p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai

q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitettävän kuvauksen mukainen; tai

5 4) heterosykli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydroksi, okso, halogeeni, amino, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla; tai Boc;

10 5) karbosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat halogeeni, amino, hydroksi tai C_{1-4} -alkoksi;

15 R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyyppistä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat

1) hydroksi,

20 2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) C_{1-3} -alkoksi,

d) aryyli,

25 e) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

i) halogeeni,

ii) hydroksi,

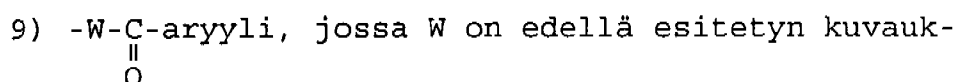
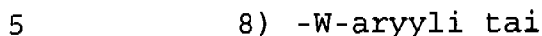
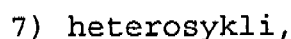
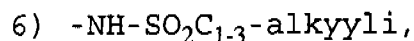
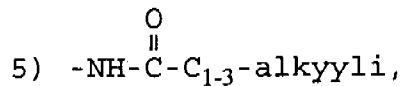
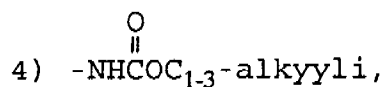
30 iii) C_{1-3} -alkoksi tai

iv) aryyli,

f) heterosykli tai

g) $-\text{NR}_2$,

3) C_{1-3} -alkoksi,



sen mukainen; tai

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyyppistä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista, jotka ovat



joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on

-C(=O)-Q- tai $\text{-SO}_2\text{-Q-}$, että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on -O-, -NR- tai mahdollisesti -C_{1-4} -alkyyllillä substituoitu heterosykli,



25 $3) \text{ -N-} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{C}_{1-4}\text{-alkenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu aryyllillä,}$

- 4) $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{SO}_2\text{-C}_{14}\text{-alkenyyli} \end{array}$, joka on substituoimaton tai substituoitu aryyllillä,
- 5) $\text{-S(O)}_p\text{-}$,
jossa p on nolla, 1 tai 2, tai
- 5 6) -O- ; tai
 R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyypin kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyli-
10 renkaaseen ja fenyylirengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- 1) halogeeni,
15 2) C_{1-3} -alkoksi,
3) hydroksi,
4) C_{1-4} -alkyyli,
5) -NHR^1 , jossa R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta
20 riippumaton eikä siihen liittyneenä, tai
- 6) -NH-heterosykli ;
 R^3 on
- 1) $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-R}^4$, jossa r on 0 - 5,
2) C_{1-4} -alkenyyli- R^4 tai
25 3) C_{1-4} -alkynyyli- R^4 ;
 R^4 on
- 1) vety,
2) C_{1-4} -alkyyli,
3) $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substitu-
30 tituoitu hydroksilla,
4) $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryyli, joka on substituoimaton tai substitu-
tituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- a) halogeeni,

- b) hydroksi,
 c) $-\text{NO}_2$ tai $-\text{NR}_2-$,
 d) C_{1-4} -alkyyli,
 e) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat $-\text{OH}$ tai C_{1-3} -alkoksi,
 f) $-\text{COOR}$,
 g) $-\text{C}(\text{NR}_2)=\text{O}$,
 h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,
 i) $-\text{CH}_2\text{NHCR}$,
 j) $-\text{CN}$,
 k) $-\text{CF}_3$,
 l) $-\text{NHCR}$,
 m) aryyli- C_{1-3} -alkoksi,
 n) aryyli,
 o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
 q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitettävän kuvauksen mukainen, tai
 5) monosyklinen tai bisyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S, ja joka on substituoimaton tai substituoitu R^5 :llä ja mahdollisesti yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 a) halogeeni,
 b) C_{1-4} -alkyyli tai
 c) C_{1-3} -alkoksi;
 R_x on H tai aryyli;
 R^5 on
 1) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa W on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
 m on 2 - 5, ja

R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta

a) vety,

b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

5 i) C_{1-3} -alkoksi,

ii) -OH tai

iii) $-NR_2$,

c) samanlaiset tai erilaiset ja liittyneet yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, kuten morfoliini, joka sisältää enintään kaksi muuta heteroatomia, jotka

10 ka ovat $-N-$, $-O-$, $-S-$ tai $-SO_2-$, ja heterosykli on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, tai

d) aromaattinen heterosykli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka

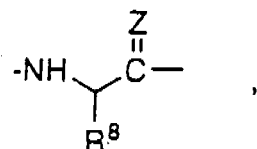
15 ka ovat i) C_{1-4} -alkyyli tai

ii) $-NR_2$,

2) $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, jossa q on 1 - 5, ja R^6 ja R^7 ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, lukuunottamatta sitä, että R^6 tai R^7 eivät ole H tai substituoimaton C_{1-6} -alkyyli, tai

3) bentsoyyli, indolyyli, atsasykloalkyyli, atsabisyklo- C_{7-11} -sykloalkyyli tai bentsopiperidinyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä;

25 B puuttuu tai B on



jossa R^8 on

1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ tai

3) -fenyyli;

J^1 ja J^2 ovat toisistaan riippumatta

1) $-YR^9$, jossa Y on $-O-$ tai $-NH-$, ja

R^9 on

5

a) vety,

b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

i) $-NR_2$,

ii) $-OR$,

10

iii) $-NHSO_2C_{1-4}$ -alkyyli,

iv) $-NHSO_2$ -aryyli tai $-NHSO_2$ (dialkyyliaminoaryyli),

v) $-CH_2OR$,

vi) $-C_{1-4}$ -alkyyli,

vii) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -COR, \end{array}$

15

viii) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR_2, \end{array}$

ix)



x) $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCR^{13}, \end{array}$ jossa R^{13} on

A) $-H$,

20

B) $-C_{1-4}$ -alkyyli,

C) -aryyli,

D) -heterosykli tai

E) $-NH-$, $-O-$ tai $-(CH_2)_n-$,

25

jossa n on nolla, 1, 2 tai 3 ja joka on substituoitu ryhmillä, jotka ovat

I) $-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla aryyllillä tai heterosyklillä, tai

5 II) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu heterosyklillä,

xi) $-NR^{3\oplus} A^-$, jossa A^- on vastaioni,

xii) $-NR^{10}R^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat C_{1-5} -alkyyli, jotka ovat liittyneet suoraan yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää enintään yhden muun heteroatomin, joka on -O-, -S- tai -NR-,

xiii) aryyli,

xiv) -CHO,

xv) $-OP(O)(OR_x)_2$,

15 xvi) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-O-((CH_2)_mO)_n-R$:llä tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla,

xvii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{OC}-R$ tai

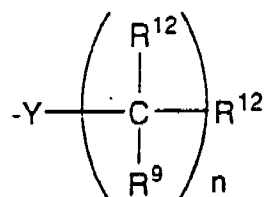
xviii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{OC}-NH-CH_2$ -heterosykli, tai

20 c) $-((CH_2)_mO)_nCH_3$ tai $-((CH_2)_mO)_nH$, jossa m ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset,

2) $-N(R^9)_2$,

3) $-NR^{10}R^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, tai

25 4)



jossa Y, R⁹ ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset;
ja

R¹² on

1) vety,

5 2) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu
yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) R¹⁴, jossa R¹⁴ on

i) halogeeni,

ii) -OR,

10 iii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CNR}_2 \end{array}$,

iv) -CH₂NR₂,

v) -SO₂NR₂,

vi) -NR₂,

vii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHCR} \end{array}$,

15 viii) C₁₋₄-alkyyli,

ix) fenyyli

x) -CF₃,

xi) $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{-N-SO}_2\text{R} \end{array}$,

xii) -OP(O)(OR_x)₂ tai

20 xiii) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-COR} \\ \text{O} \end{array}$,

b) -C₁₋₄-alkyyli-NR₂ tai

c) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-C}_{1-4}\text{-alkyyli} \end{array}$, joka on substituoitu yhdellä
tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla
tai -OP(O)(OR_x)₂:lla,

25 3) heterosykli, kuten isokromaani, kromaani, iso-
tiokromaani, tiokromaani, bentsimidatsoli, bentsotio-
pyraani, oksobentsotiopyraani, bentsopyraani, bentsotio-
pyranyylisulfonyli, bentsotiopyranyylisulfonyli, ja rengas

tai renkaat ovat substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

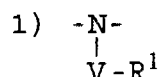
- a) R^{14} , joka on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
- b) $-OC_{1-4}$ -alkenyyli,
- 5 c) fenyyli- C_{1-4} -alkyyli,
- d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla tai $-O((CH_2)_mO)_n-R$:llä, tai
- e) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-((CH_2)_mO)_n-R$, tai
- 10 4) 5 - 7-jäseninen karbosyklinen tai 7 - 10-jäseninen bisyklinen karbosyklinen rengas, kuten syklopentaani, sykloheksaani, indaani, norbornaani, naftaleeni, tiopyraani, isotiopyraani tai bentsopyraani, karbosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai
- 15 useammalla ryhmistä, jotka ovat
- a) R^{14} , joka on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
- b) $-CH_2OR$,
- c) $-(CH_2)_n-NR_2$, C_{5-16} -alkyyli, pyridiini,
- (CH_2) $_n$ NR-(CH_2) $_n$ -NR $_2$, $-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR$, $-((CH_2)_mO)_n-R$, kinukli-
- 20 diniumyyli, joka on substituoitu R:llä, piperatsiini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli, joka on substituoitu kerran tai useamman kerran R:llä, tai morfoliini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli,
- d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla,
- 25 $-OP(O)(OR_x)_2$:lla tai $-O-((CH_2)_mO)_n-R$:llä,
- e) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-((CH_2)_mO)_n-R$ tai
- f) $-C_{1-4}$ -alkyyli-fenyyli;
- tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Tämän keksinnön edullisessa sovellutusmuodossa R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu
 5 siitä tyypestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat

- 1) hydroksi,
- 2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 10 a) hydroksi,
 b) C_{1-3} -alkoksi,
 c) aryyli,
 d) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 15 i) halogeeni,
 ii) hydroksi,
 iii) C_{1-3} -alkoksi tai
 20 iv) aryyli,
 e) heterosykli tai
 f) $-NR_2$,
- 3) C_{1-3} -alkoksi,
- 4) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}OC_{1-3}$ -alkyyli,
- 5) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,
 25 6) $-NH-SO_2C_{1-3}$ -alkyyli,
 7) $-W$ -aryyli tai
 8) $-W-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -aryyli,

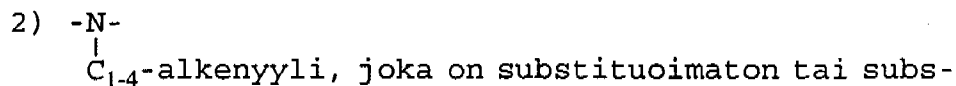
jossa W on $-O-$, $-S-$ tai $-NH-$; tai
 30 R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen

monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista, ja yhdestä tai useammasta substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista, jotka ovat



joka on sellainen, että siitä puuttuu V tai V on $\begin{array}{c} -C-Q- \\ || \\ O \end{array}$

-SO₂-Q-, että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen tapauksen kyseessä ollessa, jossa R^1 on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittynenä, ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on -O-, -NR- tai mahdollisesti -C₁₋₄-alkyyllilla substituoitu heterosykli,



3) -S(O)_p-, jossa p on nolla, 1 tai 2, tai

4) -O-; tai

R^1 ja R^2 ovat liittynet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyliarenkaaseen ja fenyyliarenas on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

1) C₁₋₃-alkoksi,

2) hydroksi,

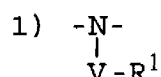
3) C₁₋₄-alkyyli tai

4) -NHR¹, jossa R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittynenä.

Toinen edullisempi tämän keksinnön sovellutusmuoto rajoittuu lisäksi yhdisteisiin, joissa:

- R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyyppistä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituomaton tai substituoitu ryhmällä, jotka ovat
- 1) hydroksi,
 - 2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat
 - a) hydroksi,
 - b) C_{1-3} -alkoksi,
 - c) aryyli,
 - d) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat
 - i) halogeeni,
 - ii) hydroksi,
 - iii) C_{1-3} -alkoksi tai
 - iv) aryyli,
 - e) heterosykli tai
 - f) $-NR_2$,
 - 3) C_{1-3} -alkoksi,
 - 4) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}OC_{1-3}$ -alkyyli,
 - 5) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,
 - 6) $-NH-SO_2C_{1-3}$ -alkyyli,
 - 7) -W-aryyli tai
 - 8) $-W-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -aryyli,
- jossa W on -O-, -S- tai -NH-; tai

R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista, jotka ovat



10 joka on sellainen, että se ei sisällä V:tä tai V on $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-Q- \end{array}$ tai $-SO_2-Q-$,

että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on $-O-$, $-NR-$ tai mahdollisesti $-C_{1-4}$ -alkyyllillä substituoitu heterosykli,

2) $-S(O)_p-$, jossa p on nolla, 1 tai 2, tai

3) $-O-$;

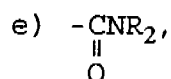
R^3 on bentsyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) hydroksi,

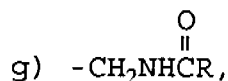
b) $-NO_2$ tai $-NR_2$,

c) C_{1-4} -alkyyli,

20 d) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat $-OH$ tai C_{1-3} -alkoksi,



f) $-CH_2NR_2$,



30 h) $-CF_3$,

- i) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,
 j) $\text{-NRSO}_2\text{R}$,
 k) $\text{-OP(O)(OR}_x)_2$ tai
 l) -R^5 ;

5 ja ryhmä B puuttuu.

Kolmas, tämän keksinnön edullisin sovellutusmuoto rajoittuu lisäksi yhdisteisiin, joissa:

X on -OH ;

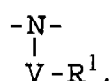
Z on -O ;

10 R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja joka on substituoi-

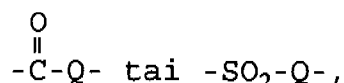
15 maton tai substituoitu -W-aryylillä tai $\text{-W-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-aryylillä}$; tai

R^1 ja R^2 ovat liittyneet yhteen muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 -

20 8 hiiliatomista ja yhdestä ryhmästä, joka on



joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on

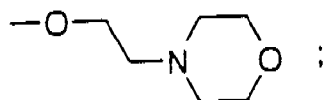


25 että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä,

ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on -O- , -NR- tai mahdollisesti -C_{1-4} -alkyyllillasubstituoitu heterosykli;

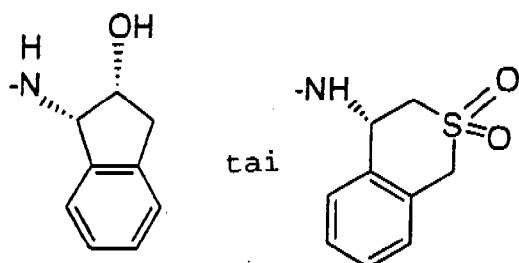
30 R^3 on bentsyyli, joka on substituoiaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat (1)

hydroksi, (2) C_{13} -alkoksi, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla -OH:lla tai (3)



5

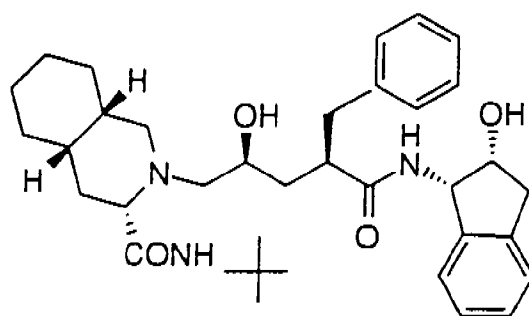
J^1 on -NH- C_{14} -alkyyli; ja
 J^2 on



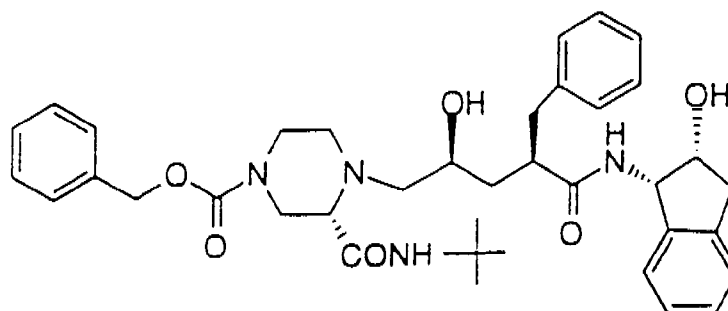
Tämän keksinnön edullisimmat yhdisteet ovat seuraavan luettelon mukaiset yhdisteet A - H ja J.

Yhdiste A:

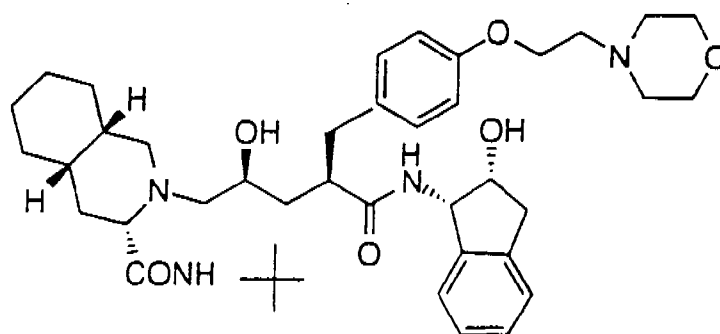
10



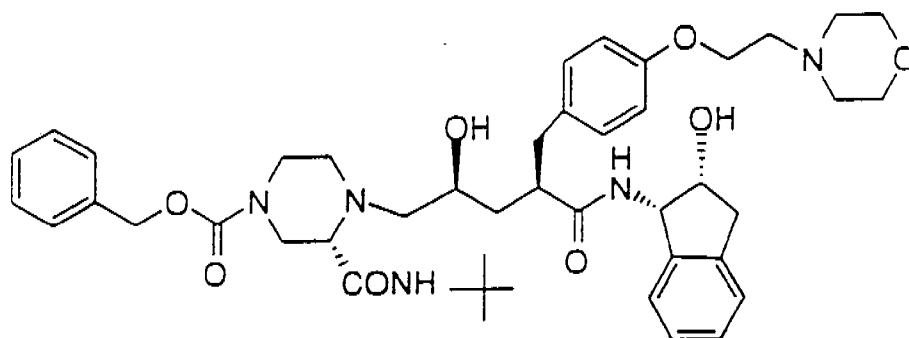
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli))pentaaniamidi,

Yhdiste B:

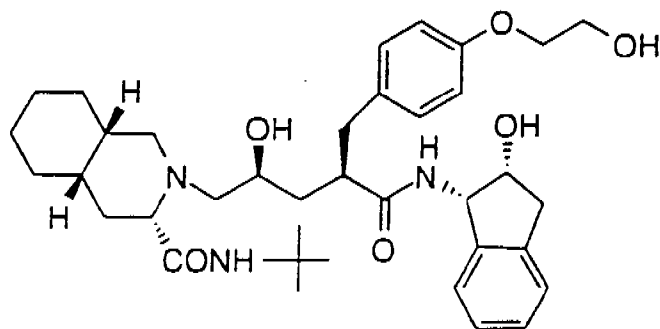
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butyylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))pentaaniamidi,

Yhdiste C:

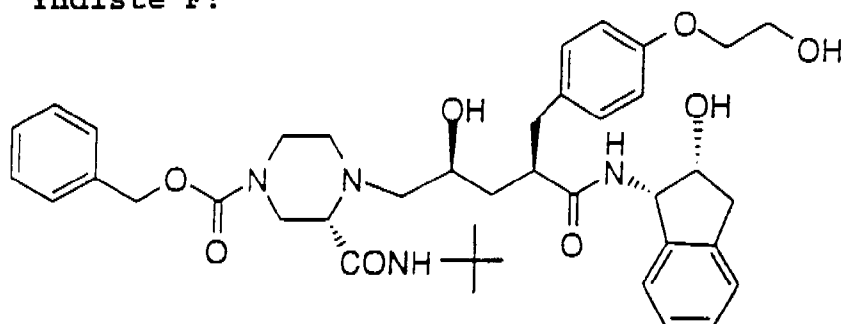
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butyylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)pentaaniamidi,

Yhdiste D:

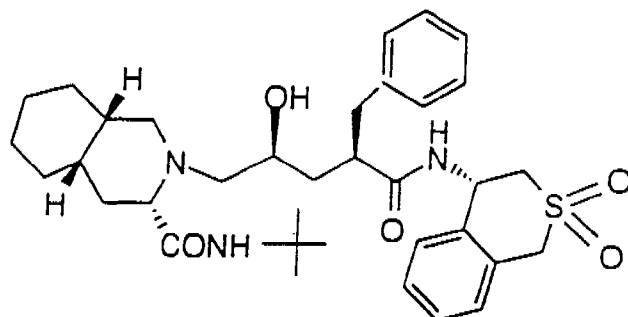
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))pentaaniamidi,

Yhdiste E:

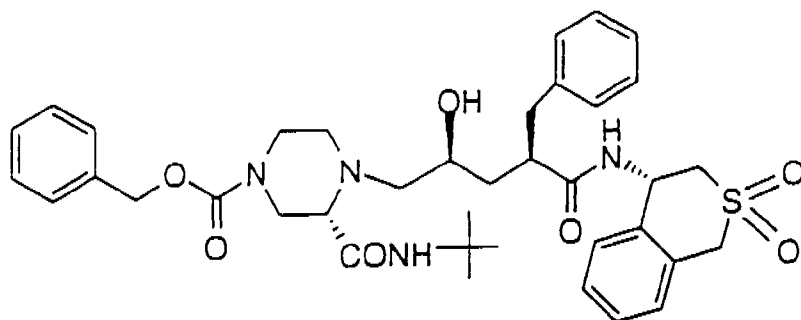
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-hydroksi)-etoksi)fenyyli)-metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)-yyli))pentaaniamidi,

Yhdiste F:

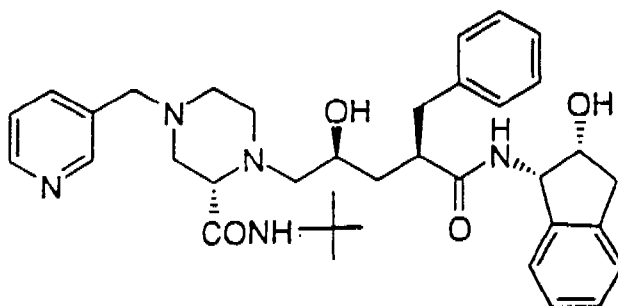
N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-((2-hydroksi)-etoksi)fenyyli)-metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))pentaaniamidi,

Yhdiste G:

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidi,

Yhdiste H:

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioxobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyyli-oksi-2(S)-N'-(t-butyylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

Yhdiste J: (L-735,524)

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1(4-(3-pyridyylimetyyli)-2(S)-N'-(t-butyylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi.

Tämän keksinnön mukaisiin uusiin yhdisteisiin kuuluvat myös mainittuihin kuitenkin rajoittumatta seuraavaksi luetellut yhdisteet:

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butyyli)-4(S)-fenoksiprolinamid)yyli))-pentaaniamidi,

N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -hydroksi-5- (1- (N' -t-butyyli-4 (S) -2-naftyyli-
oksi-prolinamid)yyli) -pentaaniamidi,

5 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -hydroksi-5- (1 (N' -t-butyyli-4 (S) -1-naftyyli-
oksi-prolinamid)yyli) -pentaaniamidi,

N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -amino-5- (2- (3 (S) -N' - (t-butyylikarbamoyyli) -
(4aS, 8aS) -dekahydroisokinolin)yyli) -pentaaniamidi,

10 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -hydroksi-5- (1- (4- (3-fenyylipropionyyli) -
2 (S) -N' - (t-butyylikarbamoyyli) -piperatsinyyli) -pentaani-
amidi,

15 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -hydroksi-5- (1- (4-bentsoyyli-2 (S) -N' - (t-
butyylikarbamoyyli) -piperatsinyyli) -pentaaniamidi,

N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -hydroksi-5- (1- (4- (3-fenyylipropyyli) -2 (S) -
N' - (t-butyylikarbamoyyli) -piperatsinyyli) -pentaaniamidi,

20 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) -fenyyli-
metyyli-4- (S) -amino-5- (1 (4-karbobentsyylioksi-2 (S) -N' - (t-
butyylikarbamoyyli) -piperatsinyyli) -pentaaniamidi,

25 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- (2- (4-
morfolinyyli) etoksi) -fenyyli) metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (1-
(N' - (t-butyyli) -4 (S) -fenoksi-prolinamid)yyli) -pentaani-
amidi,

30 N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- (2- (4-
morfolinyyli) etoksi) -fenyyli) metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (1-
(N' -t-butyyli-4 (S) -2-naftyylioksi-prolinamid)yyli) -
pentaaniamidi,

N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- (2- (4-
morfolinyyli) etoksi) -fenyyli) metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (1-
(N' -t-butyyli-4 (S) -1-naftyylioksi-prolinamid)yyli) -
pentaaniamidi,

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-amino-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidi,

5 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-fenyylipropionyyli)2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

10 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-bentsoyyli-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

15 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-fenyylipropyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli))-piperatsinyyli)-pentaaniamidi,

20 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-amino-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli)pentaaniamidi,

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butyli)-4(S)-fenoksiprolinamid)yyli)-pentaaniamidi,

25 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksiprolinamid)yyli)-pentaaniamidi,

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-(S)-1-naftyylioksiprolinamid)yyli)-pentaaniamidi,

30 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-amino-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidi,

35 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(2-hydroksi)-etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-

fenyyli-propionyyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

5 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-((2-hydroksi)etoksi)-fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-bentsoyyli-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

10 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-((2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-fenyylipropyyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli))-piperatsinyyli)-pentaaniamidi,

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-((2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-amino-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

15 N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butyli)-4(S)-fenoksiprolinamid)yyli)pentaaniamidi,

20 N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidi,

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-1-naftyylioksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidi,

25 N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-amino-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidi,

30 N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-fenyli-propionyyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

35 N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-bentsoyyli-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi,

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2-(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-fenyyli-propyyli)-2(S)-N'-(t-butyyliekarbamoyyli))-piperatsinyyli)-pentaaniamidi tai

5 (4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-amino-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butyyliekarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidi.

10 Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä voi olla asymmetrisiä keskuksia ja ne voivat esiintyä rasemaatteina, raseemisina seoksina ja yksittäisinä diastereomeereinä tai enantiomeereinä, ja kaikki isomeeriset muodot sisältyvät tähän keksintöön.

15 Kun jokin vaihtuva ryhmä (esimerkiksi, aryyli, heterosykli, R, R¹, R², A⁻, n, Z ja niin edelleen) esiintyy useammin kuin kerran missä tahansa rakenneosassa tai kaavassa I, niin sen määritelmä kullakin esiintymiskerrallaan on riippumaton sen määritelmästä kaikilla muilla esiintymiskerroilla. Substituenttien ja/tai vaihtuvien
20 ryhmien yhdistelmät ovat sallittuja vain silloin, kun nämä yhdistelmät tuottavat pysyviä yhdisteitä.

Ellei toisin ole mainittu, sisältää "alkyyli" tässä keksinnössä sekä haara- että suoraketjuiset tyydyttyneet alifaattiset hiilivetyryhmät, joissa on ilmoitettu määrä
25 hiiliatomeja ((Me on metyyli, Et on etyyli, Pr on propyyli, Bu on butyyli); "alkoksi" tarkoittaa ilmoitetun hiiliatomimäärän sisältävää alkyyli ryhmää, joka on kiinnittynyt happisillan välityksellä; ja "sykloalkyyliin" on tarkoitus sisältyä tyydyttyneestä renkaasta muodostuneet ryhmät,
30 kuten syklopropyyli, syklobutyli, syklopentyyli, sykloheksyyli (Cyh) ja sykloheptyyli. "Alkenyyliin" on tarkoitus sisältyä hiilivetyryhmät, jotka ovat joko suoraketjuisessa tai haaraketjuisessa konfiguraatiossa ja joissa on yksi tai useampia kahden hiilen välisiä kaksois-
35 sidoksia, jotka voivat esiintyä missä tahansa pysyvässä

kohdassa pitkin ketjua ja joita ovat etenyyli, propenyyli, butenyyli, pentenyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät. "Alkynyyliin" on tarkoitus sisältyä hiilivetyryhmät, jotka ovat joko suoraketjuisessa tai haaraketjuisessa konfiguraatiossa ja joissa on yksi tai useampia kahden hiilen välisiä kolmoissidoksia, jotka voivat esiintyä missä tahansa pysyvässä kohdassa pitkin ketjua ja joita ovat etenyyli, propenyyli, butenyyli, pentenyyli ja muut näitä vastaavat ryhmät. "Halogeeni" tarkoittaa tässä keksinnössä fluoria, klooria, bromia ja jodia; ja "vastaionia" käytetään merkitsemään pientä yhden negatiivisen varauksen sisältävää ryhmää, joita ovat kloridi, bromidi, hydroksidi, asetaatti, trifluoriasetaatti, perkloraatti, nitraatti, bentsoaatti, maleaatti, tartraatti, hemitartraatti, bentseenisulfonaatti tai jokin muu näitä vastaava ryhmä.

"Aryyli" tarkoittaa tässä keksinnössä mainituin poikkeuksin fenyylia (Ph) tai naftyyliä. "Karbosyklinen" tarkoittaa mitä tahansa pysyvää 5 - 7-jäsenistä hiilirengasta tai 7 - 10-jäsenistä bisyklistä hiilirengasta, joiden mikä tahansa rengas voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön.

Milloin ei toisin ole mainittu, tarkoittaa termi heterosykli tai heterosyklinen tässä keksinnössä pysyvää 5 - 7-jäsenistä mono- tai bisyklistä tai pysyvää 7 - 10-jäsenistä bisyklistä heterosyklistä rengasjärjestelmää, jonka mikä tahansa rengas voi olla tyydyttynyt tai tyydyttymätön, ja joka koostuu hiiliatomeista ja yhdestä kolmeen heteroatomista, jotka ovat N, O tai S, ja jossa typpi- ja rikkiheteroatomit voivat mahdollisesti olla hapettuneita ja typpiheteroatomit voi mahdollisesti olla kvaternisoitu, ja joihin kuuluu mikä tahansa bisyklinen ryhmä, jossa mikä tahansa edellä kuvatuista heterosyklisistä renkaista on fuusioitunut bentseenirenkaaseen. Heterosyklinen rengas voi olla kiinnittynään mihin tahansa heteroatomiin tai hiiliatomiin siten, että tästä syntyy pysyvä rakenne. Esi-

merkkejä näistä heterosyklisistä yksiköistä ovat piperidinyyli, piperatsinyyli, 2-okso-piperatsinyyli, 2-okso-piperidinyyli, 2-okso-pyrrolodinyyli, 2-okso-atsepinyyli, pyrrolyyli, 4-piperidonyyli, pyrrolidinyyli, 5 pyratsolyyli, pyratsolidinyyli, imidatsolyyli, imidatsolidinyyli, imidatsolidinyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli, pyridatsinyyli, oksatsolyyli, oksatsolidininyyli, isoksatsolyyli, isoksatsolidinyyli, morfolinyyli, tiatsolyyli, tiatsolidinyyli, isotiatsolyyli, kinuklidinyyli, isotiatsolidinyyli, indolyyli, kinolinyyli, isokinolinyyli, bentsimidatsolyyli, tiadiatsoyyli, bentso-pyranyyli, bentsotiatsolyyli, bentsoksatsolyyli, furyyli, tetrahydrofuryyli, tetrahydropyranyyli, tienyyli, bentso-tienyyli, tiamorfolinyyli, tiamorfolinyylisulfoksidi, tiamorfolinyylisulfoni ja oksadiatsolyyli. Morfolino merkitsee samaa kuin morfolinyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja (nämä ovat vesi- tai öljyliukoisten tai veteen tai öljyyn dispergoitavissa olevien tuotteiden 20 muodossa) ovat tavanomaiset ei-toksiset suolat tai kvaternääriset ammoniumsuolat, jotka on muodostettu esimerkiksi epäorgaanisista tai orgaanisista hapoista tai emäksistä. Esimerkkejä näistä happoadditiosuoloista ovat asetaatti, adipaatti, alginaatti, aspartaatti, bentsoaatti, bentseenisulfonaatti, bisulfaatti, butyraatti, sitraatti, kamferaat- 25 ti, kamferisulfonaatti, syklopentaanipropionaatti, diglukonaatti, dodekyylisulfaatti, etaanisulfonaatti, fumar- aatti, glukohexaanoaatti, glyserofosfaatti, hemisulfaatti, heptanoaatti, heksanoaatti, hydrokloridi, 30 hydrobromidi, hydrojodidi, 2-hydroksietaanisulfonaatti, laktaatti, maleaatti, metaanisulfonaatti, 2-naftaleenisulfonaatti, nikotinaatti, oksalaatti, pamoatti, pekti- naatti, persulfaatti, 3-fenyyli- propionaatti, pikraatti, pivalaatti, propionaatti, sukkinaatti, tartraatti, tio- 35 syanaatti, tosylaatti ja undekanoaatti. Emässuoloja ovat

ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, orgaanisten emästen kanssa muodostetut suolat, kuten disykloheksyyliamiinisuolat, N-metyyli-D-glukamiini ja aminohappojen, kuten arginiinin, lysiinin ja niin edelleen, kanssa muodostetut suolat. Emäksiset tyypipitoiset ryhmät voivat myös olla kvaternisoituja aineilla, joita ovat (alempi alkyyl)halogenidit, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli- ja butyylikloridi, -bromidit ja -jodidit; dialkyyli-sulfaattit, kuten dimetyyli-, dietyyli-, di-
 10 butyyli-sulfaattit; ja diamyylisulfaattit, pitkäketjuiset halogenidit, kuten dekyyli-, lauryyli-, myristyyli- ja stearylikloridit, -bromidit ja -jodidit, aralkyyli-halogenidit, kuten bentsyyli- ja fenetylibromidit ja muut
 15 vastaavat yhdisteet. Muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat etanolaattisulfaattisuola ja sulfaattisuolat.

Seuraavaksi on esitetty tämän keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden valmistamiseen käytetyt kaaviot I - III. Kaavioiden jälkeen tulevissa taulukoissa I ja II on
 20 kuvattu yhdisteitä, joita voidaan syntetisoida kaavioiden I - III avulla, mutta kaaviot I - III eivät rajoitu näissä taulukoissa oleviin yhdisteisiin eivätkä mihinkään näissä kaavioissa kuvaamistarkoituksissa käytettyihin nimenomaisiin substituentteihin. Esimerkit kuvaavat spesifisesti
 25 seuraavien kaavioiden soveltamista tiettyjen nimenomaisten yhdisteiden valmistamiseen.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden muodostamiseen käytetyt amidikytKentäreaktiot suoritetaan tyypillisesti karbodi-imidimenetelmän avulla käyttäen reagensseja,
 30 kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä tai 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidiä. Muita menetelmiä amidi- tai peptidisidoksen muodostamiseksi ovat mainittuihin kuitenkin rajoittumatta synteetit, joissa käytetään valmistusta happokloridin, atsidin, seka-anhydridin tai
 35 aktivoituneen esterin kautta. Tyypillisesti menetellään si-

ten, että amidikytKentäreaktio suoritetaan liuosfaasissa mutta tämän sijaan voidaan käyttää kiinteän faasin synteesiä klassisten Merrifield'in menetelmien avulla. On myös tyypillistä käyttää yhden tai useamman suojaavan ryhmän
5 lisäystä tai poistoa.

Synteesimenetelmien taustaan liittyvää lisätietoa on saatavilla julkaisusta EPO 0 337 714.

Yksi menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty kaaviossa I. Dihydro-5(S)-(tert-butyylidimetyyllisilyylioksimetyyli)-3(2H)-furanoni (tuon-
10 nempana oleva yhdiste 1) valmistetaan tällä alalla tunnettujen vakiomenetelmien mukaan kaupallisesti saatavilla olevastadihydro-5(S)-(hydroksimetyyli)-2(3H)-furanonista. Kun yhdiste 1 on alkyloitu yhdisteeksi 2, poistetaan lak-
15 tonin 2 suojaava ryhmä vesipitoisella HF:llä yhdisteen 3 aikaansaamiseksi.

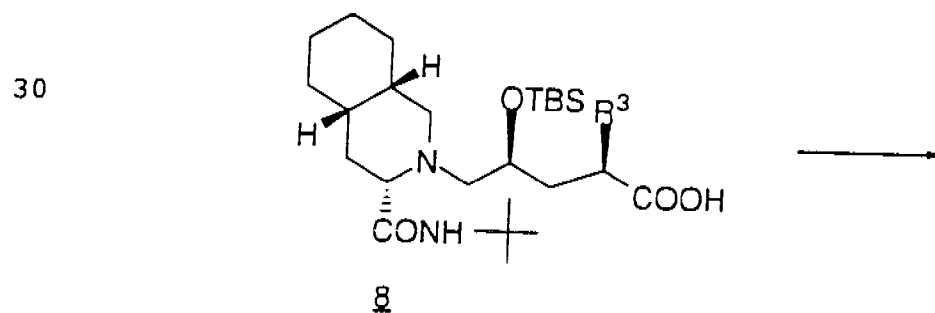
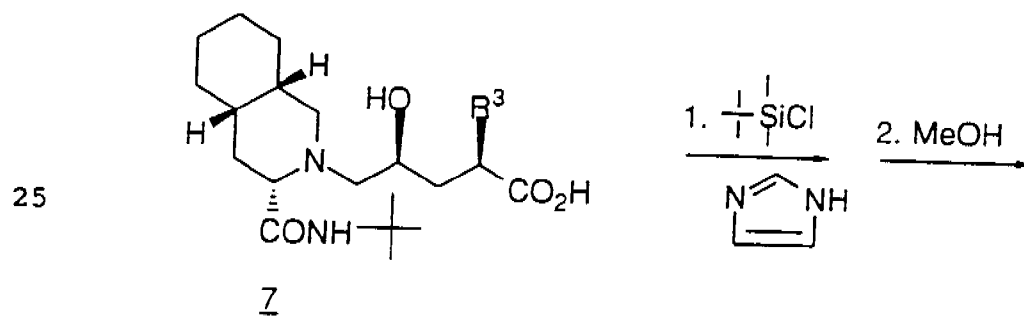
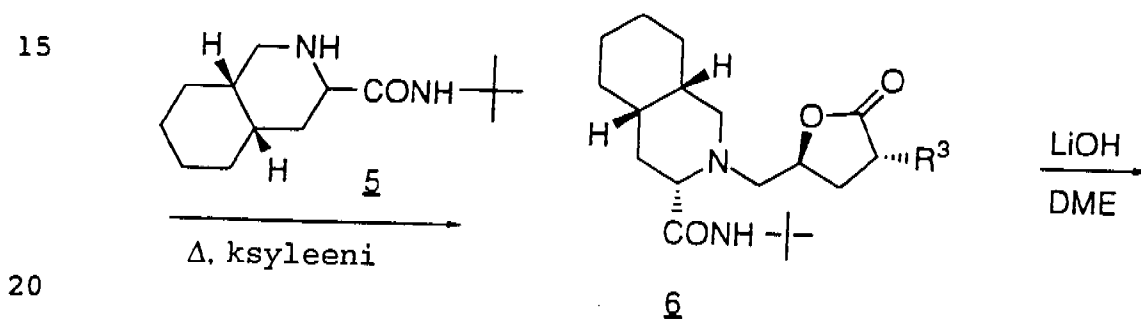
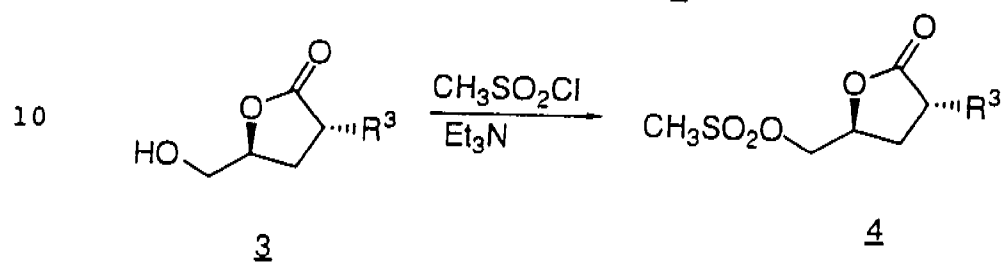
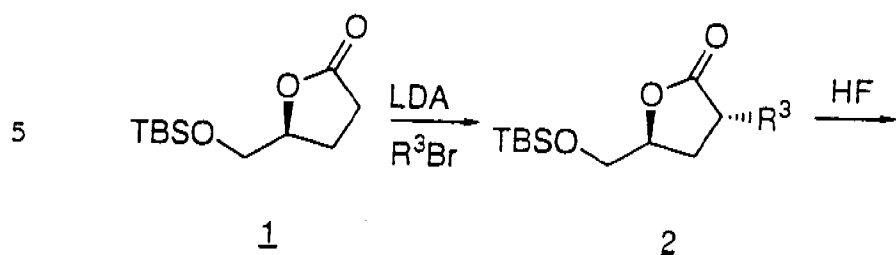
Yhdisteen 3 alkoholiryhmä aktivoidaan muuntamalla se poistuvaksi ryhmäksi, kuten mesylaatiksi, tosylaatiksi tai triflaatiksi, käsittelemällä tätä alkoholia
20 sulfonyylikloridilla tai sulfonihappoanhydridilla, kuten trifluorimetaanisulfonihappoanhydridilla reagoimasta esitetyn amiiniemäksen, kuten trietyyliamiinin, dietyyli-isopropyliamiinin tai 2,6-lutidiinin, läsnäollessa yhdisteen, kuten yhdisteen 4, aikaansaamiseksi. Yhdisteen 4
25 poistuva ryhmä syrjäytetään amiinilla 5, kuten N'-t-butyylili-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinoliini)-3(S)-karboksamidilla, korkeassa kiehumispisteessä kiehuva liuottimessa, kuten DMF:ssä tai ksyleenissä yhdisteen, kuten yhdisteen 6, aikaansaamiseksi. Trifluorimetaanisulfonyylioksimetyyli-ryhmä voi-
30 daan syrjäyttää käyttäen amiinia huoneen lämpötilassa liuottimessa, kuten isopropanolissa, N,N-di-isopropylietyyliamiinikäsittelyllä.

Yhdiste 6 hydrolysoidaan vesipitoisella litium- tai natriumhydroksidilla ja tulokseksi saatu hydroksihappo 7
35 muunnetaan suojatuksi hydroksihapoksi 8. Hydroksyyli-ryhmä

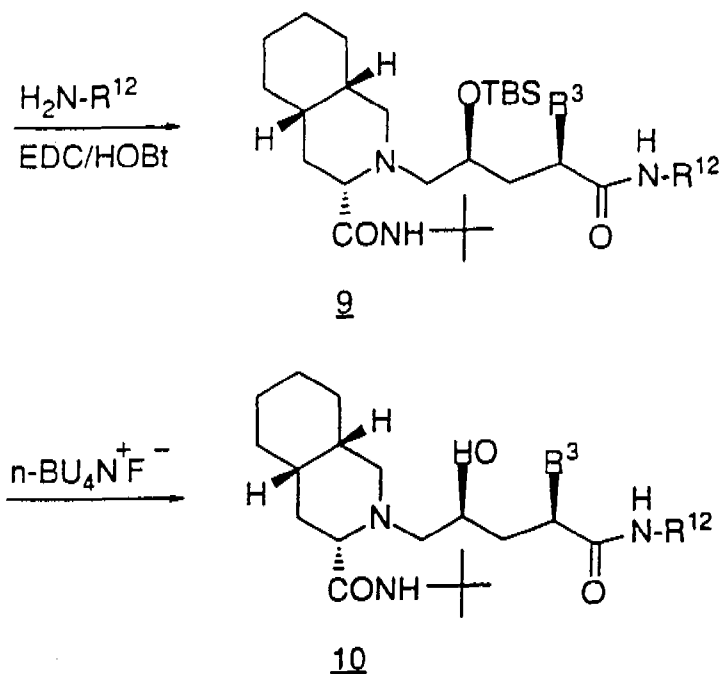
suojataan asiaankuuluvalla tavalla käyttäen tavanomaista suojaavaa silyyliryhmää, kuten t-butyylidimetyylisilyyliä tai t-butyylidifenyylisilyyliä.

- 5 Suojattu hydroksihappo 8 kytketään sitten haluttuun R¹²-amiiniin yhdisteen 9 aikaansaamiseksi, ja suojaava silyyliryhmä poistetaan fluoridi-ionilla yhdisteen 10 aikaansaamiseksi.

Kaavio I



Kaavio I (jatkoa)



Toinen menetelmä yleisen kaavan I mukaisten tuotteiden muodostamiseksi on esitetty kaaviossa II. Kaaviossa II suoritetaan 11:n alkylointi käyttäen ensimmäisenä vaiheena 11:n deprotonaatiota n-butyylilitiumilla tai litiumdi-isopropyyliamidilla (LDA), jota seuraa toinen vaihe, jossa molekyyliin lisätään alkenyylihalogenidi (kuten allyylibromidi), ja joka tuottaa yhdisteen 12.

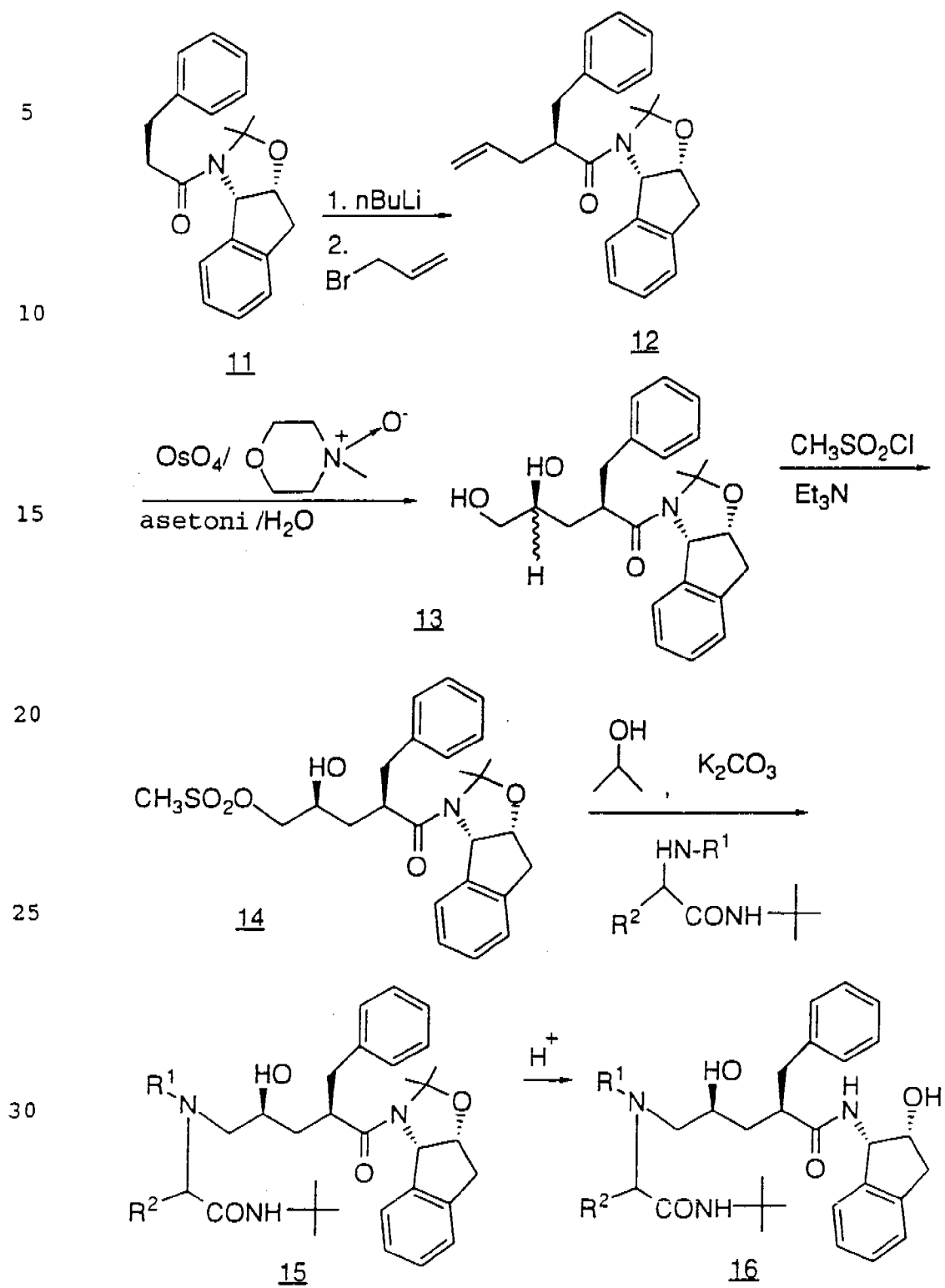
Olefiinin 12 dihydroksylointi osmiumtetroksidilla ja N-metyylimorfoliini-N-oksidilla (NMO) tuottaa diolien 13 diasteriomeerien seoksen. Primaarisen alkoholin 13 valikoiva mesylointi metaanisulfonyylikloridilla ja joko trietyyliamiinilla tai pyridiinillä tuottaa mesylaatin 14.

Kun mesylaattia 14 kuumennetaan amiinin kanssa palautusjäähdyttäen alkoholipitoisessa liuottimessa, kuten ylimäärin kaliumkarbonaattia sisältävässä metanolissa tai isopropanolissa, saadaan aminoalkoholia, kuten yhdistettä 15. Diastereomeerit voidaan erottaa tässä vaiheessa tällä

alalla tunnetuin tavanomaisin menetelmin. Toisena vaihtoehtona voidaan erottaminen tehdä ketaalin poiston jälkeen.

- 5 Yhdistessä 15 oleva ketaali poistetaan happokäsittelyllä metanolin läsnäollessa tai käyttämällä vesipitoista happoa tai THF:ään valmistettua 1 N HCl:ää yhdisteen 16 muodostamiseksi.

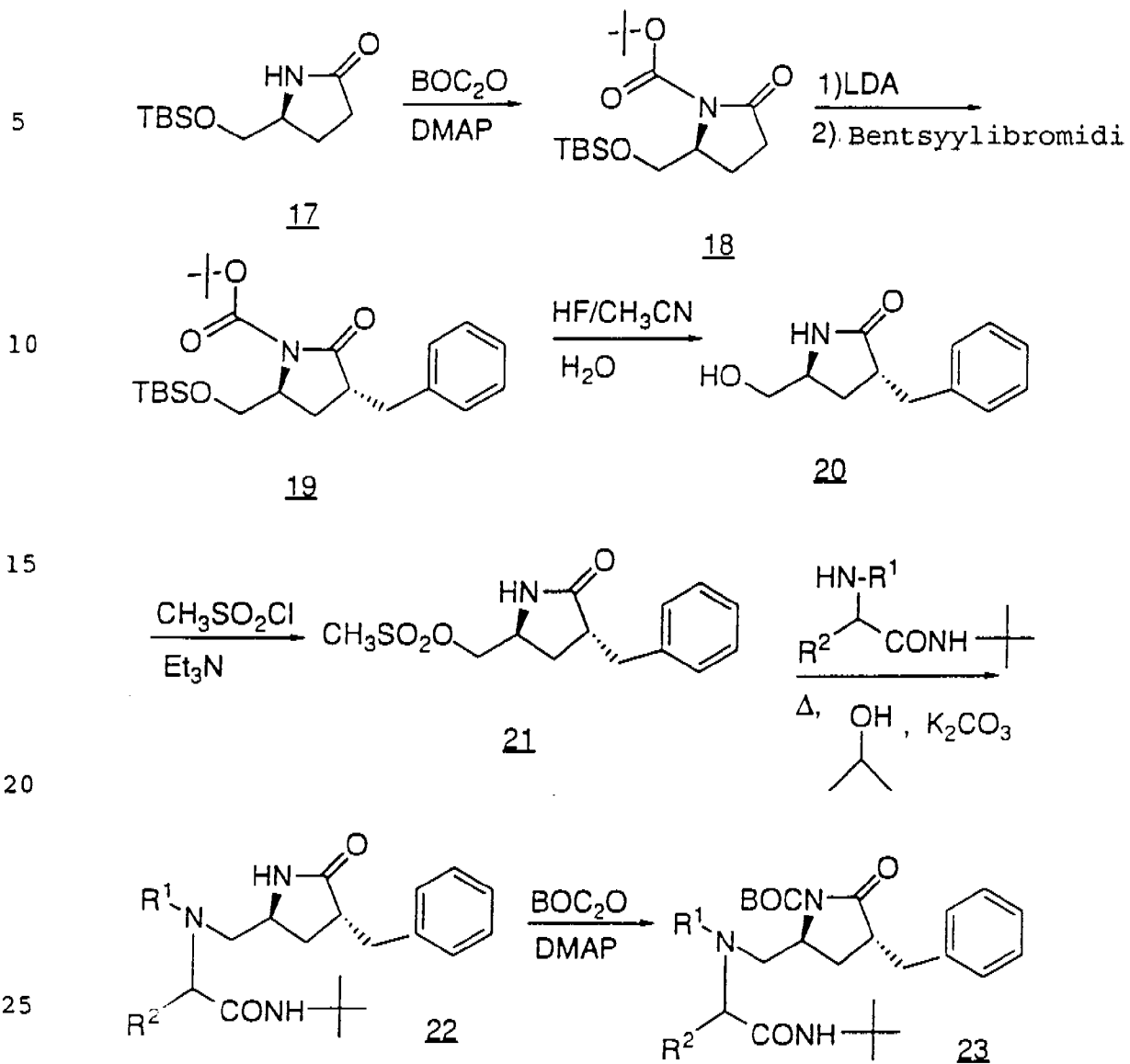
Kaavio II

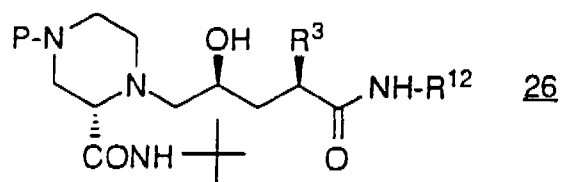
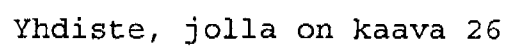


Kolmas menetelmä yleisen kaavan I mukaisten tuotteiden muodostamiseksi on esitetty kaaviossa III. Yhdisteen 17 pyrrolidiinin -NH- -ryhmä suojataan käyttäen BOC-anhydridia ja dimetyyliaminopyridiiniä, mistä saadaan suojattua yhdistettä 18. Yhdiste 18 alkyloidaan käyttäen ensimmäistä vaihetta, jossa 18 deprotonoidaan vahvalla emäksellä, kuten litiumheksametyyliidisilamidilla (LHNMS) tai litiumdi-isopropyyliamidilla (LDA), minkä jälkeen suoritetaan toinen vaihe, jossa molekyyliin liitetään alkyylihalogenidi (kuten bentsyylibromidi), mistä saadaan yhdistettä 19.

Yhdisteen 19 suojaava TBS-ryhmä ja suojaava BOC-ryhmä poistetaan käsittelemällä tätä yhdistettä vesipitoisella HF:llä asetonitriilissä, mistä saadaan alkoholia 20. Yhdisteen 20 primaarisen alkoholin mesyloinnista metaanisulfonyylikloridilla ja joko trietyyliamiinilla tai pyridiinillä saadaan mesylaattia 21, jota kuumennetaan amiinin kanssa ylimäärin kaliumkarbonaattia sisältävässä alkoholipitoisessa liuottimessa, kuten metanolissa tai isopropanolissa, aminopyrrolidinonin, kuten yhdisteen 22, aikaansaamiseksi. Yhdisteen 22 pyrrolidiinin -NH- -ryhmä suojataan uudelleen BOC-ryhmänä kuten aikaisemmin ja tulokseksi saatu yhdiste 23 hydrolysoidaan emäksellä, kuten litium- tai natriumhydroksidilla, avoimeen muotoon hapon 24 aikaansaamiseksi. Yhdiste 24 kytketään sitten NH_2R^{12} -amiiniin tavanomaiseen tapaan ja BOC poistetaan kaasumaisella HCl:llä tai trifluorietikkahapolla halutun tuotteen, josta esimerkkinä on yhdiste 25, aikaansaamiseksi.

Kaavio III

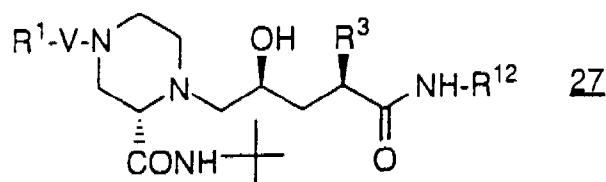




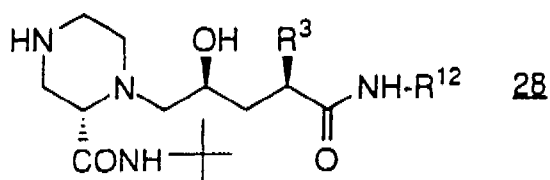
jossa P on tyypeä suojaava ryhmä, kuten -BOC tai -CBZ, valmistetaan edullisesti kaaviossa 1 kuvatun menetelmän mukaisesti, käyttäen edullisesti tässä esiintyvän laktonin

4 5-trifluorimetaanisulfonyylioksimetyylianalogia (ks. esimerkin 15 vaihe 1).

Yhdisteitä, joilla on kaava 27



5 voidaan saada käyttäen useita erilaisia reaktioteitä yhdisteestä 28



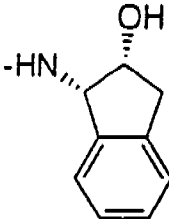
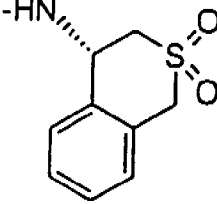
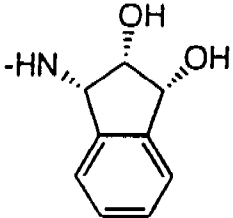
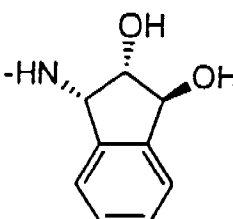
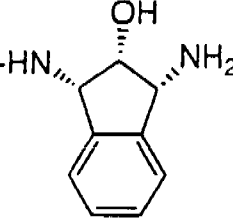
joka saadaan yhdisteessä 26 olevan tyyppä suojaavan ryhmän poiston jälkeen käyttäen tällä alalla tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi CBZ-ryhmän poistamiseksi käytettävää katalyyttistä vedytystä tai BOC-ryhmän poistamiseksi käytettävää käsittelyä trimetyylisilyylitriflaatilla ja 2,6-lutidiinilla noin 0 °C:ssa liuottimessa, kuten CH₂Cl₂:ssa.

15 Yhdisteen 28 4-asemassa oleva piperatsinyylityppi voidaan esimerkiksi alkyloida huoneenlämmössä Et₃N:n läsnäollessa liuottimessa, kuten DMF:ssä, sellaisen kaavan R¹-X mukaisella yhdisteellä, jossa X on -Cl, Br tai -I, tai voidaan muodostaa sulfonamidiryhmä käsittelemällä 28:aa kaavan R¹SO₂Cl mukaisella sulfonyylikloridiyhdisteellä samantyyppisissä olosuhteissa. Amidiryhmän muodostamiseen piperatsinyylin 4-asemaan voidaan myös käyttää normaaleja amidikytkeämenetelmiä. Näihin toimenpiteisiin käytettävät menetelmät ovat alan ammattikokemuksen perusteella

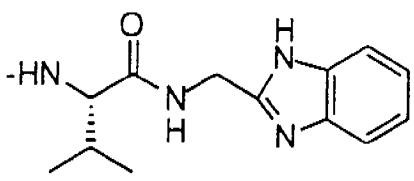
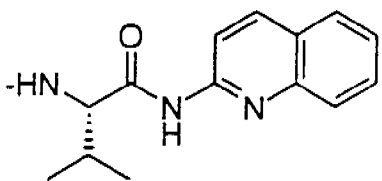
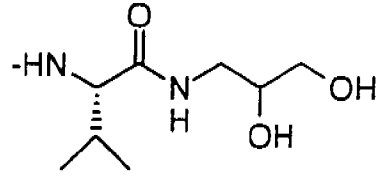
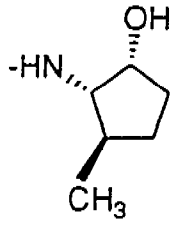
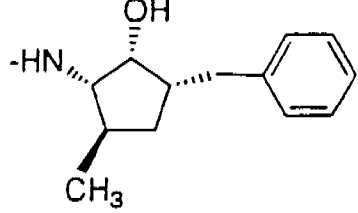
tunnettuja. R^1 -X:n tai R^1SO_2Cl :n R^1 -ryhmä on edellä olevan kuvauksen mukainen, silloin kun kaavan I mukaiset yhdisteet on määriteltä sellaisiksi, että R^1 ei ole riippuvainen R^2 :sta eikä ole tähän liittyneenä, lukuunottamatta sitä, 5 että R^1 ei voi olla vety tai ryhmä, jossa on vapaa hydroksisubstituentti, kuten $-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu hydroksilla, mistä on olemassa vielä sellainen poikkeus, että R^1 voi olla aryyli, joka on substituoitu hydroksiryhmällä.

10 Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä kuvataan vielä seuraavien taulukoiden I - IV avulla.

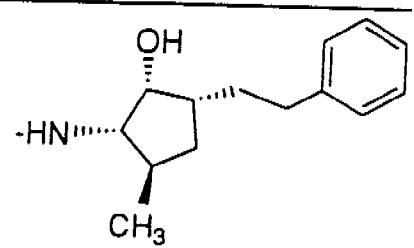
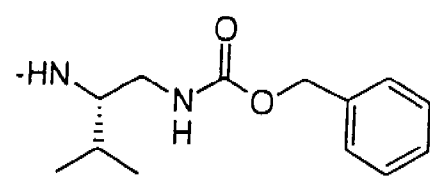
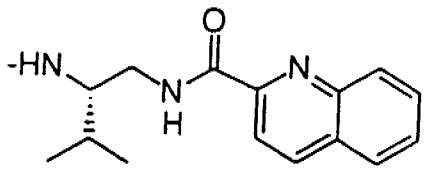
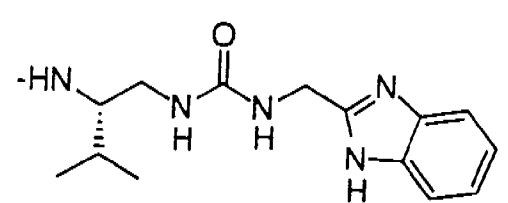
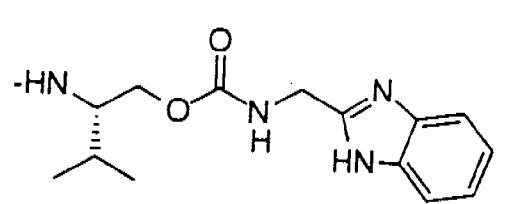
Taulukko 1

5	R^3	X	D
	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
15	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
20	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
25	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
30	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	

Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
10	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
15	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
20	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
25	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
30			

Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
10	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
15	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
20	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
25	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	

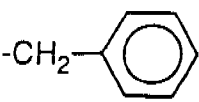
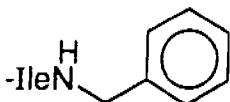
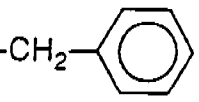
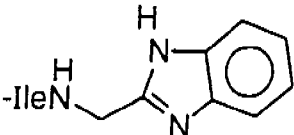
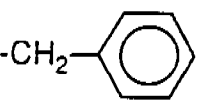
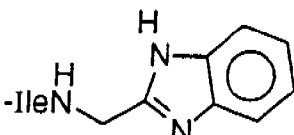
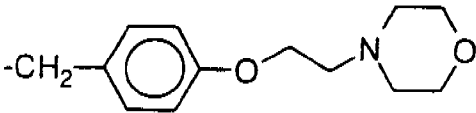
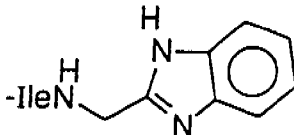
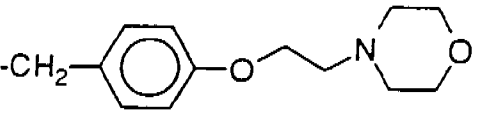
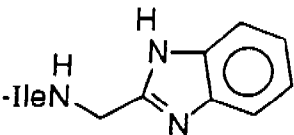
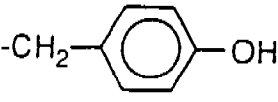
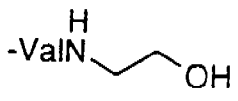
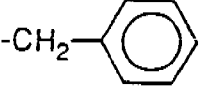
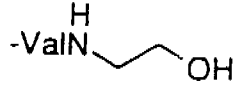
Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
10	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{NH}_2$	
15	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
20	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
25	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	NH_2	
30	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	

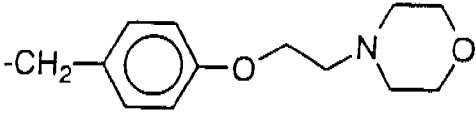
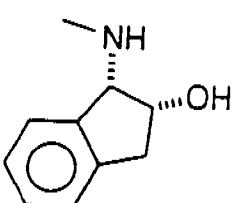
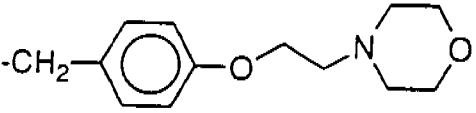
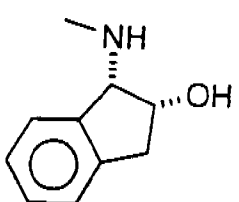
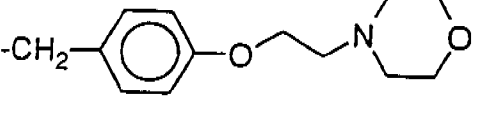
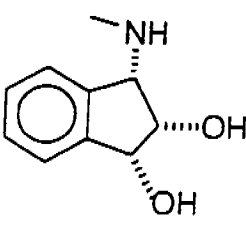
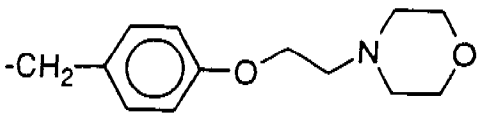
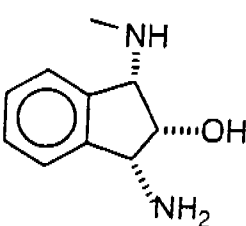
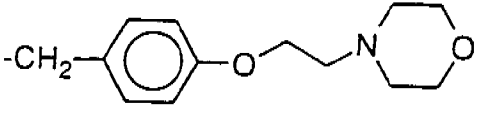
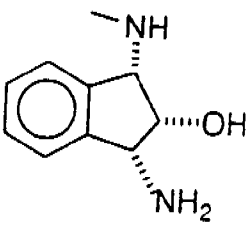
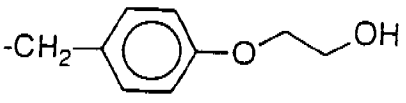
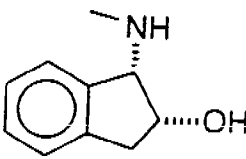
Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
10	$-\text{CH}_2\text{-Ph}$	$-\text{OH}$	
15	$-\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	$-\text{OH}$	
20	$-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	$-\text{OH}$	
25	$-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	$-\text{OH}$	
30	$-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	$-\text{NH}_2$	
	$-\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	$-\text{NH}_2$	

Taulukko 1 (jatkoa)

	R ³	X	D
5		-OH	
10		-OH	
15		-NH ₂	
20		-OH	
25		-NH ₂	
30		-OH	
		-OH	

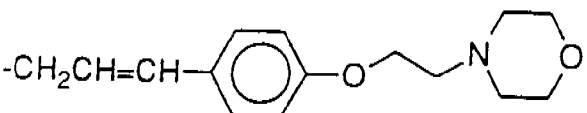
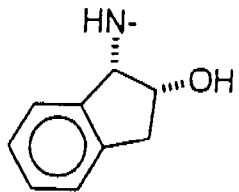
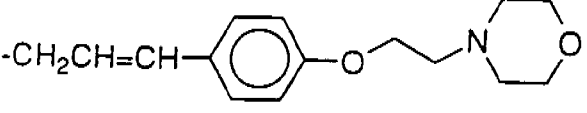
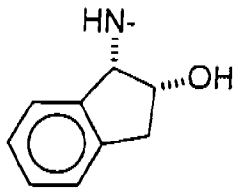
Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5		-OH	
10		-NH ₂	
15		-OH	
20		-OH	
25		-NH ₂	
30		-OH	

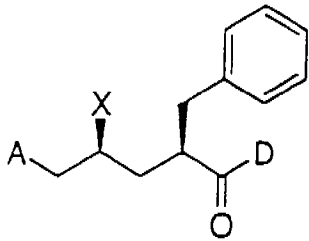
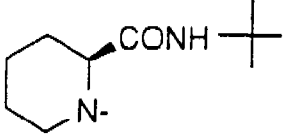
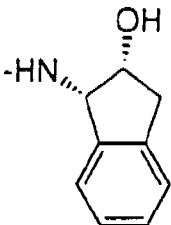
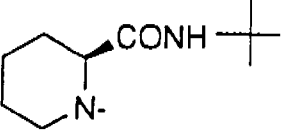
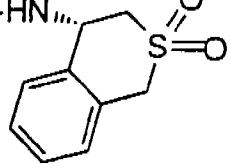
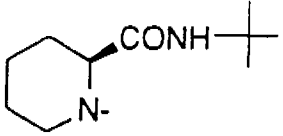
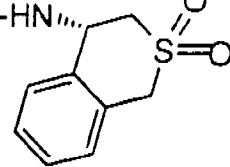
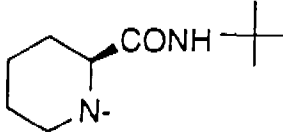
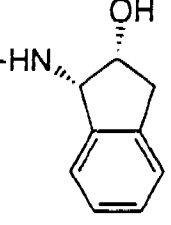
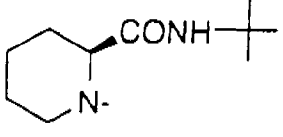
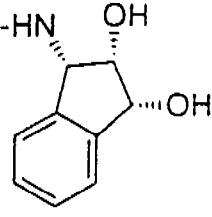
Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5		-OH	
10		-NH ₂	
15		-NH ₂	
20		-OH	
25	-CH ₂ CH=CH-Ph	-OH	
30	-CH ₂ CH=CH-Ph	-OH	

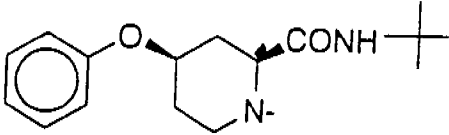
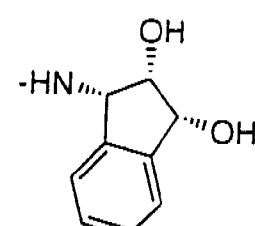
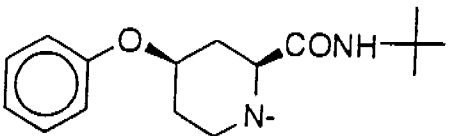
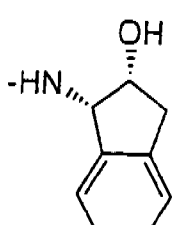
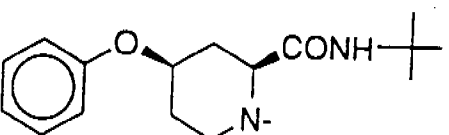
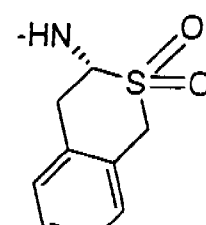
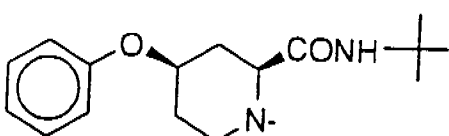
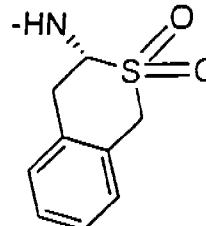
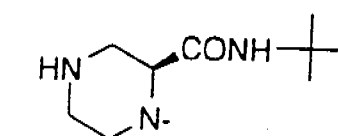
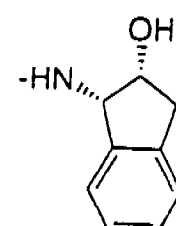
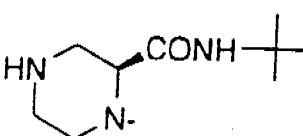
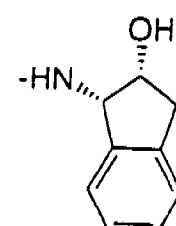
Taulukko 1 (jatkoa)

	R^3	X	D
5		-OH	
10		-OH	
15			
20			
25			
30			

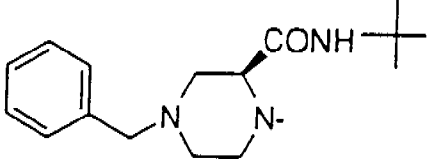
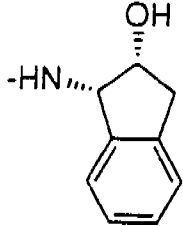
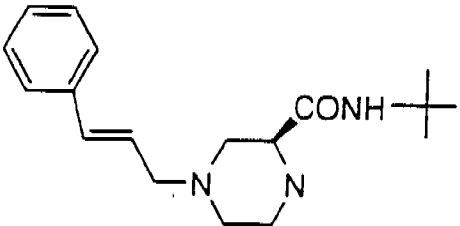
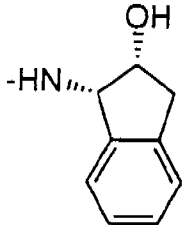
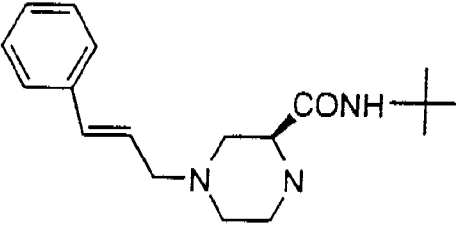
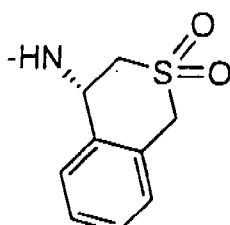
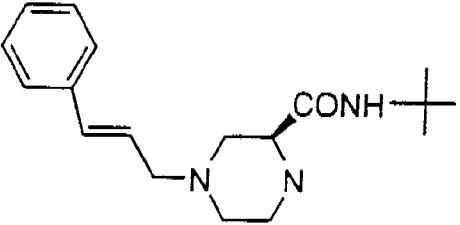
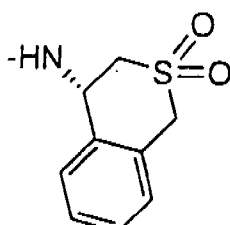
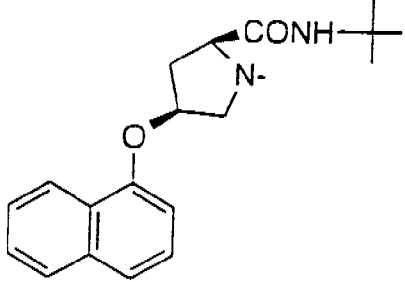
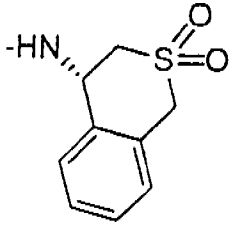
Taulukko 2

			
	A	X	D
5			
10		-OH	
15		-OH	
20		-NH ₂	
25		-NH ₂	
30		-OH	

Taulukko 2 (jatkoa)

	A	X	D
5		OH	
10		-OH	
15		-OH	
20		-NH ₂	
25		-OH	
30		-OH	

Taulukko 2 (jatkoa)

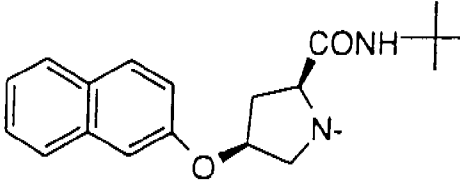
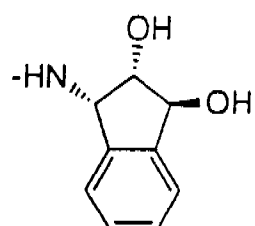
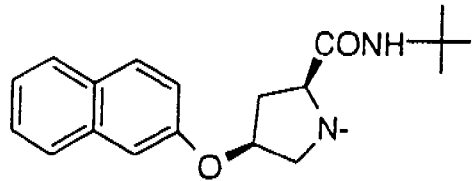
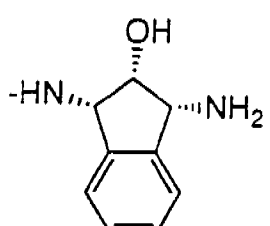
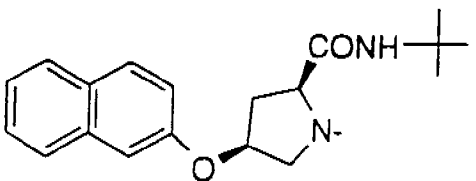
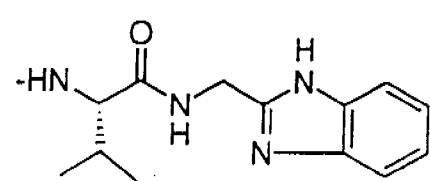
	A	X	D
5			
		-OH	
10			
		-OH	
15			
		-OH	
20			
		-OH	
25			
		-OH	
30			

Taulukko 2 (jatkoa)

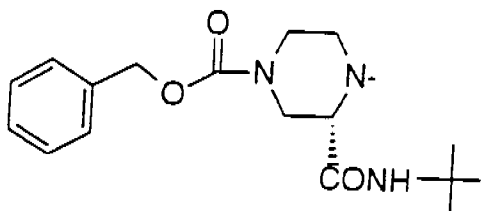
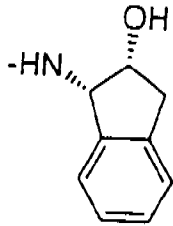
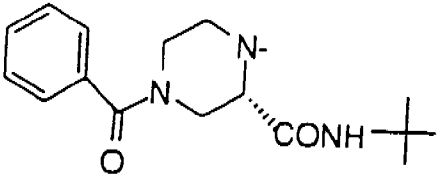
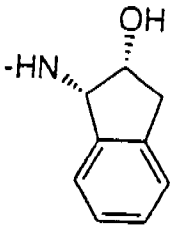
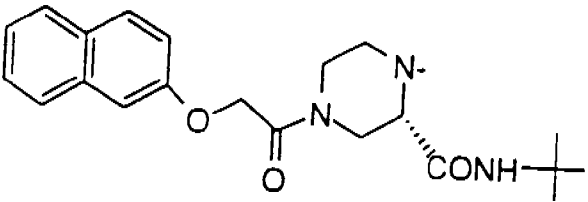
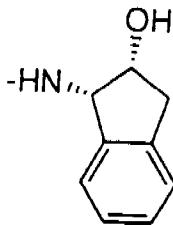
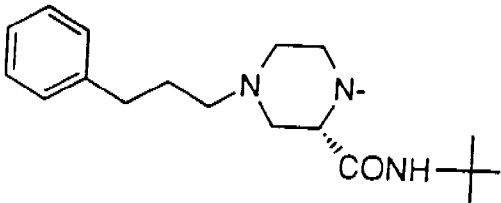
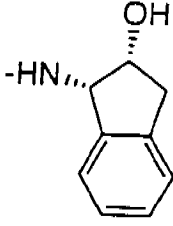
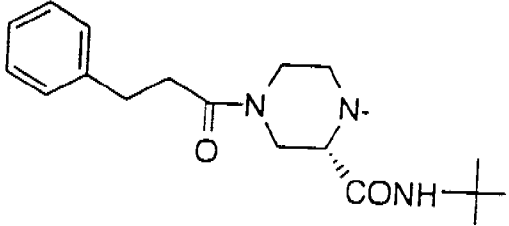
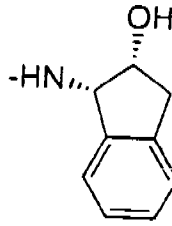
	A	X	D
5		-OH	
10		-OH	
15		-OH	
20		-OH	
25		-OH	

30

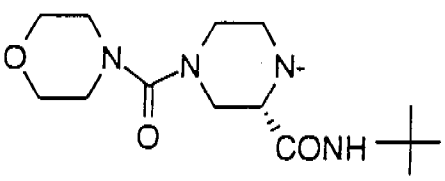
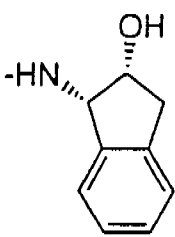
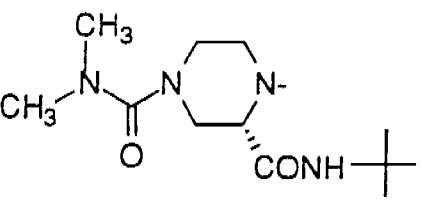
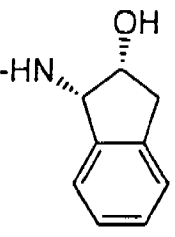
Taulukko 2 (jatkoa)

	A	X	D
5		-OH	
10			
15		-OH	
20			
25		-OH	
30			

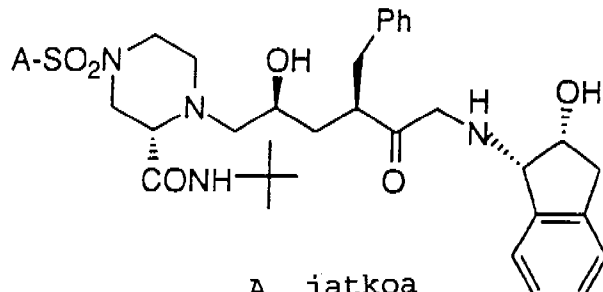
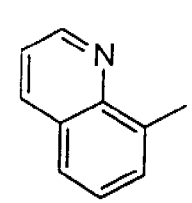
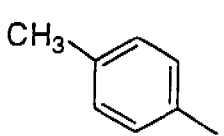
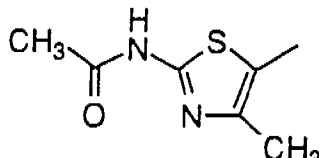
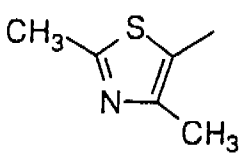
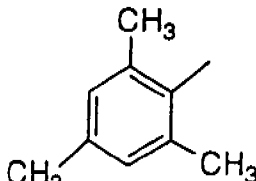
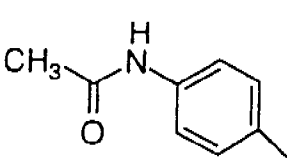
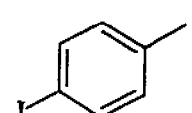
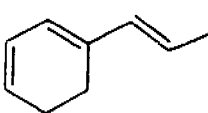
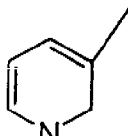
Taulukko 2 (jatkoa)

	A	X	D
5		-OH	
10		-OH	
15		-OH	
20		-OH	
25		-OH	

Taulukko 2 (jatkoa)

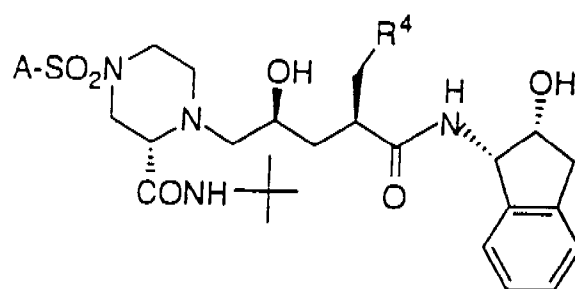
	A	X	D
5		-OH	
10			
15		-OH	
20			
25			
30			

Taulukko 3

5		
	<u>A</u>	<u>A, jatkoa</u>
10		$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2^-$
15	CH_3^-	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}^-$
20		
25		
30		
		

Taulukko 3A

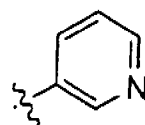
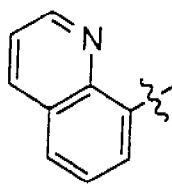
5



10

AR⁴

15

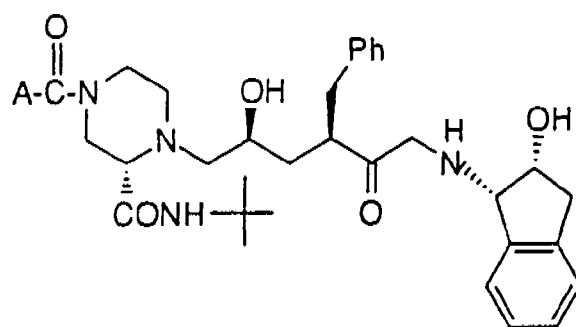
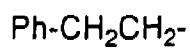
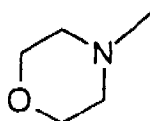
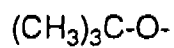
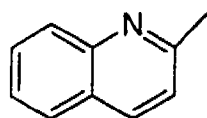
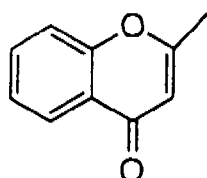


20

25

30

Taulukko IV

A

5 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia antiviraalisten yhdisteiden valmistamisessa ja antiviraalisten yhdisteiden seulontamäärittysten suorittamisessa. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat esimerkiksi käyttökelpoisia sellaisten entsyymeihin vaikutta-

vien mutaatioiden eristämässä, jotka ovat erinomaisia seulontatyökaluja yhä voimakkaampien antiviraalisten yhdisteiden aikaansaamiseksi. Lisäksi tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia tutkittaessa tai määrittäessä HIV:n proteaasissa olevaa muiden antiviraalisten aineiden sitoutumiskohtaa, esimerkiksi, käyttämällä kompetitiivista inhibitiota. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat siten kaupallisia tuotteita, joita on määrää pitää kaupan näihin tarkoituksiin.

10 Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia HIV:n proteaasin inhibitiossa, humaani-immuunikatoviruksen (HIV) aikaansaaman infektion ehkäisemisessä tai tämän hoidossa ja infektiosta johtuvien patologisten tilojen, kuten AIDS:n, hoidossa. AIDS:n hoito tai HIV-in-

15 fektion ehkäiseminen tai sen hoito määritellään siten, että siihen kuuluvat mainittuihin kuitenkin rajoittumatta suuri joukko HIV-infektiotiloja, joita ovat AIDS, ARC (AIDS:ään liittyvä kompleksi), jotka ovat sekä oireellisia että oireettomia, ja varsinainen tai mahdollinen altistuminen HIV:lle. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat

20 esimerkiksi käyttökelpoisia HIV-infektion hoidossa, kun potilaan epäillään altistuneen aikaisemmin HIV:lle esimerkiksi verensiirron, elimensiirron, ruumiinnesteiden vaihdon, puremien, vahingossa tapahtuneen neulanpiston tai

25 leikkauksessa tapahtuneen potilaan verelle altistumisen jälkeen.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa näihin tarkoituksiin oraalisesti, parenteraalisesti (mu-
kaan lukien ihonalaiset injektiot, suonensisäiset, lihaksensisäiset, rintalastansisäiset injektio- tai infuusiomenetelmät), inhalaatiosumutteena tai rektaalises-
ti tavanomaisia ei-toksisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantaja-aineita, lisäaineita ja vehikkeleitä sisältävinä lääkemuotoina, jotka on formuloitu kerta-annoksiksi.

Tämän keksinnön mukaisesti siitä saadaan lisäksi käyttöön hoitomenetelmä ja farmaseuttinen koostumus HIV-infektion ja AIDS:n hoitoa varten. Hoito sisältää sen, että tällaisen hoidon tarpeessa olevalle potilaalle annetaan farmaseuttista koostumusta, joka sisältää farmaseuttista kantaja-ainetta ja terapeuttisesti tehokkaan määrän tämän keksinnön mukaista yhdistettä tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Nämä farmaseuttiset koostumukset voivat olla oraalisesti annettavien suspensioiden tai tablettien; nenäsumutteiden; steriilien injektiovalmisteiden, esimerkiksi steriilien vesipitoisten tai öljypitoisten injektiosuspensioiden, tai peräpuikkojen muodossa.

Silloin kun näiden koostumusten annostelu tapahtuu oraalisesti suspensiona, niin niitä valmistetaan farmaseuttisten formulaatioiden valmistuksen alalla tunnettujen menetelmien mukaan ja ne voivat sisältää perusmassan aikaansaamiseksi mikrokiteistä selluloosaa, suspendointiaineeksi algiinihappoa tai natriumalginaattia, metyyli-selluloosaa viskositeettia lisäävänä aineena ja tällä alalla tunnettuja makeutusaineita/aromiaineita. Lääkeainetta välittömästi vapauttavina tabletteina nämä koostumukset voivat sisältää mikrokiteistä selluloosaa, dikalsiumfosfaattia, tärkkelystä, magnesiumstearaattia ja laktoosia ja/tai muita tällä alalla tunnettuja lisäaineita, sideaineita, jatkeaineita, hajoamista edistäviä aineita, laimentimia ja voiteluaineita.

Silloin kun näitä koostumuksia annetaan nenäaerosolina tai inhalaationa, niin niiden valmistus tapahtuu farmaseuttisten formulaatioiden valmistuksen alalla tunnettujen menetelmien mukaan ja niitä voidaan valmistaa fysiologiseen suolaliuokseen tehdyiksi liuoksiksi käyttäen bentsyylialkoholia tai muita sopivia säilyteaineita, absorptiota edistäviä aineita biologisen hyötyosuuden suu-

rentamiseksi, fluorihiillivetyjä ja/tai muita tällä alalla tunnettuja solubilisointi- tai dispergointiaineita.

Injektioliuokset tai -suspensiot voidaan formuloida tällä alalla tunnetulla tavalla käyttäen sopivia ei-toksisia, parenteraalisesti hyväksyttäviä laimentimia tai liuottimia, kuten mannitolia, 1,3-butaanidiolia, vettä, Ringer'in liuosta tai isotonista natriumkloridiliuosta, tai sopivia dispergointi- tai kostutus- ja suspendointiaineita, kuten steriilejä laimentamattomia rasvaöljyjä, 5
10 mukaan lukien synteettiset mono- tai diglyseridit, ja rasvahappoja, joihin kuuluu öljyhappo.

Silloin kun näitä koostumuksia annetaan rektaalisesti peräpuikkojen muodossa, niin niitä voidaan valmistaa yhdistämällä lääkeaine sopivaan ärsyttämättömään lisäaineeseen, kuten kaakaovoihin, synteettisiin glyseridiestereihin tai polyetyleeniglykoleihin, jotka ovat kiinteitä tavallisissa lämpötiloissa mutta muuttuvat nestemäisiksi ja/tai liukenevat peräsuolen ontelossa lääkeaineen vapauttamiseksi. 15

Edellä mainittujen sairaustilojen hoidossa tai näiden ehkäisemisessä käyttökelpoiset annosmäärät ovat luokkaa 0,02 - 5,0 tai 10,0 grammaa päivää kohti oraalisten annosten ollessa kahdesta viiteen kertaa suuremmat. Esimerkiksi HIV-infektion hoitoon on tehokasta antaa 1,0 - 20
25 50 milligrammaa yhdistettä ruumiinpainokiloa kohti yhdestä neljään kertaa päivässä. Yhdessä edullisessa hoito-ohjelmassa kullekin potilaalle annetaan oraalisesti 100 - 400 mg joka kuudes tunti. On kuitenkin selvää, että tietyille nimenomaiselle potilaalle tarkoitettua tiettyä nimenomaista annoksen suuruutta ja antotiheyttä voidaan 30 vaihdella ja tämä tehdään useiden erilaisten tekijöiden, kuten käytetyn tietyn nimenomaisen yhdisteen aktiivisuuden, tämän yhdisteen metabolisen pysyvyyden ja vaikutusajan, iän, ruumiinpainon, yleiskunnon, sukupuolen, ruokavalion, antotavan ja antoajan, erittymisnopeuden, lääke- 35

aineyhdistelmän, tietyn nimenomaisen sairaustilan vakavuuden ja hoidettavana olevan potilaan mukaan.

- 5 Keksintö kohdistuu myös HIV:n proteaasin suhteen inhibitoristen yhdisteiden yhdistelmiin yhden tai useamman muun AIDS:n hoidossa käyttökelpoisen aineen kanssa. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan esimerkiksi antaa tehokkaalla tavalla joko ennen altistumista ja/tai altistumisen jälkeen käyttäen samanaikaisesti tehokkaita määriä AIDS:n torjuntaan käytettäviä ja alan ammattikokemuksen
- 10 perusteella tunnettuja antiviraalisia aineita, immuno-modulaattoreita, infektioiden torjuntaan käytettäviä aineita tai rokotteita.

Taulukko C

Antiviraaliset yhdisteet			
	<u>Lääkeaineen nimi</u>	<u>Valmistaja</u>	<u>Indikaatio</u>
5	AL-721	Ethigen (Los Angeles)	ARC, PGL, HIV-positiivisuus, AIDS
	Recombinant Human Interferon Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposin sarkooma, ARC
	Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC (ks. myös Immunomodulaattorit)
10	Cytovene	Syntex	näkökykyä uhkaava CMV
	Ganciclovir	(Palo Alto, CA)	perifeeraalinen CMV-retiniitti
	d4T Didehydrodeoksi- tymidiini	Bristol-Myers (New York, NY)	AIDS, ARC
15	ddI Dideoksi-inosii- ni	Bristol-Myers (New York, NY)	AIDS, ARC
	BL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV-infektio (ks. myös kohta Immuno- modulaattorit)
	Trisodium Phosphonoformate	Astra Phar. Products, Inc. (Westborough, MA)	CMV-retiniitti, HIV-infektio, muut CMV-infek- tiot
20	Dideoksisyti- diini; ddC	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ)	AIDS, ARC
	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) Diapren, Inc. (Rosville, MN, mark- kinoija)	HIV-inhibiittori
	Peptide T Octa- peptide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
25	Zidovudine	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	AIDS, pitkälle edist., ARC, pediatrinen AIDS, Kaposin sarkooma, oireeton HIV-infektio, lie- vähkö HIV-tauti, neurologisten oireiden liit- tyminen, yhdessä muiden hoitomuotojen kanssa.
	Ansamycin	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
	Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japani)	AIDS, ARC, HIV-positiivisuus, oireettomana

Taulukko C (jatkoa)

	<u>Lääkeaineen nimi</u>	<u>Valmistaja</u>	<u>Indikaatio</u>
	Virazole Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	oireeton HIV-positiivisuus, LAS, ARC
5	Alpha Interferon	Burroughs Wellcome (Resch. Triangle Park, NC)	Kaposin sarkooma, HIV yhdessä Retrovi'in kanssa
	Acyclovir	Burroughs Wellcome	AIDS, ARC, HIV-positiivisuus, oireettomana, yhdessä AZT:n kanssa
10	Vasta-aine, joka neutraloi pH-labii- lia poikkeavaa in- terferonia immuno- adsorptio-kolonnis- sa	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
	L-697661	Merck (Rahway, NJ)	AIDS, ARC, HIV-positiivisuus, oireettomana, myös yhdessä AZT:n kanssa
	L-696229	Merck (Rahway, NJ)	AIDS, ARC, HIV-positiivisuus, oireettomana, myös yhdessä AZT:n kanssa
15	Immunomodulaattorit		
	<u>Lääkeaineen nimi</u>	<u>Valmistaja</u>	<u>Indikaatio</u>
	AS-101	Wyeth-Ayrst Labs (Philadelphia, PA)	AIDS
	Bropirimine	Upjohn (Kalamazoo, MI)	pitkälle edennyt AIDS
	Acemannan	Carrington Labs, Inc. Irving, TX)	AIDS, ARC (ks. myös kohta Antiviraaliset aineet)
20	CL246738	American Cyanamid (Pearl River, NY) Lederle Labs (Wayne, NJ)	AIDS, Kaposin sarkooma
	EL10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	HIV-infektio (ks. myös kohta Antiviraaliset aineet)
	Gamma Interferon	Genentech (S. San Francisco)	ARC, yhdessä TNF:n (kasvainkuolioteikijä) kanssa
25	Granulocyte Marco- phage Colony Stimu- lating Factor	Genetics Institute (Cambridge, MA) Sandoz (East Hanover, NJ)	AIDS
	Granulocyte Marco- phage Colony Stimu- lating Factor	Hoechst-Roussel (Sommerville, NJ) Immunex (Seattle, WA)	AIDS
30	Granulocyte Marco- phage Colony Stimu- lating Factor	Schering-Plough (Madison, NJ)	AIDS
	HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer (Ft. Washington, PA)	seroposiitiivinen HIV

Taulukko C (jatkoa)

	<u>Lääkeaineen nimi</u>	<u>Valmistaja</u>	<u>Indikaatio</u>
5	IL-2 Interleukiini-2	Cetus (Emeryville, CA)	AIDS, yhdessä AZT:n kanssa
	IL-2 Interleukiini-2	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ) Immunex	AIDS, ARC, HIV, yhdessä AZT:n kanssa
	Immune Globin Intravenous (humaa- ni)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	pediatrinen AIDS, yhdessä AZT:n kanssa
10	Imreg-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposin sarkooma, ARC, PGL
	Imreg-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposin sarkooma, ARC, PGL
	Imuthiol Diethyl Dithio Carbamate	Merieux Institute (Miami, FL)	AIDS, ARC
15	Alpha-2 Interferon	Schering Plough (Madison, NJ)	Kaposin sarkooma yhdessä AZT:n kanssa: AIDS
	Methionine Enke- phalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
	MTP-PE Muramyl-tripeptide	Ciba-Geigy Corp. (Summit, NJ)	Kaposin sarkooma
20	Granulocyte Colony Stimulating Factor	Amgen	AIDS, yhdessä AZT:n kanssa
	rCD4 (Recombinant Soluble Human CD4)	Genentech (S. San Francisco)	AIDS, ARC
25	rCD4-Ig hybrids		AIDS, ARC
	Recombinant Soluble Human CD4	Biogen (Cambridge, MA)	AIDS ARC
	Interferon Alfa 2a	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ)	Kaposin sarkooma, AIDS, ARC, yhdessä AZT:n kanssa
30	SK&F106528 Soluble T4	Smith, Kline & French Laboratories (Philadelphia, PA)	HIV-infektio
	Thymopentin	Immunobiology Re- search Institute (Annandale, NJ)	HIV-infektio
	Tumor Necrosis Fac- tor	Genentech (S. San Francisco)	ARC, yhdessä gammainterferonin kanssa

Taulukko C (jatkoa)

Infektion torjunta-aineet			
	<u>Lääkeaineen nimi</u>	<u>Valmistaja</u>	<u>Indikaatio</u>
5	Clindamycin yhdessä Primaquin'in kanssa	Upjohn (Kalamazoo, MI)	PCP
	Fluconazole	Pfizer (New York, NY)	kryptokokkimeningiitti, kandidiaasi
	Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp. (Princeton, NJ)	oraalisen kandidiaasin ehkäisy
10	Ornidyl Efloornithine	Merrel Dow (Cincinnati, OH)	PCP
	Pentamidine Isethionate (IM&IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP:n hoito
	Trimethoprim		antibakteriaallinen aine
	Trimethoprim/sulfa		antibakteriaallinen aine
15		Burroughs Wellcome (Rsch Triangle Park, NC)	
	Piritrexim		PCP:n hoito
	Pentamidine isethionate (inhalat- tioon)	Fisons Corporation (Bedford, MA)	PCP:n profylaksia
20	Spiramycin	Rhone-Poulenc Pharmaceuticals (Princeton, NJ)	kryptosporidiaalinen ripuli
	Intraconazole- R51211	Janssen Pharm. (Piscataway, NJ)	histoplasmoosi, kryptokokkimeningiitti
	Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP
	Muut		
25	Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp. (Raritan, NJ)	AZT-hoitoon liittyvä vakava anemia
	Megestrol Acetate	Bristol-Myers (New York, NY)	AIDS:iin liittyvän anoreksian hoito
	Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals (Norwich, NY)	AIDS:iin liittyvä ripuli ja imeytymishäiriö

On selvää, että tämän keksinnön mukaisten yhdistei-
 30 den ja antiviraalisten AIDS'in torjuntaan tarkoitettujen
 lääkeaineiden, immunomodulaattorien, infektioiden torjun-
 taan käytettävien lääkkeiden tai rokotteiden yhdistelmien
 suojapiiri ei rajoitu edellä olevassa taulukossa esitet-
 tyyn luetteloon, vaan se sisältää periaatteessa tämän kek-
 35 sinnön mukaisten yhdisteiden käytön yhdessä minkä tahansa

AIDS'in hoitoon käyttökelpoisen farmaseuttisen koostumuksen kanssa.

Tietyt taulukon S mukaiset yhdisteet ovat seuraavat: L-697661 eli '661' on 3-([4,7-dikloori-1,3-bentsoksatsol-2-yyli]metyyli)-amino)-5-etyyli-6-metyylipyridin-2(1H)-oni; L-696,229 on 3-[2-(1,3-bentsoksatsol-2-yyli)-etyyli]-5-etyyli-6-metyyli-pyridin-2(1H)-oni. L-697661:n ja L-696229:n synteesi on kuvattu julkaisuissa EPO 484 071 ja EPO 462 800, jotka kumpikin on liitetty tähän keksintöön siihen oikeuttavien säännösten nojalla. ddC:n, ddI:n ja AZT:n synteesi on myös kuvattu julkaisussa EPO 484 071.

Edulliset yhdistelmät ovat hoitoaja, joissa käytetään samanaikaisesti tai vuorotellen HIV:n proteaasin inhibiittoria ja HIV:n käänteistranskriptaasin ei-nukleosidi-inhibiittoria. Yhdistelmässä oleva vaihtoehtoinen kolmas komponentti on HIV:n käänteistranskriptaasin nukleosidi-inhibiittori, kuten AZT, ddC tai ddI. Edullinen HIV:n proteaasin inhibiittori on L-735 524 (yhdiste J). Edullisiin HIV:n käänteistranskriptaasin ei-nukleosidi-inhibiittoreihin kuuluu L-697 661. Näillä yhdistelmillä voi olla synergistisiä vaikutuksia, jotka rajoittavat HIV:n leviämistä. Edullisia yhdistelmiä ovat (1) L-735 524, yhdessä L-697 661:n ja mahdollisesti AZT:n tai ddI:n tai ddC:n kanssa; (2) L-735 524 ja mikä tahansa yhdisteistä AZT tai ddI tai ddC.

Mikrobeissa ilmennetyn HIV:n proteaasin inhibitiomääritys

Sellaisen reaktion inhibitiotutkimukset, jossa *Escherichia colissa* ilmennetyn proteaasin annetaan vaikuttaa peptidisubstraattiin [Val-Ser-Gln-Asn-(beta-naftyyli)-Ala-Pro-Ile-Val, konsentraatio 0,5 mg/ml reaktion aloitushetkellä], suoritettiin 1 h ajan 30 °C:ssa 50 mM Na-asetaatissa, jonka pH oli 5,5. Useita erilaisia inhibiittorikonsentraatioita, jotka oli valmistettu 1,0 µl:aan DMSO:ta, lisättiin 25 µl erään veteen valmistettua pepti-

diliuosta. Reaktio käynnistettiin lisäämällä seokseen 15 μ l 0,33 nM proteaasia (0,11 ng), joka oli valmistettu liuokseen, joka sisälsi 0,133 M Na-asetaattia, jonka pH oli 5,5, ja 0,1 % naudan seerumialbumiinia. Reaktio lopetettiin 160 μ l:lla 5-%:ista fosforihappoa. Reaktiotuotteet erotettiin HPLC:llä (VYDAC, suurihalkaisijainen 5 cm:n C-18-käänteisfaasikolonni, asetonitriiligradietti, 0,1-%:inen fosforihappo). Reaktion inhibitioaste määritettiin tuotteiden piikkien korkeuksista. Tästä kokeesta riippumattomalla tavalla syntetoitujen tuotteiden HPLC:stä saatiin kvantitointiin käytetyt standardit ja varmistettiin tuotteiden koostumus. Esimerkeissä 1 - 7 esitettyjen synteisien tuotteiden IC₅₀-arvojen havaittiin olevan alueella 1 - 100 nM. Havaitut IC₅₀-arvot yhdisteistä A, B ja J olivat alueella noin 0,3 - 6 nM.

Viruksen leviämisen inhibitio

A. HIV:llä infektoidun MT-4-solususpension valmistus

MT-soluja infektoitiin päivänä 0 solukonsentraatiossa 250 000 millilitrassa suhteessa 1 : 1000 laimennetulla HIV-I-kannan IIIb varastokantapreparaatilla (lopullinen p24-konsentraatio 125 pg/ml; tämä määrä oli riittävä tuottamaan < 1 % infektoituneita soluja päivänä 1 ja 25 - 100 % päivänä 4). Solut infektoitiin ja niitä kasvatettiin mediumissa, joka oli RPMI 1640 (Whittaker BioProducts), 10-%:ista inaktivoitua fetaalista naudanseerumia, 4 mM glutamiinia (Gibco Labs) ja suhteessa 1 : 100 laimennettua penisilliinin ja streptomysiinin seosta (Gibco Labs).

Seosta inkuboitiin yön yli 37 °C:ssa 5-%:isessa CO₂-atmosfäärissä.

B. Käsittely inhibiittoreilla

Valmistettiin matriksi, joka sisälsi nanomolaa-
risella konsentraatioalueella olevia pareittaisia yhdis-
telmiä (ks. taulukko S). Päivänä 1 lisättiin 125 μ l:n suu-

ruisia inhibiittorieriä yhtä suuriin tilavuuksiin HIV:lla infektoiduja MT-4-soluja (50 000 kuoppaa kohti) 96-kuoppaisessa mikrotiitterisoluviljelylevyllä. Inkubointia jatkettiin 3 päivän ajan 37 °C:ssa 5-%:isessa CO₂-atmosfäärissä.

C. Viruksen leviämisen määrittäminen

Pohjalle laskeutuneet solut suspendoitiin uudelleen käyttäen monikanavapipetointilaitetta ja 125 µl soluja otettiin talteen erilliselle mikrotiitterilevylle. Supernatantista määritettiin HIV:n p24-antigeeni.

HIV:n p24-antigeenin konsentraatio määritettiin seuraavaksi kuvattavalla entsyymi-immunomäärityksellä. Määritettävät p24-antigeeninäytteet lisättiin mikrotiitterilevyn kuoppiin, jotka oli päällystetty monoklonaalilla vasta-aineella, joka on spesifinen HIV:n ydinantigeenille. Mikrotiitterilevyn kuopat pestiin tässä vaiheessa ja muissa seuraavissa asianmukaisissa vaiheissa. Kuoppiin lisättiin tämän jälkeen biotinyloitua HIV-spesifistä vasta-ainetta, ja sitten konjugoitua streptavidini-piparjuuriperoksidaasia. Lisätty vetyperoksidi ja tetrametyyli-bentsidiinisubstraatti saavat aikaan värireaktion. Väriin voimakkuus on verrannollinen HIV:n p24-antigeenin konsentraatioon.

Synergia-asteen laskeminen

Inhibiittorien pareittaisilla yhdistelmillä (ks. taulukko S) havaittiin olevan huomattavan tehokas viruksen leviämistä inhiboiva vaikutus verrattuna kuhunkin inhibiittoriin, jota käytettiin yksinään, tai verrattuna kunkin inhibiittorin pelkkään additiiviseen vaikutukseen. Siten esimerkiksi parittaisella 524:n ja AZT:n yhdistelmällä havaittiin olevan huomattavan tehokas viruksen leviämistä estävä vaikutus verrattuna pelkkään 524:ään tai pelkkään AZT:hen, tai verrattuna 524:n inhibition ja AZT:n inhibition summaan.

Nämä koetulokset käsiteltiin seuraavasti: jako-osi-
na ilmoitetut inhibitoristen konsentraatioiden suhteet
(FIC) laskettiin julkaisun Elion, et al., J. Biol. Chem.
208 (1954) 477 mukaisesti. Useille erilaisille pareittai-
sille yhdistelmille määritettiin minimaalinen FICS-summa,
5 joka vastaa maksimaalista synergiaa. Ks. taulukko S. Nämä
tulokset viittaavat siihen, että viruksen leviämisen inhi-
bitiossa esiintyy huomattavaa synergiaa. Lukuarvon muut-
tuminen pienempään suuntaan kasvattaa synergian arvoa.

10 Taulukko S

Parittaiset yhdistelmät*	Maksimaalinen synergia
524 + ddI	0,7
524 + AZT	0,7
524 + 661	

15 524 on L-735 524 (yhdiste J). Muita yhdisteitä on myös
kuvattu edellä olevassa taulukossa C.

Esimerkki 1

20 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butylyli)-4(S)-fenoksi-
prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus

Vaihe 1: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-3-
fenyylipropaaniamidin valmistus

Kylmään (0 °C) metyleenikloridiliuokseen (30 ml),
joka sisälsi 2(R)-hydroksi-1(S)-aminoindaania (750 mg,
25 5,0 mmol) ja trietyyliamiinia (606 mg, 6,0 mmol) lisättiin
liuos, joka sisälsi hydrokinnamoyylikloridia (843 mg,
5,0 mmol) 5 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseos lisät-
tiin 2 h kuluttua erotussuppiloon, joka sisälsi 50 ml
metyleenikloridia, ja seos pestiin 10-%:isella sitruuna-
30 happoliuoksella (2 x 30 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin,
suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin valkeaa
kiinteää ainetta.

Vaihe 2: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-3-fenyylipropaaniamidin valmistus

Edellä olevasta vaiheesta 1 peräisin oleva valkea kiinteä raakatuote liuotettiin 50 ml:aan metyleenikloridia ja seokseen lisättiin 5 ml dimetoksipropaania, minkä jälkeen seokseen lisättiin 100 mg p-tolueenisulfonihappoa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 18 h ja se lisättiin sitten erotussuppiloon ja pestiin kylläisellä NaHCO₃-liuoksella (2 x 30 ml). Orgaaninen kerros kuivat-
 10 tiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin öljyä, jolle suoritettiin kromatografia (SiO₂, 40-%:inen EtOAc/-heksaani) ja tästä saatiin öljyä, joka lopuksi kiteytettiin.

Vaihe 3: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyyylimetyylipent-4-eeniamidin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-3-fenyylipropaaniamidia (1,03 g, 2,9 mmol) 20 ml:ssa THF:ää ja jota pidettiin
 20 jääähdytettynä -78 °C:ssa, lisättiin n-BuLi:tä (2,5 M, 1,40 ml, 3,5 mmol). Reaktioseokseen lisättiin 20 minuutin kuluttua allyylibromidia (0,48 g, 3,9 mmol), ja sitä sekoitettiin -78 °C:ssa yhden tunnin ajan, ja siihen lisättiin sitten reaktion lopettamiseksi 10 ml kylläistä NH₄Cl-liuosta. Reaktioseos laimennettiin 50 ml:lla vettä, uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml), orgaaninen faasi pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (50 ml), kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin raakatuotetta. Raakatuote puhdistettiin silikageelissä, mistä saatiin
 25 otsikon mukaista yhdistettä.

Vaihe 4: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyyylimetyyli-(4(RS),5-dihydroksi)-pentaaniamidin valmistus

800 mg:aan (2,2 mmol) N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyyylimetyyli-pent-4-eeni-

amidia, joka oli liuotettu 40 ml:aan suhteessa 9 : 1 valmistettua asetonin ja veden seosta, lisättiin 0,8 ml veteen valmistettua 60-%:ista N-metyylimorfoliini-N-oksidin liuosta, minkä jälkeen seokseen lisättiin 4 ml t-BuOH:ssa
 5 olevaa 2,5-%:ista osmiumtetroksidiliuosta. Reaktioseokseen lisättiin 18 h kuluttua ylimäärin kiinteää natriumvetysulfaattia, sitä sekoitettiin 2 h ja suodatettiin sitten celite-kerroksen läpi. Suodos konsentroitiin, laimennettiin 50 ml:lla vettä, uutettiin metyleenikloridilla (2 x
 10 50 ml), orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin tuotetta vaahtona.

Vaihe 5: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyylimetyyli-4(RS)-hydroksi-5-metaanisulfonyylioksipentaaniamidin valmistus

15 200 mg:aan (0,527 mmol) N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyylimetyyli-(4(RS),5-dihydroksi)-pentaaniamidia, joka oli liuotettu 7 ml:aan metyleenikloridia ja jota pidettiin 0 °C:ssa, lisättiin trietyyliamiinia (59 mg, 0,58 mmol), jonka jälkeen seokseen
 20 lisättiin metaanisulfonyylikloridia (66 mg, 0,579 mmol). Reaktioseosta jatkokäsiteltiin 4 h kuluttua pesemällä se 10-%:isella sitruunahappoliuoksella (2 x 50 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin monomesylaattia alkoholien
 25 seoksena.

Vaihe 6: N'-t-butyyl-N-Boc-4(R)-hydroksi-L-prolinamidin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi N-Boc-4(R)-hydroksi-proliinia (2,00 g) DMF:ssä (20 ml) ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:een, lisättiin EDC:tä (1,987 g), HOBT:tä
 30 (1,401 g), tert-butyliamiinia (1,09 ml) ja trietyyliamiinia (2,41 ml). Reaktioseos laimennettiin 18 h kuluttua etyyliasetaatilla (150 ml) ja pestiin 10-%:isella HCl:llä, kylläisellä NaHCO₃:lla, vedellä ja suolavedellä. Tämän jäl-

keen liuos kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin, mistä saatiin valkeaa kiinteää ainetta.

Vaihe 7: N'-t-butylyli-N-Boc-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin valmistus

5 Liuokseen, joka sisälsi N'-t-butylyli-N-Boc-4(R)-hydroksi-L-prolinamidia (0,6 g) THF:ssä (5 ml), lisättiin fenolia (0,295 g), trifenyylifosfiinia (0,824 g) ja tämän jälkeen pisaroittain dietyyliatsodikarboksylaattia (0,495 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 24 h ympäristön
10 lämpötilassa ja se laimennettiin etyyliasetaatilla (200 ml) ja pestiin kylläisellä NaHCO_3 :lla, vedellä ja suolavedellä ja kuivattiin MgSO_4 :n päällä. Vakuumissa suoritettun väkevöinnin jälkeen saatiin keltaista öljyä, joka puhdistettiin pikakromatografiaa käyttäen (eluointi heksaanin ja EtOAc:n seoksella, joka oli valmistettu suhteessa 1 : 1, kolonni 30 mm).

Vaihe 8: N-t-butylyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan valmistus

20 Liuokseen, joka sisälsi N'-t-butylyli-N-Boc-4(S)-fenoksi-L-prolinamidia (0,596 g) metyleenikloridissa (4 ml), ja jota pidettiin 0 °C:ssa, lisättiin trifluorietikkahappoa (2 ml). Reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpöön 30 minuutin kuluttua ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa ja tästä saatiin kellahtavaa öljyä.

Vaihe 9: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2-(R)-fenyyli-metyyli-4-(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butylyli)-4(S)-fenoksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus

30 Liuokseen, joka sisälsi N-t-butylyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolaa (0,36 g) ja N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2(S)-fenyyli-metyyli-4(RS)-hydroksi-5-metaanisulfonyylioksi-pentaaniamidia (0,226 g) 3 ml:ssa isopropanolia, lisättiin
35 kaliumkarbonaattia (0,441 g) ja reaktioseos lämmitettiin

80 °C:een. Reaktioseos jäädytettiin 18 h kuluttua huoneenlämpöön, suodatettiin celite'n läpi, ja tämä pestiin lisäerillä EtOAc:ta. Suodos konsentroitiin, jäännös liuotettiin EtOAc:hen (100 ml) ja pestiin vedellä, suolavedellä ja kuivattiin MgSO_4 :n päällä. Liuotin poistettiin vakuuissa ja tulokseksi saatu öljy puhdistettiin pika-

5 kromatografiaa käyttäen, mistä saatiin tuotetta diastereo-

meerien seoksena.

Vaihe 10: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2-(R)-

10 **fenyyylimetyyli-4-(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyyl)-4(S)-**

fenoksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indaani-N,O-isopropylidenyyli)-2-(R)-fenyyylimetyyli-4-(S)-hydroksi-5-(1-(N'-(t-butyyl)-4(S)-fenoksi-

15 prolinamid)yyli)-pentaaniamidia (0,13 g) MeOH:ssa (5 ml), lisättiin kamferisulfonihappoa (CSA) (0,070 g) ympäristön lämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin 5 tunnin kuluttua uusi erä CSA:ta (0,025 g), ja sitä sekoitettiin yhteensä 18 tuntia. Reaktio lopetettiin kylläisellä NaHCO_3 :lla

20 (5 ml) ja liuotinta poistettiin 4 ml:n tilavuuteen asti. Vesipitoinen kerros uutettiin perusteellisesti EtOAc:lla ja orgaaninen kerros pestiin vedellä ja suolavedellä ja se kuivattiin. Kun liuotin oli poistettu vakuuissa, puhdistettiin tulokseksi saatu öljy käsittelemällä sitä pika-

25 kromatografisesti, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkeana vaahtona. Vaahto liuotettiin EtOAc:n ja heksaaniseoksen seokseen ja emäliuos erotettiin dekantamalla öljystä. Tämän jälkeen öljy kuivattiin eksikaattorissa suuressa vakuuissa, mistä saatiin valkeata vaahtoa.

Esimerkki 2

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus

5 **Vaihe 1: N-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan valmistus**

2-naftyylioksiproliiniamidia valmistettiin noudattaen olennaisesti samoja suoritussvaihteita kuin mitä käytettiin N-t-butyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan syntetisimiseksi esimerkin 1 vaiheissa 10 6 - 8 hahmotellulla tavalla, mutta käyttämällä tässä käytetyn fenolin tilalla 2-naftolia,

15 **Vaihe 2: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus**

Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin noudattaen olennaisesti samoja suoritussvaihteita kuin esimerkin 1 vaiheissa 9 ja 10 hahmotellut vaiheet mutta käyttämällä näissä vaiheissa 9 käytetyn N-t-butyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan tilalla N-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolaa.

Esimerkki 3

25 **N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-1-naftyylioksi-prolinamid)yyli)-pentaaniamidin valmistus**

Vaihe 1: N-t-butyli-4(S)-1-naftyylioksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan valmistus

30 1-naftyylioksiprolinamidia valmistettiin noudattaen olennaisesti samoja suoritussvaihteita kuin mitä käytettiin N-t-butyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan syntetisimiseen esimerkin 1 vaiheissa 6 - 8 hahmotellulla tavalla, mutta käyttämällä tässä käytetyn fenolin tilalla 1-naftolia.

**Vaihe 2: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(N'-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-prolinamid)yyli)pentaaniamidin valmistus**

Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin noudattaen olennaisesti samoja suorituskvaiheita kuin esimerkin 1 vaiheissa 9 ja 10 hahmotellut vaiheet mutta käyttämällä näissä vaiheissa 9 käytetyn N-t-butyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolan tilalla N-t-butyli-4(S)-2-naftyylioksi-L-prolinamidin trifluorietikkahapposuolaa.

Esimerkki 4

**N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butyli-
karbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-
pentaaniamidin valmistus**

**Vaihe 1: Dihydro-5(S)-((t-butyylidifenyyylisilyyli)-
oksimetyyli)-3(R)fenyyli-3(2H)-furanonin valmistus**

Litiumdi-isopropyliamidin (LDA) liuos muodostettiin lisäämällä 1,55 ml n-BuLi:tä (2,5 M heksaanissa) 0,55 ml:aan (3,9 mmol) di-isopropyliamiinia 10 ml:ssa THF:ää -78 °C:ssa. Seokseen lisättiin 30 minuutin kuluttua liuos, joka sisälsi dihydro-5-(S)-((t-butyylidifenyyylisilyyli)-oksimetyyli)-3(2H)-furanonia (1,38 g, 3,89 mmol) 5 ml:ssa THF:ää. Kun seosta oli sekoitettu vielä 30 minuuttia, siihen lisättiin bentsyylibromidia (0,68 g, 3,9 mmol) ja sekoitusta jatkettiin 3 h ja tämän ajan kuluttua umpeen reaktio lopetettiin lisäämällä seokseen 10-%:ista vesipitoista sitruunahappoliuosta. Liuos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml), joka pestiin takaisin suolavedellä, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin öljyä. Tuote puhdistettiin kromatografisesti (SiO₂, 20-%:inen EtOAc/heksaani), mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

Vaihe 2: Dihydro-5(S)-(hydroksi-metyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonin valmistus

5,26 g:aan dihydro-5(S)-((t-butyylidifenyyli-silyyli)oksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia, joka oli tehty 40 ml:aan asetonitriiliä, lisättiin 1,34 ml 49-%:ista vesipitoista HF-liuosta. Kun reaktioseosta oli pidetty 18 h huoneenlämmössä, se väkevöitiin kuivaksi ja jäännös partitioitiin veden (50 ml) ja etyyliasetaatin (50 ml) kesken. Orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin tuotetta kullanruskeana kiinteänä aineena (sp. 69 - 72 °C).

Vaihe 3: Dihydro-5(S)-((metaani-sulfonyyli)oksimetyyli)-3(R)fenyylimetyyli-3(2H)-furanonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 2,93 g (14 mmol) dihydro-5(S)-(hydroksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia metyleenikloridissa ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:een, lisättiin trietyyliamiinia (1,98 ml, 15,6 mmol), minkä jälkeen seokseen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (1,20 ml, 15,6 mmol). Kun reaktioseosta oli pidetty 1 tunti 0 °C:ssa, se yhdistettiin 10-%:iseen vesipitoiseen sitruunahappoliuokseen, pestiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml), joka pestiin takaisin vedellä (100 ml) ja suolavedellä (100 ml), kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin tuotetta vahamaisena ruskeana kiinteänä aineena.

Vaihe 4: Dihydro-5(S)-(2-(3(S)-N-(t-butylikarboksamido)-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinolin)yyli)metyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonin valmistus

70 mg:aan dihydro-5(S)-((metaanisulfonyyli)oksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia (0,25 mmol) 10 ml:ssa ksyleeniä, joka sisälsi 100 mg kaliumkarbonaattia, lisättiin 65 mg (0,27 mmol) N-t-butyli(4aS,8aS)-(dekahydroisokinoliini)-3(S)-karboksamidia ja reaktioseosta kuumennettiin 140 °C:ssa. 6 tunnin kuluttua reaktioseos

jäähdytettiin, yhdistettiin 30 ml:aan vettä, ja seos pestiin etyyliasetaatilla (2 x 30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin jäännös, jolle suoritettiin kromatografia (50/50 EtOAc/-heksaani), mistä saatiin tuotetta.

Vaihe 5: 2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-5-(2-(3(S)-N-(t-butyylikarbamoyyli)(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaanin hapon valmistus

10 130 mg:aan (0,305 mmol) dihydro-5(S)-(2-(3(S)-N-(t-butyylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinolin)yyli)-metyyli)-3(R)fenyylimetyyli-3-(2H)furanonia, joka oli tehty 2 ml:aan DME:tä, lisättiin 1 ml litiumhydroksidiliuosta. Kun reaktioseosta oli pidetty 4 tuntia huoneenlämmössä, se väkevöitiin kuivaksi ja sitä kuumennettiin atseotrooppisessa seoksessa tolueenin kanssa (3 x) ylimääräisen veden poistamiseksi. Jäännös liuotettiin 5 ml:aan DMF:ää ja seokseen lisättiin 414 mg (6,10 mmol) imidatsolia ja 465 mg (3,05 mmol) t-butyylidimetyylisilyylikloridia. Kun reaktioseosta oli pidetty kaksi päivää huoneenlämmössä, niin siihen lisättiin 1 ml metanolia ja liuos haihdutettiin kuivaksi 1 tunnin kuluttua. Jäännös partitioitiin kylläisen NH_4Cl -liuoksen (aq) kesken ja pestiin etyyliasetaatilla, ja tuote kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin öljyä, joka oli tuotteen ja furanonilähtömateriaalin seos. Tätä materiaalia käytettiin raakatuotteena seuraavaan reaktioon.

Vaihe 6: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-(t-butyylidimetyyli-silyylioksi)-5-(2-(3(S)-N'-(t-butyylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)pentaaniamidin valmistus

Edellä olevan vaiheen 5 raakatuote liuotettiin 3 ml:aan DMF:ää, jonka ohella seokseen lisättiin 47 mg (0,246 mmol) EDC:tä, 33 mg (0,246 mmol) HOBT:tä ja 37 mg 2(R)-hydroksi-1(S)-aminoindaania. Liuoksen pH säädettiin

alueella 8,5 - 9,0 olevaan arvoon trietyyliamiinilla ja se
 jatkokäsiteltiin 18 tunnin kuluttua väkevöimällä kuivaksi,
 liuottamalla jäännös 10-%:iseen vesipitoiseen sitruuna-
 happoliuokseen ja pesemällä vesipitoinen kerros etyyli-
 5 asetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja
 konsentroitiin, ja tulokseksi saadulle öljylle suoritet-
 tiin kromatografia (SiO_2 , 30-%:inen EtOAc/heksaani), mistä
 saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

**Vaihe 7: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)2(R)-
 10 fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butyyl-kar-
 bamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydro-isokinolin)yyli)-pentaani-
 amidin valmistus**

Edellä olevasta vaiheesta 6 peräisin oleva tuote
 liuotettiin 1 ml:aan THF:ää ja seokseen lisättiin 1 ml 1 M
 15 tetrabutyylammoniumfluoridiliuosta THF:ssä. Kun reaktio-
 seosta oli pidetty 18 h huoneenlämmössä, se laimennettiin
 20 ml:lla kylläistä NaHCO_3 -liuosta (aq) ja tuote uutettiin
 etyyliasetaattiin, joka seos kuivattiin, suodatettiin ja
 konsentroitiin, mistä saatiin vaahtoa. Tulokseksi saadulle
 20 materiaalille suoritettiin kromatografia preparatiivisella
 levyllä (0,5 mm, 5-%:inen MeOH/ CHCl_3) ja otsikon mukainen
 tuote eristettiin tavanomaiseen tapaan kiinteänä aineena,
 jonka sp. oli 105 - 107 °C.

Esimerkki 5

**25 N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
 metyyli-4(S)-amino-5-(2-(3(S)-N'-(t-butyyl-karbamoyyli)-
 (4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidinvalmis-
 tus**

**30 Vaihe 1: 5(S)-((t-butyyl-dimetyylisilyylioksi)-
 metyyli)3(R)-fenyyli-metyyli-N-BOC-2-pyrrolidinoninvalmis-
 tus**

Liuos, joka sisälsi 5(S)-((t-butyyl-dimetyylisi-
 lyylioksi)metyyli)-N-BOC-2-pyrrolidinonia (400 mg,
 1,26 mmol) 2 ml:ssa THF:ää, lisättiin etukäteen jäähdytet-
 35 tyyn (-78 °C) liuokseen, joka sisälsi 1 M litiumheksa-

metyyliidisilatsidiliuosta (1,3 ml) 5 ml:ssa THF:ää. Seokseen lisättiin 45 minuutin kuluttua 0,15 ml bentsyylibromidia (1,3 mmol) ja sekoitusta jatkettiin. Reaktioseos jatkokäsiteltiin 5 h kuluttua lisäämällä se erotus-

5 suppiloön, joka sisälsi 30 ml vesipitoista 10-%:ista sitruunahappoliuosta. Vesipitoinen kerros uutettiin (2 x 30 ml EtOAc), joka seos pestiin takaisin suolavedellä (50 ml) kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi. Jäännökselle suoritettiin kromatografia (SiO₂,

10 20-%:inen EtOAc/heksaani) mistä saatiin tuotetta öljynä.

Vaihe 2: 5(S)-hydroksimetyyli-3(R)-fenyylimetyyli-2-pyrrolidinonin valmistus

130 mg:aan (0,34 mmol) 5(S)-((t-butyylidimetyylisilyylioksi)metyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-N-BOC-2-pyrrolidinonia, joka oli tehty 5 ml:aan asetonitriiliä, lisättiin

15 0,1 ml veteen valmistettua 48-%:ista HF-liuosta. Kun reaktioseosta oli pidetty 3 h huoneenlämmössä, se väkevöitiin kuivaksi ja laimennettiin 30 ml:lla vesipitoista 10-%:ista NaHCO₃-liuosta. Tämä uutettiin EtOAc:lla (2 x

20 30 ml), kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin raakatuotetta.

Vaihe 3: 5(S)-(metaanisulfonyylioksi)metyyli-3(R)-fenyylimetyyli-2-pyrrolidinonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi vaiheesta 2 peräisin olevaa

25 raakatuotetta 5 ml:ssa metyleenikloridia ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:ssa, lisättiin trietyyliamiinia (42 mg, 0,41 mmol) ja metaanisulfonyylikloridia (47 mg, 0,41 mmol). Reaktioseoksen annettiin lämmetä hitaasti huoneenlämpöön ja sitä sekoitettiin 18 h, jonka ajan kuluttua umpeen se laimennettiin 30 ml:lla metyleenikloridia, pestiin 30 ml:lla 10-%:ista sitruunahappoliuosta, kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä

30 saatiin tuotetta öljynä.

Vaihe 4: 5(S)-(2-(3(S)-N-(t-butylikarbamoyyli)-4aS,8aS)-(dekahydroisokinolin)yyli)metyyli)-3(R)-fenyyli-metyyli-2-pyrrolidinonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 380 mg (1,34 mmol) 5(S)-
 5 (metaanisulfonyylioksi)metyyli-3(R)-fenyyli-metyyli-2-pyrrolidinonia 20 ml:ssa isopropanolia, lisättiin 350 mg kaliumkarbonaattia ja 360 mg N-t-butyli-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinoliini)-3(S)-karboksamidia, ja reaktioseosta kuumennettiin 85 °C:ssa. Kun reaktioseos oli 18 h kuluttua
 10 jäähdytetty, se suodatettiin celite'n läpi, haihdutettiin kuivaksi ja jäännös liuotettiin veteen, joka liuos uutettiin EtOAc:lla (2 x 50 ml). Orgaaniset uutteen kuivatettiin, suodatettiin ja konsentroitiin ja jäännökselle suoritettiin kromatografia (SiO₂, suhteessa 50/50 valmistettu
 15 EtOAc:n ja heksaanin seos), mistä saatiin tuotetta öljynä.

Vaihe 5: 5(S)-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinolin)-yyli)metyyli)-3(R)-fenyyli-metyyli-N-BOC-2-pyrrolidinonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi edellä olevasta vaiheesta 4
 20 peräisin olevaa tuotetta (260 mg, 0,611 mmol) 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin dimetyyliaminopyridiiniä (74 mg, 0,6 mmol) ja 133 mg (0,61 mmol) BOC-anhydridiä. Kun reaktioseosta oli pidetty huoneenlämmössä 18 tuntia, se jatkokäsiteltiin laimentamalla se 30 ml:lla metyleenikloridia, ja orgaaniset uutteen pestiin 10-%:isella
 25 sitruunahappoliuoksella, jota käytettiin 30 ml, ja suolavedellä (30 ml), kuivatettiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin öljyä. Kromatografisesta käsittelystä (SiO₂, 40% EtOAc/heksaani) saatiin otsikon mukaista yhdistettä.
 30

Vaihe 6: 5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)-yyli)-4(S)-[(1',1')-(dimetyylietoksikarbonyyli)-amino]-2(R)-fenyylimetyyli-pentaanihapon valmistus

5 Liuokseen, joka sisälsi edellä olevan vaiheen 5 mukaista tuotetta (260 mg, 0,495 mmol) liuotettuna 3 ml:aan dimetoksietaania, lisättiin 1,5 ml 1 M vesipitoista litiumhydroksidi (1,5 mmol) -liuosta. Reaktio-
seosta jatkokäsiteltiin 2 h kuluttua konsentroimalla se
10 kuivaksi, liuottamalla jäännös kylläiseen vesipitoiseen ammoniumkloridiliuokseen ja tämän vesipitoinen faasi pestiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml), joka materiaali kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin happoraakatuotetta.

15 **Vaihe 7: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-[(1',1')-(dimetyylietoksikarbonyyli)-amino]-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus**

Liuokseen, joka sisälsi edellä olevan vaiheen 6
20 mukaista tuotetta (260 mg, 0,49 mmol) metyleenikloridissa, lisättiin EDC:tä (94 mg, 0,49 mmol), HOBT:tä (66 mg, 0,49 mmol), 2(R)-hydroksi-1(S)-aminoindaania (73 mg, 0,49 mmol) ja reaktioseoksen pH säädettiin alueella 8,5 - 9,0 olevaan arvoon käyttäen trietyyliamiinia. Kun reaktio-
seosta oli pidetty 5 h huoneenlämmössä, se jatko-
25 käsiteltiin laimentamalla se 50 ml:lla metyleenikloridia ja pesemällä orgaaniset uutteen kylläisellä vesipitoisella ammoniumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, ja jäännökselle suoritettiin kromatografia, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä
30 vaahtona.

Vaihe 8: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylyli-karbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus

5 Liuokseen, joka sisälsi edellä olevan vaiheen 7 mukaista tuotetta (180 mg, 0,28 mmol) 5 ml:ssa metyleenikloridia ja jota pidettiin jäädytettynä 0 °C:ssa, lisättiin 1 ml trifluorietikkahappoa. Reaktioseos jatkokäsiteltiin 4 h kuluttua konsentroimalla se kuivaksi ja
10 jäännös liuotettiin 50 ml:aan metyleenikloridia ja pestiin 10-%:isella vesipitoisella NaHCO₃-liuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja konsentroidtiin, mistä saatiin tuotetta kiinteänä aineena, jolle suoritettiin kromatografia (SiO₂, 7 % MeOH/CH₂Cl₂), mistä saatiin otsi-
15 kon mukaista yhdistettä, jonka sp. = 92 - 95 °C.

Esimerkki 6

**N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2-(S)-N'-(t-butylylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin
20 valmistus**

Otsikon mukaista yhdistettä saatiin käyttäen olennaisesti samoja suoritussvaiheita kuin mitä käytettiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä kyseisen esimerkin vaiheessa 9 käytetyn N-t-butylyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin tilalla
25 N-t-butylyli-4-CBZ-piperatsiini-2(S)-karboksamidia.

Esimerkki 7

**N''-(N-(2-pyridyyli)-valyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-
4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-(N'-t-butylylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)pentaaniamidin valmis-
30 tus**

Otsikon mukaista yhdistettä saatiin käyttäen olennaisesti samoja suoritussvaiheita kuin mitä käytettiin esimerkissä 4 mutta käyttämällä kyseisen esimerkin vaiheessa 6 käytetyn 2(R)-hydroksi-1(S)aminoindaanin tilalla N-2-pyridyylivaliinia.
35

Esimerkki 8

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2(S)-(N'-t-butyli-3-fenyyli-propionamidi)amino)-pentaaniamidin valmistus

5 Otsikon mukaista yhdistettä saatiin käyttäen olen-
naisesti samoja suorituskvaiheita kuin mitä käytettiin esi-
merkissä 1 mutta käyttämällä kyseisen esimerkin vaiheessa
9 käytetyn N'-t-butyli-4(S)-fenoksi-L-prolinamidin tilal-
la N-t-butyli-fenyylialaniiniamidia.

10 **Esimerkki 9**

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus

15 **Vaihe 1: N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-bentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-t-butyli-karboksamido)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus**

20 Otsikon mukaista yhdistettä saatiin käyttäen olen-
naisesti samoja suorituskvaiheita kuin mitä käytettiin esi-
merkissä 4 mutta käyttäen kyseisen esimerkin vaiheessa 6
käytetyn 2(R)-hydroksi-1(S)-aminoindaanin tilalla 4(S)-
amino-3,4-dihydro-1H-bentsotiopyraania.

25 **Vaihe 2: N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus**

30 Edellä olevasta vaiheesta 1 peräisin oleva yhdiste
liuotettiin suhteessa 1 : 1 valmistettuun metanolin ja
veden seokseen. Tähän seokseen lisättiin 10 eq. Oksonia ja
reaktio-seosta sekoitettiin huoneenlämmössä. Kun reaktio
oli mennyt loppuun, seos väkevöitiin kuivaksi, siihen li-
sättiin vettä ja se uutettiin etyyliasetaatilla, joka seos
kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin
35 otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 10

N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylietyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidin valmistus

Vaihe 1: Dihydro-5(S)-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)piperatsinyyli)metyyli)-3(R)-fenyylietyyli-3(2H)-furanonin valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin käyttäen olennaisesti samoja suoritussvaiheita kuin mitä käytettiin esimerkin 4 vaiheessa 4, mutta käyttäen kyseisessä esimerkissä käytetyn N'-t-butyli-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinoliini)-3(S)-karboksamidin tilalla 4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsiinia

Vaihe 2: 2(R)-fenyylietyyli-4(S)-(t-butyylidimetyyli-silyylioksi)-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)piperatsinyyli))-pentaanin valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin käyttäen olennaisesti samoja suoritussvaiheita kuin mitä käytettiin esimerkin 4 vaiheessa 5 mutta käyttämällä kyseisessä esimerkissä käytetyn dihydro-5(S)-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-(dekahydroisokinolin)yyli)metyyli)-3(R)-fenyylietyyli-3(2H) furanonin tilalla dihydro-5(S)-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli)metyyli)-3(R)-fenyylietyyli-3(2H)-furanonia.

Vaihe 3: N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-bentsotiopyranyyli)2(R)-fenyylietyyli-4(S)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Raakatuotteeksi saatu 2(R)-fenyylietyyli-4(S)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)piperatsinyyli))-pentaanin happo liuotetaan 3 ml:aan DMF:ää ja seokseen lisätään sen

ohella 1 eq EDC:tä, 1 eq HOBT:tä ja 1 eq 4(S)-amino-3,4-dihydro-1H-bentsotiopyraania. Liuoksen pH säädetään trietyyliamiinilla alueella 8,5 - 9,0 olevaan arvoon ja liuosta jatkokäsitellään 18 tunnin kuluttua väkevöimällä se kuivaksi, liuottamalla jäännös 10-%:iseen vesipitoiseen sitruunahappoliuokseen ja pesemällä vesipitoinen kerros etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, ja saadulle jäännökselle suoritettiin kromatografia, mistä saatiin otsikon mukaista tuotetta.

Vaihe 4: N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-bentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Edellä olevasta vaiheesta 3 peräisin oleva tuote liuotettiin 1 ml:aan THF:ää ja seokseen lisättiin 1 ml THF:ään valmistettua 1 M tetrabutyyl ammoniumfluoridiliuosta. Kun reaktioseosta oli pidetty huoneenlämmössä 18 h, se laimennettiin 20 ml:lla kylläistä NaHCO₃-liuosta (aq) ja tuote uutettiin etyyliasetaattiin, joka seos kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin jäännös. Jäännökselle suoritettiin kromatografia, mistä saatiin tuotetta.

Vaihe 5: N-(4(S)-3,4-dihydro-1H-2,2-dioksobentsotiopyranyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Edellä olevasta vaiheesta 4 peräisin oleva yhdiste liuotettiin suhteessa 1 : 1 valmistettuun metanolin ja veden seokseen. Tähän reaktioseokseen lisättiin 10 eq Oksonia ja sitä sekoitettiin huoneenlämmössä. Kun reaktio oli mennyt loppuun, seos väkevöitiin kuivaksi, siihen lisättiin vettä ja se uutettiin etyyliasetaatilla, joka seos kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 11

N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- ((2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (2- (3- (S) -N' - (t-butylikarbamoyyli) - (4aS, 8aS) -dekahydroisokinolin) -
 5 yyli)pentaaniamidin valmistus

Vaihe 1: N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- (2-allyylioksi)fenyyli)metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (2- (3 (S) -t-butylikarbamoyyli) - (4aS, 8aS) -dekahydroisokinolin)yyli) -
 pentaaniamidin valmistus

10 Liuokseen, joka sisälsi N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4-hydroksifenyyli)metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (2- (3 (S) -t-butylikarbamoyyli) - (4aS, 8aS) -dekahydroisokinolin)yyli) -pentaaniamidia dioksaanissa, lisättiin 6 eq allylibromidia ja 6 eq keesiumkarbonaattia. Reaktioseos
 15 kuumennettiin 90 °C:een. Kun reaktio oli mennyt loppuun, erotettiin saostuma suodattamalla, dioksaani väkevöitiin kuivaksi ja jäännös laimennettiin vedellä, joka oli pesty etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin tuotetta.

20 Vaihe 2: N- (2 (R) -hydroksi-1 (S) -indanyyli) -2 (R) - ((4- ((2-hydroksi)etoksi)fenyyli)metyyli) -4 (S) -hydroksi-5- (2- (3 (S) -N' - (t-butylikarbamoyyli) - (4aS, 8aS) -dekahydroisokinolin)yyli) -pentaaniamidin valmistus

Edellä olevasta vaiheesta 1 peräisin oleva tuote
 25 liuotetaan metanoliin, seokseen lisätään 1 eq p-tolueenisulfonihappoa ja se jäädytetään -78 °C:een. Reaktioseoksen läpi kuplitetaan ylimäärin otsonia, kunnes liuos jää pysyvästi väriltään siniseksi. Pullo huuhdellaan tyypellä kaiken otsonin poistamiseksi ja seokseen lisätään
 30 ylimäärin natriumboorihydridiliuosta. Reaktioseos lämmitetään huoneenlämpöön ja siihen lisätään sitten kylläistä NaHCO₃-liuosta. Metanoli erotettiin konsentroimalla seos pyöröhaihduttajassa ja vesipitoinen jäännös pestiin etyyliasetaatilla, joka kuivattiin, suodatettiin ja kon-
 35 sentroitiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 12

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-((2-hydroksi)-etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbonylsyoksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä saatiin käyttäen olenaisesti samoja suoritussvaiheita kuin mitä käytettiin esimerkissä 11, mutta käyttämällä kyseisessä esimerkissä käytetyn N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-hydroksifenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin tilalla N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-hydroksifenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbonylsyoksi-2(S)-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidia.

Esimerkki 13

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)fenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidin valmistus

Liukokseen, joka sisälsi N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-hydroksifenyyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(2-(3(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-(4aS,8aS)-dekahydroisokinolin)yyli)-pentaaniamidia dioksaanissa, lisättiin 6 eq kloorietyylimorfoliinia ja 6 eq keesiumkarbonaattia. Reaktioseos kuumennettiin 90 °C:een. Kun reaktio oli mennyt loppuun, saostuma erotettiin suodattamalla, dioksaani väkevöitiin kuivaksi ja jäännös laimennettiin vedellä, ja pestiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 14

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-(2-(4-morfolinyyli)etoksi)fenylyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-((4-hydroksifenylyli)metyyli)-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-karbobentsyylioksi-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidia dioksaanissa, lisättiin 6 eq kloorietyylimorfoliinia ja 6 eq keesiumkarbonaattia. Reaktioseosta kuumennettiin 90 °C:ssa. Reaktion mentyä loppuun saostuma erotetaan suodattamalla, dioksaani väkevöidään kuivaksi ja jäännös laimennetaan vedellä, joka seos pestään etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja konsentroidaan, mistä saadaan otsikon mukaista yhdistettä.

Esimerkki 15

N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-pyridyylimetyyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Vaihe 1: Dihydro-5(S)-((trifluorimetaanisulfonyyli)-oksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 18,4 g (89,2 mmol) dihydro-5(S)-(hydroksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia 350 ml:ssa metyleenikloridia ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:ssa, lisättiin 13,51 ml 2,6-lutidiinia (115,98 mmol), minkä jälkeen seokseen lisättiin pisaroitain 16,51 ml trifluorimetaanisulfonihappoanhydridiä (98,1 mmol). Kun reaktioseosta oli pidetty 1,5 tuntia 0 °C:ssa, se yhdistettiin 300 ml:aan jää/suolavesiseosta ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Tämän jälkeen vesipitoinen kerros uutettiin metyleenikloridilla (3 x 150 ml), orgaaniset kerrokset pestiin 10-%:isella HCl:llä

(2 x 75 ml), kylläisellä NaHCO_3 :lla (100 ml), vedellä (100 ml), kuivattiin MgSO_4 :n päällä, suodatettiin ja konsentroitiin, mistä saatiin kiinteää jäännös. Puhdistuksesta pikakromatografisesti kolonnissa (kolonnin suuruus 120 x 150 mm, eluointi heksaaniseoksesta ja EtOAc:sta valmistetulla gradientilla seossuhteesta 4 : 1 seossuhteeseen 3 : 1) saatiin otsikon mukaista tuotetta, jonka sp. oli 53 - 54 °C.

Vaihe 2: 4-(1,1-dimetyylietyyli)-1-(fenyyli-metyyli)-1,2(S),4-piperatsiinitrikarboksylaatin valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin noudattaen julkaisujen Bigge, C.F.; Hays, S.J.; Novak, P.M.; Drummond, J.T.; Johnson, G.; Bobovski, T.P. Tetrahedron Lett. 30 (1989) 5193 mukaisia valmistusvaiheita; lähtöaineeksi käytettiin 2(S)-piperatsiinikarboksyylihappoa. [Tätä on käsitelty julkaisussa Felder, E.; Maffei, S.; Pietra, S.; Pitre, D.; Hely. Chim. Acta 117 (1960) 888].

Vaihe 3: N-t-butyli-4-(1,1-dimetyylietoksikarbo-nyyliamino)-1-(fenyylimetyylikarbo-nyyli-amino)piperatsiini-2(S)-karboksamidin valmistus

9,90 g:aan (27,16 mmol) 4-(1,1-dimetyylietyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1,2(S),4-piperatsiinitrikarboksylaattia, joka oli liuotettu 75 ml:aan DMF:ää ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:een, lisättiin 5,73 g (29,88 mmol) EDC:tä, 4,03 g (29,88 mmol), HOBT:tä, 3,14 ml (29,88 mmol), t-butyylimiinia ja lopuksi 4,16 ml (29,88 mmol) trietyyliamiinia. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia ja se konsentroitiin puoleen alkuperäisestä tilavuudestaan. Seos laimennettiin sitten 600 ml:lla EtOAc:tä ja pestiin 10-%:isella HCl :llä (2 x 75 ml), kylläisellä NaHCO_3 :lla (1 x 75 ml), vedellä (3 x 75 ml) ja suolavedellä (1 x 50 ml), kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin kiinteäksi materiaaliksi. Tämä kiinteä materiaali trituroitiin EtOAc:n ja heksaanin seoksella (1 :

2) ja suodatettiin, mistä saatiin otsikon mukaista tuotetta valkeana kiinteänä aineena; sp. 134 - 135 °C.

Vaihe 4: N-t-butyylimetoksykarbonyyliamino)piperatsiini-2(S)-karboksamidin valmistus

5 Seokseen, joka sisälsi 1,20 g (2,86 mmol) N-t-butyylimetoksykarbonyyliamino)-1-(fenylikarbonyyliamino)piperatsiini-2(S)-karboksamidia ja 1,1 g (0,086 mmol) 10-%:ista Pd/C:tä, lisättiin 15 ml metanolia. Astiaan lisättiin vetyä ja reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, suodatettiin celite'n läpi ja pestiin etanolilla. Liuottimet poistettiin vakuuissa, mistä saatiin otsikon mukaista tuotetta vaahtona.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,65 (br, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,81 (br, 1 H), 3,21 (dd, J = 18 ja 7 Hz, 1 H), 15 3,02 - 2,70 (m, 4 H), 2,10 - 2,0 (br, 1 H), 1,50 (s, 9 H), 1,41 (s, 9 H).

Vaihe 5: Dihydro-5(S)-(4-(1,1-dimetyylietoksykarbonyyliamino))-2(S)-N-(t-butylikarbamoyyli)piperatsiinyyli)metyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonin valmistus

20 Liuokseen, joka sisälsi 22,40 g (0,0662 mol) dihydro-5(S)-((trifluorimetaanisulfonyyli)oksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia (valmistettu vaiheessa 1) ja 18,0 g (0,063 mol) n-t-butyylimetoksykarbonyyliamino)piperatsiini-2(S)-karboksamidia liuotettuna 180 ml:aan isopropanolia, lisättiin 11,53 ml (0,0662 mol) N,N-diisopropyylietyyliamiinia. Seokseen lisättiin 2,5 tunnin kuluttua vielä yksi 1,2 g:n suuruinen erä dihydro-5(S)-((trifluorimetaanisulfonyyli)oksimetyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia. Ohutkerroskromatografisen (tlc) määrityksen perusteella reaktio oli mennyt 3,5 tunnin kuluttua loppuun ja seos kon-
25 sentroitiin tahmeaksi öljyksi. Kun seos oli trituroitu EtOAc:n ja heksaaniseoksen seoksella (1 : 2, 200 ml) saatiin valkeaa kiinteää ainetta, joka suodatettiin ja hei-
30
35

tettiin pois. Öljy puhdistettiin pikakromatografisesti kolonnissa (kolonnin suuruus 120 x 150 mm, eluointi EtOAc:n ja heksaaniseoksen gradientilla käyttäen seossuhteina suhteita 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 ja lopuksi puhdasta EtOAc:ta), mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,17 (m, 5 H), 6,31 (br s, 1 H), 4,38 (br m, 1 H), 3,96 - 3,92 (m, 1 H), 3,79 (br m, 1 H), 3,16 (dd, J = 13,6 ja 4,4 Hz, 1 H), 3,08 - 2,99 (m, 3 H), 2,90 - 2,82 (m, 1 H), 2,80 (dd, J = 13,5 ja 8,9 Hz, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,67 - 2,61 (m, 1 H), 2,58 - 2,49 (m, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 1 H), 2,32 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H,) 1,45 (s, 9 H), 1,29 (s, 9 H).

Vaihe 6: 2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-5-(1-(4-(1,1-di-metyylietoksi-karbonyyliamino)))-2(S)-N-(t-butyylidikarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidin valmistus

25,50 g:aan (52,50 mmol) dihydro-5(S)-(4-(1,1-di-metyylietoksikarbonyyliamino))-2(S)-N-(t-butyylidikarbamoyyli)piperatsinyyli)metyyli)-3(R)-fenyylimetyyli-3(2H)-furanonia, joka oli liuotettu 120 ml:aan DME:tä ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:ssa, lisättiin liuos, joka sisälsi 60 ml vettä ja 1,512 g (63,01 mmol) litiumhydroksidia. Reaktio lopetettiin 0,5 tunnin kuluttua lisäämällä seokseen 10-%:ista HCl:ää kunnes seoksen pH-arvoksi saatiin 6 ja liuos konsentroitiin vakuuimissa. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan vettä ja se uutettiin EtOAc:lla (4 x 75 ml) ja orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (1 x 20 ml) ja suolavedellä (1 x 20 ml). Vesipitoinen faasi uutettiin takaisin EtOAc:llä (2 x 75 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivatettiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin, mistä saatiin keltaista kiinteää ainetta. Tämä raakatuote liuotettiin 100 ml:aan DMF:ää ja seokseen lisättiin 17,87 g (0,262 mol) imidatsolia, se jäähdytettiin 0 °C:een ja siihen lisättiin sitten 31,50 g (0,21 mol) t-butyylidimetyylisilyylikloridia. Tätä seosta sekoitet-

tiin 1 tunti 0 °C:ssa ja se lämmitettiin sitten huoneen-
 lämpöön. Reaktio lopetettiin 20 tunnin kuluttua 10 ml:lla
 metanolia ja konsentroitiin puoleen omasta tilavuudestaan.
 Seokseen lisättiin 100 ml vettä, joka oli puskuroitu pH-
 5 arvoon 7, ja vesipitoinen faasi uutettiin EtOAc:lla (4 x
 100 ml), yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin
 10-%:isella HCl:llä (2 x 50 ml), vedellä (3 x 75 ml) ja
 suolavedellä (1 x 50 ml), kuivattiin MgSO₄:n päällä ja
 konsentroitiin, mistä saatiin otsikon mukaista yhdistettä.
 10 Tätä materiaalia käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

**Vaihe 7: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-
 fenyyli-metyyli-4(S)-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)-5-(1-
 (4-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyliamino)))-2(S)-N-(t-
 butyylikarbamoyylipiperatsinyyli)-pentaaniamidin valmis-
 15 tus**

27,0 g:aan vaiheesta 6 peräisin olevaa raaka-
 materiaalia (0,0446 mol), joka oli liuotettu 180 ml:aan
 DMF:ää ja jota pidettiin jäähdytettynä 0 °C:een, lisättiin
 8,98 g (0,0468 mol) EDC:tä, 6,32 g (0,0468 mol) HOBT:tä ja
 20 7,31 g (0,049 mol) aminohydroksi-indaania. Seokseen lisät-
 tiin trietyyliamiinia (6,52 ml, 0,0468 mol) ja seosta se-
 koitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia, huoneenlämmössä 16 tuntia ja
 reaktio lopetettiin laimentamalla seos 500 ml:lla
 EtOAc:tä. Orgaaninen kerros pestiin 10-%:isella HCl:llä
 25 (2 x 100 ml), kylläisellä NaHCO₃:lla (1 x 100 ml), vedellä
 (3 x 150 ml), suolavedellä (1 x 75 ml), kuivattiin MgSO₄:n
 päällä ja konsentroitiin, mistä saatiin otsikon mukaista
 yhdistettä valkeana vaahtona.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,4 - 7,17 (m, 9 H), 6,51
 30 (br s, 1 H), 5,79 (br s, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 4,23 (br s,
 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,96 - 3,84 (m, 2 H), 3,07 - 2,78 (m,
 8 H), 3,65 (dd, J = 9,6 ja 4,1 Hz, 1 H), 2,56 - 2,44 (m,
 2 H), 2,29 (dd, J = 12,0 ja 4,5 Hz, 1 H), 2,17 - 2,09 (m,
 1 H), 1,79 (br s, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,10
 35 (s, 1 H), 0,84 (s, 9 H), 0,12 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Vaihe 8: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-(hydroksi)-5-(1-(4-(1,1-dimetyyli-etoksikarbonyyliamino)))-2(S)-N-(t-butyyliekarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidin valmistus

5 32,20 g:aan (0,0437 mol) N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-(t-butyylidimetyyli-silyylioksi)-5-(1-(4-(1,1'-dimetyylietoksikarbonyyliamino)))-2(S)-N-(t-butyyliekarbamoyyli)piperatsinyyli)-pentaaniamidia lisättiin 437 ml (0,437 mol) tetrabutyyliammoniumfluoridia (1,0 M liuos THF:ssä, Aldrich). Reaktio-
10 seosta sekoitettiin 18 tuntia ja se konsentroitiin sitten 200 ml:ksi ja laimennettiin 700 ml:lla EtOAc:tä. Tämä seos pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja suolavedellä (1 x 50 ml) ja vesipitoiset kerrokset uutettiin takaisin EtOAc:lla
15 (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin öljyksi. Puhdistamalla materiaali pikakromatografisesti kolonnissa (kolonnin suuruus 120 x 150 mm, gradienttieluointi seoksella, joka sisälsi CH₂Cl₂:ta, NH₃:n suhteen kylläistä CHCl₃:a ja jossa metanolipitoisuutta nostettiin sarjassa 1 %, 1,5 % ja 2 %) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkeana vaahtona.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 - 7,11 (m, 9 H), 6,41 (br s, 1 H), 6,23 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,25 (dd, J = 8,6 ja 4,7 Hz, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 3,83 - 3,82 (m, 2 H),
25 3,78 - 3,61 (m, 2 H), 3,22 - 3,19 (m, 2 H), 3,03 - 2,78 (m, 8 H), 2,62 - 2,58 (m, 1 H), 2,41 - 2,35 (m, 2 H), 2,04 - 2,02 (m, 1 H), 1,57 - 1,50 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,32 (s, 9 H).

Vaihe 9: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-(hydroksi)-5-(1-(2(S)-N-(t-butyyliekarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidin valmistus

30 21,15 g:aan (0,034 mol) N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-(hydroksi)-5-(1-(4-(1,1-dimetyylietoksikarbonyyliamino)))-2(S)-N-(t-butyyliekarboksamido)-piperatsinyyli)-pentaaniamidia, joka oli
35

liuotettu 350 ml:aan metyleenikloridia ja jota pidettiin jäädyttynä 0 °C:een, lisättiin 22,43 ml (0,204 mol) 2,6-lutidiinia ja tämän jälkeen 5 minuutin aikana 32,85 ml (0,170 mol) trimetyylisilyylitriflaattia. Reaktio lopetettiin 0,5 tunnin kuluttua 10-%:isella HCl:llä (80 ml) ja tätä seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Tähän seokseen lisättiin 100 ml kylläistä NaHCO₃:a ja sitten kiinteää NaHCO₃:a, kunnes seoksen pH:ksi saatiin 8, Tämän jälkeen vesipitoinen kerros uutettiin EtOAc:lla (4 x 100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (1 x 50 ml) ja suolavedellä (1 x 75 ml), kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin käsittelemällä sitä kromatografisesti kolonnissa (kolonnin suuruus 120 x 150 mm, gradienttieluointi seoksella, joka sisälsi CH₂Cl₂:ta, NH₃:n suhteen kylläistä CHCl₃:a ja MeOH:ta kohottaen metanolipitoisuutta hitaasti sarjassa 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 % ja 10 %). Tästä saatiin otsikon mukaista tuotetta valkeana vaahtona.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (s, 1 H), 7,29 - 7,09 (m, 9 H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 8,2 ja 4,9 Hz, 1 H), 4,23 (dd, J = 4,7 ja 4,03 Hz, 1 H), 4,25 - 4,00 (br s, 1 H), 3,83 - 3,81 (m, 1 H), 3,03 - 2,88 (m, 4 H), 2,82 - 2,73 (m, 7 H), 2,50 - 1,60 (br s, 2 H), 2,45 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,32 - 2,29 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H), 1,33 (s, 9 H).

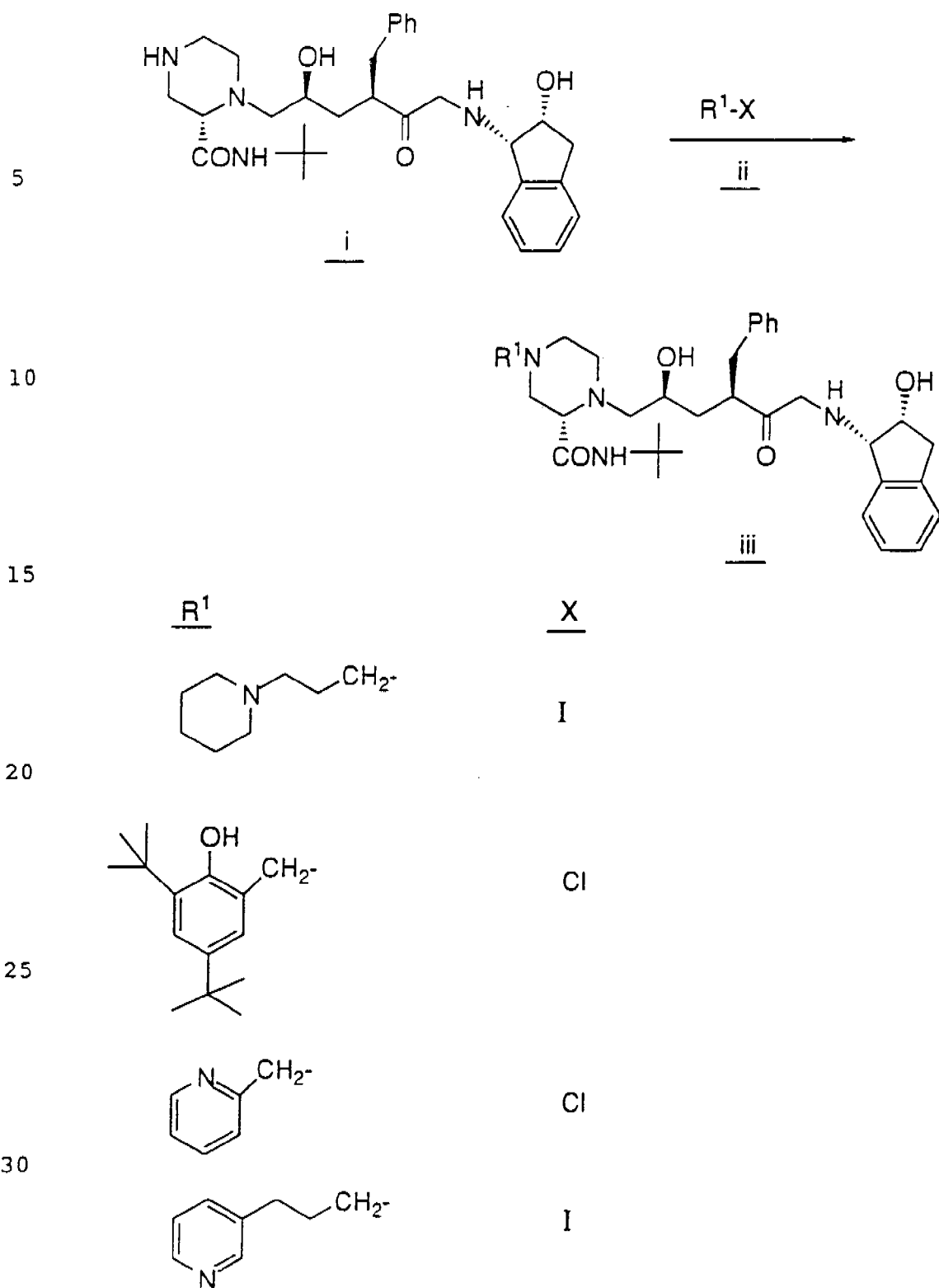
Vaihe 10: N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(3-pyridyylimetyyli)-2(S)-N'-(t-butyylkarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidin valmistus

Seokseen, joka sisälsi 10,0 g (0,019 mol) N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(2(S)-N-(t-butyylkarbamoyyli)-piperatsinyyli)-pentaaniamidia ja 3,45 g (0,021 mol) 3-pikolylikloridia liuotettuna 40 ml:aan DMF:ää, lisättiin 5,85 ml (0,042 mol) trietyyliamiinia. Seokseen lisättiin 3 tunnin

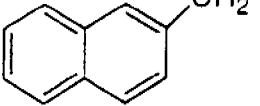
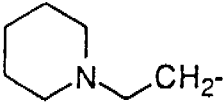
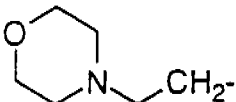
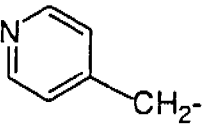
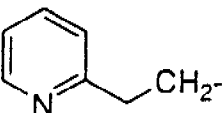
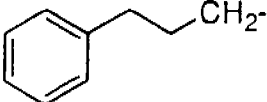
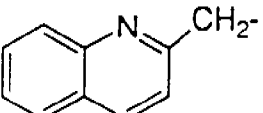
kuluttua vielä uusi 0,313 g:n suuruinen erä 3-pikolyyli-
 kloridia. Kun reaktioseoksen oli annettu olla paikoillaan
 vielä 2 tuntia, se laimennettiin 400 ml:lla EtOAc:tä ja
 pestiin vedellä (3 x 75 ml), suolavedellä (1 x 100 ml),
 5 kuivattiin MgSO₄:n päällä ja konsentroitiin. Jäännös tri-
 turoitiin 30 ml:lla EtOAc:ta ja tulokseksi saatu valkea
 saostuma koottiin talteen. EtOAc:sta suoritetusta
 uudelleenkiteytyksestä saatiin otsikon mukaista tuotetta
 (sp. 167,5 - 168 °C).

10 **Esimerkki 16**

Käyttäen olennaisesti samoja valmistusvaiheita kuin
 mitä esimerkissä 15 oli kuvattu mutta käsittelemällä tässä
 käytettyä N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-
 metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(2(S)-N'-(t-butyyl-
 15 karbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaaniamidia (tuonnempana
 oleva yhdiste (i)) kyseisen esimerkin vaiheessa 10 käyte-
 tyn 3-pikolyylikloridin sijaan tuonnempana esitetyllä al-
 kyloivalla aineella (ii), valmistettiin seuraavat kaavan
 (iii) esittämät tuotteet:



	<u>R¹</u>	<u>X</u>
5	<chem>CH3CH2-</chem>	I
10	<chem>CC(C)(C)OC(=O)CH2-</chem>	Br
15	<chem>CC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)CH2-</chem>	Cl
20	<chem>CC1=CC=C(C=C1N2C(=C(C=C2)COC(C)(C)C)C)CH2-</chem>	Cl
25	<chem>CC1(CCCN1C(=O)OC(C)(C)C)CCCH2-</chem>	I
30	<chem>c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CH2-</chem>	Cl

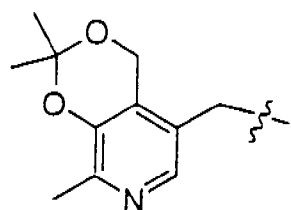
	<u>R¹</u>	<u>X</u>
5		Cl
		I
10		Cl
		Cl
15		Cl
20	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	I
		I
25		I
30		Cl

	<u>R¹</u>	<u>X</u>
5	<chem>Ph-CH2-O-CH2-</chem>	I
10	<chem>c1ccccc1N=CNC1=CC=CC=C1</chem>	Cl
15	<chem>O=C1NC(=O)C=C(C1)C2=CC=CC=C2</chem>	Cl
20	<chem>Cc1cc(C)cc(C1)C2=CC=CC=C2</chem>	Cl
25	<chem>C=CC1=CC=CC=C1</chem>	Cl
30		

R₁, jatkoa

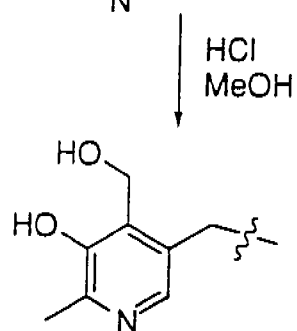
X, jatkoa

5

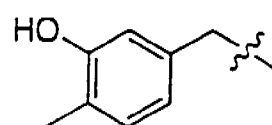


Cl

10

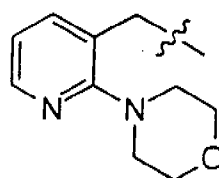


15



Br

20



Cl

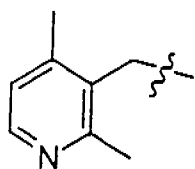
25

30

R_1 , jatkoa

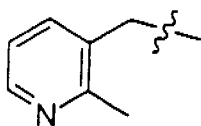
X, jatkoa

5



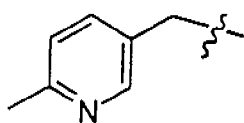
Cl

10



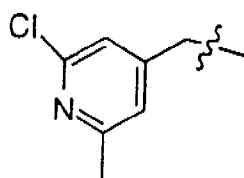
Cl

15



Cl

20



Cl

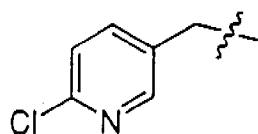
25

30

R₁, jatkoa

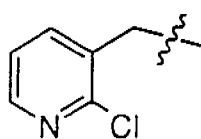
X, jatkoa

5



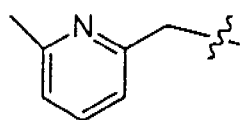
Cl

10



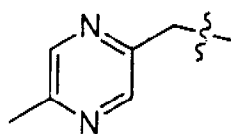
Cl

15



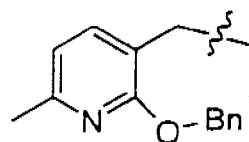
Cl

20



Cl

25



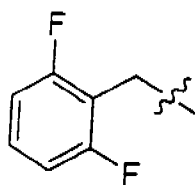
Cl

30

R₁, jatkoa

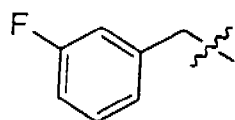
X, jatkoa

5



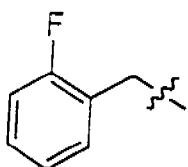
Br

10



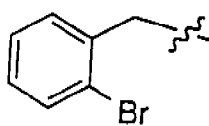
Br

15



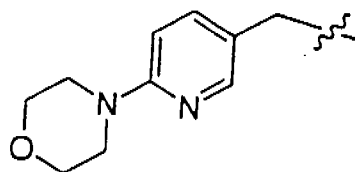
Br

20



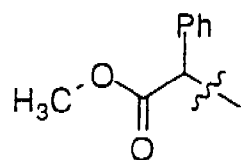
Br

25

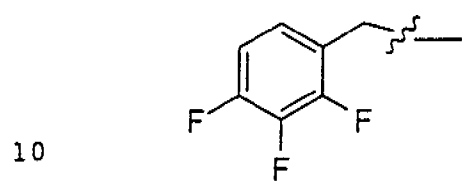
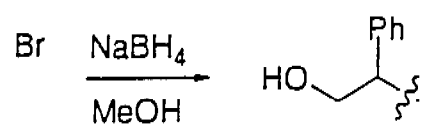


Cl

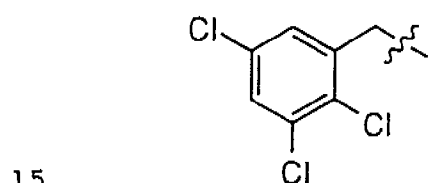
30

R_1 , jatkoa

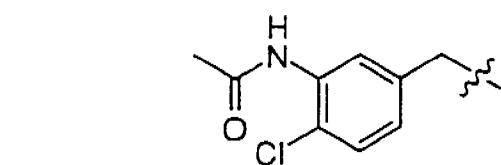
X, jatkoa



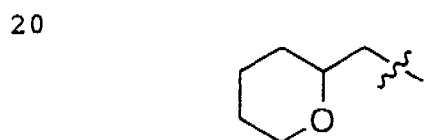
Br



Br



Br



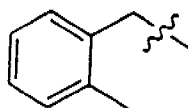
Br

30

R_1 , jatkoa

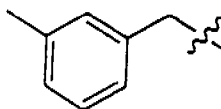
X, jatkoa

5



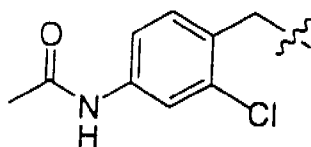
Br

10



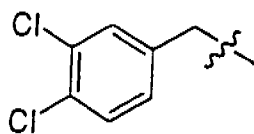
Br

15



Br

20



Cl

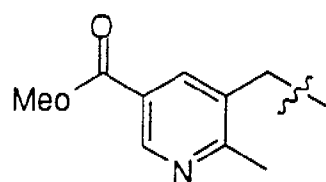
25

30

R_1 , jatkoa

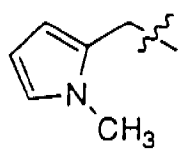
X, jatkoa

5



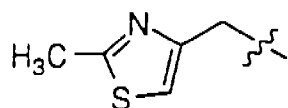
Cl

10



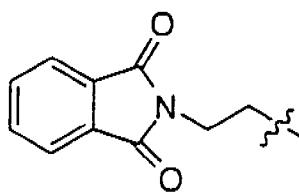
Cl

15



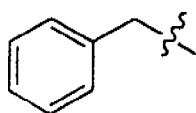
Cl

20



Br

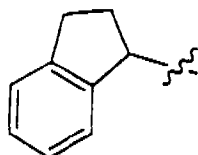
25



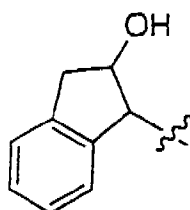
30

R₁, jatkoa

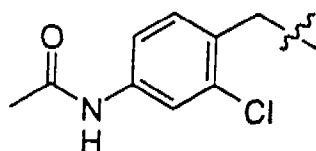
X, jatkoa



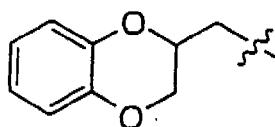
Br



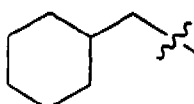
Br



Cl



Br

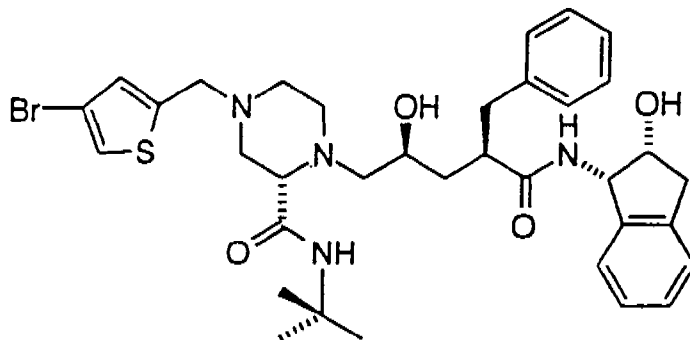
**Esimerkki 17****Dihydro-5(S)-(tert-butyylidimetyylisilyylioksi-metyyli)-3(2H)-furanonin valmistus**

- 5 Liuokseen, joka sisälsi 3,00 g (25,8 mmol) dihydro-
 5(S)-(hydroksimetyyli)-2(3H)-furanonia liuotettuna
 25 ml:aan dikloorimetaania, lisättiin 3,51 g (51,6 mmol)
 imidatsolia ja sitten 4,67 g (31,0 mmol) tert-butyylidi-
 metyyilisilyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin
 10 huoneenlämmössä 8 tuntia ja reaktio lopetettiin 2 ml:lla

metanolia. Seos konsentroitiin öljyksi ja laimennettiin sitten 150 ml:lla eetteriä ja pestiin 5-%:isella HCl:llä (2 x 10 ml), kylläisellä NaHCO₃:lla (1 x 10 ml), vedellä (1 x 10 ml) ja suolavedellä (1 x 10 ml), kuivattiin MgSO₄:n
 5 päällä ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin pika-kromatografialla (kolonnin suuruus 40 x 150 mm, gradienttieluointi seoksella, joka sisälsi heksaaniseosta ja etyyliasetaattia ja jossa seossuhde muuttui suhteesta 5 : 1 suhteeseen 4 : 1), mistä saatiin tuotetta kirkkaana
 10 öljynä. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,68 - 4,60 (m, 1 H), 3,89 (dd, J = 3,3 ja 11,3 Hz, 1 H), 3,71 (dd, J = 3,2 ja 5411,3 Hz, 1 H), 2,71 - 2,45 (m, 2 H), 2,35 - 2,16 (m, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), 0,09 (s, 3 H).

Esimerkki 18

15 **N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyyli-metyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(4-(4-bromi-2-tiofeenimetyyli)-2(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))-pentaani-amidin valmistus**



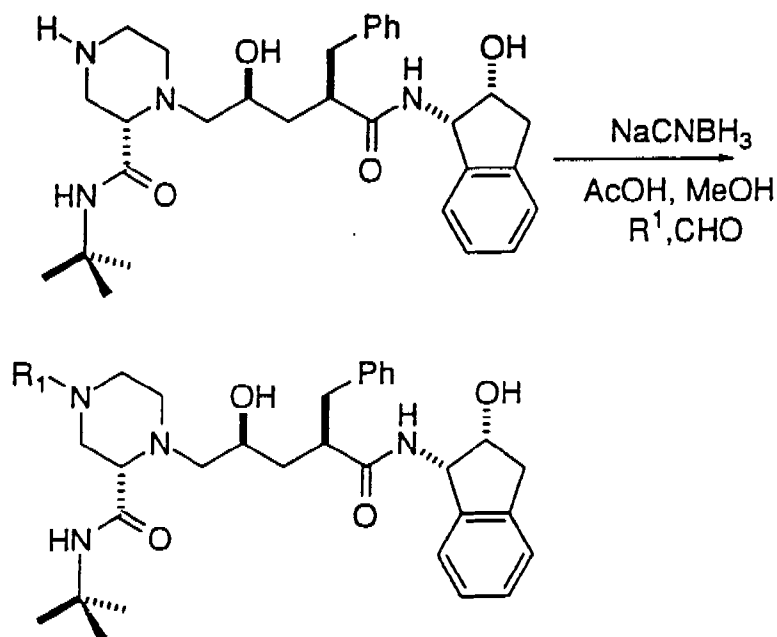
20 Liuokseen, joka sisälsi 50 mg (0,096 mmol) esi-merkin 15 vaiheen 9 mukaista N-(2(R)-hydroksi-1(S)-indanyyli)-2(R)-fenyylimetyyli-4(S)-hydroksi-5-(1-(2-(S)-N'-(t-butylikarbamoyyli)-piperatsinyyli))pentaaniamidia liuotettuna 0,4 ml:aan metanolia, lisättiin 27,5 mg (0,144 mmol) 4-bromi-2-tiofeenikarboksaldehydiä, 9,0 mg
 25 (0,144 mmol) natriumsyaaniboorihydridiä ja sitten etikka-happoa (20 µl), kunnes pH = 6. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 8 h ja reaktio lopetettiin 0,5 ml:lla 1 N

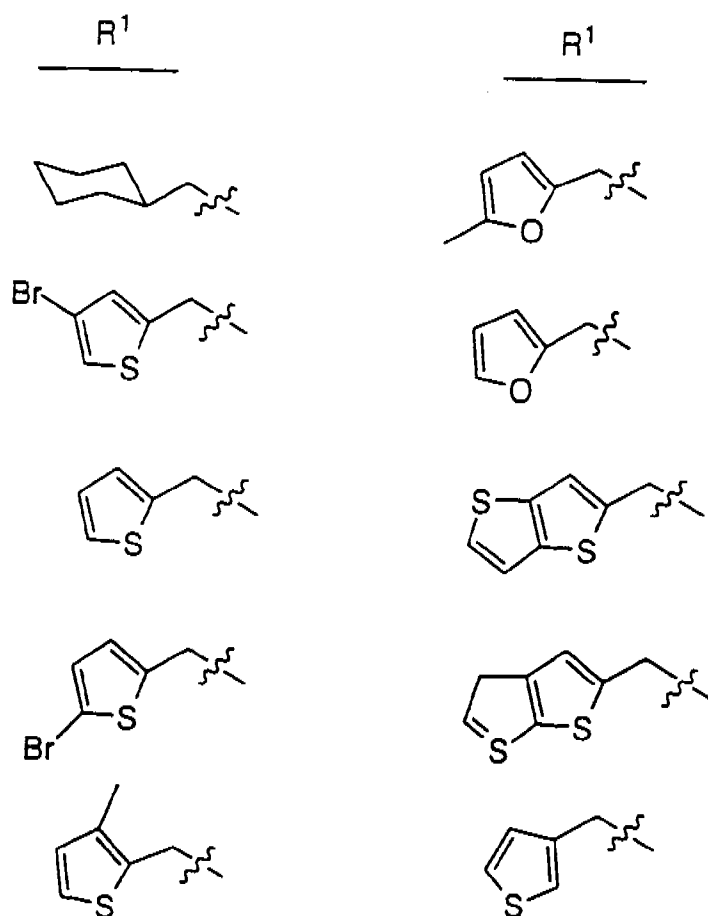
HCl:ää. Seos konsentroitiin valkeaksi kiinteäksi aineeksi ja laimennettiin sitten 50 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin kylläisellä NaHCO_3 :lla (1 x 5 ml), vedellä (1 x 5 ml) ja suolavedellä (1 x 5 ml), kuivattiin MgSO_4 :n päällä ja konsentroitiin. Jäännös puhdistettiin pikakromatografisesti kolonnissa (kolonnin suuruus 15 x 150 mm, gradientti-eluointi seoksessa, joka sisälsi metyleenikloridia, NH_3 :n suhteen kylläistä kloroformia ja metanolia, ja jossa seos-
 5 suhde muuttui suhteesta 69 : 30 : 1 suhteeseen 67 : 30 : 3, mistä saatiin 40,3 mg tuotetta (saanto oli 60 %) kirkkaana öljynä. Analyytinen näyte saatiin titraamalla seoksella, joka sisälsi etyyliasetaattia ja heksaaniseosta. Alkuaineanalyysi, laskennallinen tulos yhdisteelle
 10 $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_4\text{BrS} \cdot 0,4 \text{ mol H}_2\text{O}$:
 15 C, 59,63; H, 6,55; N, 7,95.

Havaittu tulos: C, 59,66; H, 6,45, N, 7,86.

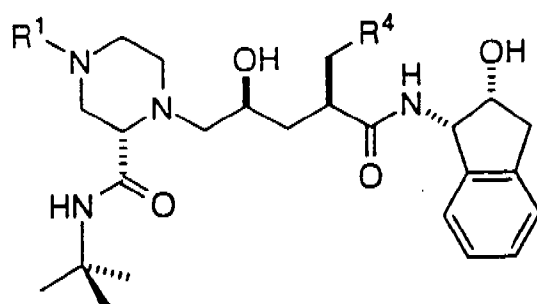
Esimerkki 19

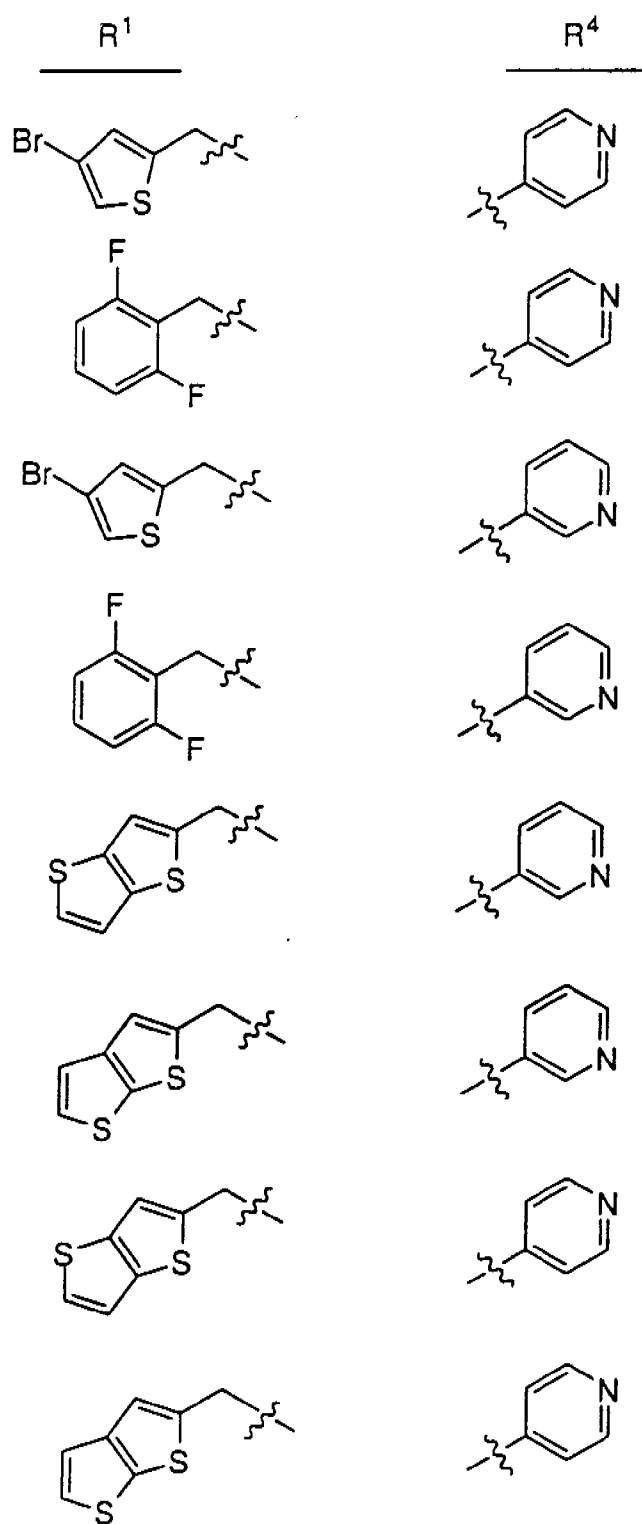
Käyttäen olennaisesti samanlaisia suoritussvaiheita kuin mitä on kuvattu esimerkin 18 yhteydessä mutta käyttämällä erilaista aldehydiä (R , CHO), valmistettiin seuraavat yhdisteet.





Esimerkin 18 mukaista pelkistävää aminointi-
reaktiota käytettiin myös sellaisten seuraavien yhdistei-
den syntetointiin, joissa 2(R)-fenyylimetyyliryhmä on mo-
5 difioitu pyridylimetyyliryhmäksi.

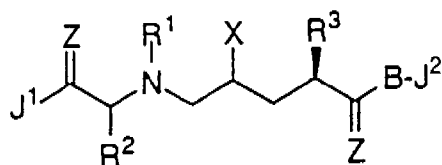




Vaikkakin edellä olevassa patenttiselityksessä on käsitelty tämän keksinnön periaatteita käyttäen sitä kuvaamaan tarkoitettuja esimerkkejä, on selvää, että tätä keksintöä käytettäessä keksintö kattaa kaikki siihen tehtävät tavalliset muunnelmat, variaatiot, sovellutuskeinot tai modifikaatiot, jotka kuuluvat seuraavien patenttivaatimusten ja niitä vastaavien vaatimusten suojapiiriin.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava:



I

- 5 t u n n e t t u siitä, että
 X on -OH tai -NH₂;
 Z on -O, -S tai -NH;
 R on vety tai C₁₋₄-alkyyli;
 R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta:
 10 1) vety,
 2) -C₁₋₄-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 a) halogeeni,
 b) hydroksi,
 15 c) C₁₋₃-alkoksi,
 d) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat C₁₋₄-alkyyli, amino, hydroksi tai aryyli,
 e) -W-aryyli tai -W-bentsyyli,
 20 jossa W on -O-, -S- tai -NH-,
 f) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 i) halogeeni,
 25 ii) hydroksi,
 iii) C₁₋₃-alkoksi tai
 iv) aryyli,
 g) heterosykli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydroksi, okso, halogeeni, C₁₋₄-alkoksi, C₁₋₄-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla;

$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-O-C}_{1,3}\text{-alkyyli}$; $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1,3}\text{-alkyyli}$; tai Boc,

h) $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_{1,3}\text{-alkyyli}$,

i) $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1,3}\text{-alkyyli}$,

j) $\text{-NH-SO}_2\text{C}_{1,3}\text{-alkyyli}$,

5 k) -NR_2 ,

l) -COOR tai

m) $\text{-}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{R}$, jossa m on 2 - 5 ja n on nolla, 1, 2 tai 3, tai

10 3) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) -NO_2 tai -NR_2 ,

d) $\text{C}_{1,4}\text{-alkyyli}$,

15 e) $\text{C}_{1,3}\text{-alkoksi}$, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai $\text{C}_{1,3}\text{-alkoksi}$,

f) -COOR ,

g) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,

h) $\text{-CH}_2\text{NR}_2$,

20 i) $\text{-CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,

j) -CN ,

k) -CF_3 ,

l) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,

m) aryyli $\text{C}_{1,3}\text{-alkoksi}$,

25 n) aryyli,

o) $\text{-NRSO}_2\text{R}$,

p) $\text{-OP(O)(OR}_x)_2$ tai

q) $-R^5$, joka on tuonnempana esitettävän kuvauksen mukainen; tai

4) heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka
5 ovat hydroksi, okso, halogeeni, amino, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla; tai boc;

5) karbosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
10 halogeeni, amino, hydroksi tai C_{1-4} -alkoksi;

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja joka on substituoimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat
15

1) hydroksi,

2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
20

a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) C_{1-3} -alkoksi,

d) aryyli,

e) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
25

i) halogeeni,

ii) hydroksi,

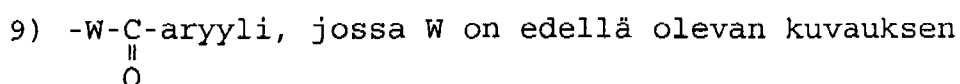
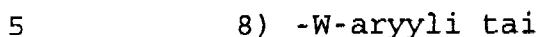
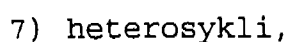
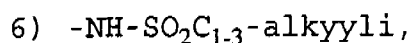
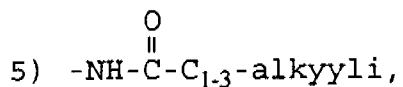
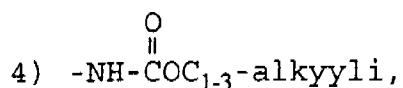
iii) C_{1-3} -alkoksi tai

iv) aryyli,
30

f) heterosykli tai

g) $-NR_2$,

3) C_{1-3} -alkoksi,



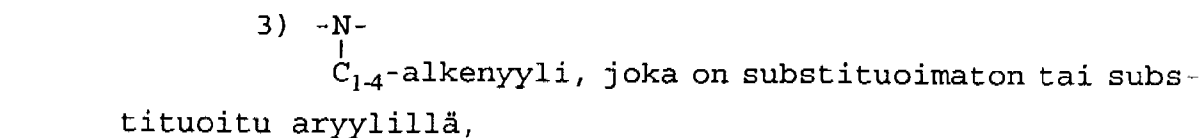
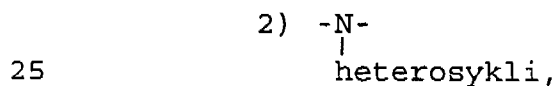
mukainen; tai

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen yhdessä sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 -
 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyyppistä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista, jotka ovat



joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-Q-}$ tai $\text{-SO}_2\text{-Q-}$,

että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on -O- , -NR- tai mahdollisesti $\text{-C}_{1-4}\text{-alkyyli}$ lla substituoitu heterosykli,

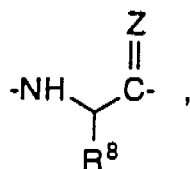


- 4) $\begin{array}{c} \text{-N-} \\ | \\ \text{SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{-alkenyyli,} \end{array}$ joka on substituoimaton tai substituoitu aryyllillä,
- 5) $\text{-S(O)}_p\text{-}$, jossa p on nolla, 1 tai 2, tai
- 6) -O- ; tai
- 5 R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyli-
10 renkaaseen ja fenyylirengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- 1) halogeeni,
- 2) C_{1-3} -alkoksi,
- 15 3) hydroksi,
- 4) C_{1-4} -alkyyli,
- 5) -NHR^1 , jossa R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, tai
- 20 6) -NH-heterosykli ;
 R^3 on
- 1) $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-R}^4$, jossa r on 0 - 5,
- 2) C_{1-4} -alkenyyli- R^4 tai
- 3) C_{1-4} -alkynyyli- R^4 ;
- 25 R^4 on
- 1) vety,
- 2) C_{1-4} -alkyyli,
- 3) $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla,
- 30 4) $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- a) halogeeni,
- b) hydroksi,

- c) $-\text{NO}_2$ tai $-\text{NR}_2$,
 d) C_{1-4} -alkyyli,
 e) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat $-\text{OH}$ tai C_{1-3} -alkoksi,
 5 f) $-\text{COOR}$,
 g) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{CNR}_2$,
 h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,
 i) $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHCR}$,
 10 j) $-\text{CN}$,
 k) $-\text{CF}_3$,
 l) $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHCR}$,
 m) aryyli- C_{1-3} -alkoksi,
 n) aryyli,
 15 o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
 q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitettävän kuvauksen mukainen, tai
 5) monosyklinen tai bisyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S, ja joka on substituoimaton tai substituoitu R^5 :llä ja mahdollisesti yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
 a) halogeeni,
 b) C_{1-4} -alkyyli tai
 25 c) C_{1-3} -alkoksi;
 R_x on H tai aryyli;
 R^5 on
 1) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa W on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
 30 m on 2 - 5, ja
 R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta

- a) vety,
- b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- 5 i) C_{1-3} -alkoksi,
- ii) -OH tai
- iii) $-NR_2$,
- c) samanlaiset tai erilaiset ja liittyneet yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklisen ryhmän, kuten morfoliinin, joka sisältää enintään kaksi muuta hetero-
- 10 atomia, jotka ovat $\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\text{O}-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{S}}}-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{SO}_2-$, joka heterosykli on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, tai
- d) aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla
- 15 ryhmistä, jotka ovat
- i) C_{1-4} -alkyyli tai
- ii) $-NR_2$,
- 2) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa q on 1 - 5, ja R^6 ja R^7 ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset lukuunottamatta sitä, että R^6 tai R^7 eivät ole H tai substituoimaton C_{1-6} -alkyyli,
- 20 tai
- 3) bentsofuryyli, indolyyli, atsasykloalkyyli, atsabisyklo- C_{7-11} -sykloalkyyli tai bentsopiperidinyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä;

25 B puuttuu tai B on



jossa R^8 on

- 1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
- 2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ tai

3) -fenyyli;

J^1 ja J^2 ovat toisistaan riippumatta

1) $-YR^9$, jossa

Y on -O- tai -NH-, ja

R^9 on

a) vety,

b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

i) $-NR_2$,

ii) $-OR$,

iii) $-NHSO_2C_{1-4}$ -alkyyli,

iv) $-NHSO_2$ -aryyli tai $-NHSO_2$ (dialkyyliaminoaryyli),

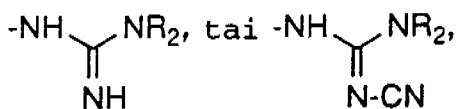
v) $-CH_2OR$,

vi) $-C_{1-4}$ -alkyyli,

vii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}OR$,

viii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NR_2$,

ix)



x) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\text{N}}\text{HCR}^{13}$, jossa R^{13} on

A) -H,

B) $-C_{1-4}$ -alkyyli,

C) -aryyli,

D) -heterosykli tai

E) -NH-, -O- tai $-(CH_2)_n$ -

jossa n on nolla, 1, 2 tai 3 ja joka on substituoitu

I) $-C_{1-4}$ -alkyyllilla, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat aryyli tai heterosykli, tai

II) aryyllillä, joka on substituoimaton tai substituoitu heterosyklillä,

xi) $-\text{NR}^{3\oplus} \text{A}^-$, jossa A^- on vastaioni,

xii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat C_{1-5} -alkyyli, jotka ovat liittyneet suoraan yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää enintään yhden muun heteroatomin, joka on -O-, -S- tai -NR-,

xiii) -aryyli,

xiv) -CHO,

xv) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$,

xvi) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$:llä tai $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$:lla,

xvii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}$ tai

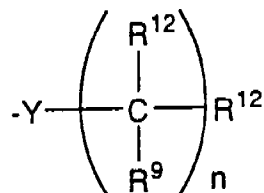
xviii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}-\text{CH}_2$ -heterosykli, tai

c) $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ tai $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$, jossa m ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset,

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_2$,

3) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, tai

4)



jossa Y, R^9 ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset; ja

R^{12} on

1) vety,

2) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) R^{14} , jossa R^{14} on

i) halogeeni,

5

ii) $-OR$,

iii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}NR_2$,

iv) $-CH_2NR_2$,

v) $-SO_2NR_2$,

vi) $-NR_2$,

10

vii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}HCR$,

viii) $-C_{1-4}$ -alkyyli,

ix) fenyyli

x) $-CF_3$,

xi) $-\overset{\overset{R}{|}}{N}-SO_2R$,

15

xii) $-OP(O)(OR_x)_2$ tai

xiii) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}R$,

b) $-C_{1-4}$ -alkyyli- NR_2 tai

20

c) $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{O}-C-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla,

3) heterosykli, ja rengas tai renkaat ovat substituoimattomat tai substituoituja yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

25

a) R^{14} , joka on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,

b) $-OC_{1-4}$ -alkenylyli,

c) fenyyli- C_{1-4} -alkyyli,

d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla tai $-O((CH_2)_mO)_n-R$:llä, tai

e) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-((CH_2)_mO)_n-R$, tai

5 4) 5 - 7-jäseninen karbosyklinen tai 7 - 10-jäseninen bisyklinen karbosyklinen rengas, ja karbosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

10 a) R^{14} , joka on edellä olevan määritelmän mukainen,
b) $-CH_2OR$,
c) $-(CH_2)_n-NR_2$, C_{5-16} -alkyyli, pyridiini,

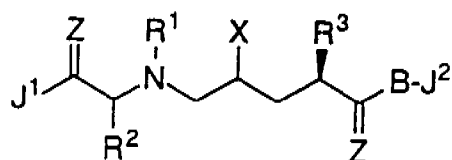
15 $-(CH_2)_nNR-(CH_2)_n-NR_2$, $-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR$, $-((CH_2)_mO)_n-R$, kinuklidiniumyyli, joka on substituoitu R:llä, piperatsiini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli, joka on substituoitu kerran tai useamman kerran R:llä, tai morfoliini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli,

d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla, $-OP(O)(OR_x)_2$:lla tai $-O-((CH_2)_mO)_n-R$:llä,

e) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-((CH_2)_mO)_n-R$ tai

20 f) $-C_{1-4}$ -alkyylifenylyli; tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola;

edellyttäen, että kaavan II mukaisten yhdisteiden ulkopuolelle jätetään yhdisteet, jotka ovat:



jossa

X on -OH tai -NH₂;

Z on -O, -S tai -NH;

R on vety tai C₁₋₄-alkyyli;

5 R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta:

1) vety,

2) -C₁₋₄-alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

10 b) hydroksi,

c) C₁₋₃-alkoksi,

d) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat C₁₋₄-alkyyli, amino, hydroksi tai aryyli,

15 e) -W-aryyli tai -W-bentsyyli, jossa W on -O-, -S- tai -NH-,

f) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

20 i) halogeeni,

ii) hydroksi,

iii) C₁₋₃-alkoksi tai

iv) aryyli,

25 g) heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydroksi, C₁₋₄-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla; tai Boc,

h) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_{1-3}\text{-alkyyli,}$

i) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-C}_{1-3}\text{-alkyyli,}$

30 j) -NH-SO₂C₁₋₃-alkyyli,

k) -NR₂,

l) -COOR tai

m) $-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{R}$, jossa m on 2 - 5 ja n on nolla, 1, 2 tai 3, tai

3) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

- 5 a) halogeeni,
- b) hydroksi,
- c) $-\text{NO}_2$ tai $-\text{NR}_2$,
- d) C_{1-4} -alkyyli,
- e) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla $-\text{OH}$:lla tai C_{1-3} -alkoksilla,
- 10 f) $-\text{COOR}$,
- g) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}_2 \end{array}$,
- h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,
- i) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{NHCR} \end{array}$,
- 15 j) $-\text{CN}$,
- k) $-\text{CF}_3$,
- l) $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCR} \end{array}$,
- m) aryyli- C_{1-3} -alkoksi,
- n) aryyli,
- 20 o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
- p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
- q) $-\text{R}^5$; tai

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat

- 1) hydroksi,

2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

- a) halogeeni,
- b) hydroksi,
- 5 c) C_{1-3} -alkoksi,
- d) aryyli,
- e) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

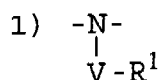
- 10 i) halogeeni,
- ii) hydroksi,
- iii) C_{1-3} -alkoksi tai
- iv) aryyli,
- f) heterosykli tai

- 15 g) $-NR_2$,
- 3) C_{1-3} -alkoksi,
- 4) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,

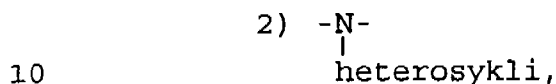
- 5) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,
- 6) $-NH-SO_2C_{1-3}$ -alkyyli,
- 20 7) heterosykli,
- 8) $-W$ -aryyli tai
- 9) $-W-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -aryyli,

jossa W on edellä olevan kuvauksen mukainen; tai

- 25 R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista, ja yhdestä tai useammasta substituoimattomasta tai substituoitusta heteroatomista,
- 30 jotka ovat



joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on $\overset{O}{\parallel}C-Q-$ tai $-SO_2-Q-$, että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen
 5 sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, ja että tämä ei sisällä Q:ta tai Q on $-O-$, $-NR-$ tai mahdollisesti $-C_{1-4}$ -alkyyllilla substituoitu heterosykli,



3) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ C_{1-4}\text{-alkenyyl,} \end{array}$ joka on substituoimaton tai substituoitu aryyllillä,

4) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ SO_2-C_{1-4}\text{-alkenyyl,} \end{array}$ joka on substituoimaton tai substituoitu aryyllillä,

5) $-S(O)_p-$,
 jossa p on nolla, 1 tai 2, tai

6) $-O-$; tai

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyllirenkäseen ja fenyyllirengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat

- 1) halogeeni,
- 2) C_{1-3} -alkoksi,
- 3) hydroksi,
- 4) C_{1-4} -alkyyli,

5) -NHR^1 , jossa R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sellaisen R^1 :n kyseessä ollessa, joka on R^2 :sta riippumaton eikä siihen liittyneenä, tai

6) -NH-heterosykli ;

5 R^3 on

1) $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-R}^4$, jossa r on 0 - 5,

2) C_{1-4} -alkenylyli- R^4 tai

3) C_{1-4} -alkynylyli- R^4 ;

R^4 on

10 1) vety,

2) C_{1-4} -alkyyli,

3) $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla,

15 4) $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -aryyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) -NO_2 tai -N-R^2 ,

d) C_{1-4} -alkyyli,

20 e) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai C_{1-3} -alkoksi,

f) -COOR ,

g) -CNR_2 ,
 O

25 h) $\text{-CH}_2\text{NR}_2$,

i) $\text{-CH}_2\text{NHCR}$,
 O

j) -CN ,

k) -CF_3 ,

l) -NHCR ,
 O

30 m) aryyli- C_{1-3} -alkoksi,

n) aryyli,

- o) $-\text{NRSO}_2\text{R}$,
 p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
 q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitetyn kuvauksen mukainen, tai
- 5 5) monosyklinen tai bisyklinen heterosykli, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat N, O tai S ja joka on substituoimaton tai substituoitu R^5 :llä ja mahdollisesti yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- 10 a) halogeeni,
 b) C_{1-4} -alkyyli tai
 c) C_{1-3} -alkoksi;
 R_x on H tai aryyli;
 R^5 on
- 15 1) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$,
 jossa W on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
 m on 2 - 5, ja
 R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta
- 20 a) vety,
 b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- 25 i) C_{1-3} -alkoksi,
 ii) $-\text{OH}$ tai
 iii) $-\text{NR}_2$,
 c) samanlaiset tai erilaiset ja liittyneet yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, kuten morfoliinin, joka sisältää enintään kaksi muuta heteroatomia,
- jotka ovat $-\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}-$, $-\text{O}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ tai $-\text{SO}_2-$, heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, tai
- 30 d) aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- i) C_{1-4} -alkyyli tai
 ii) $-\text{NR}_2$,

ii) $-\text{NR}_2$,

2) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa q on 1 - 5, ja R^6 ja R^7 ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, lukuunottamatta sitä, että R^6 tai R^7 eivät ole H tai substituoimaton C_{1-6} -alkyyli, tai

3) bentsofuryyli, indolyyli, atsasykloalkyyli, atsabisyklo- C_{7-11} -sykloalkyyli tai bentsopiperidinyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä;

B puuttuu tai B on



jossa R^8 on

1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ tai

3) -fenyyli;

15 J^1 ja J^2 ovat toisistaan riippumatta

1) $-\text{YR}^9$, jossa

Y on $-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-$, ja

R^9 on

a) vety,

20 b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

i) $-\text{NR}_2$,

ii) $-\text{OR}$,

iii) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,

25 iv) $-\text{NHSO}_2$ -aryyli tai $-\text{NHSO}_2(\text{dialkyyliaminoaryyli})$,

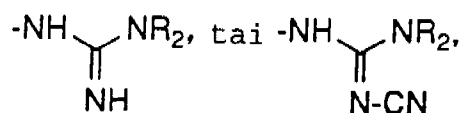
v) $-\text{CH}_2\text{OR}$,

vi) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,

vii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

viii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,

ix)



x) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}^{13}$, jossa R^{13} on

A) -H,

B) -C_{1-4} -alkyyli,

C) -aryyli,

D) -heterosykli tai

E) -NH- , -O- tai $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, jossa n on nolla, 1, 2 tai 3, ja se on substituoitu

I) -C_{1-4} -alkyyllillä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla aryyllillä tai heterosyklillä, tai

II) aryyllillä, joka on substituoimaton tai substituoitu heterosyklillä,

xi) $\text{-NR}^{3\oplus}\text{A}^-$, jossa A^- on vastaioni,

xii) $\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat samanlaiset tai erilaiset ja ne ovat C_{1-5} -alkyyli, jotka ovat liittyneet suoraan yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, joka sisältää enintään yhden muun heteroatomin, joka on

-O-, -S- tai -NR-,

xiii) -aryyli,

xiv) -CHO,

xv) $\text{-OP(O)(OR}_x\text{)}_2$,

xvi) $\text{-O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $\text{-O-((CH}_2\text{)}_m\text{O)}_n\text{-R:llä}$ tai $\text{-OP(O)(OR}_x\text{)}_2\text{:lla}$,

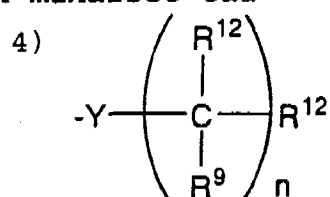
xvii) $\text{-O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}$ tai

xviii) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{-NH-CH}_2\text{-heterosykli}$, tai

c) $\text{-}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ tai $\text{-}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$, jossa m ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset,

2) $\text{-N(R}^9)_2$,

5 3) $\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ jossa R^{10} ja R^{11} ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset tai



10 jossa Y, R^9 ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset,

R^{12} on

1) vety,

2) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

15 a) R^{14} , jossa R^{14} on

i) halogeeni,

ii) -OR ,

iii) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,

iv) $\text{-CH}_2\text{NR}_2$,

20 v) $\text{-SO}_2\text{NR}_2$,

vi) -NR_2 ,

vii) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHC}\text{R}$,

viii) $\text{-C}_{1-4}\text{-alkyyli}$,

ix) fenyyli

25 x) -CF_3 ,

xi) $\text{-}\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{-SO}_2\text{R}$,

xii) $\text{-OP(O)(OR}_x)_2$ tai

xiii) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,

b) $-C_{1-4}$ -alkyyli- NR_2 tai

c) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla,

5 3) heterosyklinen ryhmä ja sen rengas tai renkaat ovat substituoimattomat tai substituoituja yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) R^{14} , joka on edellä olevan kuvauksen mukainen,

b) $-OC_{1-4}$ -alkenylyli,

10 c) fenyyli- C_{1-4} -alkyyli,

d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla tai $-OP(O)(OR_x)_2$:lla tai $-O((CH_2)_mO)_n-R$:llä, tai

e) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-((CH_2)_mO)_n-R$, tai

15 4) 5 - 7-jäseninen karbosyklinen tai 7 - 10-jäseninen bisyklinen karbosyklinen rengas, ja karbosyklinen rengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) R^{14} , joka on edellä olevan kuvauksen mukainen,

20 b) $-CH_2OR$,

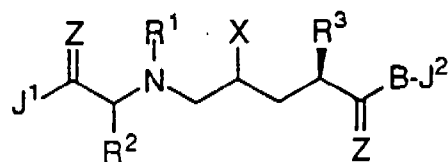
c) $-(CH_2)_n-NR_2$, C_{5-16} -alkyyli, pyridiini,

$-(CH_2)_nNR-(CH_2)_n-NR_2$, $-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR$, $-((CH_2)_mO)_n-R$, kinuklidiniumyyli, joka on substituoitu R :llä, piperatsiini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli, joka on substituoitu kerran tai useamman kerran R :llä, tai morfoliini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli,

25 d) $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla, $-OP(O)(OR_x)_2$:lla, tai $-O-((CH_2)_mO)_n-R$:llä,

- e) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ tai
 f) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-fenyyli;
 tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.
 2. Yhdiste, jolla on kaava:

5



1

t u n n e t t u siitä, että

X on $-\text{OH}$ tai $-\text{NH}_2$;

Z on $-\text{O}$, $-\text{S}$ tai $-\text{NH}$;

R on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

10

R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta:

1) vety,

2) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoimaton tai substi-

tuoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

15

b) hydroksi,

c) C_{1-3} -alkoksi,

d) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat C_{1-4} -alkyyli, amino, hydroksi tai aryyli,

20

e) $-\text{W}$ -aryyli tai $-\text{W}$ -bentsyyli, jossa W on $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{NH}-$,

f) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

25

i) halogeeni,

ii) hydroksi,

iii) C_{1-3} -alkoksi tai

iv) aryyli,

g) heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka

30

ovat hydroksi, okso, halogeeni, C₁₋₄-alkoksi, C₁₋₄-alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla;

$\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-O-C}_{1-3}\text{-alkyyli}$; $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1-3}\text{-alkyyli}$; tai Boc,

h) $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_{1-3}\text{-alkyyli}$,

5 i) $\text{-NH-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-C}_{1-3}\text{-alkyyli}$,

j) $\text{-NH-SO}_2\text{C}_{1-3}\text{-alkyyli}$,

k) -NR_2 ,

l) -COOR tai

10 m) $\text{-((CH}_2\text{)}_m\text{O)}_n\text{R}$, jossa m on 2 - 5 ja n on nolla, 1, 2 tai 3, tai aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) -NO_2 tai -NR_2 ,

15 d) C₁₋₄-alkyyli,

e) C₁₋₃-alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai C₁₋₃-alkoksi,

f) -COOR ,

20 g) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,

h) $\text{-CH}_2\text{NR}_2$,

i) $\text{-CH}_2\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,

j) -CN ,

k) -CF_3 ,

25 l) $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,

m) aryyli C₁₋₃-alkoksi,

n) aryyli,

o) $\text{-NRSO}_2\text{R}$,

p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai

q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitetyn kuvauksen mukainen; tai

5 4) heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydroksi, okso, halogeeni, amino, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla; tai Boc;

10 5) karbosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat halogeeni, amino, hydroksi tai C_{1-4} -alkoksi;

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyden kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta substituoimattomasta tai substituoidusta heteroatomista, joka on



20 joka ei sisällä V:tä tai V on $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-Q-}$ tai $-\text{SO}_2\text{-Q-}$,
 R^1 on A, joka on

a) heterosykli- C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat okso, halogeeni, C_{1-4} -alkoksi tai C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoitu joko
 25 $-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{-O-C}_{1-3}\text{-alkyyllillä}$ tai $-\text{NH}-\overset{\parallel}{\text{C}}\text{-C}_{1-3}\text{-alkyyllillä}$;

b) heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat hydroksi, okso, halogeeni, amino, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla;
 30 tai Boc; tai

c) karbosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat halogeeni, amino, hydroksi tai C_{1-4} -alkoksi;

5 ja joka ei sisällä Q:ta tai Q on -O-, -NR- tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu $-C_{1-4}$ -alkyyllillä; tai

R^1 ja R^2 voivat olla liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyyppistä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyli-
10 renkaaseen ja fenyylirengas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla $-NHR^1$ -ryhmällä, jossa R^1 on
15 A;

R^3 on

1) $-(CH_2)_r-R^4$, jossa r on 0 - 5,

2) C_{1-4} -alkenylyli- R^4 tai

3) C_{1-4} -alkynylyli- R^4 ;

20 R^4 on

1) vety,

2) C_{1-4} -alkyyli,

3) C_5-C_{10} -sykloalkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksilla,

25 4) C_6-C_{10} -aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) halogeeni,

b) hydroksi,

c) $-NO_2$ tai $-NR_2$,

30 d) C_{1-4} -alkyyli,

e) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai C_{1-3} -alkoksi,

f) $-COOR$,

- g) $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{CNR}_2},$
- h) $-\text{CH}_2\text{NR}_2,$
- i) $-\text{CH}_2\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{NHCR}},$
- j) $-\text{CN},$
- 5 k) $-\text{CF}_3,$
- l) $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{NHCR}},$
- m) aryyli- C_{1-3} -alkoksi,
- n) aryyli,
- o) $-\text{NRSO}_2\text{R},$
- 10 p) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
- q) $-\text{R}^5$, joka on tuonnempana esitettävän kuvauksen mukainen, tai
- 5) monosyklinen tai bisyklinen heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat N, O tai
- 15 S, ja joka on substituoimaton tai substituoitu R^5 :llä ja mahdollisesti yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- a) halogeeni,
- b) C_{1-4} -alkyyli tai
- c) C_{1-3} -alkoksi;
- 20 R_x on H tai aryyli;
- R^5 on
- 1) $-\text{W}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^6\text{R}^7$
- jossa W on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
- m on 2 - 5, ja
- 25 R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta
- a) vety,
- b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat
- i) C_{1-3} -alkoksi,
- 30 ii) $-\text{OH}$ tai
- iii) $-\text{NR}_2,$

c) samanlaiset tai erilaiset ja liittyneet yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin, kuten morfoliinin, joka sisältää enintään kaksi muuta heteroatomia,

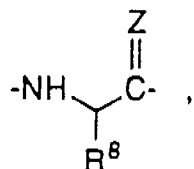
5 jotka ovat $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$, $-\text{O}-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}- \end{array}$ tai $-\text{SO}_2-$, ja heterosykli on mahdollisesti substituoitu C_{1-4} -alkyyllilla, tai

d) aromaattinen heterosyklinen ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

10 i) C_{1-4} -alkyyli tai
ii) $-\text{NR}_2$,
2) $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^6\text{R}^7$, jossa q on 1 - 5, ja R^6 ja R^7 ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset, lukuunottamatta sitä, että R^6 tai R^7 eivät ole H tai substituoimaton C_{1-6} -alkyyli, tai

15 3) bentsofuryyli, indolyyli, atsasykloalkyyli, atsabisyklo- C_{7-11} -sykloalkyyli tai bentsopiperidinyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu C_{1-4} -alkyyllilla;

B puuttuu tai se on



20 jossa R^8 on

1) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
2) $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ tai
3) -fenyyli;

J^1 ja J^2 ovat toisistaan riippumatta

25 1) $-\text{YR}^9$, jossa

Y on $-\text{O}-$ tai $-\text{NH}-$, ja

R^9 on

a) vety,

30 b) C_{1-6} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

- i) $-\text{NR}_2$,
 ii) $-\text{OR}$,
 iii) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,
 iv) $-\text{NHSO}_2$ -aryyli tai $-\text{NHSO}_2$ (dialkyyliaminoaryyli),
 5 v) $-\text{CH}_2\text{OR}$,
 vi) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,
 vii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}$,
 viii) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_2$,
 ix)
 10 $-\text{NH}-\overset{\text{NR}_2}{\underset{\text{NH}}{\parallel}}\text{C}$, tai $-\text{NH}-\overset{\text{NR}_2}{\underset{\text{N-CN}}{\parallel}}\text{C}$,
 x) $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHC}^{\text{R}^{13}}$, jossa R^{13} on
 A) $-\text{H}$,
 B) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,
 C) -aryyli,
 15 D) -heterosykli tai
 E) $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ tai $-(\text{CH}_2)_n-$, jossa n on nolla, 1, 2
 tai 3, ja joka on substituoitu
 I) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyllillä, joka on substituoimaton tai
 substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat
 20 aryyli tai heterosykli, tai
 II) aryyllillä, joka on substituoimaton tai substi-
 tuoitu heterosyklillä,
 xi) $-\text{NR}^{3\oplus}\text{A}^-$, jossa A^- on vastaioni,
 xii) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat samanlaiset tai
 25 erilaiset ja ne ovat C_{1-5} -alkyyli, jotka ovat liittyneet
 suoraan yhteen muodostaen 5 - 7-jäsenisen heterosyklin,
 joka sisältää enintään yhden muun heteroatomin, joka on
 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{NR}-$,

xiii) -aryyli,

xiv) -CHO,

xv) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$,

xvi) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä
5 tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla
tai $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$:llä tai $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$:lla,

xvii) $-\text{OC}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}$ tai

xviii) $-\text{OCNH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}_2$ -heterosykli, tai

c) $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{CH}_3$ tai $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n\text{H}$,

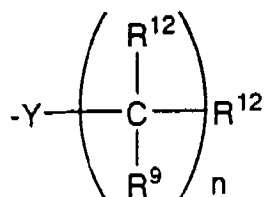
10 jossa m ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset,

2) $-\text{N}(\text{R}^9)_2$,

3) $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, jossa R^{10} ja R^{11} ovat edellä esitetyn
kuvauksen mukaiset, tai

4)

15



jossa Y, R^9 ja n ovat edellä esitetyn kuvauksen mukaiset;
ja

R^{12} on

1) vety,

20 2) aryyli, joka on substituoimaton tai substituoitu
yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) R^{14} , jossa R^{14} on

i) halogeeni,

ii) $-\text{OR}$,

25 iii) $-\text{C}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NR}_2$,

iv) $-\text{CH}_2\text{NR}_2$,

- v) $-\text{SO}_2\text{NR}_2$,
vi) $-\text{NR}_2$,
vii) $-\text{NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}$,
viii) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli,
5 ix) fenyyli
x) $-\text{CF}_3$,
xi) $-\text{N}\overset{\text{R}}{\mid}-\text{SO}_2\text{R}$,
xii) $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$ tai
xiii) COR ,
 $\overset{\text{O}}{\parallel}$
10 b) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli- NR_2 tai
c) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä
tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla
tai $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$:lla,
3) heterosyklinen ryhmä, ja rengas tai renkaat ovat
15 substituoimattomia tai substituoituja yhdellä tai useam-
malla ryhmistä, jotka ovat
a) R^{14} , joka on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,
b) $-\text{OC}_{1-4}$ -alkenylyli,
c) fenyyli- C_{1-4} -alkyyli,
20 d) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä
tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla
tai $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$:lla tai $-\text{O}((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$:llä, tai
e) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$, tai
4) 5 - 7-jäseninen karbosyklinen tai 7 - 10-jäseni-
25 nen bisyklinen karbosyklinen rengas, ja karbosyklinen ren-
gas on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useam-
malla ryhmistä, jotka ovat
a) R^{14} , joka on edellä esitetyn kuvauksen mukainen,

b) $-\text{CH}_2\text{OR}$,

c) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$, C_{5-16} -alkyyli, pyridiini,

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{OR}$, $-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$, kinuklidiniumyyli, joka on substituoitu R :llä, piperatsiini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli, joka on substituoitu kerran tai useamman kerran R :llä, tai morfoliini- C_{1-4} -alkyyli-bentsyyli,

d) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli, joka on substituoitu yhdellä tai useammalla amiinilla tai kvaternäärisellä amiinilla, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_x)_2$:lla tai $-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$:llä,

e) $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-((\text{CH}_2)_m\text{O})_n-\text{R}$ tai

f) $-\text{C}_{1-4}$ -alkyyli-fenyyli;

tai tämän farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Jomman kumman patenttivaatimuksista 1 tai 2 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen tyyppien kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyypestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituoimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat

1) hydroksi,

2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

a) hydroksi,

b) C_{1-3} -alkoksi,

c) aryyli,

d) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

i) halogeeni,

ii) hydroksi,

iii) C_{1-3} -alkoksi tai

iv) aryyli,

e) heterosykli tai

f) $-NR_2$,

5 3) C_{1-3} -alkoksi,

4) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,

5) $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_{1-3}$ -alkyyli,

6) $-NH-SO_2C_{1-3}$ -alkyyli,

7) $-W$ -aryyli tai

10 8) $-W-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -aryyli,

jossa W on $-O-$, $-S-$ tai $-NH-$; tai

R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen
 typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen
 monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengas-
 järjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on liit-
 tynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta
 substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista,
 jotka ovat

20 1) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ V-R^1 \end{array}$

joka on sellainen, ettei se sisällä V :tä tai V on $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Q-$
 tai $-SO_2-Q-$, että R^1 on A , ja että tämä ei sisällä Q :ta tai
 Q on $-O-$, $-NR-$ tai mahdollisesti $-C_{1-4}$ -alkyyllillä substi-
 tuoitu heterosykli,

25 2) $\begin{array}{c} -N- \\ | \\ C_{1-4} \end{array}$ -alkenyli, joka on substituomaton tai subs-
 tituoitu aryyllillä,

3) $-S(O)_p-$, jossa p on nolla, 1 tai 2, tai

4) $-O-$; tai

R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, jossa ryhmittymässä tyydyttynyt rengasjärjestelmä on fuusioitunut fenyyli- tai fenyylirengasseen ja fenyylirengas on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat

- 1) C_{1-3} -alkoksi,
- 2) hydroksi,
- 3) C_{1-4} -alkyyli tai
- 4) $-NHR^1$, jossa R^1 on A.

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

R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiinnittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on substituomaton tai substituoitu ryhmällä, jotka ovat

- 1) hydroksi,
- 2) C_{1-4} -alkyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat

- a) hydroksi,
- b) C_{1-3} -alkoksi,
- c) aryyli,
- d) 5 - 7-jäseninen sykloalkyyli-ryhmä, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat

- i) halogeeni,
- ii) hydroksi,
- iii) C_{1-3} -alkoksi tai
- iv) aryyli,
- e) heterosykli tai

- f) $-\text{NR}_2$,
 3) C_{1-3} -alkoksi,
 4) $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,
 5) $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,
 6) $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ -alkyyli,
 7) $-\text{W}$ -aryyli tai
 8) $-\text{W}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ -aryyli,

jossa W on $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ tai $-\text{NH}-$; tai

R^1 ja R^2 ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen
 10 typen kanssa, johon R^1 on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen
 monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengas-
 järjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R^1 on kiin-
 nittynyt, 1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä tai useammasta
 substituomattomasta tai substituoidusta heteroatomista,
 15 jotka ovat

- 1) $-\text{N}-$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{V}-\text{R}^1$,

joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Q}-$
 tai $-\text{SO}_2-\text{Q}-$, että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen
 20 sen tapauksen kyseessä ollessa, jossa R^1 on A, eikä se si-
 sällä Q:ta tai Q on $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$ tai mahdollisesti $-\text{C}_{1-4}$ -alkyy-
 lilla substituoitu heterosykli,

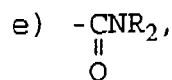
- 2) $-\text{S}(\text{O})_p-$, jossa p on nolla, 1 tai 2, tai

- 3) $-\text{O}-$;

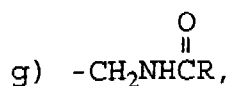
25 R^3 on bentsyyli, joka on substituomaton tai substi-
 tuoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat

- a) hydroksi,
 b) $-\text{NO}_2$ tai $-\text{NR}_2$,
 c) C_{1-4} -alkyyli,

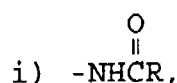
d) C₁₋₃-alkoksi, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat -OH tai C₁₋₃-alkoksi,



5 f) -CH₂NR₂,



h) -CF₃,



j) -NRSO₂R,

10 k) -OP(O)(OR_x)₂ tai

l) -R⁵;

ja B puuttuu.

5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että

15 X on -OH;

Z on -O;

R¹ ja R² ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen
typen kanssa, johon R¹ on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen
monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengas-
järjestelmän, joka koostuu siitä tyydestä, johon R¹ on kiin-
nittynyt, ja 2 - 9 hiiliatomista, ja rengasjärjestelmä on
20 substituoimaton tai substituoitu -W-aryylillä tai
-W-C-aryylillä; tai



25 R¹ ja R² ovat liittyneet toisiinsa muodostaen sen
typen kanssa, johon R¹ on kiinnittynyt, 3 - 10-jäsenisen
monosyklisen tai bisyklisen tyydyttyneen rengasjärjestel-
män, joka koostuu siitä tyydestä, johon R¹ on kiinnittynyt,
1 - 8 hiiliatomista ja yhdestä ryhmästä, joka on

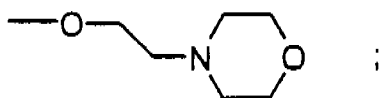


joka on sellainen, ettei se sisällä V:tä tai V on $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-Q-}$ tai $\text{-SO}_2\text{-Q-}$,

että R^1 on edellä esitetyn kuvauksen mukainen sen tapauksen kyseessä ollessa, jossa R^1 on A,

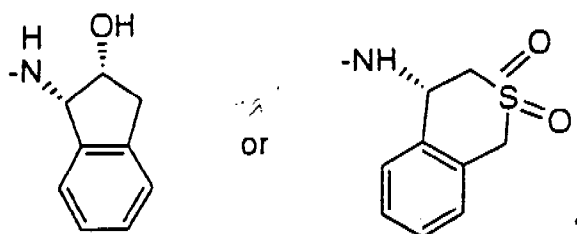
5 ja että Q puuttuu tai se on -O- , -NR- tai heterosykli, joka on mahdollisesti substituoitu -C_{1-4} -alkyyllillä;

R^3 on bentsyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla ryhmistä, jotka ovat (1) hydroksi, (2) C_{1-3} -alkoksi, joka on substituoitu yhdellä tai
10 useammalla -OH :lla, tai (3)



J^1 on -NH-C_{1-4} -alkyyli; ja

J^2 on



15 6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

20 7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi AIDS:n hoidossa, HIV-infektion ehkäisemisessä, HIV-infektion hoidossa tai HIV:n proteaasin inhibitiiossa.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on tarkoitettu käytettäväksi AIDS'in lääketieteellisessä hoidossa, lääketieteellisessä hoidossa HIV-infektion ehkäisemiseksi tai HIV-infektion lääketieteellisessä hoidossa.

9. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukaisen yhdisteen käyttö sellaisen lääkkeen valmistamiseen, joka on tarkoitettu AIDS:n hoitoon, HIV-infektion ehkäisyyn tai HIV-infektion hoitoon.