



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **323564**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023981	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.01.19 PCT/US01/02009
(22)	Inng.dag	2002.08.21	(85)	Videreføringsdag	2002.08.21
(24)	Løpedag	2001.01.19	(30)	Prioritet	2000.02.22, US, 184004
(41)	Alm.tilgj	2002.10.17			
(45)	Meddelt	2007.06.11			
(73)	Innehaver	Bristol-Myers Squibb Co, P O Box 4000, NJ08543-4000 PRINCETON, USA Nicholas A Meanwell, 15 Valli Drive, CT06424 EAST HAMPTON, USA Owen Brendan Wallace, 4341 Chase Circle, IN46077 ZIONSVILLE, USA Tao Wang, 1312 Town Brooke, CT06457 MIDDLETOWN, USA Zhongxing Zhang, 14 Martleshamheath Lane, CT06443 MADISON, USA John A Bender, 1 A Lathrop Lane, Rocky Hill, CT 06067, USA			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO			
(54)	Benevnelse	Antivirale forbindelser, farmasøytisk blanding inneholdende slike samt anvendelse av disse for fremstilling av farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med viru.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en rekke kjemiske forbindelser som uttrykker HIV-1 inhiberende virkninger.

Oppfinnellesområde

Denne oppfinnelse tilveiebringer forbindelser som har medikament- og bio-
virkende egenskaper, deres farmasøytiske blandinger og anvendelse til fremstilling
5 av medikamenter. Spesielt vedrører oppfinnelsen azaindolpiperazindiamid-derivater
som har unik antiviral aktivitet. Mer spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse for-
bindelser som er anvendelige til fremstilling av preparater til behandlingen av HIV og
AIDS.

10 Teknikkens stand

HIV-1 (humant immunsviktvirus-1) infeksjon er fortsatt et medisinsk hoved-
problem med anslagsvis 33,6 millioner mennesker infisert på verdensbasis. Antall
tilfeller av HIV og AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) har steget raskt. I
1999 ble det rapportert 5,6 millioner nye infeksjoner, og 2,6 millioner mennesker
15 døde av AIDS. Dagens tilgjengelige medikamenter for behandlingen av HIV
inkluderer seks nukleosid revers transkriptase- (RT) inhibitorer (zidovudin, didanosin,
stavudin, lamivudin, zalcitabin og avacavir), tre ikke-nukleosid revers transkriptase-
inhibitorer (niravirin, delavirdin og efavirenz) samt fem peptidomimetiske protease-
inhibitorer (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir og amprenavir). Hvert av disse
20 medikamentene kan bare forbigående begrense virusreplikasjon dersom de benyttes
alene. Benyttet i kombinasjon har disse medikamentene imidlertid en sterk effekt på
viremi og sykdomsprogresjon. Signifikante reduksjoner i dødsrater blant AIDS-
pasienter har faktisk nylig vært dokumentert som en følge av den utbredte
anvendelse av kombinasjonsterapi. På tross av disse imponerende resultatene
25 svikter imidlertid kombinasjonsmedikamentterapi for 30 til 50% av pasientene.
Utilstrekkelig medikamentstyrke, manglende etterlevelse, begrenset vevspenetrering
og medikamentspesifikke begrensninger i visse celletyper (f.eks. de fleste nukleosid-
analoger kan ikke fosforyleres i hvilende celler) kan forklare den ufullstendige
suppresjon av følsomme virus. Den høye replikasjonshastighet og hurtige omsetning
30 av HIV-1 kombinert med den hyppige inkorporering av mutasjoner, fører dessuten til
opptreden av medikamentresistente varianter og behandlingssvikt når sub-optimale
medikamentkonsentrasjoner foreligger (Larder & Kemp; Gulick; Kuritzkes; Morris-
Jones *et al.*, Schinazi *et al.*, Vacca & Condra; Flexner; Berkhout & Ren *et al.*,
(Ref. 6-14)). Nye anti-HIV-midler som oppviser klare resistensmønstre og gunstig

farmakokinetikk så vel som trygghetsprofiler trengs derfor for å gi flere behandlingsalternativer.

HIV-medikamenter som for tiden markedsføres, domineres av enten nukleoside revers transkriptaseinhibitorer eller peptidomimetiske protaseinhibitorer.

Ikke-nukleoside revers transkriptaseinhibitorer (NNRTI) har nylig fått en tiltagende viktig rolle for behandlingen av HIV-infeksjoner (Pedersen & Pedersen, Ref. 15). Minst 30 forskjellige klasser NNRTI er hittil beskrevet i litteraturen (De Clercq, Ref. 16) og flere NNRTI er blitt evaluert i kliniske forsøk. Dipyridodiazepinon (nevirapin), benzoksazinon (efavirenz) og bis(heteroaryl)piperazin-derivater (delavirdin) er blitt godkjent for klinisk anvendelse. Hovedulempene ved utviklingen og anvendelsen av NNRTI er imidlertid muligheten for hurtig fremkomst av medikamentresistente stammer, både i vevsellekultur og i behandlede individer, særlig de som er gjenstand for monoterapi. Følgen av dette er at det er betydelig interesse i identifiseringen av NNRTI som er mindre utsatt for utvikling av resistens (Pedersen & Pedersen, Ref. 15).

Flere indol-derivater, inklusivt indol-3-sulfoner, piperazinoindoler, pyrazinoindoler og 5H-indolo-[3,2-b][1,5]benzotiazepin-derivater har vært rapportert som HIV-1 revers transkriptaseinhibitorer (Greenlee *et al.*, Ref. 1; Williams *et al.*, Ref. 2; Romero *et al.*, Ref. 3; Font *et al.*, Ref. 17; Romero *et al.*, Ref. 18; Young *et al.*, Ref. 19; Genin *et al.*, Ref. 20; Silvestri *et al.*, Ref. 21). Indol-2-karboksamider har også vært beskrevet som inhibitorer av celleadhesjon og HIV-infeksjon (Boschelli *et al.*, US 5.424.329, Ref. 4). Endelig er 3-substituerte naturlige indolprodukter (semicochliodinol A og B, didemetylasterrikinon og isocochliodinol) beskrevet som inhibitorer av HIV-1-protease (Fredenhagen *et al.*, Ref. 22).

Strukturelt relaterte azaindolamid-derivater har vært beskrevet tidligere (Kato *et al.*, Ref. 23; Levacher *et al.*, Ref. 24; Mantovanini *et al.*, Ref. 5(a); Cassidy *et al.*, Ref. 5(b); Scherlock *et al.*, Ref. 5(c)). Disse strukturene adskiller seg imidlertid fra de som her kreves beskyttet ved at de er azaindol-monoamider og ikke usymmetriske azaindol-piperazin-diamid-derivater, og det er ikke nevnt noe om anvendelsen av disse forbindelsene til behandling av antivirale infeksjoner, spesielt HIV. Ingen av disse referansene kan oppfattes slik at de beskriver eller antyder de nye forbindelsene ifølge denne oppfinnelse og deres anvendelse til inhibering av HIV-infeksjon.

SITERTE REFERANSER**Patentdokumenter**

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. Indole reverse transcriptase inhibitors. U.S. Patent 5,124,327.
2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W. S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. Indoles as inhibitors of HIV reverse transcriptase. European Patent 530907.
3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; Preparation of substituted indoles as anti-AIDS pharmaceuticals. PCT WO 93 / 01181.
4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C. Indole-2-carboxamides as inhibitors of cell adhesion. U.S. Patent 5,424,329.
5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L. Tryptyl 7-azaindol-3-ylcarboxamides as antitussive agents. PCT WO 95/04742 (Dompe Spa). (b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D. J. Bisheteroaryl-carbonyl and carboxamide derivatives with 5HT 2C/2B antagonists activity. PCT WO 96/11929. (c) Scherlock, M. H.; Tom, W. C. Substituted 1H-pyrrolopyridine-3-carboxamides. U. S. Patent 5,023,265.

Andre publikasjoner

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. Multiple mutations in the HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*, 1989, 246,1155-1158.
7. Gulick, R.M. Current antiretroviral therapy: An overview. *Quality of Life Research*, 1997, 6, 471-474.
8. Kuritzkes, D.R. HIV resistance to current therapies. *Antiviral Therapy*, 1997, 2 (Supplement 3), 61-67.
9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. Antiretroviral therapies in HIV-1 infection. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1997, 6(8),1049-1061.
10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *International Antiviral News*, 1997, 5,129-142,.
11. Vacca, J.P.; Condra, J.H. Clinically effective HIV-1 protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 1997, 2, 261-272.
12. Flexner, D. HIV-protease inhibitors. *Drug Therapy*, 1998, 338, 1281-1292.
13. Berkhout, B. HIV-1 evolution under pressure of protease inhibitors: Climbing the stairs of viral fitness. *J. Biomed. Sci.*, 1999, 6, 298-305.
14. Ren, S.; Lien, E. J. Development of HIV protease inhibitors: A survey. *Prog. Drug Res.*, 1998, 51, 1-31.
15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom. *Antiviral Chem. Chemother.* 1999, 10, 285-314.

16. (a) De Clercq, E. The role of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV-1 infection. *Antiviral Research*, 1998, 38, 153-179. (b) De Clercq, E. Perspectives of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection. *IL Farmaco*, 1999, 54, 26-45.
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez-Irujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borrás, F. Indoles and pyrazino[4,5-*b*]indoles as nonnucleoside analog inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 1995, 30, 963-971.
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3-[1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine momomethansulfonate (U-90152S), a second generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 1505-1508.
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O'Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2-Heterocyclic indole-3-sulfones as inhibitors of HIV-reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 491-496.
20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. Synthesis and bioactivity of novel bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships and increased metabolic stability of novel substituted pyridine analogs. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5267-5275.
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Panl, A.; De Montis, A and La Colla, P. Synthesis and biological evaluation of 5H-indolo[3,2-*b*][1,5]benzothiazepine derivatives, designed as conformationally constrained analogues of the

human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor L-737,126. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, 9, 139-148.

22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot-Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P. J. Semicochlindinol A and B: Inhibitors of HIV-1 protease and EGF-R protein Tyrosine Kinase related to Asterriquinones produced by the fungus *Chrysosporium nerdarium*. *Antibiotics*, 1997, 50, 395-401.

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H. New 5-HT₃ (Serotonin-3) receptor antagonists. IV. Synthesis and structure-activity relationships of azabicycloalkaneacetamide derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, 43, 1351-1357.

24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G. Broadening the scope of NADH models by using chiral and non chiral pyrrolo [2,3-*b*] pyridine derivatives. *Tetrahedron*, 1991, 47, 429-440.

25. (a) Mahadevan, I; Rasmussen, M. Synthesis of pyrrolopyridines (Azaindoles). *J. Het. Chem.*, 1992, 29, 359-367. (b) Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, J. S.; Cottrell, I. F.; Wright, S. H. B. A convient method for the preparation of 5-, 6- and 7-azaindoles and their derivatives. *Synthesis*, 1996, 877-882. (c) Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J. The Synthesis of 7-Alkoxyindoles. *Synth. Commun.* 1991, 21, 611-617.

26. Sakamoto, T; Kondo, Y; Iwashita, S; Yamanaka, H Condensed Heteroaromatic Ring Systems. XII. Synthesis of Indole Derivatives from Ethyl 2-Bromocarbanilates. *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 1823-1828

27. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. Reactions of organomagnesium derivatives of 7-aza- and benzindoles with diethyl oxalate and the reactivity of ethoxyalyindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 1206-1209.

28. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. Some reactions of 5-cyano-6-chloro-7-azaindoles and lactam-lactim tautomerism in 5-cyano-6-hydroxy-7-azaindoles. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 100-106.
29. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman, M. 3-(Diethoxyphosphoryloxy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (DEPBT): A new coupling reagent with remarkable resistance to racemization. *Organic Lett.*, 1999, 1, 91-93.
30. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. A convenient preparation of 1-arylpiperazines. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1976, 8, 85-86. (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. Synthesis of procainamide metabolites. N-acetyl desethylprocainamide and desethylprocainamide. *Org. Prep. Proced. Int.* 1996, 28, 470-474. (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.; Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. Asymmetric Hydrogenation of tetrahydropyrazines: Synthesis of (S)-piperazine 2-tert-butylcarboxamide, an intermediate in the preparation of the HIV protease inhibitor Indinavir. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6419-6422. (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Benzoylation of Dianions: Preparation of mono-Benzoylated Symmetric Secondary Diamines. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 7661-7662. (e) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. Regioselective mono-Benzoylation of Unsymmetrical Piperazines. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4740-4742.
31. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. Synthesis and antitumor activity of quaternary salts of 2-(2'-oxoalkoxy)-9-hydroxyellipticines. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 134-137.
32. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. Synthesis of 4-amino-1- β -D-ribofuranosyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1-Deazatubercidin) as a potential antitumor agent. *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1258-1261.
33. (a) Schneller, S. W.; Luo, J.-K. Synthesis of 4-amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (1,7-Dideazaadenine) and 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-

- 4-ol (1,7-Dideazahypoxanthine). *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4045-4048. (b) Wozniak, M.; Grzegozek, M. Amination of 4-nitroquinoline with liquid methylamine/Potassium Permanganate *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1998, 837-840.
34. Shiotani, S.; Tanigochi, K. Furopyridines. XXII [1]. Elaboration of the C-substituents *alpha* to the heteronitrogen atom of furo[2,3-*b*]-, -[3,2-*b*]-, -[2,3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic Chem.*, 1997, 34, 901-907.
35. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. Regioselective functionalization of 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine via its N-oxide. *Synthesis*, 1992, 661-663.
36. Klemm, L. H.; Hartling, R. Chemistry of thienopyridines. XXIV. Two transformations of thieno[2,3-*b*]pyridine 7-oxide (1). *J. Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 1197-1200.
37. Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XXIII [1]. Synthesis and Reactions of Chloropyridine Derivatives of Furo[2,3-*b*]-, -[2,3-*c*]- and -[3,2-*c*]pyridine. *J. Heterocyclic Chem.* 1997, 34, 925-929.
38. Hayashida, M.; Honda, H.; Hamana, M. Deoxygenative 2-Alkoxylation of Quinoline 1-Oxide. *Heterocycles* 1990, 31, 1325-1331.
39. Miura, Y.; Takaku, S.; Fujimura, Y.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-Fused quinolines from 3-Substituted Quinoline 1-Oxide. Part 1. *Heterocycles* 1992, 34, 1055-1063.
40. Solekhova, M.A.; Kurbatov, Yu. V. A New Reaction of Reductive Amination of Quinoline N-Oxide with 2-Aminopyridine. *Zh. Org. Khim.* 1996, 32, 956.
41. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. New symmetric and unsymmetric polyfunctionalized 2,2'-bipyridines. *J. Het. Chem.*, 1994, 31, 1069-1077. (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. Synthesis of 2,3-fused quinolines from 3-substituted quinoline 1-oxides.

Part II, *Heterocycles*, 1993, 36, 1005-1016. (c) Profft, V.E.; Rolle, W. Über 4-merkaptoverbindendes 2-methylpyridins. *J. Prakt. Chem.*, 1960, 283 (11), 22-34.

42. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F. A new one step synthetic approach to the isoxazolo[4,5-*b*]pyridine system. *Synth. Comm.*, 1992, 22, 2349-2355.

43. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 75. 7-Hydroxyaminobenzodiazepines and derivatives. *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1378-1381. (b) Barker, G.; Ellis, G.P. Benzopyrone. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *J. Chem. Soc.*, 1970, 2230-2233.

44. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R.J.; Daniel, T. An alternate synthesis of 3,4-diaminobenzophenone and mebendazole. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 627-631.

45. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. Ambident heterocyclic reactivity: The alkylation of pyrrolopyridines (azaindoles, diazaindenes). *Tetrahedron*, 1993, 49, 7337-7352.

46. (a) Sakamoto, T.; Ohsawa, K. Palladium-catalyzed cyanation of aryl and heteroaryl iodides with copper(I) cyanide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1999, 2323-2326. (b) Hailey, F.; Sava, X. Synthesis of 5-cyanoindazole and 1-methyl and 1-aryl-5-cyanoindazoles. *Synth. Commun.* 1997, 27, 1199-1207. (c) Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai, Y. The Synthesis of Benzofuroquinolines. X. Some Benzofuro[3,2-*c*]isoquinoline Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 1517-1519. (d) Funhoff, D. J. H.; Staab, H. A. Cyclo[d.e.d.e.d.e.d.e.d.e.]decaakisbenzene, a New Cycloarene. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 742.

47. Klimesova, V.; Otcenasek, M.; Waisser, K. Potential antifungal agents. Synthesis and activity of 2-alkylthiopyridine-4-carbothioamides. *Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 389-395.

48. Katritzky, A.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P. J. Synthesis and Reactivity of 2,6-Diamino-4-methyl-3-pyridinecarbonitrile. *J. Heterocyclic Chem.* 1995, 32, 979-984.
49. (a) Miletin, M.; Hartl, J.; Machacek, M. Synthesis of Some Anides of 2-Alkyl-4-pyridinecarboxylic Acids and Their Photosynthesis-Inhibiting Activity. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1997, 62, 672-678. (b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. Furopyridines. XVII [1]. Cyanation, Chlorination and Nitration of Furo[3,2-b]pyridine N-Oxide. *J. Heterocyclic Chem.* 1996, 33, 1051-1056. (c) El Hadri, A.; Leclerc, G. A Convenient Synthesis of cis-4-(Sulfomethyl)-piperidine-2-carboxylic Acid: NMR Assignment. *J. Heterocyclic Chem.* 1993, 30, 631-635.
50. (a) Heirtzler, F. R. Preparation of Non-Symmetrical 2,3-Bis-(2,2'-oligopyridyl)pyrazines via 1,2-Disubstituted Ethanones. *Synlett.* 1999, 1203-1206. (b) Norrby, T.; Roerje, A.; Zhang, L.; Aakemark, B. Regioselective Functionalization of 2,2'-Bipyridine and Transformations into Unsymmetric Ligands for Coordination Chemistry. *Acta Chem. Scand.* 1998, 52, 77-85.
51. (a) Sitsun'yan, Borisova, E. Ya.; Golovkov, P. V.; Burdelev, O. T.; Guzeneva, N. A.; Cherkashin, M. I.; Tolstikov, G. A. *Zh Org Khim* 1995, 31, 1169-1172. (b) Reich, S. H.; Melnick, M.; Pino, M. J.; Fuhry, M. A. M.; Trippe, A. J.; Appelt, K.; Davies, J. F. II; Wu, B.-W.; Musick, L. Structure-Based Design and Synthesis of Substituted 2-Butanols as Nonpeptidic Inhibitors of HIV Protease: Secondary Amide Series. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 2781-2794. (c) Salfetnikova, Yu. N.; Vasil'ev, A. V.; Rudenko, A. P. *Zh. Org. Khim.* 1998, 34, 888-894.
52. (a) Oki, A. R.; Morgan, R. J. An Efficient Preparation of 4,4'-Dicarboxy-2,2'-bipyridine. *Synth. Commun.* 1995, 25, 4093-4097. (b) Garelli, N.; Vierling, P. Synthesis of New Amphiphilic Perfluoroalkylated Bipyridines. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3046-3051. (c) Koyama, J.; Ogura, T.; Tagahara, K. Diels-Alder Reaction of 1,2,3-Triazine with Aldehyde Enamine. *Heterocycles* 1994, 38, 1595-1600.

53. (a) Yasuda, M.; Boger, D. L. Streptonigrin and Lavendacymin Partial Structures. Preparation of 7-Amino-2-(2'-pyridyl)quinoline-5,8-quinone-6'-carboxylic Acid: A Probe for the Minium, Potent Pharmacophore of the Naturally Occurring Antitumor-Antibiotics. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 1253-1260. (b) Levine, R.; Sneed, J. K. The Relative Reactivities of the Isomeric Methyl Pyridinecarboxylate in the Acylation of Certain Ketones. The Synthesis of β -Diketones Containing Pyridine Rings. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 5614-5616. (c) Hoemann, M. Z.; Melikian-Badalian, A.; Kumarave, G.; Hauske, J. R. Solid-Phase Synthesis of Substituted Quinoline and Isoquinoline Derivatives Using Heterocyclic N-oxide Chemistry. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4749-4752.
54. (a) Norman, M. H.; Navas, F. III; Thompson, J. B.; Rigdon, G. C. Synthesis and Evaluation of Heterocyclic Carboxamides as Potential Antipsychotic Agents. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4692-4703. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. A Simple Preparation of Amides from Acids and Amines by Heating of Their Mixture. *Synth. Commun.* 1993, 23, 2761-2770. (c) Strekowski, L.; Gulevich, Y.; Baranowski, T.C.; Parker, A. N.; Kiselyov, A. S.; Lin, S.-Y.; Tanious, F. A.; Wilson, W. D. Synthesis and Structure-DNA Binding Relationship Analysis of DNA Triple-Helix Specific Intercalators. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3980-3983. (d) Shi, G.; Takagishi, S.; Schlosser, M. Metalated Fluoropyridines and Fluoroquinolines as Reactive Intermediates: New Ways for Their Regioselective Generation. *Tetrahedron* 1994, 50, 1129-1134.
55. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D. Distinct modes of human immunodeficiency type 1 proviral latency revealed by superinfection of nonproductively infected cell lines with recombinant luciferase-encoding viruses. *J. Virol.*, 1994, 68, 654-660.
56. Clark, G. J.; Deady, L.W. "Synthetic Uses of the Sequential Ring Positional Reactivity in Pyridin-3-ol and Derivatives" *Aust. J. Chem.* 1981, 34, 927-932.
57. Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Foster, A. "Pyrrole chemistry. XXII. A "one-pot" synthesis of some 4-acylpyrrole-2-carboaldehydes from pyrrole" *Can. J. Chem.* 1980, 58, 2527-2530.

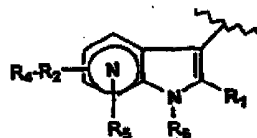
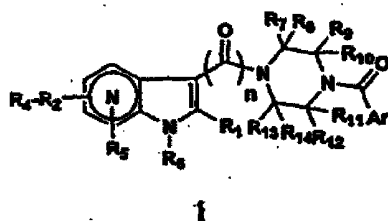
58. Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. "A General Synthetic Route for 1-Substituted 4-Oxygenated β -Carbolines (Synthetic Studies on Indoles and Related Compounds 41)" *Tetrahedron*, 1997, 53(5), 1593-1606.

59. Marfat, A. ; and Robinson, R. P. ; "Azaoxindole Derivatives" *US. Patent* 5,811,432 1998.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

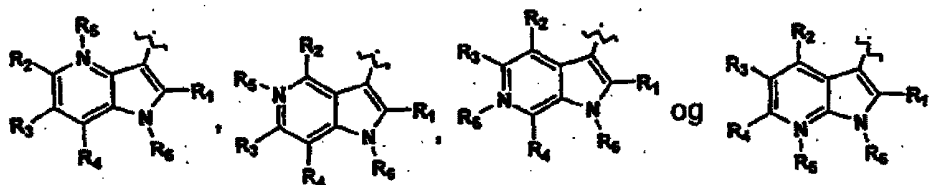
Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser med Formel I, eller

- 5 farmasøytisk akseptable salter derav, som er effektive antivirale midler, særlig som inhibitorer av HIV.



hvor:

er valgt fra gruppen bestående av



- 10 R_1, R_2, R_3, R_4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, halogen, CN, feny, nitro, $OC(O)R_{15}$, $C(O)R_{15}$, $C(O)OR_{16}$, $C(O)NR_{17}R_{18}$, OR_{19} , SR_{20} og $NR_{21}R_{22}$;

R_{15} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl,

- 15 C_2 - C_6 -alkenyl og C_4 - C_6 -cykloalkenyl;

R_{16} , R_{19} og R_{20} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkyl substituert med ett til tre halogenatomer, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_3 - C_6 -alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for
5 det oksygen- eller svovelatom som R_{16} , R_{19} eller R_{20} er tilkoblet;

R_{17} og R_{18} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_3 - C_6 -alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for
10 det nitrogenatom som R_{17} og R_{18} er tilkoblet;

R_{21} og R_{22} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, OH, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -alkenyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, C_3 - C_6 -alkynyl og $C(O)R_{23}$; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte
15 C_3 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R_{21} og R_{22} er tilkoblet;

R_{23} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_2 - C_6 -alkynyl;
20

R_5 er $(O)_m$, hvor m er 0 eller 1;

n er 1 eller 2;

R_6 er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl, $C(O)R_{24}$, $C(O)OR_{25}$, $C(O)NR_{26}R_{27}$, C_3 - C_6 -alkenyl og C_3 - C_6 -alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte
25 C_3 - C_6 -alkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R_6 er tilkoblet;
30

R_{24} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_3 - C_6 -alkynyl;

R₂₅ er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R₂₅ er tilkoblet;

5

R₂₆ og R₂₇ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₅-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₃-C₆-alkenyl, C₅-C₆-cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₂₆ og R₂₇ er tilkoblet;

10

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl, CR₂₈R₂₉OR₃₀, C(O)R₃₁, CR₃₂(OR₃₃)OR₃₄, CR₃₅NR₃₆R₃₇, C(O)OR₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, CR₄₁R₄₂F, CR₄₃F₂ og CF₃;

15

R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₅, R₄₁, R₄₂ og R₄₃ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl og C(O)R₄₄;

20

R₃₃, R₃₄ og R₃₈ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R₃₄ og R₃₈ er tilkoblet;

25

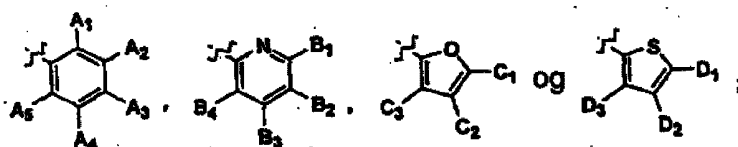
R₃₆ og R₃₇ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₃₆ og R₃₇ er tilkoblet;

30

R₃₉ og R₄₀ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₃₉ og R₄₀ er tilkoblet;

R_{44} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_2 - C_6 -alkynyl;

5 Ar er valgt fra gruppen bestående av



A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , A_5 , B_1 , B_2 , B_3 , B_4 , C_1 , C_2 , C_3 , D_1 , D_2 og D_3 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, CN, halogen, NO_2 , C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, OR_{45} , $NR_{46}R_{47}$, SR_{48} , N_3 og

10 $CH(-N=N-)-CF_3$;

R_{45} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl og C_3 - C_6 -alkynyl; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R_{45} er tilkoblet;

15

R_{46} og R_{47} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -alkenyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, C_3 - C_6 -alkynyl og $C(O)R_{50}$; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C_5 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R_{46} og R_{47} er tilkoblet;

20

R_{48} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_4 - C_6 -cykloalkenyl, C_3 - C_6 -alkynyl og $C(O)R_{49}$; forutsatt at karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C_3 - C_6 -alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det svovelatom som R_{48} er tilkoblet;

25

R_{49} er C_1 - C_6 -alkyl eller C_3 - C_6 -cykloalkyl; og

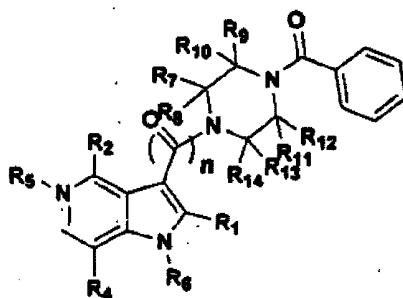
30 R_{50} er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl og C_3 - C_6 -cykloalkyl.

Foretrukket er forbindelser med Formel I eller farmasøytisk akseptable salter derav, hvor R_2 - R_4 uavhengig er H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OiPr$, $-OnPr$, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_6 -alkyl, $NHOH$, NH_2 , Ph, SR_{20} eller $N(CH_3)_2$.

Også foretrukket er forbindelser med Formel I, hvor én eller to av R_7 - R_{14} uavhengig er metyl og den andre substituenten er hydrogen.

Også foretrukket er forbindelser med Formel I, hvor den ene av A_1 - A_5 , B_1 - B_4 , C_1 - C_3 eller D_1 - D_3 enten er hydrogen, halogen eller amino og de gjenværende substituenten er hydrogen.

Også foretrukket er forbindelser med formelen nedenfor:



hvor:

R_2 er H, F, Cl, Br, OMe, CN eller OH;

R_4 er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, Cl, OMe, CN, OH, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NHEt$, Ph eller $-C(O)CH_3$;

n er 2;

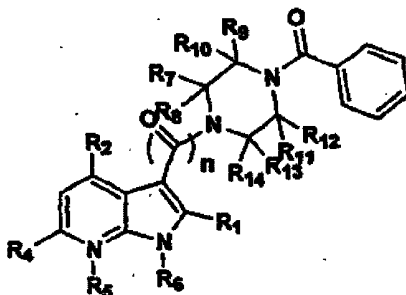
R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} er hver uavhengig H eller CH_3 , forutsatt at opptil to av disse substituentene kan være metyl;

R_1 er hydrogen;

R_5 er usubstituert; og

R_6 er hydrogen eller metyl.

Et mest foretrukket aspekt ved oppfinnelsen er forbindelser eller farmasøytisk akseptable salter derav med formelen



hvor:

5. R_2 er H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OPr$, halogen, CN, NO_2 eller $NHOH$;

R_4 er H, -halogen, -CN eller hydroksy;

ett eller to elementer av R_7 - R_{14} er metyl og de gjenværende elementer er hydrogen;

10

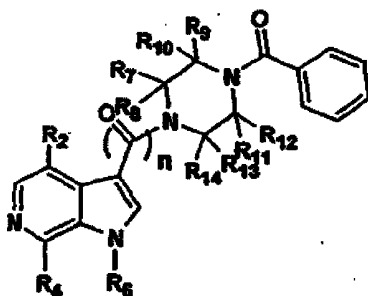
n er 2;

R_1 er hydrogen;

15. R_5 er $(O)_m$, hvor m er 0; og

R_6 er hydrogen, metyl eller allyl.

Et annet mest foretrukket aspekt ved oppfinnelsen er forbindelser med formelen nedenfor:



hvor:

R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, OMe, CN og OH;

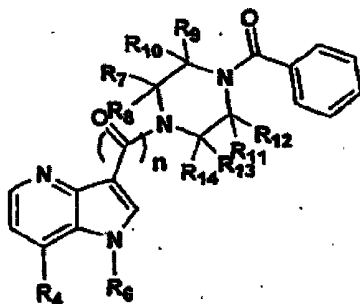
R₄ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₅-C₆-cykloalkenyl, Cl, OMe, CN, OH, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NH₂Et, fenyln og -C(O)CH₃;

ner 2:

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er hver uavhengig H eller CH₃, forutsatt at 0-2 av elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ kan være CH₃ og de gjenværende elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er H; og

R_6 er H eller CH_3 .

Et annet mest foretrukket aspekt ved oppfinnelsen er forbindelser med formel:



hvor:

R₄ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₅-C₆-cykloalkenyl, Cl, OMe, CN, OH, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NH₂Et, fenyl og -C(O)CH₃;

n er 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er hver uavhengig H eller CH₃, forutsatt at 0-2 av elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ kan være CH₃ og de gjenværende elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er H; og

R₆ er H eller CH₃.

Siden forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha asymmetrisentra og derfor forekomme som blandinger av diastereomerer og enantiomerer, innbefatter foreliggende oppfinnelse de individuelle diastereoisomere og enantiomere formene av forbindelsene med Formel I.

En annen utførelsesform av oppfinnelsen er en farmasøytisk blanding som omfatter en antiviral effektiv mengde av en forbindelse med Formel I.

En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er anvendelse av en antiviral effektiv mengde av en forbindelse med Formel I, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med et virus, hvor nevnte virus er HIV.

En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er anvendelse av en antiviral effektiv mengde av en forbindelse med Formel I i kombinasjon med en antiviral effektiv mengde av et AIDS-behandlingsmiddel valgt fra gruppen bestående av: (a) et AIDS antiviralt middel; (b) et anti-infeksjonsmiddel; (c) en immunmodulator; og (d) HIV-entry-inhibitorer, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med et virus, så som HIV.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Fremstillingsprosessene og anti-HIV-1-aktiviteten av de nye azaindol-piperazin-diamid-analogene med Formel I er sammenfattet nedenfor. Definisjonen av diverse betegnelser følger.

Betegnelsen «C₁₋₆alkyl» betyr i denne sammenheng og i patentkravene (om intet annet fremgår av sammenhengen) rettkjedede eller forgrenede alkylgrupper, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, amyl, heksyl og lignende. Tilsvarende omfatter «C₁₋₆alkenyl» eller «C₁₋₆alkynyl» rettkjedede eller forgrenede grupper.

«Halogen» står for klor, brom, jod eller fluor.

Fysiologisk akseptable salter og prodrugs av de her beskrevne forbindelser ligger innenfor rammen av denne oppfinnelse. Betegnelsen «farmasøytisk akseptabelt salt» er i denne sammenheng og i patentkravene ment å omfatte ugiftige baseaddisjonssalter. Egnede salter inkluderer de som er avledet av organiske og uorganiske syrer, som f.eks. og uten begrensning, saltsyre, hydrogenbromidsyre, fosforsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, eddiksyre, vinsyre, melkesyre, sulfinsyre,

sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, sorbinsyre, akonitinsyre, salicylsyre, ftalsyre og lignende. Betegnelsen «farmasøytisk akseptabelt salt» er i denne sammenheng ment å inkludere salter av sure grupper, så som et karboksylat, med slike motioner som ammonium, alkalimetallsalter, særlig natrium eller kalium, jordalkalimetallsalter, særlig kalsium eller magnesium og salter med egnede organiske baser, så som lavere alkylaminer (metylamin, etylamin, cykloheksylamin og lignende) eller med substituerte lavere alkylaminer (f.eks. hydroksyl-substituerte alkylaminer, så som dietanolamin, trietanolamin eller tris(hydroksymetyl)-aminometan) eller med slike baser som piperidin eller morfolin.

I fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse betyr betegnelsen «antiviral effektiv mengde» den totale mengde av hvert virkestoff for metoden som er tilstrekkelig til å oppvise en meningsfull pasientfordel, dvs. helbredelse av akutte tilstander som kjennetegnes ved inhibering av HIV-infeksjonen. Anvendt på et individuelt virkestoff, administrert alene, refererer betegnelsen seg til vedkommende ingrediens alene. Anvendt på en kombinasjon refererer betegnelsen seg til kombinerte mengder av de virkestoffene som resulterer i den terapeutiske effekt, enten de administreres i kombinasjon, suksessivt eller samtidig. Betegnelsene «behandle, behandler, behandling» betyr i denne sammenheng og i patentkravene forhindring eller lindring av sykdommer assosiert med HIV-infeksjon.

Foreliggende oppfinnelse er også rettet mot kombinasjoner av forbindelsene med ett eller flere midler egnet for behandlingen av AIDS. For eksempel kan forbindelsene ifølge denne oppfinnelse administreres effektivt, enten i perioder med pre-eksponering og/eller post-eksponering, i kombinasjon med effektive mengder av AIDS antivirusermidler, immunmodulatorer, antiinfektiva eller vaksiner, så som de i den følgende tabell.

ANTIVIRALE MIDLER

	Medikamentnavn	Produsent	Indikasjon
5	097	Hoechst/Bayer	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid revers transkriptase (RT) inhibitor
10	Amprenivir 141 W94 GW141	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, (proteaseinhibitor)
15	Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, (RT-inhibitor)
	Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
20	Acyclovir	Burroughs Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC i kombinasjon med AZT
25	AD-439	Tanox Biosystems	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
	AD-519	Tanox Biosystems	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
30	Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	HIV-infeksjon
	AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL HIV-positiv, AIDS
35	Alpha Interferon	Glaxo Wellcome	Kaposi sarkom, HIV i kombinasjon med Retrovir
40	Ansamycin LM427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
45	Antibody which Neutralizers pH Labile alpha aberrant Interferon	Advanced Biotherapy Consepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
	AR177	Aronex Pharm	HIV-infeksjon, AIDS,

	Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	ARC
5	BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	AIDS-assosierte sykdommer
10	BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease- inhibitor)
15	CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 infeksjon
	Cidofovir	Gilead Science	CMV retinitt, herpes, papillomavirus
20	Curdan sulfate	AJI Pharma USA	HIV-infeksjon
	Cytomegalovirus Immunoglobulin	Medimmune	CMV retinitt
25	Cytovene ganciclovir	Syntex	Synstruende CMV perifer CMV retinitt
30	Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, (RT-inhibitor)
	Dextran Sulfate	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV- positiv asymptomatisk
35	ddC dideoxycytidine	Hoffman-La Roche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
40	ddl dideoxyinosine	Bristol-Myers Squibb	HIV-infeksjon, AIDS, ARC; kombinasjon med AZT/d4T
	DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease- inhibitor)

5	Efavirenz (DMP 266) (-)-6-klor-4-(S)-cyklo- propyletynyl-4(S)- trifluormetyl-1,4-dihydro- 2H-3,1-benzoksazin-2-on, STOCRINE	DuPont Merck	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid RT-inhibitor)
10	EL10	Elan Corp., PLC (Gainesville, GA)	HIV-infeksjon
	Famciclovir	Smith Kline	Herpes zoster, Herpes simplex
15	FTC	Emory University	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase inhibitor)
20	GS 840	Gilead	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase inhibitor)
25	HBY097	Hoechst Marion Roussel	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (ikke-nukleosid revers transkriptase inhibitor)
30	Hypericin	VIMRx Pharm.	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
	Recombinant human Interferon Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, Kaposi sarkom, ARC
35	Interferon alpha-n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
40	Indinavir	Merck	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, asymptomatisk HIV-positiv, også i kombinasjon med AZT/ddI/ddC
	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV retinitt
45	KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-assosierte sykdommer

5	Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (revers transkriptase inhibitor); også med AZT
	Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV-infeksjon
10	Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease-inhibitor)
	Nevirapine	Boehringer Ingelheim	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (RT-inhibitor)
15	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV-inhibitor
20	Peptide T Octapeptide Sequence	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
	Trisodium Phosphonoformate	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV retinitt, HIV-infeksjon, andre CMV-infeksjoner
25	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease-inhibitor)
30	Probucol	Vyrex	HIV-infeksjon, AIDS
	RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
35	Ritonavir	Abbott	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease-inhibitor)
40	Saquinavir	Hoffman-LaRoche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC (protease-inhibitor)
45	Stavudine; d4T didehydrodeoxy-thymidine	Bristol-Myers Squibb	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
	Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Genitale HSV- & CMV-infeksjoner
50	Virazole	Viratek/ICN	asymptomatisk HIV-

	Ribavirin	(Costa Mesa, CA)	positiv, LAS, ARC
	VX-478	Vertex	HIV-infeksjon, AIDS, ARC
5	Zalcitabine	Hoffman-LaRoche	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, med AZT
10	Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	HIV-infeksjon, AIDS, ARC, Kaposis sarkom i kombinasjon med andre terapier

IMMUNOMODULATORER

	Medikamentnavn	Produsent	Indikasjon
	AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
20	Bropirimine Acemannan	Pharmacia Upjohn Carrington Labs., Inc., (Irving, TX)	Fremskreden AIDS AIDS, ARC
25	CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS, Kaposis sarkom
	EL10	Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	HIV-infeksjon
30	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Blokkerer HIV-fusjon med CD4+-celler
35	Gamma Interferon	Genentech	ARC, i kombinasjon med TNF (tumor-nekrosefaktor)
40	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Genetics Institute Sandoz	AIDS
	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS

	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Schering-Plough	AIDS, kombinasjon med AZT
5	HIV Core Particle Immunostimulant	Rorer	Seropositiv HIV
10	IL-2 Interleukin-2	Cetus	AIDS, i kombinasjon med AZT
	IL-2 Interleukin-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV i kombinasjon med AZT
15	IL-2 Interleukin-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, økning i CD4 celletall
20	Immune Globulin Intravenous (human)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	Pediatrisk AIDS, i kombinasjon med AZT
	IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposis sarkom, ARC, PGL
25	IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, Kaposis sarkom, ARC, PGL
30	Imuthiol Diethyl Ditiocarbamate	Merieux Institute	AIDS, ARC
	Alpha-2 Interferon	Schering Plough	Kaposis sarkom med AZT, AIDS
35	Methionine- Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
	MTP-PE Muramyl-Tripeptide	Ciba-Geigy Corp.	Kaposis sarkom
40	Granulocyte Colony Stimulating Factor	Amgen	AIDS, i kombinasjon med AZT
45	Remune	Immune Response Corp.	Immunterapeutisk

	rCD4 Recombinant Soluble Human CD4	Genentech	AIDS, ARC
5	rCD4-IgG Hybrids		AIDS, ARC
10	Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	AIDS, ARC
15	Interferon Alfa 2a	Hoffman-LaRoche	Kaposis sarkom, AIDS, ARC, i kombinasjon med AZT
	SK&F106528 Soluble T4	Smith Kline	HIV-infeksjon
20	Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV-infeksjon
25	Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC i kombinasjon med gamma-interferon

ANTI-INFEKJONSMIDLER

30	Medikamentnavn	Produsent	Indikasjon
	Clindamycin with Primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
35	Fluconazole	Pfizer	Kryptokokkal meningitt, candidose
	Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Forhindring av oral candidose
40	Ornidyl Eflornithine	Merrell Dow	PCP
45	Pentamidine Isethionate (IM&IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP-behandling
	Trimethoprim		Antibakterielt
50	Trimethoprim/sulpha		Antibakterielt

	Piritrexim	Burroughs Wellcome	PCP-behandling
5	Pentamidine Isethionate for Inhalation	Fisons Corporation	PCP-profylakse
	Spiramycin	Rhone-Poulence	Kryptosporidal diaré
10	Intraconazole- R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmose; kryptokokkal meningitt
15	Trimetrexate	Warner-Lambert	PCP
	Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Kaposis sarkom
20	Recombinant Human Erythropoietin	Ortho Pharm. Corp.	Alvorlig anemi assosiert med AZT- terapi
	Recombinant Human Growth Hormone	Serono	AIDS-relatert vekt- tap, kakeksi
25	Megestrol Acetate	Bristol-Myers Squibb	Behandling av anoreksi assosiert med AIDS
30	Testosterone	Alza, Smith Kline	AIDS-relatert vekttap
	Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diaré og mal- absorpsjon relatert til AIDS

35 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan dessuten anvendes i kombinasjoner som inkluderer mer enn tre anti-HIV-medikamenter. Kombinasjoner av fire eller endog fem HIV-medikamenter er gjenstand for undersøkelse, og forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan forventes å være en egnet komponent av slike kombinasjoner.

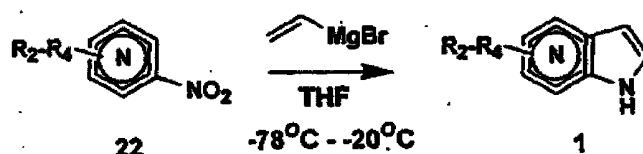
40 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan videre benyttes i kombinasjon med en annen klasse av midler til behandling av AIDS og som betegnes HIV-entry-inhibitorer. Eksempler på slike HIV-entry-inhibitorer er omtalt i DRUGS OF THE FUTURE, 1999, 24(12), s. 1355-1362; CELL, Bd. 9, s. 243-246, 29. oktober, 1999 og DRUG DISCOVERY TODAY, Bd. 5, Nr. 5, mai 2000, s. 183-194.

Foretrukne kombinasjoner er samtidige med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse og en inhibitor av HIV-protease og/eller en ikke-nukleosid inhibitor av HIV revers transkriptase. En eventuell fjerde komponent av kombinasjonen er en nukleosid-inhibitor av HIV reverse transkriptase, så som AZT, 3TC, ddC eller ddl. En foretrukket inhibitor av HIV-protease er indinavir, som er sulfatsaltet av N-(2(R)-hydroksy-1-(S)-indanyl)-2(R)-fenylmetyl-4-(S)-hydroksy-5-(1-(4-(3-pyridylmetyl)-2(S)-N'-(t-butylkarboksamido)-piperazinyll)-pentanamid-etanolat, og syntetiseres i henhold til US-patent 5.413.999. Indinavir administreres i alminnelighet i en dose på 800 mg tre ganger per dag. Andre foretrukne proteaseinhibitorer er nelfinavir og ritonavir. En annen foretrukket inhibitor av HIV-protease er saquinavir som administreres i en dose på 600 eller 1200 mg t.i.d. Endelig kan en ny protease-inhibitor, BMS-232632, som for tiden er gjenstand for kliniske forsøk, bli en foretrukket inhibitor. Foretrukne ikke-nukleosid-inhibitorer av HIV revers transkriptase innbefatter efavirenz. Fremstillingen av ddC, ddl og AZT er også beskrevet i EPO 0.484.071. Disse kombinasjonene kan ha uventede effekter på begrensningen av spredningen og graden av HIV-infeksjon. Foretrukne kombinasjoner innbefatter de følgende (1) indinavir med efavirenz, og eventuelt, AZT og/eller 3TC og/eller ddl og/eller ddC; (2) indinavir og et hvilket som helst av AZT og/eller ddl og/eller ddC og/eller 3TC, særlig indinavir og AZT og 3TC; (3) stavudine og 3TC og/eller zidovudine; (4) zidovudine og lamivudine og 141W94 og 1592U89; (5) zidovudine og lamivudine.

I slike kombinasjoner kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse og andre virkestoffer administreres hver for seg eller sammen. Dessuten kan administreringen av ett element foretas før, samtidig med, eller etter administreringen av andre midler.

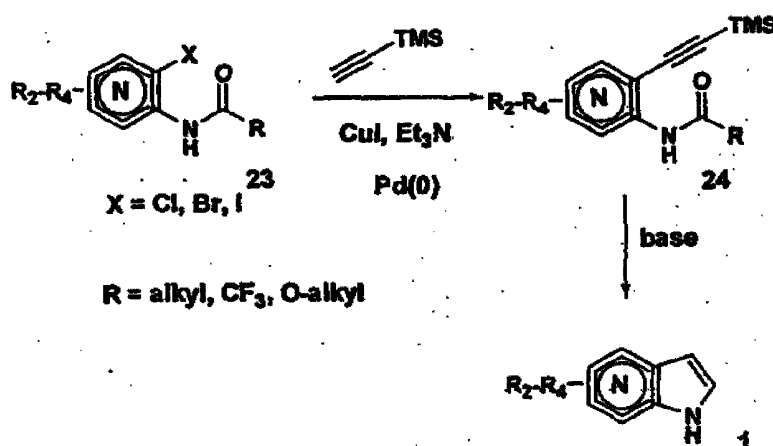
Parentale azaindoler så som 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol eller 7-azaindol, fremstilles etter fremgangsmåter beskrevet i litteraturen (Mahadevan *et al.*, Ref. 25(a)) eller Hands *et al.*, Ref. 25(b) og er tilgjengelige fra kommersielle kilder (7-azaindol fra Aldrich Co.). Denne referanse og tilsvarende referanser viser noen eksempler på substituerte azaindoler. Fagmannen vil innse at den generelle metodikk kan utvides til azaindoler som har andre substituenten i utgangsmaterialene. Azaindoler fremstilles også ved hjelp av de måter som er beskrevet i Reaksjonsskjema 1 og Reaksjonsskjema 2.

Reaksjonsskjema 1



I Reaksjonsskjema 1 er Bartoli-indolsyntesen (Dobson *et al.*, Ref. 25(C)) utvidet for å fremstille substituerte azaindoler. Nitropyridin 22 ble omsatt med et
overskudd av vinylmagnesiumbromid ved -78°C . Etter oppvarming til -20°C , ga
reaksjonsblandingen det ønskede azaindol 1. Disse temperaturområdene er i
alminnelighet optimale, men kan i bestemte eksempler varieres, vanligvis med ikke
mer enn 20°C , men av og til mer for å optimalisere utbyttet. Vinylmagnesium-
bromidet kan anskaffes kommersielt som en løsning i tetrahydrofuran, og enkelte
ganger mer optimalt fremstilles ferskt fra vinylbromid og magnesium ved å benytte
litteraturmetoder som er velkjente på området. Vinylmagnesiumklorid kan også
benyttes i noen eksempler.

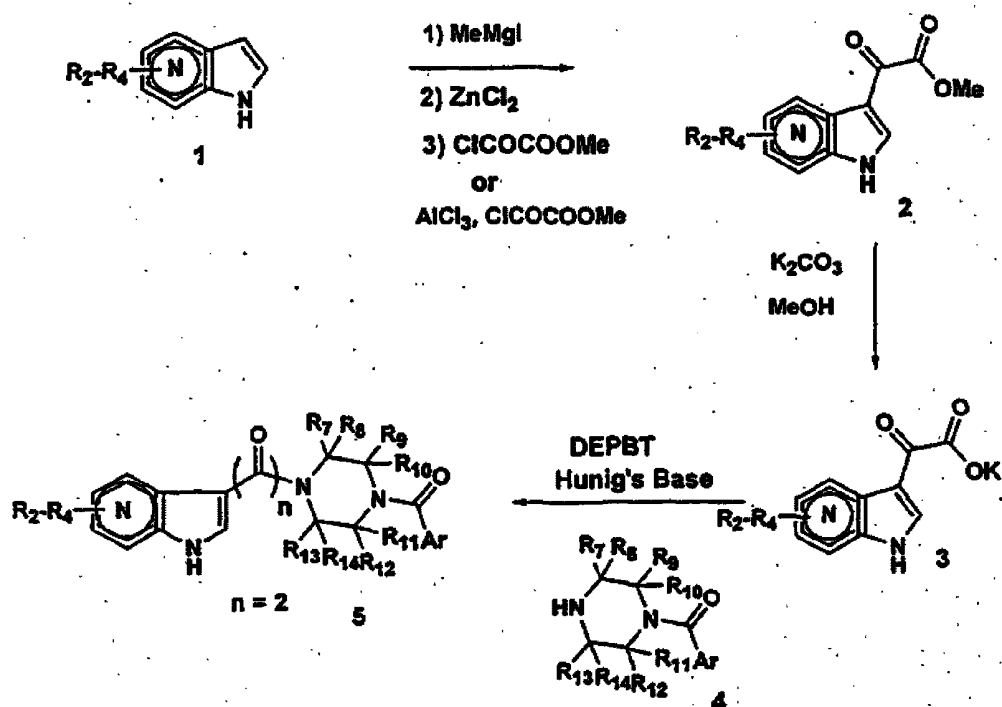
Reaksjonsskjema 2



I Reaksjonsskjema 2 kobles acetylen til et halogen-pyridin 23 ved å benytte
Pd(0)-katalysator for å gi 24. Påfølgende behandling med base bevirker cyclisering
av 24 for å gi azaindol 1 (Sakamoto *et al.*, Ref. 26). Egnede baser for det andre trinn
innbefatter natrium-metoksyd eller andre natrium-, litium- eller kalium-alkoksydbaser.

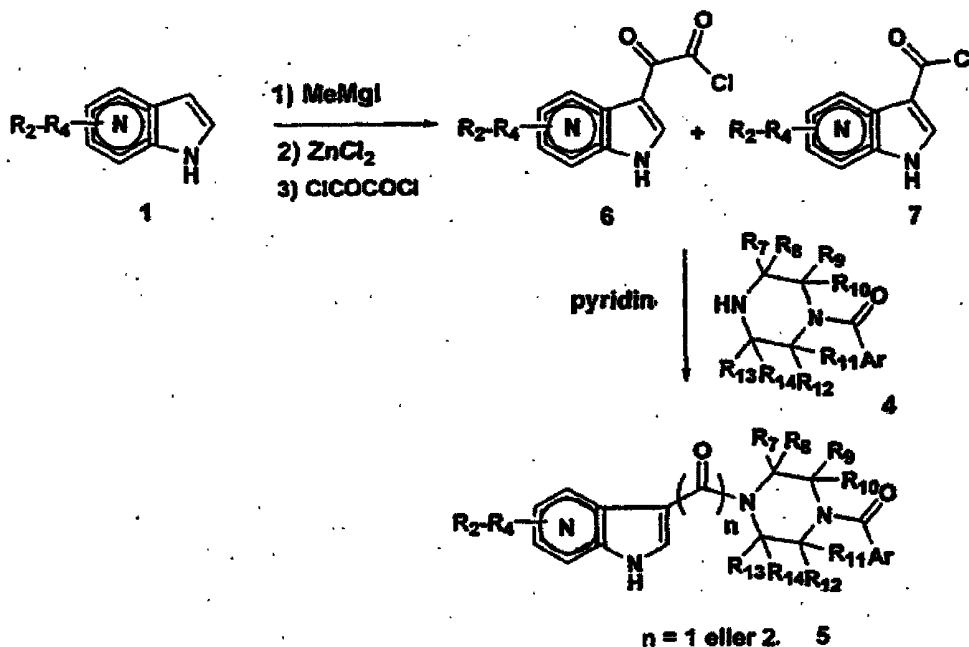
Generelle fremgangsmåter for å fremstille azaindolpiperazin-diamid 5 med Formel I er beskrevet i Reaksjonsskjema 3 og Reaksjonsskjema 4.

Reaksjonsskjema 3



Et azaindol 1 ble omsatt med MeMgI (metylmagnesiumjodid) og ZnCl₂ (sinkklorid), etterfulgt av tilsetning av ClCOCOOMe (metylchloroksoacetat) for å gi azaindol-glyoksy-metylester 2 (Shadrina *et al.*, Ref. 27). Alternativt kan forbindelse 2 fremstilles ved omsetning av azaindol 1 med et overskudd av ClCOCOOMe i nærvær av AlCl₃ (aluminiumklorid) (Sycheva *et al.*, Ref. 28). Hydrolyse av metylesteren 2 fører til et kaliumsalt 3 som kobles med mono-benzoylerte piperazinderivater 4 i nærvær av DEPBT (3-dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on) og N,N-diisopropyletylamin, alminnelig kjent som Hunigs base, for å gi azaindolpiperazin-diamid 5 (Li *et al.*, Ref. 29). De mono-benzoylerte piperazinderivatene 4 kan fremstilles ifølge veletablerte fremgangsmåter, så som de beskrevet av Desai *et al.*, Ref. 30(a), Adamczyk *et al.*, Ref. 30(b), Rossen *et al.*, Ref. 30(c) og Wang *et al.*, 30(d) og 30(e).

Reaksjonsskjema 4

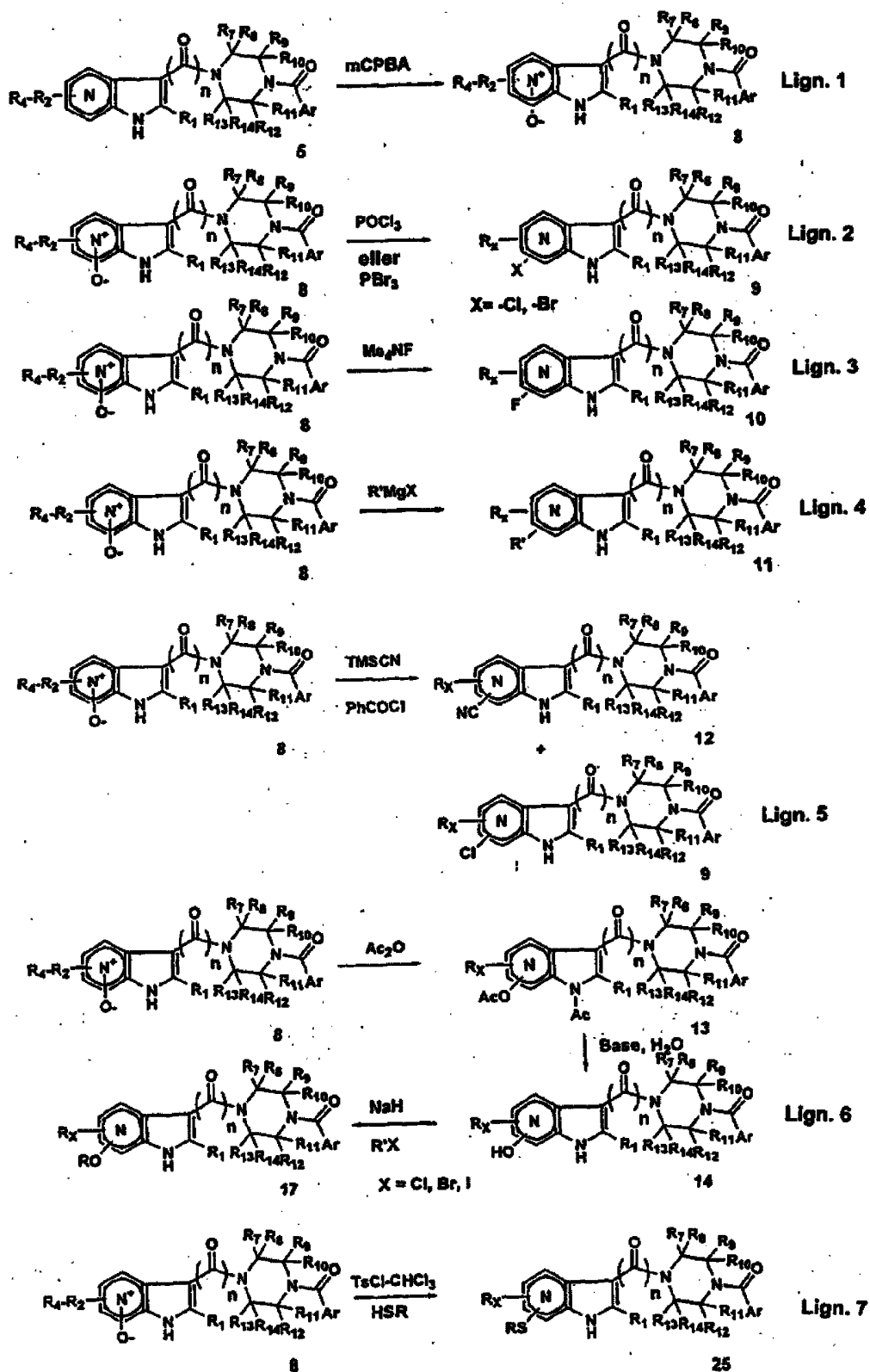


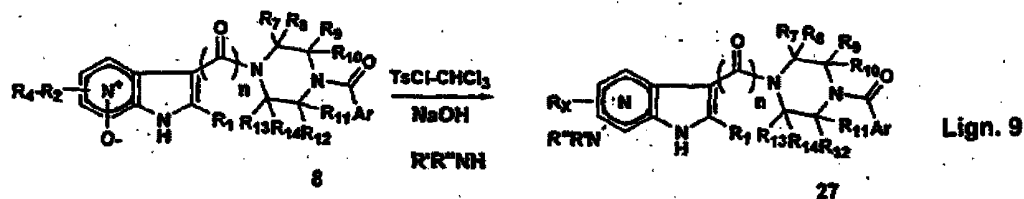
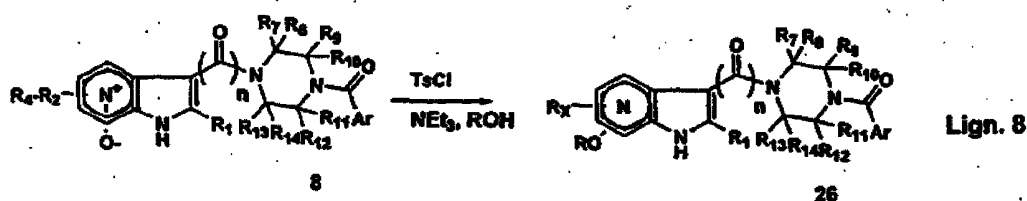
En alternativ fremgangsmåte for fremstilling av 5 involverer behandling av azaindol 1, oppnådd etter fremgangsmåter beskrevet i litteraturen eller fra kommersielle kilder, med MeMgI og ZnCl₂, etterfulgt av tilsetning av ClCOCOCi (oksalyklorid) i enten THF (tetrahydrofuran) eller eter for å gi en blanding av 5
 5
 ønskede produkter, glyoksyklorid 6 og acyklorid 7, Reaksjonsskjema 4. Den resulterende blanding av glyoksyklorid 6 og acyklorid 7 kobles deretter med monobenzoylerte piperazinderivater 4 under basiske betingelser for å gi produkt 5 som en
 10
 blanding av to forbindelser (n=1 og 2).

Generelle veier for ytterligere funksjonalisering av azaindoler er vist i Reaksjonsskjema 5. Det skal bemerkes at symbolet Rx er ment å representere en generell angivelse av de gjenværende substituentene fra R₄-R₂ som er på azaindoleringen. Som vist i Reaksjonsskjema 5, kan azaindolet oksyderes til det tilsvarende
 15
 N-oksyd-derivat 8 ved å benytte mCPBA (meta-klorperbenzosyre) i aceton eller DMF (dimetylformamid) (Ligning 1, Harada *et al.*, Ref. 31 og Antonini *et al.*, Ref. 32). N-oksydet 8 kan omdannes til en rekke substituerte azaindol-derivater ved bruk av vel-dokumenterte reagenser, så som fosforoksyklorid (POCl₃) (Ligning 2, Schneller *et al.*, Ref. 33(a)) eller fosfortribromid (Ligning 2, Wozniak *et al.*, Ref. 33(b)), Grignard-reagenser RMgX (R=alkyl, X=Cl, Br eller I) (Ligning 4, Shiotani *et al.*, Ref. 34),
 20

trimetylsilylcyanid (TMSCN) (Ligning 5, Minakata *et al.*, Ref. 35), Ac_2O (Ligning 6, Klemm *et al.*, Ref. 36), tiol via et natriumtiolat eller andre tiolater (Ligning 7, Shiotani *et al.*, Ref. 37), alkohol via metallalkoksyder som i Ref. 37 eller (Ligning 8, Hayashida *et al.*, Ref. 38) og amin (Ligning 9, ved å benytte ammoniakk eller et amin i nærvær
5 av TsCl i kloroform/vann som i Miura *et al.*, Ref. 39; eller under tilsvarende betingelser, men med 10% vandig NaOH også inkludert som i Solekhova *et al.*, Ref. 40). Under slike betingelser (respektivt) kan et klor- eller bromatom, en nitrilgruppe, alkylgruppe, hydroksylgruppe, tiolgruppe, alkoksygruppe og aminogruppe innføres i pyridinringen. Tilsvarende, omdanner tetrametylammoniumfluorid (Me_4NF)
10 N-oksyder **8** til fluorazaindoler (Ligning 3). Ytterligere standardmodifikasjon av OH-gruppen vil likeledes gi alkoksy-funksjonaliteter (Ligning 6).

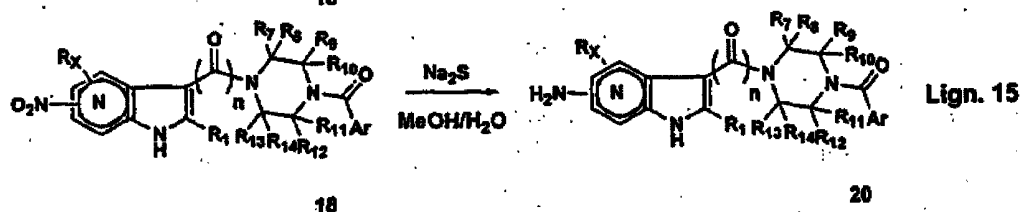
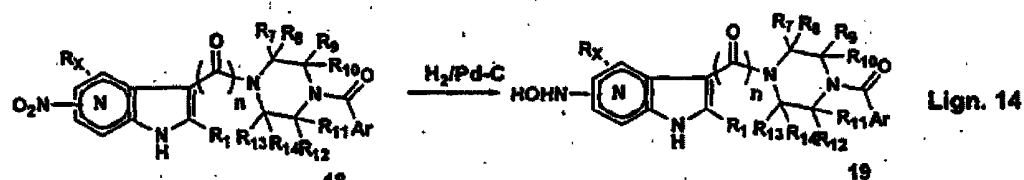
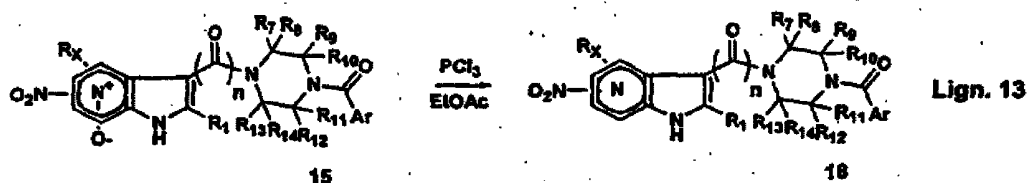
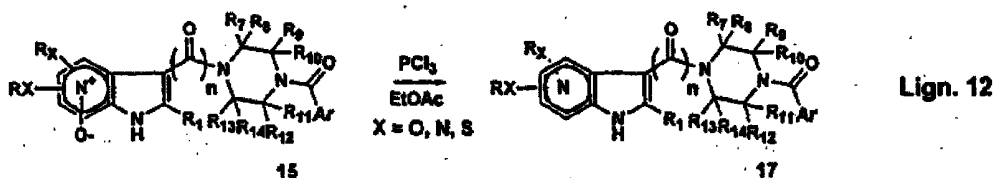
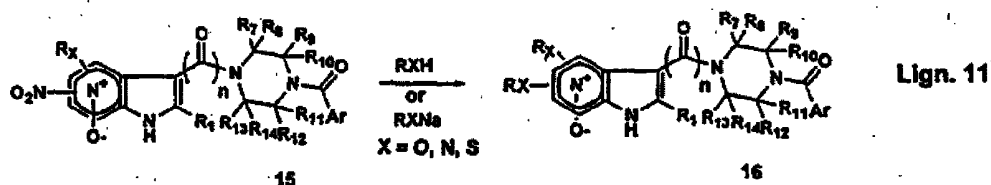
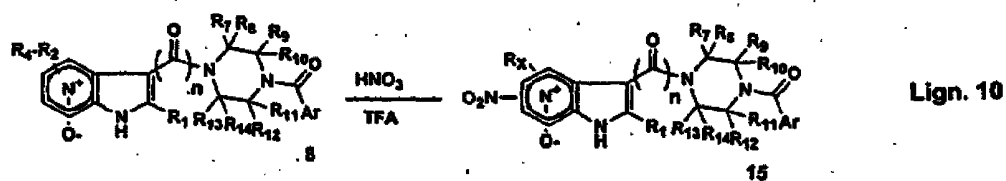
Reaksjonsskjema 5





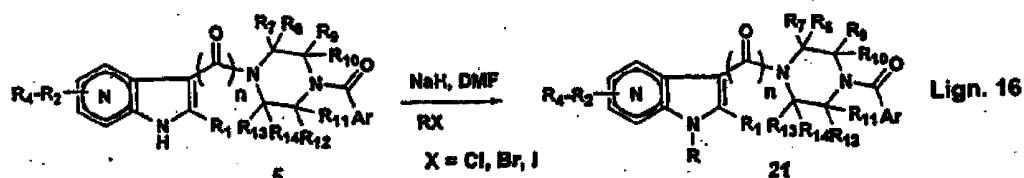
Nitrering av azaindol-N-oksyder resulterer i innføring av en nitrogruppe i azaindolingene, som vist i Reaksjonsskjema 6 (Ligning 10, Antonini *et al.*, Ref. 32). Nitrogruppen kan deretter erstattes med en rekke nukleofile midler, så som OR, NR¹R² eller SR, etter veletablert kjemisk teknikk (Ligning 11, Regnoui De Vains *et al.*, Ref. 41(a), Miura *et al.*, Ref. 41(b), Profft *et al.*, Ref. 41(c)). De resulterende N-oksyder 16 reduseres lett til det tilsvarende azaindol 17 ved bruk av fosfortriklorid (PCl₃) (Ligning 12, Antonini *et al.*, Ref. 32 og Nesi *et al.*, Ref. 42) eller andre reduksjonsmidler. Tilsvarende kan nitro-substituerte N-oksyder 15 reduseres til azaindolet 18 ved bruk av fosfortriklorid (Ligning 13). Nitrogruppen i forbindelse 18 kan reduseres til enten et hydroksylamin (NHOH) (Ligning 14, Walser *et al.*, Ref. 43(a) og Barker *et al.*, Ref. 43(b)) eller en amino- (NH₂) gruppe (Ligning 15, Nesi *et al.*, Ref. 42 og Ayyangar *et al.*, Ref. 44) ved forsiktig å velge forskjellige reduksjonsbetingelser.

Reaksjonsskjema 6



Alkyleringen av nitrogenatomet i posisjon 1 i azaindolderivatene kan oppnås ved bruk av NaH som basen, DMF som løsningsmidlet og et alkylhalogenid eller sulfonat som alkyleringsmiddel, i henhold til en fremgangsmåte beskrevet i litteraturen (Mahadevan *et al.*, Ref. 45) (Ligning 16, Reaksjonsskjema 7).

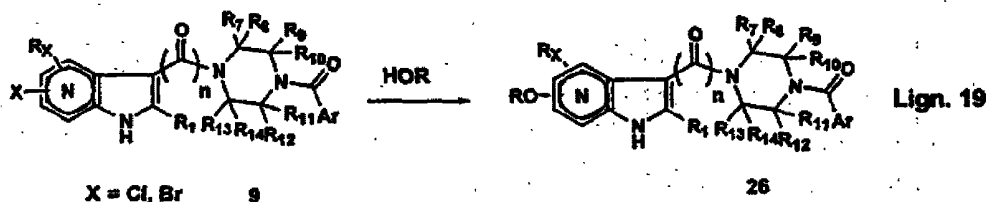
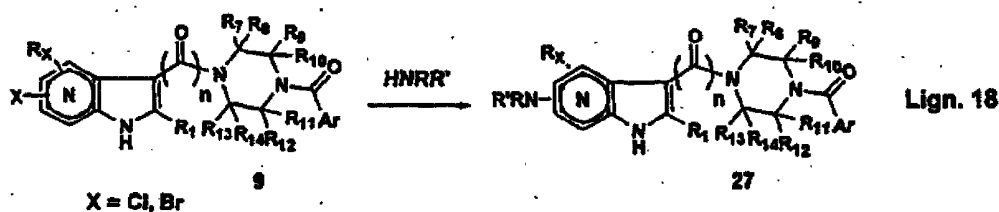
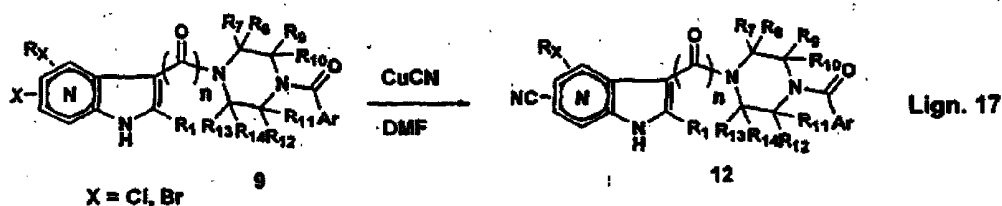
Reaksjonsskjema 7



Halogenidene kan omdannes til en rekke funksjonaliteter, som f.eks. et nitril (Ligning 17), en aminogruppe (Ligning 18) og/eller en alkoksygruppe (Ligning 19) (Reaksjonsskjema 8) ved bruk av velkjente fremgangsmåter. Eksempler på disse typer transformasjoner som gjengitt i Ligning 17, er vist i Sakamoto *et al.*, (Ref. 46(a)) hvor et kobbercyanid benyttes for å danne et nitril fra et halogenid, Halley *et al.*, (Ref. 46(b)) som fører til nitriler via kobber(I)cyanid i DMF, Yamaguchi *et al.*, (Ref. 46(c)), Funhoff *et al.*, (Ref. 46(d)) benytter CuCN i NMP, Shiotani *et al.*, (Ref. 37). I alminnelighet fordrer reaksjonen av CuCN oppvarming for å fortrenge halogen. Temperaturer som 145°C i 18 timer har vist seg å være å foretrekke, men disse betingelsene kan varieres. Temperaturen kan heves eller senkes med opp til 100°C, og reaksjonstidene kan variere fra så lite som 30 minutter helt opp til 80 timer avhengig av reaksjonstemperatur og substrat. Som et alternativ til Ligning 17, benytter Klimesova *et al.*, en primær amidforløper (som kan komme fra karboksylsyren beskrevet annetsteds) og fosforoksyklorid for å frembringe et nitril (Ref. 47) og Katritsky *et al.*, (Ref. 48). Som vist i Ligning 18 kan halogenider fortrenses med aminer eller ammoniakk. Noen betingelseseksempler er angitt i Shiotani *et al.*, Referanse 37 og i Katritsky *et al.*, Referanse 48. For eksempel vil oppvarming av halogenidet 9 i et overskudd av et primært eller sekundært amin som løsningsmiddel ved tilbakeløpstemperatur (eller mellom 20°C og 200°C) resultere i fortrenkning av halogenidet for å gi aminer 27. Når det gjelder ammoniakk eller flyktige aminer, kan en trykkreaktor som beskrevet i Katritsky *et al.*, Referanse 48, benyttes for å foreta reaksjonen uten tap av det flyktige amin under oppvarming. Reaksjonene kan følges ved TLC eller væskekromatografi og reaksjonstemperaturen økes inntil reaksjon er observert. Med-løsningsmidler så som dioksan eller pyridin kan benyttes når aminet er kostbart. En alternativ fremgangsmåte ville kunne anvende de modifiserte palladiumkatalysator-metodene til Hartwig (Yale) eller Buchwald (MIT) for å bevirke fortrenkning under mildere betingelser. Som vist i Ligning 19 i Reaksjonsskjema 8, kan alkoksyder benyttes for å fortrenge halogener i 9 og tilveiebringe etere 26. I

alminnelighet foretas denne omdannelse best under tilsetning av natrium til en
 løsning av den opprinnelige alkohol for å frembringe at alkanoat. Alternativt kan en
 sterk base, så som NaH eller $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$ benyttes. De tilsvarende litium- eller
 kaliumbasene eller metallene kan også benyttes. I alminnelighet benyttes et
 5 overskudd av base i forhold til det halogenid som skal fortrenses. Mellom 2 og 20
 ekvivalenter alkanoat benyttes vanligvis med 10 som det foretrukne. Reaksjonen
 foretas under tilbakeløp eller ved en temperatur på mellom 30°C og 200°C . Typisk
 benyttes ca. 80°C . Reaksjonen kan fullføres i løpet av 4 til 80 timer, med mellom 12
 og 49 timer som det vanlige. Som beskrevet ovenfor for Ligning 18, kan reaksjons-
 10 utviklingen overvåkes. Typiske betingelser for fortrenkning med natriummetoksyd i
 metanol er angitt i Shiotani *et al.*, Referanse 37, i den generelle fremgangsmåte
 benyttet for fremstillingen av Eksempel 5a, 5c og 6 i referansen.

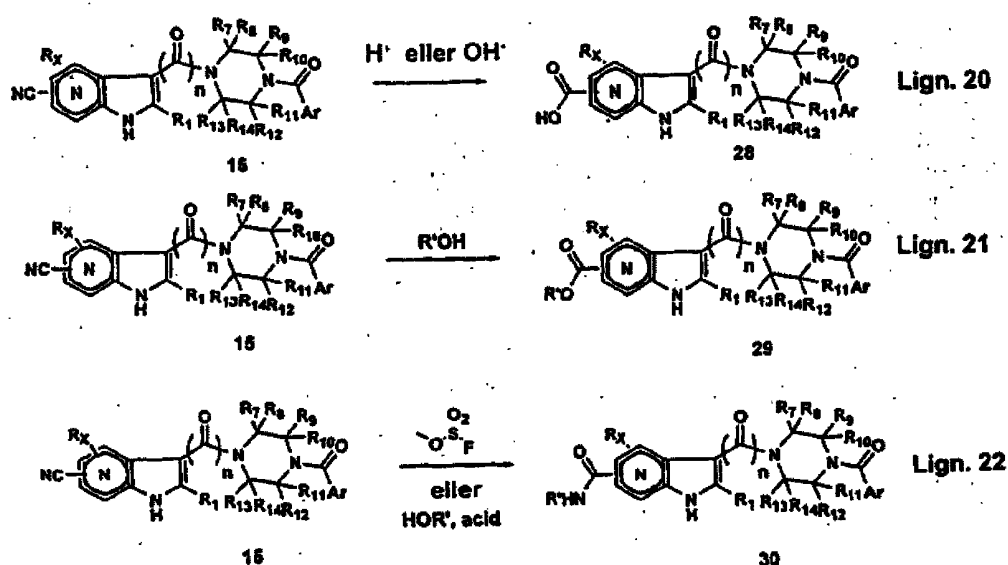
Reaksjonsskjema 8



Nitrilgruppen kan omdannes til en karboksylsyre 28 (Ligning 20, ved bruk av
 vandig natriumhydroksyd i etanol, som i Miletin *et al.*, Ref. 49(a); eller ved bruk av
 KOH i vandig etanol, som i Shiotani *et al.*, Ref. 49(b); eller ved bruk av 6N HCl, som i
 20 El Hadri *et al.*, Ref. 49(c)). Nitrilgruppen kan omdannes til en ester 29 (Ligning 21,

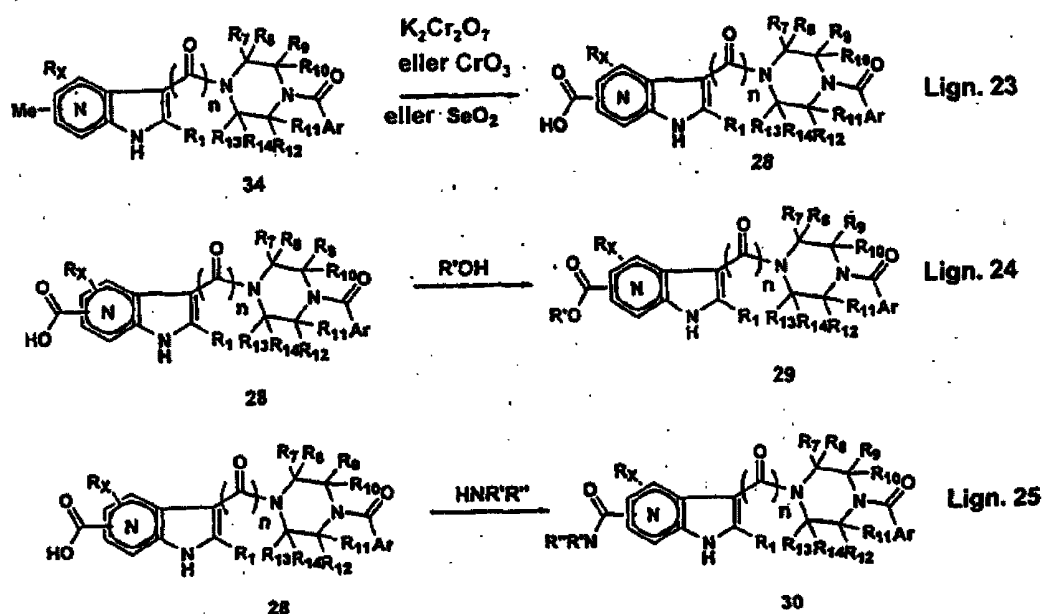
ved bruk av natriummetoksyd i metanol, som i Heirtzler *et al.*, Ref 50(a); eller ved bruk av HCl i metanol, som i Norrby *et al.*, Ref 50(b)). Nitrilgruppen kan omdannes til et amid 30 (Ligning 22, ved bruk av svovelsyre, som i Sitsun'Van *et al.*, Ref. 51(a); eller ved bruk av eddiksyre, tert-butanol, svovelsyre og acetonitril, som i Reich *et al.*, 51(b); eller ved bruk av $\text{MeOS(O)}_2\text{F}$, som i Salfetnikova *et al.*, 51(c)).

Reaksjonsskjema 9



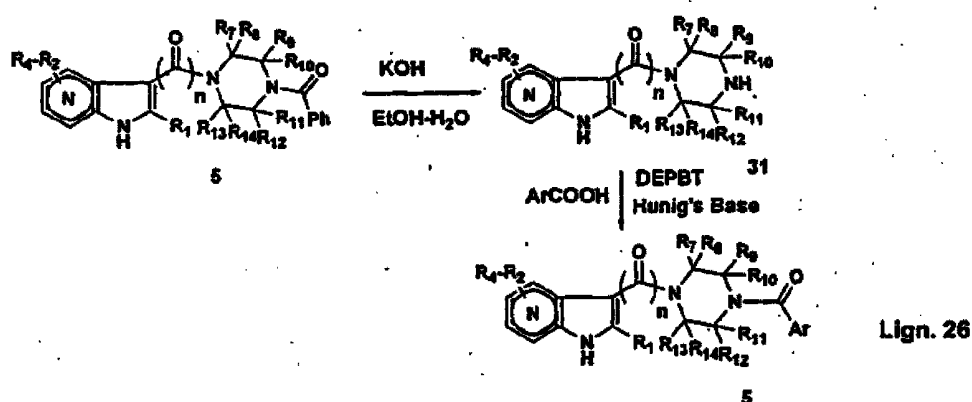
I Reaksjonsskjema 10, kan metylgruppen på pyridinringen også oksyderes til en karboksylsyre 28, ved bruk av $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ i 98% svovelsyre, som i (Ligning 23, Oki *et al.*, Ref. 52(a); eller ved bruk av kromtrioksyd i kons. svovelsyre, som i Garelli *et al.*, Ref. 52(b); eller ved bruk av selendioksyd i pyridin, som i Koyama *et al.*, Ref. 52(c)). Karboksylsyren kan omdannes til en ester 29, ved bruk av HCl i 10% metanol, som i (Ligning 24, Yasuda *et al.*, Ref. 53(a); eller ved bruk av tionylklorid etterfulgt av et natriumalkylalkoksyd, som i Levine *et al.*, 53(b); eller ved bruk av en alkohol og PyBOP i NMM; DMAP og DMF, som i Hoemann, 53(c)). Karboksylsyren kan omdannes til et amid 30, ved bruk av vandig KOH etterfulgt av oksalyklorid i benzen og deretter med trietylamin i diklormetan, som i (Ligning 25, Norman *et al.*, Ref. 54(a); eller ved oppvarming av et amin med syren, som i Jursic *et al.*, 54(b); eller ved kobling av et amin til syren med N,N-karbonyldiimidazol, Strekowski *et al.*, 54(c); eller ved bruk av oksalyklorid i dietyleter og et amin, som i Shi *et al.*, 54d)).

Reaksjonsskjema 10

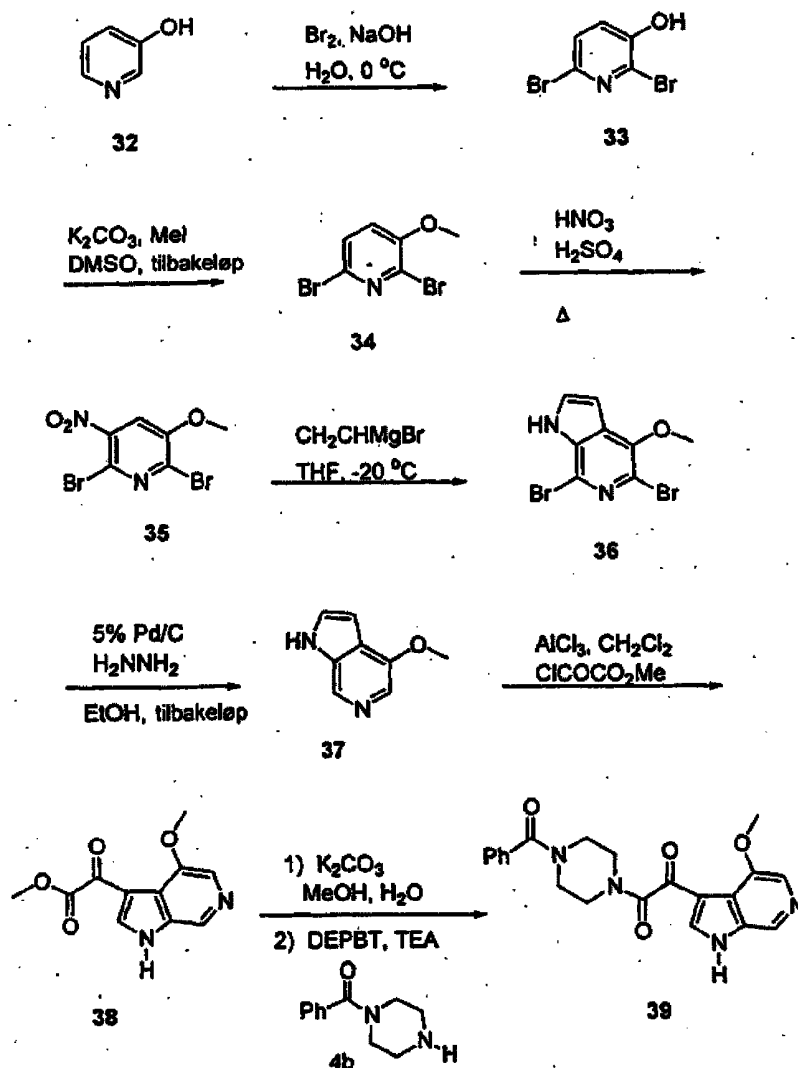


En alternativ strategi for syntesen av forbindelser som inneholder forskjellige substituenten Ar, er vist i Reaksjonsskjema 11. Benzamid-delen av diamidet 5 kan selektivt hydrolyseres for å gi mellomproduktet 31. Kobling av amin 31 med andre karboksylsyrer under DEBPT og base ved bruk av betingelser beskrevet ovenfor for tidligere koblinger, fører til andre nye diamider 5.

Reaksjonsskjema 11



Reaksjonsskjema 12



Fremstillingen av forbindelse 35 vist i Reaksjonsskjema 12, ble foretatt ved å gå ut fra kommersielt tilgjengelig 32 som beskrevet i Clark, G.J., Referanse 56.

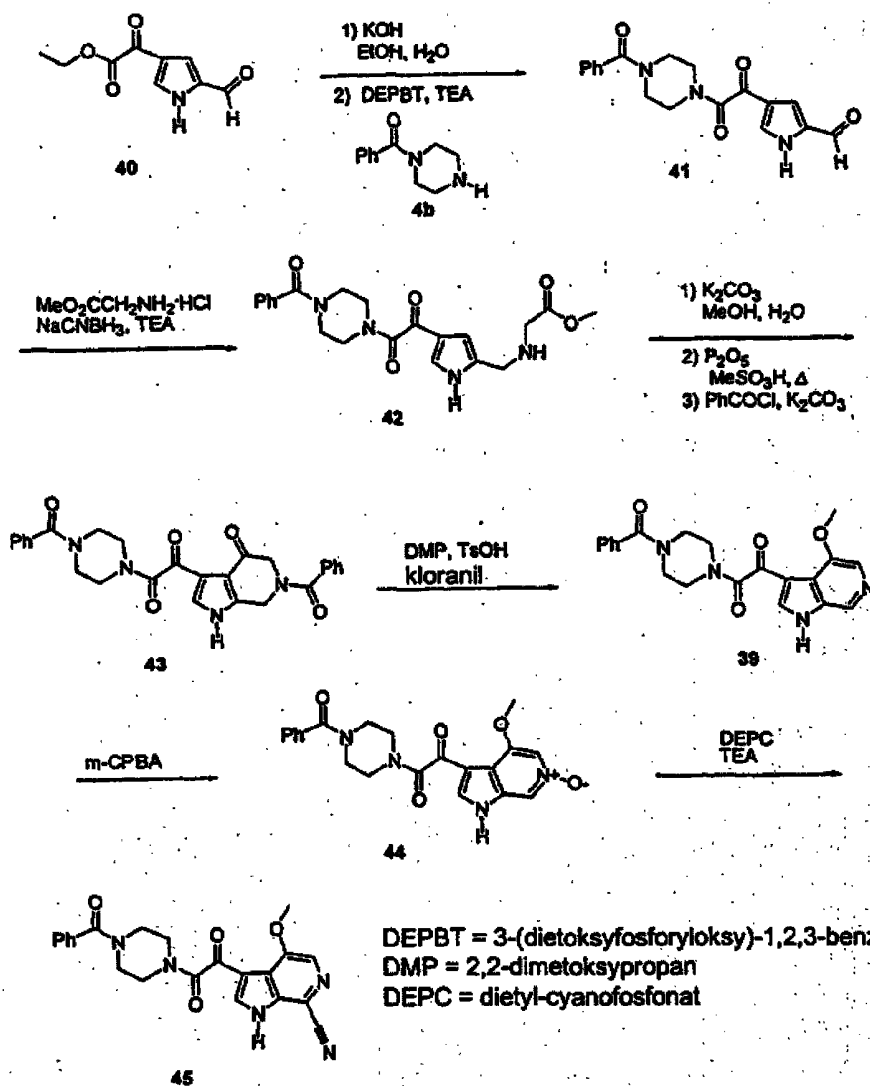
- 5 Bartoli-metodikken beskrevet i Reaksjonsskjema 1 ble benyttet for å fremstille 4-metoksy-6-azaindol 36. Reduksjon av bromidene ved bruk av overføringshydrogenering førte til det ønskede 4-metoksyindol 37. Forbindelse 36 kunne omdannes til en separerbar blanding av monobromider via selektiv litium/bromutskifting ved bruk av t-BuLi ved lave temperaturer på mellom -100 til -78°C ,
- 10 etterfulgt av avbrytelse med ammoniumklorid. Den alternative metodikk beskrevet i Reaksjonsskjema 3, for acylering med klormetyloksalat i 3-stillingen, ble benyttet for 37, som vist, og fører til mellomprodukt 38. Fremgangsmåten ifølge Reaksjons-

skjema 3 kunne deretter følges for å gi forbindelse 39. Selv om fremgangsmåten i Reaksjonsskjema 12 er den foretrukne måte for fremstilling av forbindelse 39 og andre forbindelser med Formel I, ble en alternativ fremgangsmåte som er vist i Reaksjonsskjema 13 utviklet for å fremstille slike forbindelser. Pyrrol 40 ble fremstillet etter fremgangsmåten beskrevet i Anderson, H.J., Referanse 57. Hydrolyse av ester 40 ved bruk av standardbetingelser, så som kaliumhydroksyd i etanol ved romtemperatur i ~2 timer eller inntil fullføring, førte til kalium-2-pyrrolkarboksaldehyd-4-oksoacetat. En løsning av dette karboksylatsaltet, N-benzoylpiperazin-hydroklorid, 3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on og trietylamin i DMF, ble omrørt i ca. én dag eller til fullføring for etter opparbeidning og krystallisasjon å tilveiebringe amidet 41. Amid/aldehyd 41 ble omrørt som en oppslemming i EtOH i et kort tidsrom på fra 1 til 60 minutter, avkjølt til 0°C (eller mellom -15 og 20°) og ble deretter omrørt med glycin-metylester-hydroklorid, trietylamin (eller alternativt Hunigs base, 2,6-lutidin, eller ingen base) og natriumcyanoborhydrid for å gi amin 42. Denne omdannelsen kunne også foretas ved bruk av aldehyd 41, glycinmetylester-hydroklorid og natriumtriacetoksy-borhydrid i enten diklormetan, tetrahydrofuran eller C₁-C₄-alkohol-løsningsmidler. Alternativt kunne den frie base av glycinmetylester substitueres etter begge fremgangsmåtene, og det kunne benyttes et dehydratiseringsmiddel, som for eksempel molekyllærsikt i reaksjonen før tilsetning av borhydrid-reduksjonsmidlet. Alternativt kunne denne omdannelse vært foretatt ved først å beskytte pyrrolnitrogenet med en benzoylgruppe (fra benzoylklorid og tertiært amin) eller benzylgruppe (benzylbromid, NaH eller DBU i THF). Beskyttelsesgruppene kan fjernes når det ønskes ved bruk av henholdsvis hydrolyse med vandig base eller hydrogenering. Metylesteren 42 ble hydrolysert ved bruk av kaliumkarbonat i metanol for etter surgjøring med HCl å gi den tilsvarende karboksylsyre. Syren ble anbragt i vannfri metansulfonsyre inneholdende fosforpentoksyd som var forvarmet mellom 15 og 40 minutter, og oppvarmet til ca. 110° (vanligvis mellom 90 og 150°) i et kort tidsrom på ca. 15 minutter, men vanligvis mindre enn 1 time, og deretter helt over på is. Acylering eller benzoylering av produktet, ved for eksempel modifiserte Schotten-Bauman betingelser (diklormetan, kaliumkarbonat og benzoylklorid) førte til keton 43. Reaksjon med dimetoksypropan og vannfri p-toluensulfonsyre frembringer en intermediaær enoleter som etter omsetning med kloranil førte til forbindelse 39.

Enoleteren kan alternativt fremstilles ved bruk av trimetylortoacetat og en sulfonsyre-katalysator. Azaindoler, så som **39**, kan funksjonaliseres til nitriler som er anvendelige mellomprodukter, ved oksydasjon til N-oksydet etterfulgt av omsetning med DEPC og TEA eller fosforoksyklorid etterfulgt av CuCN i DMF. Detaljer

- 5 angående reaksjoner som omdanner **41** til **43-45** ved bruk av disse betingelser på et tilsvarende substrat er beskrevet i Referanse 58, som er Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahasi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron, 1997, 53(5), 1593-1606. Det er klart at i Reaksjonsskjema 12 og 13, kan **4b** erstattes med et hvilket som helst av de substratene som er representert ved
- 10 Formel 4 i Reaksjonsskjema 4. Det er også klart at indol **37**, **39**, **44** og **45** kan bearbeides ytterligere ved bruk av passende kjemi som her beskrevet i Reaksjonsskjemaene 5-11 som beskriver generell metodikk for funksjonalisering av azaindoler.

Reaksjonsskjema 13



Det skal bemerkes at 2-klor-5-fluor-3-nitropyridin kan fremstilles etter metoden i Eksempel 5B i Referanse 59, Marfat *et al.* Kjemien i Reaksjonsskjema 1 og 3 for å gi derivatet som tilsvarer den generelle Formel 5 og har en 6-azaring og R₂=F og R₄=Cl. Omsetning av 2-klor-5-fluor-3-nitropyridin med 3 ekvivalenter vinylmagnesiumbromid ved å benytte de her beskrevne typiske betingelsene, vil spesielt føre til 4-fluor-7-klor-6-azaindol i høyt utbytte. Tilsetning av denne forbindelse til en løsning av aluminiumtriklorid i diklormetan under omrøring ved romtemperatur etterfulgt 30 minutter senere med klormetyl eller kloretyloksalat, fører til en ester. Hydrolyse med KOH som i de her beskrevne standardprosedyrer, fører til et syresalt som reagerer med piperaziner 4 (for eksempel 1-benzoylpiperazin) i nærvær av

DEPBT under de her beskrevne standardbetingelsene, gir forbindelsen **5** beskrevet umiddelbart ovenfor. Forbindelsen med benzoylpiperazin er N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin og er forbindelse **5av**. 7-klordelen i **5av** kan benyttes etter fremgangsmåtene ifølge denne oppfinnelse for å gi de ønskede derivater, hvor R₄ er substituert i henhold til det generelle krav. For eksempel vil eksponering av **5av** for natriummetoksyd i tilbaketilbakekokende metanol gi forbindelse **5ay**, hvor 6-azaindolringen inneholder en 4-fluor- og 7-metoksy-substituent. Alternativt kan 4-fluor-7-klor-6-azaindolet omsettes med natriummetoksyd og deretter underkastes sekvensen ovenfor for å gi N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin, **5ay**. 4-fluor-7-klor-6-azaindol kan også omsettes med CuCN/DMF som beskrevet i Ligning 17 for å gi et 7-cyano-mellomprodukt som kan hydrolyseres til en syre som beskrevet i Ligning 21, Reaksjonsskjema 9, ved bruk av HCl i MeOH ved RT i 12 timer etterfulgt av tilbaketilbakekjøling for å fullføre reaksjonen. Denne syren kan lett omdannes til en metylester ved tilsetning av diazometan i eter til en omrørt løsning av syren i diazometan ved romtemperatur eller lavere. Dette er standardbetingelser for bruk av diazometan som lett frembringes som en løsning i dietyleter fra Diazald® basert på bruksanvisninger som følger et sett fra Aldrich Chemical Co. Metylesteren kan underkastes acyleringen ved å benytte oksalyklorid som vist i Reaksjonsskjema 4, etterfulgt av kobling med et piperazin (benzoylpiperazin for eksempel) for å frembringe det tilsvarende 4-fluor-7-karbometoksy-6-azaindol, som etter tilsetning til en løsning av metylamin i vann, ville gi **5az**, som er N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-(N-metyl-karboksamido)-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin. De samme ovenfor beskrevne kjemiske sekvenser for 4-fluor-7-klorindol kan utføres ved bruk av 7-klor-4-azaindol og (R)-3-metyl-N-benzoylpiperazin **4a**, for å gi **5abc** som er (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-metoksy-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin eller **5abd**, som er (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-(N-metylkarboksamido)-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin. Utgangs 7-klor-4-azaindolet er forbindelse **11** og fremstillingen av dette er beskrevet som eksempel i den eksperimentelle del.

Det skal bemerkes at i tillegg til forbindelsene **5a-5abd** er forbindelsene **8, 11-30, 39, 44 og 45** alle forbindelser med Formel I som faller inn under rammen for oppfinnelsen.

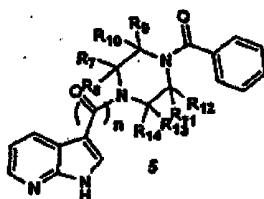
Detaljerte beskrivelser av mange av fremstillingene av piperazinanaloger av forbindelser ifølge oppfinnelsen og betingelser for gjennomføring av de her beskrevne generelle reaksjoner, er beskrevet i PCT WO 00/76521, publisert 21. desember, 2000.

I de generelle fremgangsmåter for substituering av azaindolringen beskrevet ovenfor, kan hver prosess anvendes gjentatt og kombinasjoner av disse prosessene er tillatt for å gi azaindoler som inkorporerer multiple substituenten. Anvendelsen av slike prosesser fører til ytterligere forbindelser med Formel I.

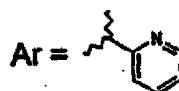
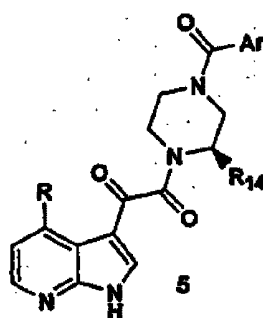
Antiviral aktivitet

Den antivirale aktivitet av forbindelsene ble bestemt i HeLa CD4 CCR5-celler infisert ved single-round infeksjonst HIV-1 rapportørvirus i nærvær av forbindelse i konsentrasjoner $\leq 10 \mu\text{M}$. Virusinfeksjonen ble kvantifisert 3 dager etter infeksjon ved å måle luciferase-ekspresjon fra integrert viral DNA i de infiserte cellene (Chen *et al.*, Ref. 55). Den prosentuelle inhibering for hver forbindelse ble beregnet ved å kvantifisere graden av luciferase-ekspresjon i celler infisert i nærvær av hver forbindelse som prosent av den observert for celler infisert uten forbindelse, og subtrahere den derved bestemte verdi fra 100. Forbindelser som oppviser antiviral aktivitet uten vesentlig toksisitet i konsentrasjoner $\leq 10 \mu\text{M}$ er angitt i Tabell I.

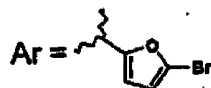
Tabell I



Forbindelse #	n	R ₇₋₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5a	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(R)-Me	>99%
5b	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et	90%
5c	1	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et	80%
5d	2	R ₇₋₁₄ =H	98%
5e	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Me	80%
5f	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(S)-Me	80%
5g	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =Et	70%
5h	2	R ₇₋₁₂ =H, R ₁₃ =R ₁₄ =Me	80%
5i	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₃ =H, R ₉ =R ₁₄ =Me	89%

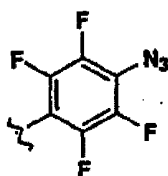


Forbindelse #	R	R ₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5j	H	H	90%
5k	H	(R)-Me	>99%

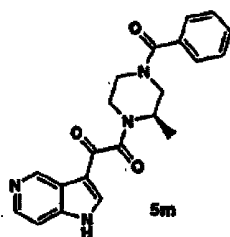


Forbindelse #	R	R ₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5l	H	(R)-Me	<99%

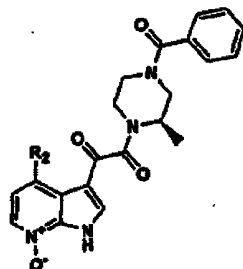
Ar =



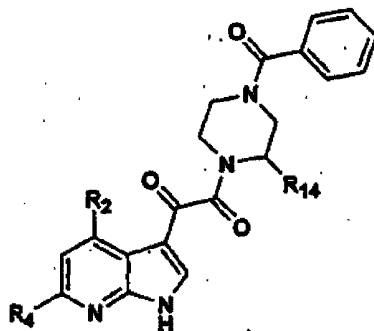
Forbindelse #	R	R ₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5n	H	(R)-Me	93%



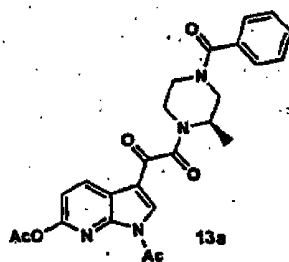
Forbindelse #	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5m	60%



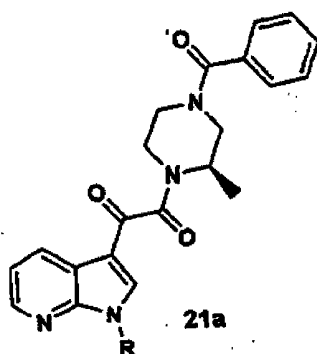
Forbindelse #	R ₂	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
8a	H	90%
15a	NO ₂	70%
16a	OMe	<99%
16d	OEt	88%
16e	SPr	50%



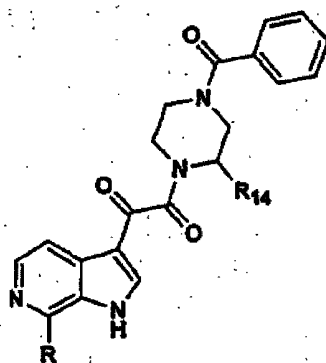
Forbindelse #	R ₂	R ₄	R ₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5				
9a	Cl	H	(R)-Me	>99%
9b	H	Cl	(R)-Me	>99%
10a	NO ₂	F	(R)-Me	>99%
11a	H (når R ₄ =Me), Me (når R ₄ =H)	Me (når R ₂ =H), (R)-Me H (når R ₂ =Me)		99%
10				
11b	H (når R ₄ =Ph), Ph (når R ₄ =H)	Ph (når R ₂ =H), (R)-Me H (når R ₂ =Ph)		85%
11c	H (når R ₄ =vinyl), vinyl (når R ₄ =H)	vinyl (når R ₂ =H), H (når R ₂ =vinyl)	(R)-Me	48%
15				
12a	H	CN	(R)-Me	>99%
14a	H	OH	(R)-Me	>99%
17a	OMe	H	(R)-Me	>99%
17d	OMe	H	(S)-Me	98%
20				
17e	OMe	H	Me	94%
17b	OH ₂ CF ₃	H	(R)-Me	99%
17c	O-i-Pr	H	(R)-Me	>99%
18a	NO ₂	H	(R)-Me	80%
19a	NHOH	H	(R)-Me	98%
25				
20a	NH ₂	H	(R)-Me	95%
17f	H	PrS	(R)-Me	>99%



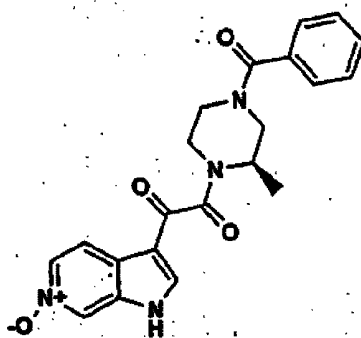
Forbindelse #	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 μ M
13a	>99%



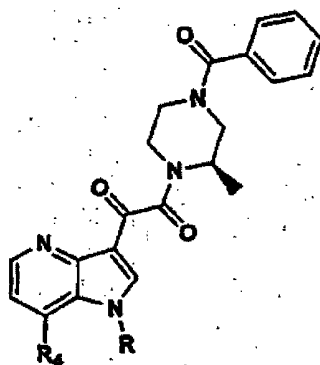
Forbindelse #	R	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 μ M
21a	Me	70%
21b	-CH ₂ -CH=CH ₂	95%



Forbindelse #	R	R ₁₄	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5p	H	H	40%
5r	H	(R)-Me	>99%
5s	H	(S)-Me	56%
5q	H	Me	97%
5t	Cl	H	>99%
5u	Cl	(R)-Me	99%
5v	OMe	(R)-Me	>99%
27c	NMe ₂	(R)-Me	63%



Forbindelse #	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
8b	91%



Forbindelse #	R ₄	R	Gjennomsnitt % inhibering ved eller <10 µM
5w	H	H	98%
5x	Me	H	99%
5y	Cl	H	>99%
5z	OMe	Me	97%

Forsøksprosedyrer

Biologi

I Tabell I og heretter gjelder følgende definisjoner.

«µM» står for mikromolar;

■ «mL» står for milliliter;

■ «µL» står for mikroliter;

■ «mg» står for milligram;

■ «nM» står for nanomolar;

■ «a» refererer til data for prosent inhibering som resresenterer gjennomsnittsverdien av minst to forsøk med to bestemmelser i hvert forsøk.

De materialer og forsøksprosedyrer som er anvendt for å oppnå resultatene angitt i Tabell I er beskrevet nedenfor.

Celler:

■ Virusproduksjon - Human embryonisk nyrecellelinje, 293, formert i Dulbeccos modifiserte Eagle-medium (Life Technologies, Gaithersburg, MD) inneholdende 10% føtalt bovint serum (FBS, Sigma, St. Louis, MO).

■ Virusinfeksjon - Human epitelcellelinje, HeLa, som uttrykker HIV-1-reseptorene CD4 og CCR5 ble formert i Dulbeccos modifiserte Eagle-medium (Life Technologies, Gaithersburg, MD) inneholdende 10% føtalt bovint serum (FBS, Sigma, St. Louis, MO) og supplert med 0,2 mg/mL geneticin (Life Technologies, Gaithersburg, MD) og 0,4 mg/mL Zeocin (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Virus Single-round infeksiøst rapportørvirus ble produsert ved ko-transfeksjon av humane embryoniske nyre 293-celler med en HIV-1 kappeholdig DNA-ekspressjonsvektor og en proviral cDNA inneholdende en kappeholdig delesjonsmutasjon og luciferase-rapportørgenet innsatt i stedet for HIV-1 nef-sekvenser (Chen *et al.*, Ref. 55). Transfeksjoner ble foretatt ved å benytte lipofectAMINE PLUS reagens som beskrevet av produsenten (Life Technologies, Gaithersburg, MD).

Eksperiment

1. Forbindelse ble tilsatt til HeLa CD4 CCR5-celler utplatet i 96-brønnsplater i en celletetthet på 5×10^4 celler per brønn i 100 μL Dulbeccos modifiserte Eagle-medium inneholdende 10% føtalt bovint serum i en konsentrasjon på $<20 \mu\text{M}$.
2. 100 μL av single-round infeksiøse rapportørvirus i et Dulbeccos modifisert Eagle-medium ble deretter tilsatt til de utplatede cellene og forbindelse i et tilnærmet MOI (multiplicity of infection) på 0,01, hvilket resulterer i et sluttvolum på 200 μL per brønn og en endelig forbindelseskonsentrasjon på $<10 \mu\text{M}$.
3. Prøver ble høstet 72 timer etter infeksjon.
4. Virusinfeksjon ble fulgt ved å måle luciferase-ekspressjon fra viral DNA i de infiserte cellene ved å benytte et testsett for luciferase-rapportørgenet (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). Infiserte celledsupernatanter ble fjernet og 50 μL Dulbeccos modifiserte Eagle-medium (uten fenolrødt) og 50 μL luciferase-testreagens, rekonstituert som beskrevet av produsenten (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) ble tilsatt per brønn. Luciferaseaktiviteten ble deretter kvantifisert ved å måle luminescens under bruk av en Wallac mikrobeta scintillasjonsteller.
5. Den prosentuelle inhibering for hver forbindelse ble beregnet ved å kvantifisere graden av luciferase-ekspressjon i celler infisert i nærvær av hver forbindelse som prosentdel av den som ble observert for celler infisert uten testforbindelse og subtrahere den derved bestemte verdi fra 100.

Metode for ekstrapolering av % inhibering ved $10 \mu\text{M}$

Dataene i Tabell 1 ble oppnådd ved å benytte den generelle fremgangsmåten ovenfor og ved hjelp av de følgende metoder. Data er ikke rapportert for alle for-

bindelser siden data for alle forbindelsene er rapportert ved hjelp av den alternative metode i Tabell 2. Den prosentuelle inhibering for hver forbindelse ble beregnet ved å kvantifisere graden av luciferase-ekspresjon i celler infisert i nærvær av forbindelse som prosent av det observert for celler infisert uten testforbindelse, og subtrahere den derved bestemte verdi fra 100. For forbindelser testet i lavere konsentrasjoner enn 10 µM ble prosent inhibering ved 10 µM bestemt ved ekstrapolering under bruk av XL-kurvetilpasningstrekket av Microsoft Excel regneark-programmet. Kurver ble oppnådd fra 10 datapunkter (% inhibering bestemt ved 10 konsentrasjoner av forbindelse) ved å benytte en logistikkmodell med fire parametere (XL-tilpasningsmodell 205: $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$), hvor A = minimum y, B = maksimum y, C = logEC₅₀, D = stigningsfaktor og x og y er kjente dataverdier. Ekstrapoleringer ble foretatt med A- og B-parametere «unlocked».

Biologiske data uttrykt som EC₅₀-verdi

Tabell 2 angir dataene for forbindelsene gruppert på basis av deres EC₅₀-verdi som gir ytterligere en metode for sammenligning av den antivirale styrke av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Disse verdiene ble beregnet etter følgende metode. Den effektive konsentrasjon for 50% inhibering (EC₅₀) ble beregnet ved hjelp av Microsoft Excel XL-kurvetilpasnings-programvaren. For hver forbindelse ble det frembragt kurver fra prosent inhibering beregnet ved 10 forskjellige konsentrasjoner, ved å benytte en logistikkmodell (modell 205) med fire parametere.

Tabell 2 Biologiske data uttrykt som EC₅₀-verdier

	Forbindelser* med EC ₅₀ -verdier	Forbindelser med EC ₅₀ -verdier >1 µM, men <5 µM	Forbindelser med EC ₅₀ -verdier <1 µM
5	>0,4 µM: 5 ac.	5h, 11b, 18a,	5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5i, 5j, 5k, 5l, 5n, 5q, 5r, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 5ai, 5ak, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 11a, 12a, 13a, 15a, 16a, 16d, 17a, 17b, 17c, 17d, 17e, 19a, 20a, 21a, 21b, 27c, 39
10	>0,5 µM: 5m, 5p, 5s, 5ab, 5ad, 5ae, 16b, 16c, 16h, 17f, 17g, 17h.		
15	>5 µM: 5af, 5ag, 5ah, 8e, 11c, 16e, 17g,		
20			

* Enkelte av disse forbindelsene ble testet ved lavere konsentrasjon enn deres EC₅₀-verdi, men oppviste en viss evne til å forårsake inhibering, og burde således evalueres ved en høyere konsentrasjon for å bestemme den eksakte EC₅₀-verdi. Det ble foretatt et tilnærmingsforsøk for å ekskludere forbindelser som ikke oppviste et visst potensiale for inhibering (de som måtte ha en EC₅₀ >100 µM).

Kjemi

Alle væskekromatografi- (LC) data ble registrert på en Shimadzu LC-10AS væskekromatograf under bruk av en SPD-10AV UV-Vis detektor med masse-spektrometri- (MS) data bestemt under bruk av en Micromass Platform for LC i elektrospraymodus.

LC/MS metode (dvs. forbindelsesidentifikasjon)

Kolonne A: YMC ODS-A S7 3,0 x 50 mm kolonne

Kolonne B: PHX-LUNA C18 4,6 x 30 mm kolonne

5

Gradient: 100% Løsningsmiddel A/0% Løsningsmiddel B til 0%
Løsningsmiddel A/100% Løsningsmiddel B

Gradient-tid: 2 minutter

10

Holdetid: 1 minutt

Strømningshastighet: 5 mL/min.

15

Detektor-bølgelengde: 220 nm

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/90% H₂O/0,1% trifluoreddiksyre

Løsningsmiddel B: 10% H₂O/90% MeOH/0,1% trifluoreddiksyre

20

Forbindelser renses ved preparativ HPLC ble fortynnet i metanol (1,2 mL) og renses ved bruk av følgende metoder på et Shimadzu LC-10A automatisert preparativt HPLC-system.

25

Preparativ HPLC-metode (dvs. rensing av forbindelse)

Rensemethode: Initial gradient (30% B, 70% A) stigning til endelig gradient (100% B, 0% A) i løpet av 20 minutter, holdetid 3 minutter (100% B, 0% A).

Løsningsmiddel A: 10% MeOH/90% H₂O/0,1% trifluoreddiksyre

30

Løsningsmiddel B: 10% H₂O/90% MeOH/0,1% trifluoreddiksyre

Kolonne: YMC C18 S5 20 x 100 mm kolonne

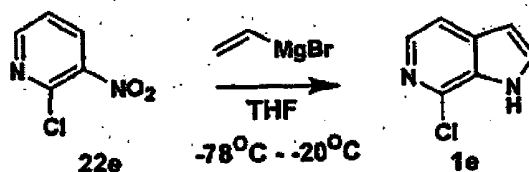
Detektorbølgelengde: 220 nm

Typiske fremgangsmåter og karakterisering av utvalgte eksempler

Typiske fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelser ifølge

Reaksjonsskjema 1

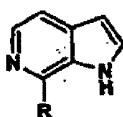
1) Fremstilling av azaindol 1



Fremstilling av azaindol, Metode A: Fremstilling av 7-klor-6-azaindol **1e**: 2-klor-3-nitropyridin **22e** (5,0 g) ble løst i tørr THF (200 mL). Etter at løsningen var avkjølt til -78°C ble et overskudd av vinylmagnesiumbromid (1,0M i THF, 100 mL) tilsatt.

Deretter fikk reaksjonsblandingen stå ved -20°C i 8 timer, før reaksjonen ble avbrutt med 20% NH_4Cl (150 mL). Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (3 x 150 mL). De kombinerte organiske lag ble tørket over MgSO_4 . Etter filtrering og konsentrering, ble råproduktet rensert ved silikagel kolonnekromatografi for å gi 1,5 g 7-klor-6-azaindol **1e** i 31% utbytte.

Sammenfattet nedenfor er karakteriseringen av forbindelser **1** med de følgende strukturer:



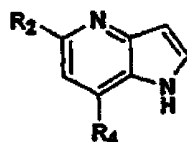
Forbindelse **1e**, R = Cl, 7-klor-6-azaindol:

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, 1H, $J=7,95\text{Hz}$), 7,76 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J=5,45\text{Hz}$). MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ beregnet for $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2$: 153,02; funnet 152,93. HPLC-retensjonstid: 0,51 minutter (kolonne A).

Forbindelse **1f**, R = OMe, 7-metoksy-6-azaindol:

MS m/z : ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ beregnet for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 149,07; funnet 149,00. HPLC-retensjonstid: 0,42 minutter (kolonne A).

Karakterisering av forbindelser **1** med den følgende sub-struktur fremstillet etter metoden ovenfor:

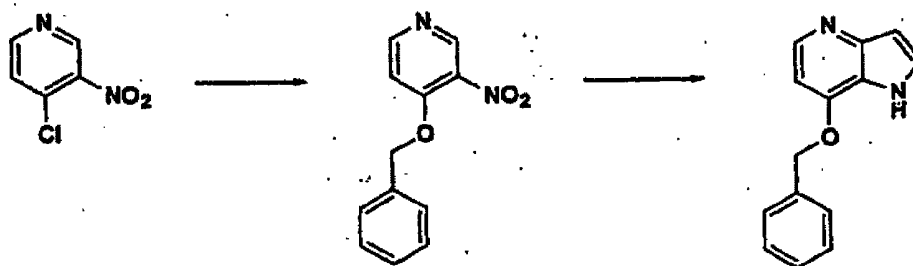


Forbindelse 1g, $R_2 = \text{H}$, $R_4 = \text{Me}$, 7-metyl-4-azaindol:

MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2$: 133,08; funnet 133,01. HPLC-retensjonstid: 0,34 minutter (kolonne A).

Forbindelse 1ak, $R_2 = \text{Cl}$, $R_4 = \text{Me}$, 5-klor-7-metyl-4-azaindol:

MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2$: 167,04; funnet 166,99. HPLC-retensjonstid: 1,22 minutter (kolonne B).



Fremstilling av azaindol, Metode A: Fremstilling av 7-benzoyloksy-4-azaindol 1j:

Til en løsning av benzylalkohol (16,6 g) i 200 mL DMF ble det langsomt tilsatt NaH (4,8 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer for å gi natriumbenzoksyd, som ble overført til en løsning av 4-klor-3-nitropyridin-hydroklorid 22j (20 g) i DMF (100 mL). Den resulterende blanding ble omrørt i 10 timer før reaksjonen ble avbrutt med vann. Etter at DMF var fjernet under vakuum, ble råproduktet suspendert i vann og ekstrahert med EtOAc (3 x 250 mL). Den organiske fase ble tørket over MgSO_4 og konsentrert til et residuum, som ble renset ved omkrystallisasjon for å gi 6,1 g 4-benzoksy-3-nitropyridin 22j.

Karakterisering av forbindelse 22j:

4-benzoyloksy-3-nitropyridin: MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$: 231,08; funnet: 231,06. HPLC-retensjonstid: 1,46 minutter (kolonne A).

Fremstilling av forbindelse 1j, 7-benzoksy-4-azaindol: Den generelle fremgangsmåte og de betingelser som er beskrevet for reaksjonen av Bartoli-type benyttet til fremstilling av 1e ble fulgt.

Karakterisering av forbindelse 1j:

Forbindelse 1j, 7-benzyloksi-4-azaindol:

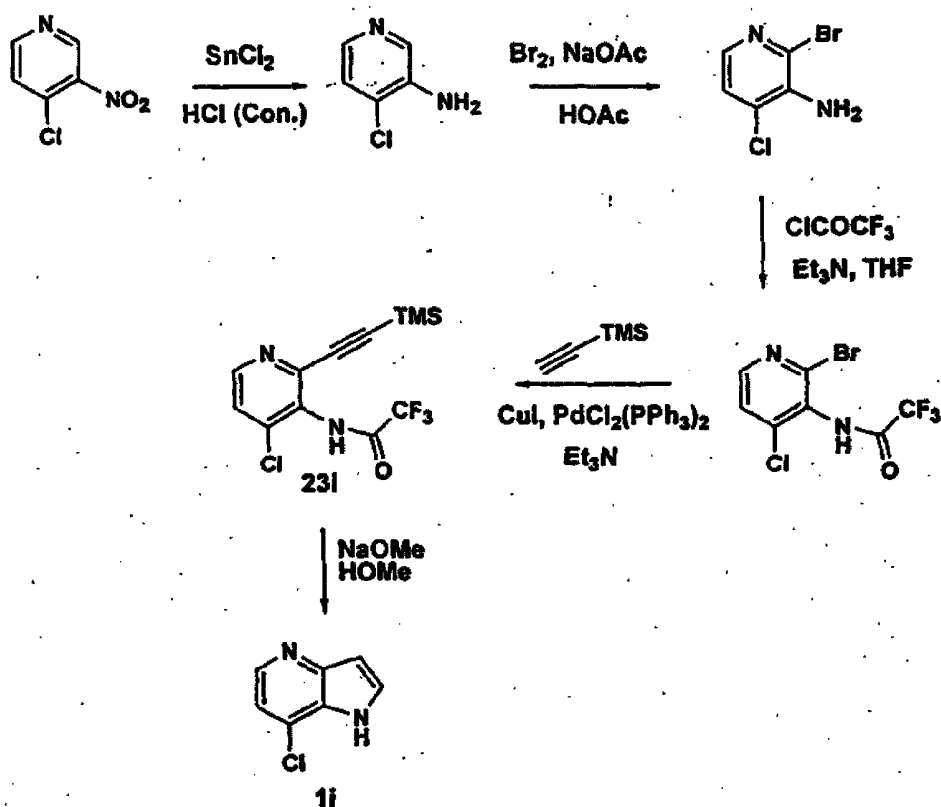
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (b, 1H), 8,34 (d, 1H, $J=5,35\text{Hz}$), 7,40 (m, 6H), 6,72 (d, 1H, $J=3,25\text{Hz}$), 6,67 (d, 1H, $J=5,45\text{Hz}$), 5,35 (s, 2H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151,1, 147,9, 145,2, 135,8, 128,8, 128,6, 127,9, 126,3,

119,6, 103,9, 99,6, 70,2. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$: 225,10;

funnet: 225,03. HPLC-retensjonstid: 1,11 minutter (kolonne A).

Fremstilling av azaindol, typisk eksempel på Metode B: fremstilling av 7-klor-4-azaindol 1i:



10

Et overskudd av SnCl_2 (25 g) ble forsiktig tilsatt til en løsning av 4-klor-3-nitropyridin-hydroklorid (5 g) i konsentrert HCl og reaksjonsblandingen omrørt i 12 timer. Konsentrering under trykk førte til en blanding, som ble nøytralisert med 2N NaOH til pH 6-7. Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (5 x 100 mL). De organiske lagene ble deretter kombinert, tørket over vannfritt MgSO_4 og konsentrert i vakuum for å gi et råprodukt (2,2 g), som var 4-klor-3-nitropyridin, som var tilstrekkelig rent til å benyttes direkte i videre reaksjoner.

15

7 g av råproduktet fra det foregående trinn ble løst i 200 mL TFA. Deretter ble 10,7 g NBS forsiktig tilsatt til den blandede løsningen. Etter 8 timer ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Residuet ble løst i 2N NaOH (200 mL) og det vandige lag ekstrahert med EtOAc (3 x 200 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi et råprodukt som ble renset ved omkrystallisering i heksan for å gi 5 g 3-amino-2-brom-4-klorpyridin.

Karakterisering av 3-amino-2-brom-4-klorpyridin:

MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₅H₅BrClN₂: 206,93; funnet: 206,86. HPLC-retensjonstid: 1,32 minutter (kolonne B).

Til en løsning av 3-amino-2-brom-4-klorpyridin i 250 mL eter ble det tilsatt 8,4 g trifluoreddiksyre-anhydrid ved 0°C. 5,3 g Na₂CO₃ ble tilsatt 10 minutter senere og reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 10 timer før reaksjonen ble avbrutt med vann (100 mL). Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (3 x 150 mL). De kombinerte organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert for å gi et residuum, som ble renset ved silikagel kolonnekromatografi for å gi 3,7 g av forbindelse **23i**.

Karakterisering av forbindelse **23i**:

2-brom-4-klor-3-trifluoracetaminopyridin: MS m/z (M+H)⁺ beregnet for C₇H₄BrClF₃N₂O: 302,90; funnet: 302,91. HPLC-retensjonstid: 1,48 minutter (kolonne B).

En blanding av forbindelse **23i** (0,9 g), trimetylsilylacetylen (0,49 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,1 g) og CuI (0,05 g) i Et₃N (1,5 mL) ble oppvarmet til 100°C i et forseglet rør i 10 timer. Deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Residuet ble fordelt mellom vann (10 mL) og EtOAc (10 mL). Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 mL). De kombinerte organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert under vakuum for å gi et råprodukt **24i**, som ble benyttet i den videre reaksjon uten rensing.

Karakterisering av forbindelse **24i**:

Forbindelse **24i**, 4-klor-3-trifluoracetamido-2-(trimetylsilyletynyl)pyridin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₇H₄BrClF₃N₂O: 321,04; funnet: 320,99. HPLC-retensjonstid: 1,79 minutter (kolonne B).

En blanding av forbindelse **24i** (0,28 g) og natriumetoksyd (0,30 mL) i 20 mL etanol ble kokt under tilbaketilførskjøling i 10 timer under nitrogenatmosfære. Etter

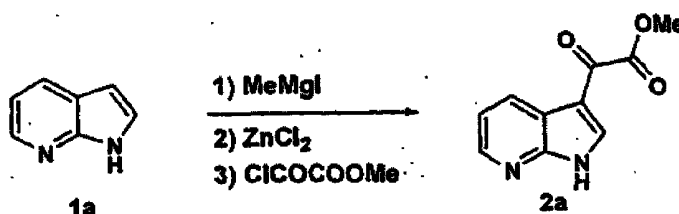
fjerning av løsningsmiddel under vakuum, ble residuet rensert ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **1i** (0,1 g).

Karakterisering av forbindelse **1i**:

Forbindelse **1i**, 7-klor-4-azaindol:

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, 1H, J=6,20Hz), 8,10 (d, 1H, J=3,20Hz), 7,71 (d, 1H, J=6,30Hz), 6,91 (d, 1H, J=3,25Hz). MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₇H₆ClN₂: 153,02; funnet 152,90. HPLC-retensjonstid: 0,45 minutter (kolonne A).

1) Fremstilling av azaindol-3-glykoxylmetylester **2**



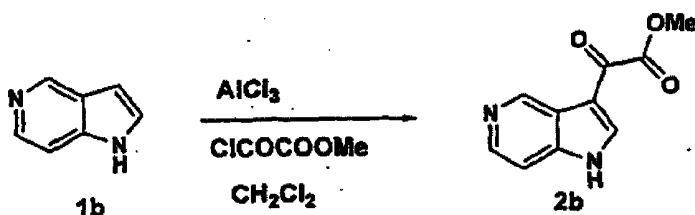
10

Acylering av azaindol, Metode A: Fremstilling av metyl-(7-azaindol-3-yl)-oksoacetat **2a**: Til en løsning av 7-azaindol **1a** (20,0 g, 0,169 mol) i tørr CH₂Cl₂ (1000 mL), ble det tilsatt 62,1 mL MeMgI (3,0M i Et₂O, 0,186 mol) ved romtemperatur. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter tilsatt ZnCl₂ (27,7 g, 0,203 mol). 1 time senere ble metyl-kloroksoacetat (24,9 g, 0,203 mol) dråpevis injisert i løsningen. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt i 8 timer før reaksjonen ble avbrutt med metanol.

15

Etter fordampning av alle løsningsmidlene ble residuet fordelt mellom etylacetat (500 mL) og H₂O (300 mL). Den vandige fase ble nøytralisert med mettet Na₂CO₃ til pH 6-6,5 og ekstrahert med EtOAc (3 x 500 mL). De organiske lagene ble deretter kombinert, vasket med 0,1N HCl (3 x 200 mL), tørket over vannfritt MgSO₄ og konsentrert i vakuum for å gi et råprodukt **2a** (14,3 g, 41,5%) som var tilstrekkelig rent for videre reaksjoner.

20



Acylering av azaindol, Metode B: Fremstilling av metyl-(5-azaindol-3-yl)-oksoacetat **2b**: 5-azaindol **1b** (0,5 g, 4,2 mmol) ble tilsatt til en suspensjon av AlCl_3 (2,8 g, 21,0 mmol) i CH_2Cl_2 (100 mL). Omrøring ble fortsatt ved romtemperatur i 1 time før dråpevis tilsetning av metyl-kloroksoacetat (2,5 g, 21,0 mmol). Reaksjons-
 5 blandingen ble omrørt i 8 timer. Etter at 20 mL MeOH forsiktig var tilsatt for å avbryte reaksjonen, ble løsningsmidlene fjernet under vakuum. Det faste residuet ble renset ved silikagel kolonnekromatografi ($\text{EtOAc/MeOH} = 10:1$) for å gi 0,6 g (70%) av det acylerte produkt **2b**.

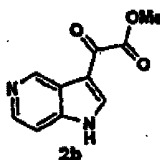
Karakterisering av forbindelser 2:

10 Forbindelse **2a**, metyl-(7-azaindol-3-yl)oksoacetat:

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H, $J=7,86\text{Hz}$), 8,40 (d, 1H, $J=4,71\text{Hz}$), 7,34 (dd, 1H, $J=7,86, 4,77\text{Hz}$), 3,99 (s, 3H);

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 178,7, 163,3, 149,0, 145,1, 138,8, 129,7, 119,0, 118,0, 111,2, 52,7. MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$: 205,06; funnet: 205,04.

15 HPLC-retensjonstid: 0,94 minutter (kolonne A).

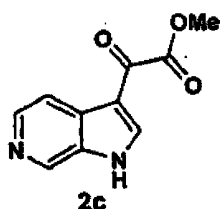


Forbindelse **2b**, metyl-(5-azaindol-3-yl)-oksoacetat:

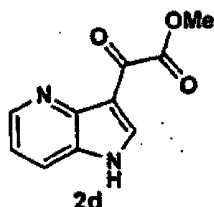
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9,61 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J=6,63\text{Hz}$), 8,15 (d, 1H, $J=6,60\text{Hz}$), 4,00 (s, 3H);

20 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 178,9, 163,0, 145,6, 144,2, 138,3, 135,0, 124,7, 116,3, 112,1, 53,8. MS m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$: 205,06; funnet: 205,04.

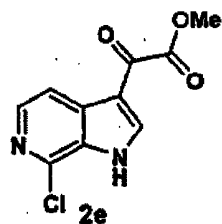
HPLC-retensjonstid: 0,32 minutter (kolonne A).



Forbindelse **2c**: metyl-(6-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₀H₉N₂O₃: 205,06; funnet: 205,14. HPLC-retensjonstid: 0,61 minutter (kolonne A).

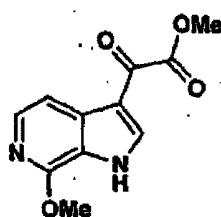


Forbindelse **2d**, metyl-(4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₀H₉N₂O₃: 205,06; funnet: 204,99. HPLC-retensjonstid: 0,34 minutter (kolonne A).



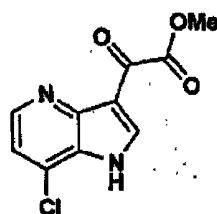
Forbindelse **2e**, metyl-(7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetat:
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,17 (d, 1H, J=5,35Hz), 8,05 (d, 1H, J=5,30Hz), 3,91 (s, 3H);
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 178,4, 162,7, 141,3, 140,9, 134,6, 133,0, 130,1, 115,4, 113,0, 52,8. MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₀H₈ClN₂O₃: 239,02; funnet: 238,97. HPLC-retensjonstid: 1,18 minutter (kolonne A).

65



2f

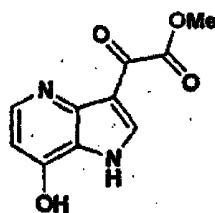
Forbindelse 2f, metyl-(7-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₁H₁₁N₂O₄: 235,07; funnet: 234,95. HPLC-retensjonstid: 0,95 minutter (kolonne A).



2h

5

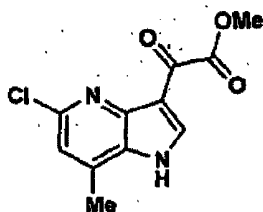
Forbindelse 2h, metyl-(7-klor-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₀H₈ClN₂O₃: 239,02; funnet 238,97. HPLC-retensjonstid: 0,60 minutter (kolonne A).



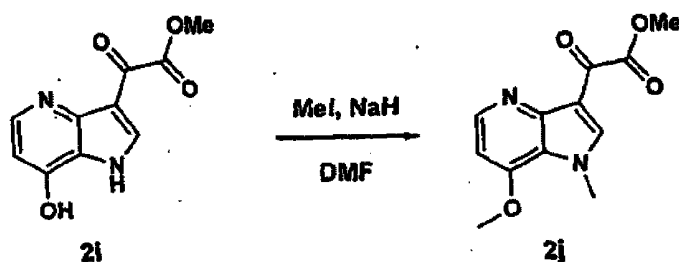
2i

10

Forbindelse 2i, metyl-(7-hydroksyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₀H₉N₂O₄: 221,06; funnet: 220,96. HPLC-retensjonstid: 0,76 minutter (kolonne A).



Forbindelse **2ak**, metyl-(5-klor-7-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{11}H_{10}ClN_2O_3$: 253,04; funnet 252,97. HPLC-retensjonstid: 1,48 minutter (kolonne B).

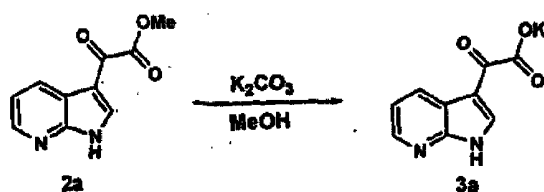


Fremstilling av forbindelse **2j**, metyl-(7-metoksy-1-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: til en løsning av forbindelse **2i** (27 mg) i 10 mL tørr DMF ble det tilsatt 4,4 mg NaH. Etter 1 time ble 26 mg MeI tilsatt og blandingen omrørt ved romtemperatur i 10 timer. DMF ble deretter fjernet under vakuum for å gi et råprodukt **2j**, som ble benyttet i den neste reaksjon uten rensing.

Karakterisering av forbindelser **2j**:

Forbindelse **2j**, metyl-(7-metoksy-1-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{12}H_{13}N_2O_4$: 249,09; funnet 249,33. HPLC-retensjonstid: 0,91 minutter (kolonne A).

2) Fremstilling av kalium-azaindol-3-glyoksylat **3**



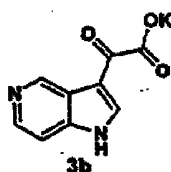
Fremstilling av kalium(7-azaindol-3-yl)-oksoacetat **3a**: Forbindelse **2a** (43 g, 0,21 mol) og K_2CO_3 (56,9 g, 0,41 mol) ble løst i MeOH (200 mL) og H_2O (200 mL). Etter 8 timer utfeltes produkt **3a** fra løsningen. Filtrering førte til 43 g av forbindelse **3a** som et hvitt faststoff i 90,4% utbytte.

Karakterisering av forbindelser 3:

Forbindelse 3a, kalium-(7-azaindol-3-yl)-oksoacetat:

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, 1H, $J=7,86\text{Hz}$), 8,26 (d, 1H, $J=4,71\text{Hz}$), 8,14 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J=7,86, 4,71\text{Hz}$);

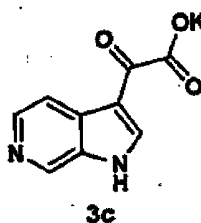
^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 169,4, 148,9, 143,6, 135,1, 129,3, 118,2, 117,5, 112,9. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ av den tilsvarende syre av forbindelse 3a (3a-K+H) beregnet for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 191,05; funnet 190,97. HPLC-retensjonstid: 0,48 minutter (kolonne A).



Forbindelse 3b, kalium-(5-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ av den

tilsvarende syre av forbindelse 3b (3b-K+H) beregnet for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 191,05;

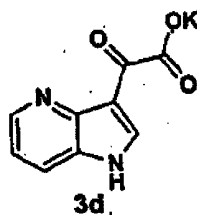
funnet 191,02. HPLC-retensjonstid: 0,13 minutter (kolonne A).



Forbindelse 3c, kalium-(6-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ av den

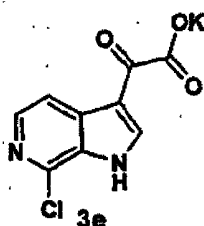
tilsvarende syre av forbindelse 3c (3c-K+H) beregnet for $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_3$: 191,05;

funnet 190,99. HPLC-retensjonstid: 0,23 minutter (kolonne A).

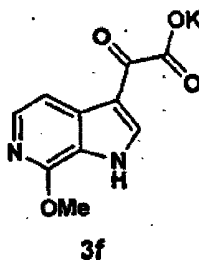


Forbindelse **3d**, kalium-(4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ av den tilsvarende syre av forbindelse **3d** (**3d-K+H**) beregnet for C₉H₇N₂O₃: 191,05; funnet 190,87. HPLC-retensjonstid: 0,19 minutter (kolonne A).

5

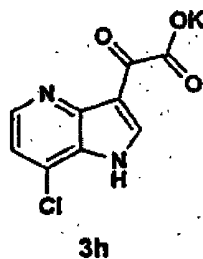


Forbindelse **3e**, kalium-(7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ av den tilsvarende syre av forbindelse **3e** (**3e-K+H**)⁺ beregnet for C₉H₆ClN₂O₃: 225,01; funnet 224,99. HPLC-retensjonstid: 0,93 minutter (kolonne A).

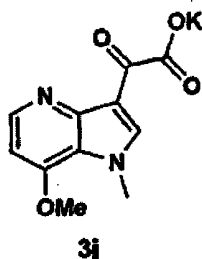


10

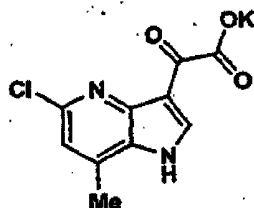
Forbindelse **3f**, kalium-(7-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z: (M+H)⁺ av den tilsvarende syre av forbindelse **3f** (**3f-K+H**)⁺ beregnet for C₁₀H₉N₂O₄: 221,06; funnet 220,97. HPLC-retensjonstid: 0,45 minutter (kolonne A).



Forbindelse **3h**, kalium-(7-klor-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(M+H)^+$ av den tilsvarende syre av forbindelse **3h** (**3h-K+H**)⁺ beregnet for $C_9H_6ClN_2O_3$: 225,01; funnet 225,27. HPLC-retensjonstid: 0,33 minutter (kolonne A).



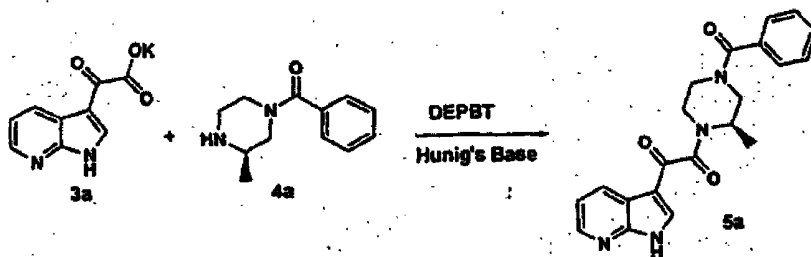
Forbindelse **3j**, kalium-(7-metoksy-1-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(M+H)^+$ av den tilsvarende syre av forbindelse **3j** (**3j-K+H**)⁺ beregnet for $C_{11}H_{11}N_2O_4$: 235,07; funnet 235,01. HPLC-retensjonstid: 0,36 minutter (kolonne A).



Forbindelse **3ak**, kalium-(5-klor-7-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetat: MS m/z : $(M+H)^+$ av den tilsvarende syre av forbindelse **3ak** (**3ak-K+H**)⁺ beregnet for $C_{10}H_8ClN_2O_3$: 239,02; funnet 238,94. HPLC-retensjonstid: 1,24 minutter (kolonne B).

1) Fremstilling av azaindol-piperazin-diamid **5**

Typisk fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelser i Reaksjonsskjema 3

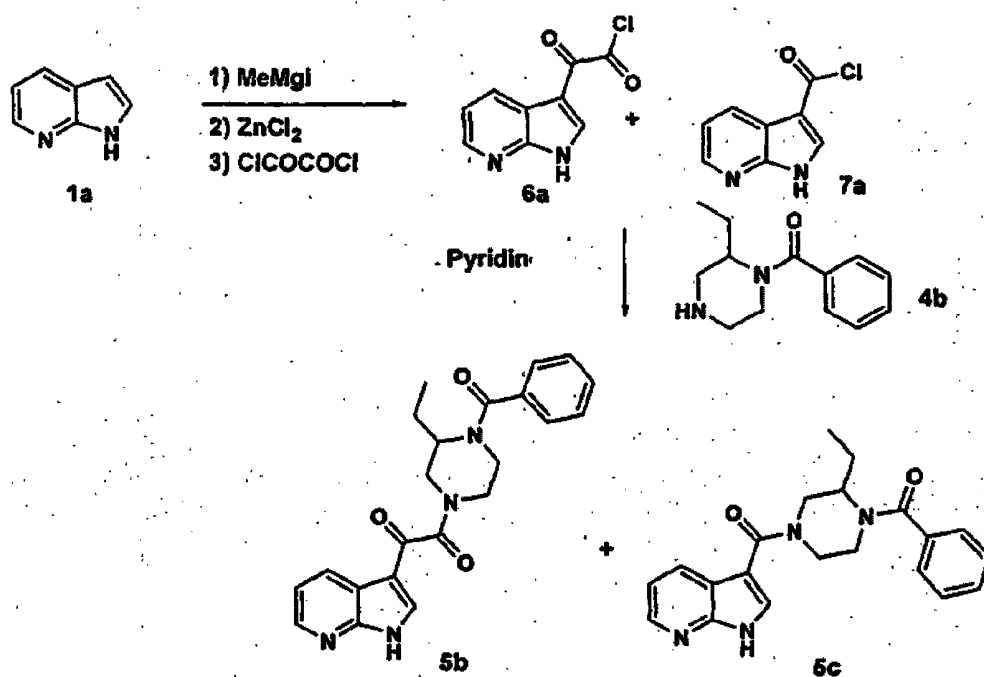


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **5a**: kalium-7-azaindol-3-glyoksylat **3a** (25,4 g, 0,111 mol), (R)-3-metyl-N-benzoylpiperazin **4a** (22,7 g, 0,111 mol), 3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-

4(3H)-on (DEPBT) (33,3 g, 0,111 mol) og Hunigs base (28,6 g, 0,222 mol) ble kombinert i 500 mL DMF. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer.

DMF ble fjernet ved fordampning ved redusert trykk og residuet fordelt mellom etylacetat (2000 mL) og 5% Na₂CO₃ vandig løsning (2 x 400 mL). Det vandige lag ble ekstrahert med etylacetat (3 x 300 mL). De organiske fasene ble kombinert og tørket over vannfritt MgSO₄. Konsentrering i vakuum førte til et råprodukt, som ble rensed ved silikagel kolonnekromatografi med EtOAc/MeOH (50:1) for å gi 33 g av produkt **5a** i 81% utbytte.

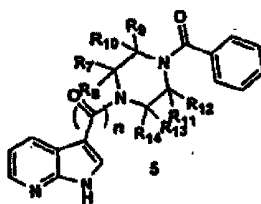
10 Typisk fremgangsmåte for fremstillingen av forbindelser i Reaksjonsskjema 4



Fremstilling av N-(benzoyl)-2-etyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **5b** og N-(benzoyl)-2-etyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-karbonyl]-piperazin **5c**: Til en løsning av 7-azaindol **1a** (1,0 g, 8,5 mmol) i tørr dietyleter (20 mL), ble det tilsatt 3,1 mL MeMgI (3,0M i Et₂O, 9,3 mmol) ved romtemperatur. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time før tilsetning av ZnCl₂ (1M i eter, 10,2 mL, 10,2 mmol). 1 time senere ble oksalyklorid (10,7 g, 85 mmol) forsiktig injisert i løsningen. Etter omrøring av reaksjonsblandingen i 8 timer, ble løsningsmidlet og overskudd av oksalyklorid fjernet under vakuum for å gi et residuum som inneholdt en blanding av **6a** og **7a**.

Etter oppløsning av residuet i tørr CH_3CN (8 mL), ble mono-benzoylert piperazin **4b** (0,25 g, 1,15 mmol) og deretter pyridin (1 g, 12,7 mmol) tilsatt til løsningen. 1 time senere ble løsningsmidlene fjernet og residuet rensset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **5b** (20 mg, 0,6%) og forbindelse **5c** (16 mg, 0,5%).

Karakterisering av forbindelser **5** med den følgende struktur:



Forbindelse **5a**, $n = 2$, $R_{7-13} = \text{H}$, $R_{14} = (\text{R})\text{-Me}$, $(\text{R})\text{-N}(\text{benzoyl})\text{-3-metyl-N'-}[(7\text{-azaindol-3-yl})\text{-oksoacetyl}]\text{-piperazin}$:

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, 1H, $J=5,97\text{Hz}$), 8,38 (d, 1H, $J=4,20\text{Hz}$), 8,27 (m, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,35 (t, 1H, $J=5,13\text{Hz}$), 4,75-2,87 (m, 7H), 1,31 (b, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 185,6, 172,0, 166,3, 148,9, 144,6, 137,0, 134,8, 130,2, 129,9, 128,4, 126,6, 118,6, 118,0, 112,2, 61,3, 50,3, 45,1, 35,5, 14,9, 13,7. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,18. HPLC-retensjonstid: 1,21 minuttter (kolonne A).

Forbindelse **5aI**, $n = 2$, $R_{7-13} = \text{H}$, $R_{14} = \text{Me}$, $\text{N}(\text{benzoyl})\text{-3-metyl-N'-}[(7\text{-azaindol-3-yl})\text{-oksoacetyl}]\text{piperazin}$: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,05.

Forbindelse **5b**, $n = 2$, $R_{7-8} = R_{10-14} = \text{H}$, $R_9 = \text{Et}$, $\text{N}(\text{benzoyl})\text{-2-etyl-N'-}[(7\text{-azaindol-3-yl})\text{-oksoacetyl}]\text{-piperazin}$:

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,42 (m, 6H), 4,70-2,90 (m, 7H), 1,80-0,60 (m, 5H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 186,8, 174,2, 168,3, 149,6, 145,4, 138,8, 136,9, 132,6, 131,3, 130,0, 128,0, 120,2, 117,7, 114,1, 58,4, 52,2, 47,5, 44,8, 23,0, 10,9, 10,7. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 391,18; funnet 391,22. HPLC-retensjonstid: 1,35 minuttter (kolonne A).

Forbindelse 5c, $n = 1$, $R_{7-8} = R_{10-14} = H$, $R_9 = Et$, N-(benzoyl)-2-etyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-karbonyl]-piperazin:

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 4,74-2,90 (m, 7H), 1,78-0,75 (m, 5H);

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 168,0, 164,2, 162,8, 147,0, 142,8, 136,9, 133,1, 132,8, 131,3, 130,4, 130,0, 128,0, 118,4, 110,3, 57,0, 53,4, 46,7, 24,0, 10,7. MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{21}H_{23}N_4O_2$: 363,18; funnet 363,22. HPLC-retensjonstid: 1,14 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5d, $n = 2$, $R_{7-14} = H$, N-(benzoyl)-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,29 (m, 1H), 3,97-3,31 (m, 8H). MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{20}H_{19}N_4O_3$: 363,15; funnet 363,24. HPLC-retensjonstid: 1,18 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5e, $n = 2$, $R_{7-8} = R_{10-14} = H$, $R_9 = Me$, N-(benzoyl)-2-metyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,42 (m, 6H), 4,48-2,90 (m, 7H), 1,26 (m, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 185,3, 171,4, 166,8, 164,0, 147,9, 143,6, 137,3, 135,3, 131,2, 129,8, 128,4, 126,2, 118,6, 112,4, 49,4, 45,9, 45,6, 45,1, 40,8, 40,4, 14,1. MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{21}H_{21}N_4O_3$: 377,16; funnet 377,21. HPLC-retensjonstid: 1,26 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5f, $n = 2$, $R_{7-13} = H$, $R_{14} = (S)-Me$, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,44 (m, 6H), 4,71-3,79 (m, 7H), 1,26 (m, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 185,5, 171,9, 166,0, 158,4, 147,6, 143,5, 137,2, 134,8, 131,3, 129,8, 128,3, 126,6, 118,6, 112,4, 50,3, 45,1, 41,2, 40,3, 14,9, 13,7. MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{21}H_{21}N_4O_3$: 377,16; funnet 377,21. HPLC-retensjonstid: 1,25 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5g, $n = 2$, $R_{7-13} = H$, $R_{14} = Et$, N-(benzoyl)-3-etyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (b, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 4,73-3,00 (m, 7H), 1,80-0,58 (m, 5H);

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 187,1, 173,0, 168,0, 149,2, 145,0, 138,8, 136,4, 133,0, 131,4, 129,9, 128,2, 120,2, 114,1, 57,5, 46,0, 43,0, 37,5, 23,0, 10,7. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 391,18; funnet 391,20. HPLC-retensjonstid: 1,33 minutter (kolonne A).

5 Forbindelse **5h**, $n = 2$, $\text{R}_{7-12} = \text{H}$, $\text{R}_{13} = \text{R}_{14} = \text{Me}$, N-(benzoyl)-3,3-dimetyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 391,18; funnet 390,98. HPLC-retensjonstid: 1,22 minutter (kolonne A).

Forbindelse **5i**, $n = 2$, $\text{R}_{7-8} = \text{R}_{10-13} = \text{H}$, $\text{R}_9 = \text{R}_{14} = \text{Me}$, trans-N-(benzoyl)-2,5-dimetyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

10 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (m, 1H), 8,37 (d, 1H, $J=15,7\text{Hz}$), 8,25 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 5,09-3,16 (m, 6H), 1,30 (m, 6H). MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$: 391,18; funnet 391,11. HPLC-retensjonstid: 1,22 minutter (kolonne A).

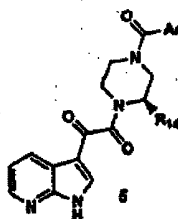
Forbindelse **5ab**, $n = 2$, $\text{R}_{7-9} = \text{R}_{10-13} = \text{H}$, $\text{R}_{14} = \text{i-Pr}$, N-(benzoyl)-3-isopropyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 405,19; funnet 405,22. HPLC-retensjonstid: 1,52 minutter (kolonne A).

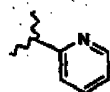
Forbindelse **5ac**, $n = 2$, $\text{R}_{7-8} = \text{R}_{10-14} = \text{H}$, $\text{R}_9 = \text{i-Pr}$, N-(benzoyl)-2-isopropyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 405,19; funnet 405,25. HPLC-retensjonstid: 1,53 minutter (kolonne A).

20 Forbindelse **5ad**, $n = 1$, $\text{R}_{7-8} = \text{R}_{10-14} = \text{H}$, $\text{R}_9 = \text{i-Pr}$, N-(benzoyl)-2-isopropyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-karbonyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$: 377,20; funnet 377,23. HPLC-retensjonstid: 1,34 minutter (kolonne A).

Forbindelse **5ae**, $n = 2$, $\text{R}_{7-8} = \text{R}_{10-14} = \text{H}$, $\text{R}_9 = \text{pentyl}$, trans-N-(benzoyl)-2-pentyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$: 433,22; funnet 433,42. HPLC-retensjonstid: 1,74 minutter (kolonne A).

Karakterisering av forbindelser **5** med den følgende sub-struktur:

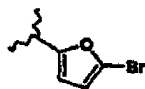




når Ar =

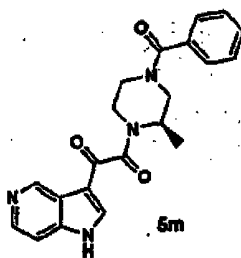
Forbindelse 5j, $R_{14} = \text{H}$, N-(pyridin-2-yl)-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65-7,30 (m, 8H), 4,00-3,33 (m, 8H). MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$: 364,14; funnet 364,08. HPLC-retensjonstid: 0,97 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5k, $R_{14} = (\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(pyridin-2-yl)-3-metyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,67-7,38 (m, 8H), 4,76-3,00 (m, 7H), 1,35 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 186,0, 168,9, 166,6, 152,9, 148,5, 144,0, 138,7, 137,8, 131,8, 125,6, 124,0, 119,0, 112,9, 51,3, 50,9, 50,7, 46,7, 46,2, 45,7, 42,6, 42,0, 41,8, 40,8, 36,6, 35,7, 15,5, 14,2. MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$: 378,16; funnet 378,14. HPLC-retensjonstid: 1,02 minutter (kolonne A).



når Ar =

Forbindelse 5l, $R_{14} = (\text{R})\text{-Me}$, (R)-N-(5-bromfuran-2-yl)-3-metyl-N'-[(7-azaindol-3-yl)oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, 1H, $J=9,4\text{Hz}$), 8,37 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, $J=10,1\text{Hz}$), 7,06 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,56-3,16 (m, 7H), 1,30 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 187,2, 167,8, 161,0, 150,1, 149,8, 145,8, 138,7, 132,1, 127,0, 120,5, 120,2, 119,8, 114,8, 113,9, 51,8, 47,0, 42,0, 37,0, 16,6, 15,4. MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 445,05; funnet 445,18. HPLC-retensjonstid: 1,35 minutter (kolonne A).

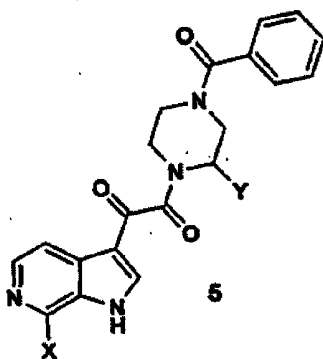


Karakterisering av forbindelse 5m:

Forbindelse 5m, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(5-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 9,62 (b, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,61 (d, 1H, $J=4,5\text{Hz}$), 8,16 (d, 1H, $J=5,8\text{Hz}$), 7,51 (b, 6H), 4,90-3,10 (m, 7H), 1,35 (b, 3H).

5 MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,15. HPLC-retensjonstid: 0,89 minutter (kolonne A).

Karakterisering av forbindelser 5 med den følgende sub-struktur:



10

Forbindelse 5p, X = H, Y = H, N-(benzoyl)-N'-[(6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$: 363,15; funnet 363,09. HPLC-retensjonstid: 0,96 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5q, X = H, Y = Me, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,11. HPLC-retensjonstid: 0,99 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5r, X = H, Y = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,10. HPLC-retensjonstid: 0,99 minutter (kolonne A).

20 Forbindelse 5s, X = H, Y = (S)-Me, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 377,16; funnet 377,10. HPLC-retensjonstid: 1,00 minutter (kolonne A).

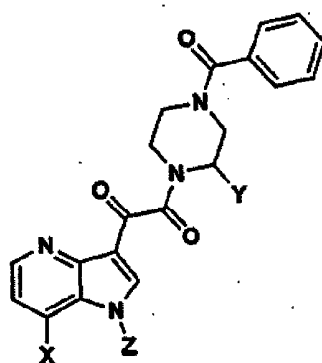
Forbindelse 5t, X = Cl, Y = H, N-(benzoyl)-N'-[(7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3$: 397,11; funnet 397,26. HPLC-retensjonstid: 1,60 minutter (kolonne B).

25

Forbindelse 5u, X = Cl, Y = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,12; funnet 411,16. HPLC-retensjonstid: 1,43 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5v, X = OMe, Y = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 407,17; funnet 407,13. HPLC-retensjonstid: 1,31 minutter (kolonne A).

Karakterisering av forbindelser 5 med den følgende sub-struktur:

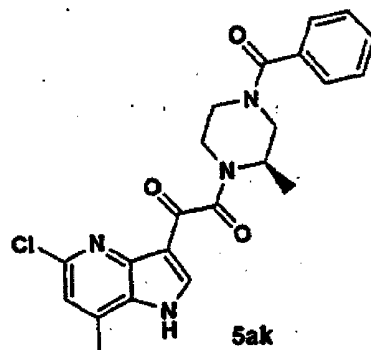


Forbindelse 5w, X = H, Y = (R)-Me, Z = H, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₁N₄O₃: 377,16; funnet 377,14. HPLC-retensjonstid: 0,96 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5x, X = CH₃, Y = (R)-Me, Z = H, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₁N₄O₃: 391,18; funnet 391,15. HPLC-retensjonstid: 1,15 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5y, X = Cl, Y = (R)-Me, Z = H, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-klor-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,12; funnet 411,04. HPLC-retensjonstid: 1,10 minutter (kolonne A).

Forbindelse 5z, X = OMe, Y = (R)-Me, Z = Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-metoksy-1-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₃H₂₅N₄O₄: 421,19; funnet 421,05. HPLC-retensjonstid: 1,06 minutter (kolonne A).

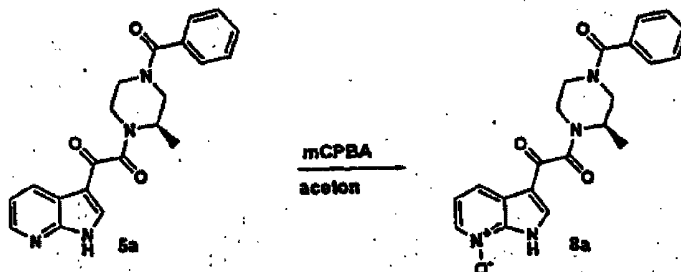


Forbindelse **5ak**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(5-klor-7-metyl-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₂ClN₄O₃: 425,24; funnet 425,04. HPLC-retensjonstid: 1,72 minutter (kolonne B).

5

Typisk fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser i Reaksjonsskjema 5, 6 og 7

1) N-oksyd-dannelse (Ligning 1, Reaksjonsskjema 5)

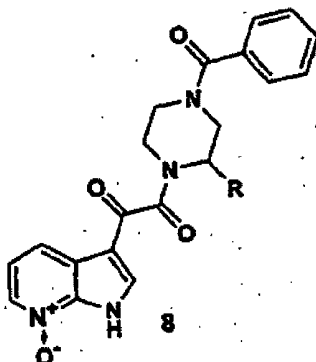


10

Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **8a**: 10 g 7-azaindol-piperazin-diamid **5a** (26,6 mmol) ble løst i 250 mL aceton. 9,17 g mCPBA (53,1 mmol) ble deretter tilsatt til løsningen. Produkt **8a** utfeltes fra løsningen som et hvitt faststoff etter 8 timer og ble oppsamlet ved filtrering. Etter tørking under vakuum, ble 9,5 g av forbindelse **8a** oppnådd i 91% utbytte. Ingen ytterligere rensing var nødvendig.

15

Karakterisering av forbindelse 8 med den følgende sub-struktur:



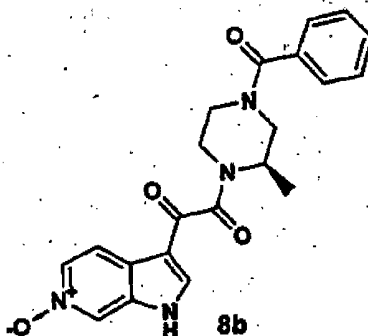
Forbindelse 8a, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-oksyd-7-azaindol-3-yl)oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,30 (d, 1H, $J=12,2\text{Hz}$), 8,26 (d, 1H, $J=10,1\text{Hz}$), 8,00 (d, 1H, $J=7,41\text{Hz}$), 7,41 (s, 5H), 7,29 (m, 1H), 4,57-2,80 (m, 7H), 1,19 (b, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 186,2, 170,0, 165,0, 139,5, 136,9, 136,7, 135,5, 133,5, 129,7, 128,5, 126,9, 121,6, 119,9, 113,6, 49,4, 44,3, 15,9, 14,8. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393,16; funnet 393,16. HPLC-retensjonstid: 1,05 minutter (kolonne A).

Forbindelse 8e, R = H, N-(benzoyl)-N'-[(7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$: 379,14; funnet 379,02. HPLC-retensjonstid: 1,15 minutter (kolonne A).

Forbindelse 8c, R = (S)-Me, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393,16; funnet 393,05.

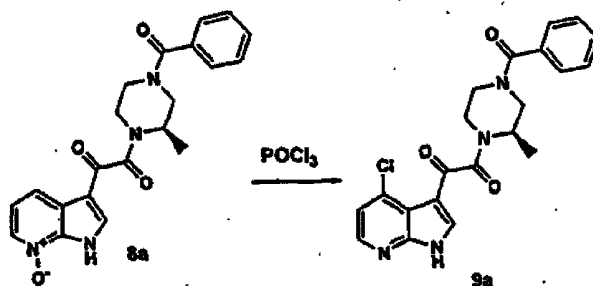
Forbindelse 8d, R = Me, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393,16; funnet 393,05.

Karakterisering av forbindelse 8b:



Forbindelse **8b**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-oksyd-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₁N₄O₄: 393,16; funnet 393,08. HPLC-retensjonstid: 1,06 minutter (kolonne A).

2) Klorering (Ligning 2, Reaksjonsskjema 5)

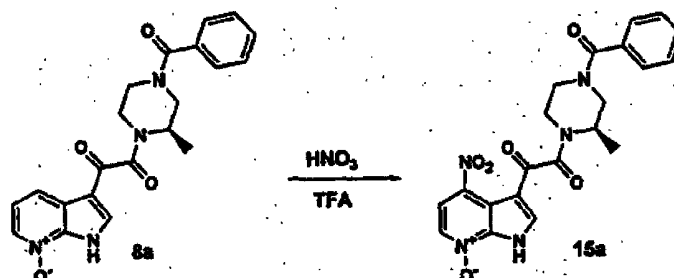


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-klor-7-azaindol-3-yl)oksoacetyl]-piperazin **9a**: 55 mg 7-azaindol-piperazin-diamid-N-oksyd (0,14 mmol) **8a** ble løst i 5 mL POCl₃. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C i 4 timer. Etter avkjøling ble blandingen helt over i en isavkjølt mettet NaHCO₃-løsning og den vandige fase ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket over MgSO₄ og konsentrert under vakuum. Råproduktet ble rensert ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **9a** (15 mg, 26%).

Karakterisering av forbindelse **9a**:

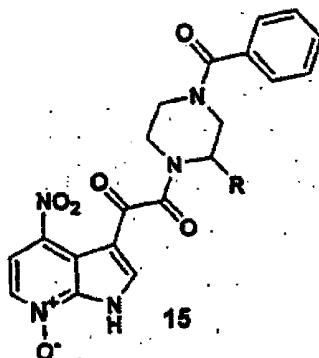
Forbindelse **9a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-klor-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,27 (b, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,43 (m, 6H), 5,00-2,80 (m, 7H), 1,23 (b, 3H). MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,12; funnet 411,09. HPLC-retensjonstid: 1,32 minutter (kolonne A).

3) Nitring av N-oksyd (Ligning 10, Reaksjonsskjema 6)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **15a**: N-oksyd **8a** (10,8 g, 27,6 mmol) ble løst i 200 mL trifluor-
 eddiksyre og 20 mL røkende salpetersyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 8 timer,
 hvorpå reaksjonen ble avbrutt med metanol. Etter filtrering ble filtratet konsentrert
 under vakuum for å gi råprodukt **15a** som et brunt faststoff, som ble benyttet i det
 neste trinn uten videre rensing. En liten mengde råprodukt ble rensset ved bruk av et
 Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 3 mg av forbindelse **15a**.

Karakterisering av forbindelse **15** med den følgende sub-struktur:

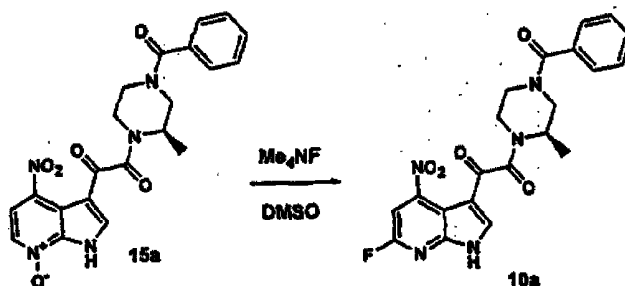


Forbindelse **15a**, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for
 $C_{21}H_{20}N_5O_6$: 438,14; funnet 438,07. HPLC-retensjonstid: 1,18 minutter (kolonne A).

Forbindelse **15b**, R = (S)-Me, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for
 $C_{21}H_{20}N_5O_6$: 438,14; funnet 438,02. HPLC-retensjonstid: 1,18 minutter (kolonne A).

Forbindelse **15c**, R = Me, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for $C_{21}H_{20}N_5O_6$: 438,14;
 funnet 438,02. HPLC-retensjonstid: 1,18 minutter (kolonne A).

4) Fluorering (Ligning 5, Reaksjonsskjema 3)

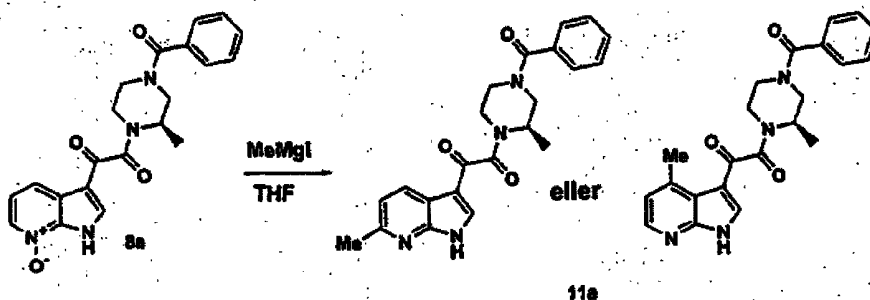


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-6-fluor-7-azaindol-3-yl)-
 5 oksoacetyl]-piperazin **10a**: 20 mg rå 4-nitro-7-azaindol-piperazin-diamid-N-oksyd **15a**
 og et overskudd Me_4NF (300 mg) ble løst i 5 mL DMSO-d_6 . Reaksjonsblandingen ble
 oppvarmet til 100°C i 8 timer. Etter avkjøling ble DMSO-d_6 fjernet med en nitrogen-
 strøm. Residuet ble fordelt mellom etylacetat (10 mL) og 2N NaOH-løsning (10 mL).
 Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (2 x 10 mL). De organiske lagene ble
 10 kombinert og konsentrert under vakuum for å gi et residuum, som ble ytterligere
 rensed ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi
 forbindelse **10a** (8,3 mg).

Karakterisering av forbindelse **10a**:

Forbindelse **10a**: (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-6-fluor-7-azaindol-3-yl)-
 15 oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (300 MHz, aceton- d_6) δ 8,44 (d, 1H, $J=8,24\text{Hz}$), 7,47
 (s, 6H), 4,80-3,00 (m, 7H), 1,29 (b, 3H). MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for
 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_5$: 440,14; funnet 440,14. HPLC-retensjonstid: 1,40 minutter (kolonne B).

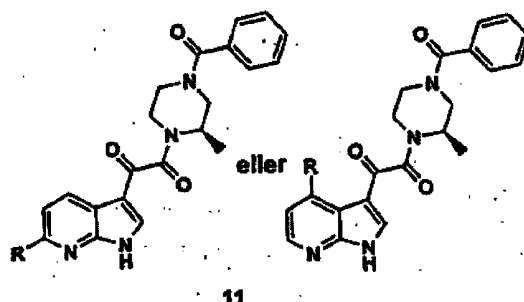
5) Alkylering og arylering (Ligning 4, Reaksjonsskjema 5)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4- eller 6)-metyl-7-azaindol-3-yl]-
 20 oksoacetyl]-piperazin **11a**: Et overskudd av MeMgI (3M i THF, 0,21 mL, 0,63 mmol)

ble tilsatt til en løsning av 7-azaindol-piperazin-diamid-N-oksyd **8a** (25 mg, 0,064 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur, hvorpå reaksjonen ble avbrutt med metanol. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum, residuet fortynnet med metanol og renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **11a** (6,7 mg, 27%).

Karakterisering av forbindelser **11** med den følgende sub-struktur:

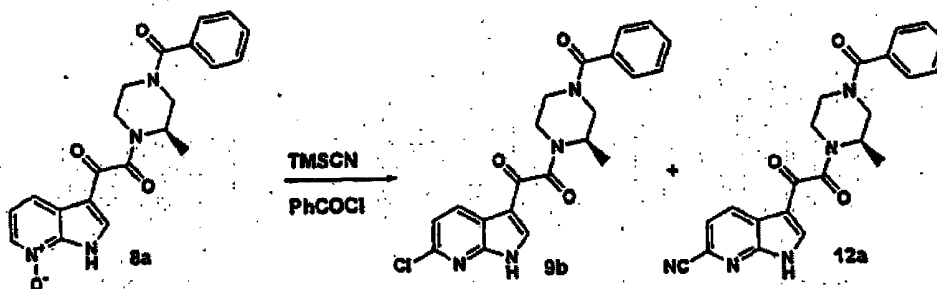


Forbindelse **11a**: R = Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4 eller 6)-metyl-7-azaindol-3-yl]-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₃N₄O₃: 391,18; funnet 391,17. HPLC-retensjonstid: 1,35 minutter (kolonne B).

Forbindelse **11b**: R = Ph, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4 eller 6)-fenyl-7-azaindol-3-yl]-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₇H₂₅N₄O₃: 453,19; funnet 454,20. HPLC-retensjonstid: 1,46 minutter (kolonne B).

Forbindelse **11c**, R = CH=CH₂, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4 eller 6)-vinyl-7-azaindol-3-yl]-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+Na)⁺ beregnet for C₂₃H₂₂N₄NaO₃: 425,16; funnet 425,23. HPLC-retensjonstid: 1,12 minutter (kolonne A).

6) Nitrilsubstitusjon og klorering (Ligning 5, Reaksjonsskjema 5)



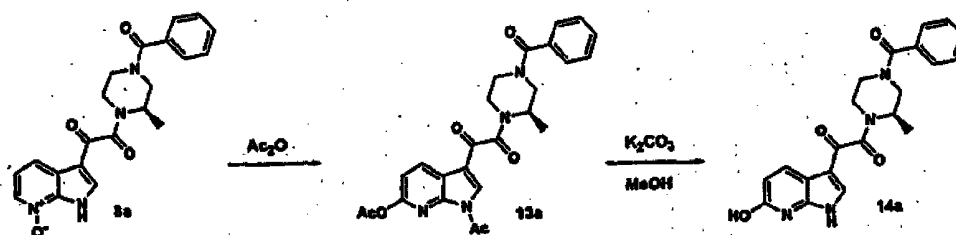
Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-klor-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **9b** og (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-cyano-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **12a**: N-oksyd **8a** (0,20 g, 0,51 mmol) ble suspendert i 20 mL tørr THF, som var tilsatt TMSCN (0,3 g, 3,0 mmol) og BzCl (0,28 g, 2,0 mmol). Reaksjons-
 5 blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter kokt under tilbakekjøling i 5 timer. Etter avkjøling ble blandingen helt over i 100 mL mettet NaHCO₃ og den vandige fase ekstrahert med EtOAc (3 x 50 mL). Den organiske fase ble kombinert og konsentrert under vakuum for å gi et residuum som ble fortynnet med metanol og rensert ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt
 10 HPLC-system for å gi forbindelse **12a** (42 mg, 20%) og forbindelse **9b** (23 mg, 11%).

Karakterisering av forbindelser **9b** og **12a**:

Forbindelse **9b**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-klor-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (m, 2H), 7,42 (m, 6H), 5,00-2,80 (m, 7H), 1,19 (b, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 185,8, 170,0,
 15 165,1, 147,9, 145,1, 137,4, 135,4, 132,2, 129,5, 128,3, 126,8, 118,6, 116,1, 111,8, 49,3, 47,2, 44,2, 15,6, 14,5. MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,12; funnet 411,09. HPLC-retensjonstid: 1,43 minutter (kolonne A).

Forbindelse **12a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-cyano-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (m, 2H), 7,86 (s, 1H),
 20 7,42 (m, 5H), 4,80-2,80 (m, 7H), 1,22 (b, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 185,7, 170,0, 164,8, 148,5, 140,9, 135,3, 130,3, 129,5, 128,3, 126,8, 126,2, 123,0, 120,4, 118,0, 111,8, 49,4, 47,3, 44,2, 15,6, 14,5. MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₀N₅O₃: 402,16; funnet 402,13. HPLC-retensjonstid: 1,29 minutter (kolonne A).

25 7) Hydroksylering (Ligning 6, Reaksjonsskjema 5)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(1-acetyl-6-acetoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **13a**: 20 mg 7-azaindol-piperazin-diamid-N-oksyd ble løst i

5 mL eddiksyre-anhydrid (Ac_2O). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbake-løpskjøling i 8 timer. Etter avkjøling ble løsningsmidlene fjernet under vakuum for å gi produkt **13a**, som var tilstrekkelig rent for videre reaksjoner.

Karakterisering av forbindelse **13a**:

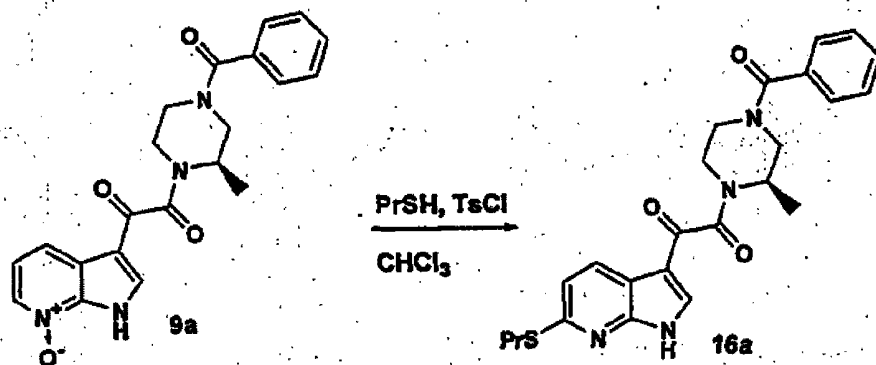
Forbindelse **13a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(1-acetyl-6-acetoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (300 MHz, aceton- d_6) δ 8,67 (m, 2H), 7,47 (s, 5H), 7,27 (d, 1H, $J=8,34\text{Hz}$), 4,90-2,80 (m, 7H), 2,09 (s, 6H), 1,30 (b, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, aceton- d_6) δ 187,0, 170,8, 169,0, 168,6, 164,9, 155,3, 136,5, 134,7, 134,2, 133,2, 130,0, 129,8, 127,5, 118,9, 115,4, 113,8, 50,3, 45,4, 41,3, 36,3, 25,5, 20,5, 16,0, 14,8. MS m/z : $(\text{M}+\text{Na})^+$ beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$: 499,16; funnet 499,15. HPLC-retensjonstid: 1,46 minutter (kolonne B).

Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-hydroksyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **14a**: den rå forbindelsen **13a** og et overskudd av K_2CO_3 (100 mg) ble blandet i MeOH og H_2O (1:1). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 8 timer. MeOH ble fjernet under vakuum, den vandige fase ekstrahert med EtOAc (3 x 10 mL) og de organiske lagene kombinert og konsentrert. Råproduktet ble rensert ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 1 mg av forbindelse **14a** (5% fra forbindelse **8a**).

Karakterisering av forbindelse **14a**:

Forbindelse **14a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-hydroksyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393,16; funnet 393,12. HPLC-retensjonstid: 1,13 minutter (kolonne A).

8) Tioldannelse (Ligning 7, Reaksjonsskjema 5)

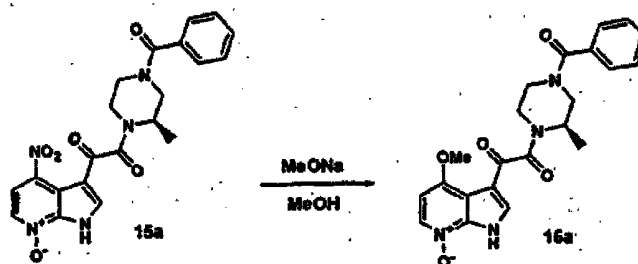


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-propyltio-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **17f**: Til en løsning av 100 mg av forbindelse **9a** i 10 mL CHCl_3 ble det tilsatt TsCl (63 mg), hvorpå løsningen ble omrørt i 5 minutter. Deretter ble 2 mL propyltiol tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 8 timer. Etter konsentrering ble råproduktet renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 1,14 mg av forbindelse **17f**.

Karakterisering forbindelse **17f**:

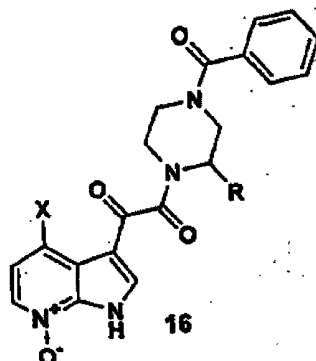
Forbindelse **17f**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(6-propyltiol-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 451,18; funnet 451,09. HPLC-retensjonstid: 1,45 minutter (kolonne A).

9) Fortrengning av nitrogruppe (Ligning 11, Reaksjonsskjema 6)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **16a**: 100 mg rå forbindelse **15a** fra det foregående trinn ble løst i 6 mL 0,5M MeONa i MeOH. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbake-løpskjøling i 8 timer, hvorpå løsningsmidlet ble fjernet under vakuum for å gi en blanding som inneholdt produkt **16a** og andre uorganiske salter. Denne blandingen ble benyttet i det neste trinn uten ytterligere rensing. En liten del av den rå blandingen ble renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 5 mg av forbindelse **16a**.

Karakterisering av forbindelser 16 med den følgende sub-struktur:



Forbindelse 16a, X = OMe, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-
 5 metoksy-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet
 for C₂₂H₂₃N₄O₅: 423,17; funnet 423,04. HPLC-retensjonstid: 0,97 minutter
 (kolonne A).

Forbindelse 16f, X = OMe, R = (S)-Me, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-
 10 metoksy-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet
 for C₂₂H₂₃N₄O₅: 423,17; funnet 423,02.

Forbindelse 16g, X = OMe, R = Me, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-
 oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for
 C₂₂H₂₃N₄O₅: 423,17; funnet 423,03.

Forbindelse 16b, X = OCH₂CF₃, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-
 15 (2,2,2-trifluoretoksy)-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR
 (500 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (b, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,50 (b, 5H), 7,14 (b, 1H), 4,90-3,10
 (m, 9H), 1,30 (m, 3H). MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₃H₂₂F₃N₄O₅: 491,15;
 funnet 491,16. HPLC-retensjonstid: 1,17 minutter (kolonne A).

Forbindelse 16c, X = OCH(CH₃)₂, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-
 20 (1-metyletoksy)-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR (500 MHz,
 CD₃OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 5,03-3,00 (m, 8H),
 1,49-1,15 (m, 9H). MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₄H₂₇N₄O₅: 451,20; funnet 451,21.
 HPLC-retensjonstid: 1,14 minutter (kolonne A).

Forbindelse 16d, X = OCH₂CH₃, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-
 25 etoksy-7-oksyd-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for
 C₂₃H₂₅N₄O₅: 437,18; funnet 437,13. HPLC-retensjonstid: 1,08 minutter (kolonne A).

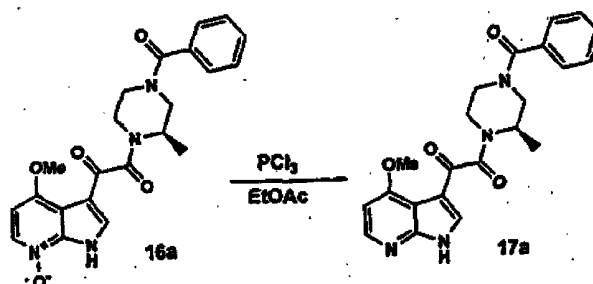
Forbindelse 16e, X = SCH₂CH₂CH₃, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[[4-propyltio-7-oksyl-7-azaindol-3-yl]-oksoacetyl]-piperazin; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (m, 2H), 7,45 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 4,90-3,00 (m, 9H), 1,81 (b, 2H), 1,30 (m, 6H). MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₄H₂₇N₄O₄S: 467,18; funnet 467,14.

5 HPLC-retensjonstid: 1,30 minutter (kolonne A).

Forbindelse 16h, X = NHMe, R = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metyl-amino-7-oksyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₄N₅O₄: 422,18; funnet 422,09. HPLC-retensjonstid: 1,19 minutter (kolonne A).

10

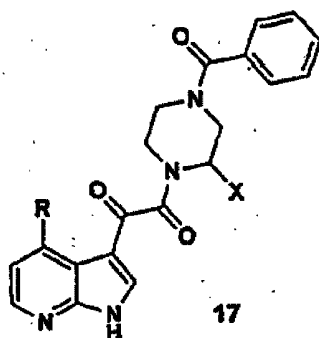
10) Reduksjon av N-oksyl (Ligning 12, Reaksjonsskjema 6)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin 17a: 48 mg rå 16a ble suspendert i 30 mL etylacetat ved romtemperatur. 1 mL PCl₃ ble tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble forsiktig helt over i isavkjølt 2N NaOH-løsning. Etter separering av de organiske lagene, ble den vandige fase ekstrahert med EtOAc (6 x 80 mL). De organiske lagene ble kombinert og konsentrert i vakuum for å gi et residuum som ble rensset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 38 mg av forbindelse 17a.

20

Karakterisering av forbindelser 17 med den følgende sub-struktur:



Forbindelse 17a, R = OMe, X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, 1H, $J=5,7\text{Hz}$), 8,21 (m, 1H), 7,47 (s, 5H), 6,90 (d, 1H, $J=5,7\text{Hz}$), 4,71-3,13 (m, 10H), 1,26 (b, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 185,3, 172,0, 167,2, 161,2, 150,7, 146,6, 135,5, 134,8, 129,9, 128,3, 126,7, 112,8, 106,9, 100,6, 54,9, 50,2, 48,1, 45,1, 14,5, 13,8. MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407,17; funnet 407,19. HPLC-retensjonstid: 1,00 minutter (kolonne A).

Forbindelse 17d, R = OMe, X = (S)-Me, (S)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407,17; funnet 407,03.

Forbindelse 17e, R = OMe, X = Me, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$: 407,17; funnet 407,03.

Forbindelse 17b, R = OCH_2CF_3 , X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-(2,2,2-trifluoretoksy)-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 4,90-3,00 (m, 9H), 1,29 (b, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 185,7, 174,0, 168,3, 162,0, 151,0, 146,1, 138,5, 136,4, 131,4, 130,0, 128,2, 114,8, 109,5, 103,6, 67,2, 66,9, 52,0, 47,0, 16,4, 15,3. MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$: 475,16; funnet 475,23. HPLC-retensjonstid: 1,22 minutter (kolonne A).

Forbindelse 17c, R = $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-(1-metyletoksy)-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 5,20-3,00 (m, 8H), 1,51 (b, 6H), 1,22 (b, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 185,4, 173,6, 167,9, 166,1, 145,3, 141,4, 138,2, 136,4, 131,5, 129,7, 128,2, 113,9, 111,4, 104,0, 75,5, 54,4, 53,7, 51,8,

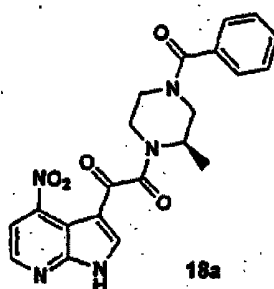
46,9, 22,1, 16,4, 15,3. MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₄H₂₇N₄O₄: 435,20; funnet 435,20. HPLC-retensjonstid: 1,15 minutter (kolonne A).

Forbindelse 17m, R = OCH₂CH₃, X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-etoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₃H₂₅N₄O₄: 421,19; funnet 421,13. HPLC-retensjonstid: 1,13 minutter (kolonne A).

Forbindelse 17g, R = SCH₂CH₂CH₃, X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-propyltio-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₄H₂₇N₄O₄S: 451,18; funnet 451,13. HPLC-retensjonstid: 1,50 minutter (kolonne A).

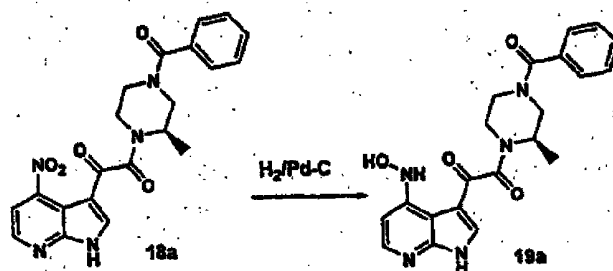
Forbindelse 17h, R = NHMe, X = (R)-Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metylamino-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₄N₅O₃: 406,19; funnet 406,03. HPLC-retensjonstid: 1,19 minutter (kolonne A).

Karakterisering av forbindelse 18a:



Forbindelse 18a, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-nitro-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 5H), 4,90-3,00 (m, 7H), 1,30 (b, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 184,1, 172,1, 165,6, 151,9, 149,6, 145,5, 139,4, 134,8, 129,7, 128,4, 126,7, 111,6, 111,2, 107,4, 53,7, 48,4, 45,9, 15,0, 13,7. MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₀N₅O₅: 422,15; funnet 422,09. HPLC-retensjonstid: 1,49 minutter (kolonne B).

11) Reduksjon av nitro til hydroksylamingruppe (Ligning 14, Reaksjons-skjema 6)

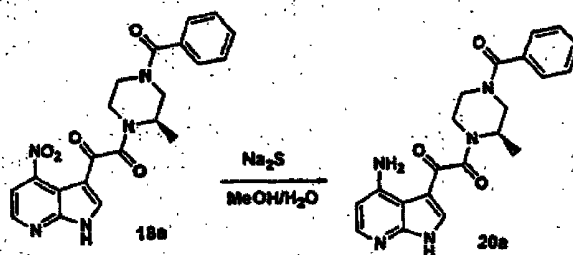


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-hydroksylamino-7-azaindol-3-yl)-
 5 oksoacetyl]-piperazin **19a**: 10 mg Pd (10% på aktivkull) ble tilsatt til en løsning av
 forbindelse **18a** (48 mg, 0,11 mmol) i metanol (10 mL) under hydrogenatmosfære.
 Reaksjonsblandingen ble omrørt i 8 timer ved romtemperatur. Etter filtrering ble
 filtratet konsentrert i vakuum for å gi et residuum som ble renset ved bruk av et
 Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **19a** (7,9 mg,
 10 17%).

Karakterisering av forbindelse **19a**:

Forbindelse **19a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-hydroksylamino-7-azaindol-3-yl)-
 oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₁H₂₂N₅O₄: 408,17;
 funnet 408,21. HPLC-retensjonstid: 1,03 minutter (kolonne A).

12) Reduksjon av nitro til amingruppe (Ligning 15, Reaksjonsskjema 6)



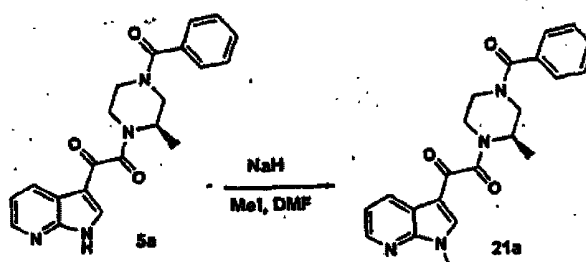
Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-amino-7-azaindol-3-yl)-
 oksoacetyl]-piperazin **20a**: 114 mg Na₂S·2H₂O (1 mmol) ble tilsatt til en løsning av
 20 forbindelse **18a** (20 mg, 0,048 mmol) i MeOH (5 mL) og H₂O (5 mL). Reaksjons-
 blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 8 timer. Etter avkjøling ble reaksjons-
 blandingen konsentrert i vakuum for å gi et residuum som ble renset ved bruk av et

Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 4 mg av forbindelse **20a** (21,3%).

Karakterisering av forbindelse **20a**:

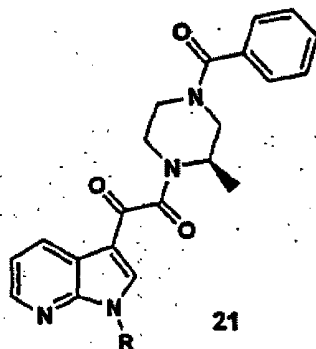
Forbindelse **20a**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-amino-7-azaindol-3-yl)-
 5 oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (m, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=8,1\text{Hz}$), 7,47 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 4,90-3,00 (m, 7H), 1,30 (b, 3H). MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$: 392,17; funnet 392,14. HPLC-retensjonstid: 0,96 minutter (kolonne A).

13) Alkylering av nitrogenatomet i 1-stilling (Ligning 16, Reaksjonsskjema 7)



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(1-metyl-7-azaindol-3-yl)-
 oksoacetyl]-piperazin **21a**: NaH (2 mg, 60% rent, 0,05 mmol) ble tilsatt til en løsning
 15 av forbindelse **5a** (10 mg, 0,027 mmol) i DMF. Etter 30 minutter ble MeI (5 mg, 0,035 mmol) injisert inn i blandingen via en sprøyte. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 8 timer ved romtemperatur, hvorpå reaksjonen ble avbrutt med metanol. Blandingen ble fordelt mellom etylacetat (2 mL) og H_2O (2 mL). Den vandige fase ble ekstrahert med EtOAc (3 x 2 mL). De organiske lagene ble kombinert, tørket over vannfritt
 20 MgSO_4 og konsentrert i vakuum for å gi et råprodukt som ble renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi forbindelse **21a** (2,5 mg, 24%).

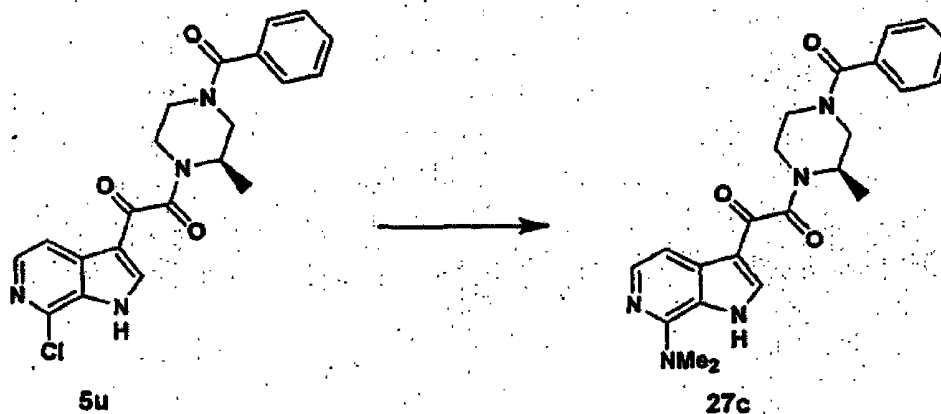
Karakterisering av forbindelse 21 med den følgende sub-struktur:



Forbindelse **21a**, R = Me, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(1-metyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (b, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,47 (m, 6H), 4,90-3,00 (m, 7H), 3,96 (s, 3H), 1,28 (b, 3H). MS m/z : $(\text{M}+\text{Na})^+$ beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$: 413,16; funnet 413,15. HPLC-retensjonstid: 1,47 minutter (kolonne B).

Forbindelse **21b**, R = $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(1-allyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (m, 3H), 7,44 (m, 6H), 6,08 (m, 1H), 5,22-3,06 (m, 11H), 1,27 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 184,2, 184,1, 170,8, 165,0, 146,7, 143,5, 137,9, 133,8, 131,4, 129,2, 128,8, 127,3, 125,6, 117,9, 117,4, 116,3, 110,3, 50,4, 49,7, 49,1, 45,7, 44,0, 41,0, 39,6, 34,8, 14,0, 12,8. MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 417,19; funnet 417,11. HPLC-retensjonstid: 1,43 minutter (kolonne A).

14) Gruppeoverføringsreaksjoner fra halogenid (Ligning 18, Reaksjons-skjema 8)

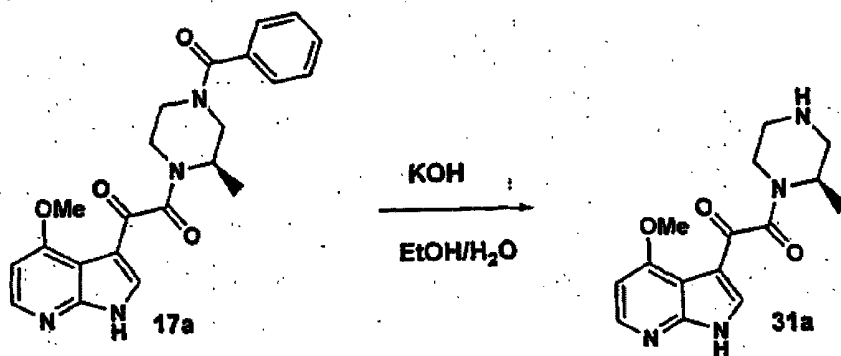


Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-dimetylamino-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **27c**: En blanding av forbindelse **5u** (50 mg) og 4 mL dimetylammin (40% i vann) ble oppvarmet til 150°C i et forseglet rør i 18 timer. Løsningsmidlene ble deretter fjernet under vakuum og residuet renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 10 mg av forbindelse **27c**.

Karakterisering av forbindelse **27c**:

Forbindelse **27c**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-dimetylamino-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₃H₂₆N₅O₃: 420,20; funnet 420,16. HPLC-retensjonstid: 1,13 minutter (kolonne A).

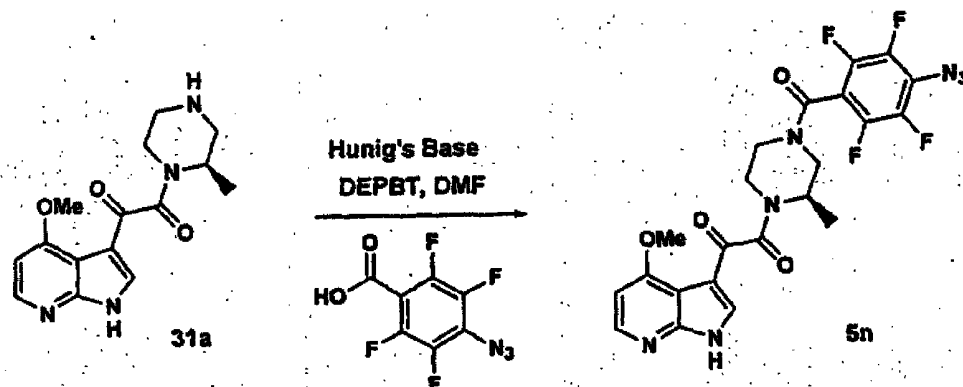
15) Modifikasjon av benzoydel (Ligning 26, Reaksjonsskjema 11)



Hydrolyse av benzoylamid, fremstilling av (R)-2-metyl-N-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **31a**: Forbindelse **17a** (0,9 g) og KOH (2,0 g) ble blandet i en løsning av EtOH (15 mL) og vann (15 mL). Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 48 timer. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og det resulterende residuum renset ved silikagel-kolonnekromatografi (EtOAc/Et₃N = 100:1 til 3:1) for å gi 0,6 g av forbindelse **31a**.

Karakterisering av forbindelse **31a**:

Forbindelse **31a**, (R)-2-metyl-N-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₁₅H₁₉N₄O₃: 303,15; funnet 303,09. HPLC-retensjonstid: 0,29 minutter (kolonne A).



Diamid-dannelse: Fremstilling av (R)-N-(4-azido-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **5n**: amin **31a** (0,15 g), 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorbenzoesyre (0,12 g), 3-(dietoksyfosforylloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on (DEPBT) (0,15 g) og Hunigs base (0,5 mL) ble kombinert i 5 mL DMF. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Løsningsmidler ble deretter fjernet under vakuum og residuet renses ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 10 mg av forbindelse **5n**.

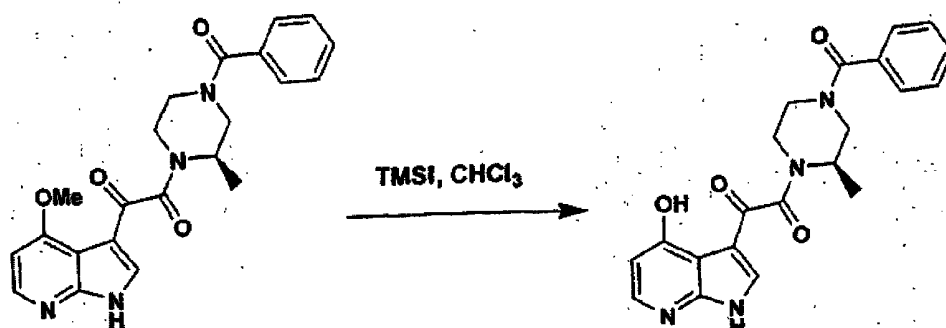
Karakterisering av forbindelse **5n**:

Forbindelse **5n**, (R)-N-(4-azido-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₁₈F₄N₇O₄: 520,14; funnet 520,05. HPLC-retensjonstid: 1,42 minutter (kolonne A).

Forbindelse **5af**, Ar = 4,5-dibromfenyl, (R)-N-(3,5-dibrombenzyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₂H₂₁Br₂N₄O₄: 562,99; funnet 562,99. HPLC-retensjonstid: 1,54 minutter (kolonne A).

Forbindelse **5ag**, Ar = 4-[3-(trifluormetyl)-3H-diazirin-3-yl]fenyl, (R)-N-[4-(3-(trifluormetyl)-3H-diazirin-3-yl)benzyl]-3-metyl-N'-[(4-metoksy-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z: (M+H)⁺ beregnet for C₂₄H₂₂F₃N₆O₄: 515,17; funnet 515,02. HPLC-retensjonstid: 1,55 minutter (kolonne A).

Ny ligning:



Fremstilling av (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-hydroksyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin **5ah**: den rå forbindelse **17a** (100 mg) og et overskudd av TMSI (0,25 mL) ble blandet i CHCl_3 . Reaksjonsblandingen ble omrørt i 6 dager. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum, råproduktet ble renset ved bruk av et Shimadzu automatisert preparativt HPLC-system for å gi 4,4 mg av forbindelse **5ah**.

Karakterisering av forbindelse **5ah**:

Forbindelse **5ah**, (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-hydroksyl-7-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin: MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$: 393,16; funnet 393,11. HPLC-retensjonstid: 1,46 minutter (kolonne B).

Alternative fremgangsmåter egnet for syntesen av forbindelse **39**

Fremstilling av 5,7-dibrom-4-metoksy-6-azaindol **36**: Vinylmagnesiumbromid (0,85M i THF, 97,7 mL, 83,0 mmol) ble i løpet av 30 minutter tilsatt til en omrørt løsning av 2,6-dibrom-3-metoksy-5-nitropyridin (7,4 g, 23,7 mmol) i THF (160 mL) ved -75°C . Løsningen ble omrørt i 1 time ved -75°C , over natten ved -20°C og avkjølt på nytt til -75°C , hvorpå reaksjonen ble avbrutt med mettet NH_4Cl (~100 mL). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur, ble vasket med saltvann (~100 mL) og ekstrahert med Et_2O (150 mL) og CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert. Residuet ble renset ved hurtig kolonnekromatografi (SiO_2 , 3:1 heksaner/ EtOAc) for å gi 5,7-dibrom-4-metoksy-6-azaindol **36** (1,10 g, 3,60 mmol, 15%) som et blekgult faststoff.

Karakterisering av **36**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8,73 (br s, 1H), 7,41 (dd, $J=3,1$, 2,8Hz, 1H), 6,69 (d, $J=3,1$, 2,2Hz, 1H), 4,13 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 146,6, 133,7, 128,8, 127,5, 120,2, 115,6, 101,9, 60,7. MS m/z : $(M+H)^+$

beregnet for $C_8H_7Br_2N_2O$: 304,88; funnet 304,88. HPLC-retensjonstid: 1,31 minutter (kolonne A).

Fremstilling av 4-metoksy-6-azaindol **37**: En løsning av 5,7-dibrom-4-metoksy-6-azaindol **36** (680 mg, 2,22 mmol), 5% Pd/C (350 mg, 0,17 mmol) og hydrazin (2,5 mL, 80 mmol) i EtOH ble kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Reaksjonsblandingene fikk avkjøles til romtemperatur, ble filtrert gjennom Celite og filtratet konsentrert. Vandig NH_4OH (11% i H_2O , 45 mL) ble tilsatt til residuet og løsningen ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og konsentrert for å gi 4-metoksy-6-azaindol **37** (290 mg, 1,95 mmol, 88%) som et orange faststoff.

Karakterisering av **37**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,61 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H). MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_8H_9N_2O$: 149,06; funnet 148,99. HPLC-retensjonstid: 0,61 minutter (kolonne A).

Fremstilling av **38**: Aluminiumtriklorid (67 mg, 0,50 mmol) ble tilsatt til en løsning av 4-metoksy-6-azaindol (15 mg, 0,10 mmol) i CH_2Cl_2 (2 mL) og omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Metylkloracetat (0,020 mL, 0,21 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingene omrørt over natten. Reaksjonen ble avbrutt med MeOH (0,20 mL), blandingen ble omrørt i 5 timer og filtrert (spyling med CH_2Cl_2). Filtratet ble vasket med mettet vandig NH_4OAc (2 x 10 mL) og H_2O (10 mL) og konsentrert for å gi **38** (5 mg) som et gult faststoff.

Karakterisering av **38**: 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (s, 3H). MS m/z : $(M+H)^+$ beregnet for $C_{11}H_{10}N_2O_4$: 235,06; funnet 234,96. HPLC-retensjonstid: 0,63 minutter (kolonne A).

Fremstilling av N-benzoyl-N'-[(2-karboksaldehyd-pyrrol-4-yl)-oksoacetyl]-piperazin **41**: En løsning av etyl-4-oksoacetyl-2-pyrrolkarboksaldehyd **40** (17,0 g, 87,1 mmol) i 25 mL KOH (3,56M i H_2O , 88,8 mmol) og EtOH (400 mL) ble omrørt i 2 timer. Det hvite bunnfallet som ble dannet ble oppsamlet ved filtrering, vasket med EtOH (~30 mL) og Et_2O (~30 mL) og tørket under høyvakuum for å gi 15,9 g kalium-2-pyrrolkarboksaldehyd-4-oksoacetat som et hvitt faststoff som ble benyttet uten videre rensing. En løsning av kalium-2-pyrrolkarboksaldehyd-4-oksoacetat (3,96 g, 23 mmol) i DMF (50 mL) ble omrørt i 1 dag. Reaksjonsblandingene ble filtrert over i H_2O (300 mL), ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) og de kombinerte organiske

lagene konsentrert på en rotasjonsfordamper for å fjerne CH_2Cl_2 . Råmaterialet (fremdeles i DMF) ble deretter fortynnet med H_2O (200 mL) og fikk utkrystallisere i 48 timer. Faststoffet ble deretter oppsamlet ved filtrering og tørket under høyvakuum (P_2O_5) for å gi N-benzoyl-N'-[(2-karboksaldehyd-pyrrol-4-yl)-oksoacetyl]-piperazin **41** (3,3 g, 9,7 mmol, 45% over to trinn) som et lysegult faststoff. Ingen ytterligere rensing var nødvendig.

Karakterisering av **41**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9,79 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 6H), 4,05-3,35 (m, 8H). MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$: 340,12; funnet 340,11. HPLC-retensjonstid: 1,04 minutter (kolonne A).

Fremstilling av **42**: N-benzoyl-N'-[(2-karboksaldehyd-pyrrol-4-yl)-oksoacetyl]-piperazin **41** (3,3 g, 9,7 mmol) ble omrørt som en oppslemming i EtOH (100 mL) i 15 minutter, avkjølt til 0°C og deretter omsatt med glycin-metylester-hydroklorid (3,66 g, 29,2 mmol), trietylamin (1,50 mL, 11 mmol) og natriumcyanoborhydrid (672 mg, 10,7 mmol). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur, ble omrørt i 24 timer og helt over på is (~400 mL). Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 300 mL), og de kombinerte organiske lagene ble vasket med saltvann (300 mL), tørket (MgSO_4) og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved preparativ tynnsskikt-kromatografi (SiO_2 , 9:1 EtOAc/MeOH, $R_f = 0,2$) for å gi **42** (2,4 g, 5,8 mmol, 60%) som et hvitt faststoff.

Karakterisering av **42**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 9,33 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,58-7,32 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 3,90-3,35 (m, 8H), 3,81 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,40 (s, 2H). MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$: 413,17; funnet 413,17. HPLC-retensjonstid: 0,84 minutter (kolonne A).

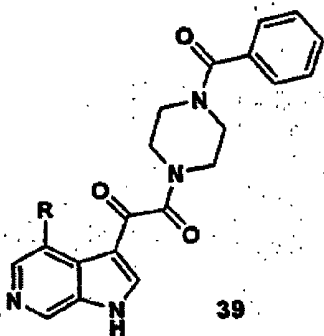
Fremstilling av **43**, metylester **42** (485 mg, 1,17 mmol) og K_2CO_3 (325 mg, 2,35 mmol) i MeOH (6 mL) og H_2O (6 mL) ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonen ble deretter avbrutt med konsentrert HCl (0,40 mL), hvorpå reaksjonsblandingen ble konsentrert under høyvakuum. Deler av det faste residuum (200 mg, 0,37 mmol) ble tilsatt til en omrørt løsning av P_2O_5 (400 mg, 1,4 mmol) i metansulfonsyre (4,0 g, 42 mmol) (som allerede var omrørt sammen ved 110°C i 45 minutter) ved 110°C og omrørt i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over knust is (~20 g), omrørt i 1 time, gjort basisk med K_2CO_3 (5,0 g, 38 mmol), fortynnet med CH_2Cl_2 (20 mL) og benzoylklorid (1,0 mL, 8,5 mmol) og omrørt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) og de kombinerte

organiske lagene tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved preparativ tynnskiktkromatografi (SiO_2 , EtOAc, $R_f = 0,5$) for å gi **43** (101 mg, 0,21 mmol, 57%) som et hvitaktig faststoff.

Karakterisering av **43**: MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$: 485,17; funnet 485,07. HPLC-retensjonstid: 1,15 minutter (kolonne A).

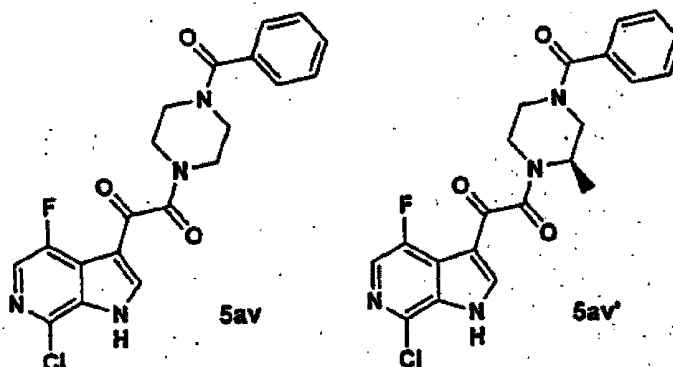
Fremstilling av **39**, R = OMe, N-(benzoyl)-N'-[(4-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

I en kolbe påsatt en Dean-Stark-felle, ble p-toluensulfonsyre -hydrat (55 mg, 0,29 mmol) og benzen (5 mL) kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur og omsatt med 2,2-dimetoksypropan (0,10 mL, 0,81 mmol) og **43** (46 mg, 0,095 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time, fortynnet med CH_2Cl_2 (2 mL), omrørt i 30 minutter og deretter oksydert med tetraklorbenzokinon (150 mg, 0,61 mmol) og omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble helt over i 5% vandig NaOH (20 mL) og ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). De kombinerte organiske lagene ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet preparativ tynnskiktkromatografi (Et_2O), startlinjelaget ble ekstrahert og på nytt underkastet preparativ tynnskiktkromatografi (SiO_2 , 9:1 EtOAc/MeOH, $R_f = 0,15$) for å gi **39** (3 mg, 0,008 mmol, 6%) som et hvitt faststoff.



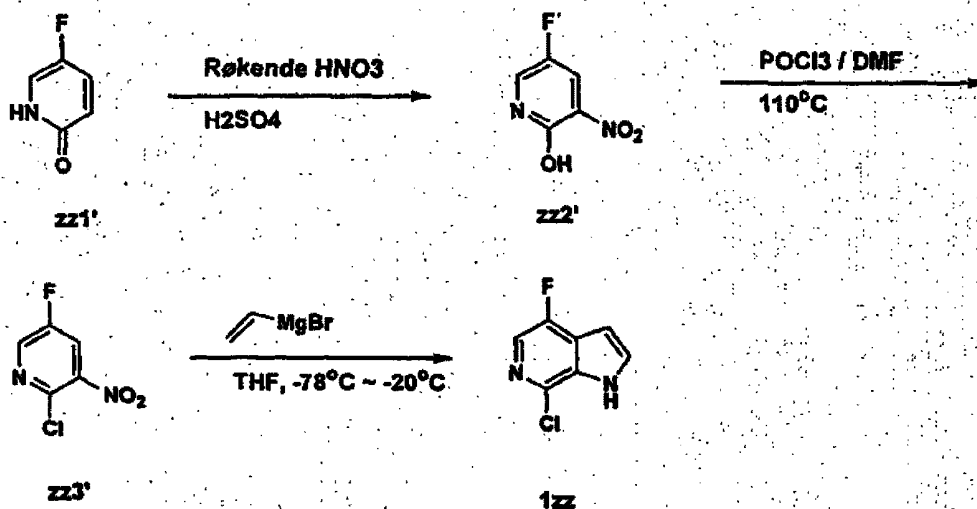
Forbindelse **39**, R = OMe, N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin:

Karakterisering av **39**: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) 8,49 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 5H), 4,02 (s, 3H), 3,97-3,42 (m, 8H). MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+$ beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$: 393,15; funnet 393,13. HPLC-retensjonstid: 0,85 minutter (kolonne A).



Fremstilling av **5av** N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin og **5av'** (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin.

- 5 Det skal bemerkes at 2-klor-5-fluor-3-nitropyridin kan fremstilles etter fremgangsmåten i Eksempel 5B i referanse 59, Marfat *et al.* Reaksjonsskjemaet nedenfor gir noen detaljer som forbedrer utbyttet via denne vei. Bartoli-kjemien i Reaksjonsskjema 1 ble benyttet for å fremstille azaindolet **1zz**, som også er detaljert vist nedenfor.



10

Forbindelse **zz1'** (1,2 g, 0,01 mol) ble løst i 2,7 mL svovelsyre ved romtemperatur. På forhånd blandet røkende salpetersyre (1 mL) og svovelsyre ble tilsatt dråpevis ved 5-10°C til løsningen av forbindelse **zz1'**. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i 1 time, deretter avkjølt til romtemperatur og helt over på is (20 g). Det gule faste produkt **zz2'** ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og lufttørket for å gi 1,01 g av forbindelse **zz2'**.

15

Forbindelse **zz2'** (500 mg, 3,16 mmol) ble løst i fosforoksyklorid (1,7 mL, 18,9 mmol) og DMF (cat.) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 110°C i 5 timer. Overskudd av POCl₃ ble fjernet i vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel (CHCl₃, 100%) for å gi 176 mg av produkt **zz3'**.

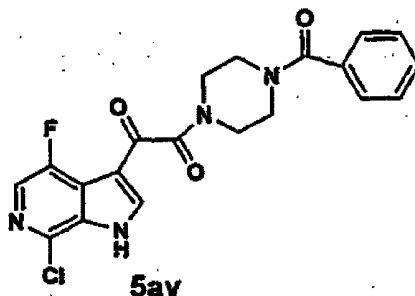
5 Forbindelse **zz3'** (140 mg, 0,79 mmol) ble løst i THF (5 mL) og avkjølt til -78°C under N₂. Vinylmagnesiumbromid (1,0M i eter, 1,2 mL) ble dråpevis tilsatt. Etter fullført tilsetning ble reaksjonsblandingen holdt ved -20°C i ca. 15 timer. Reaksjonen ble deretter avbrutt med mettet NH₄Cl, og blandingen ekstrahert med EtOAc. De kombinerte organiske lag ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, konsentrert
10 og kromatografert for å gi ca. 130 mg av forbindelse **1zz**.

Den kjemi som er vist i Reaksjonssjema 3 førte til derivatene som tilsvarer den generelle formel **5** og har en 6-azaring og R₂ = F og R₄ = Cl. Spesielt vil omsetning av 2-klor-5-fluor-3-nitropyridin med 3 ekvivalenter vinylmagnesiumbromid ved bruk av de her beskrevne typiske betingelser, gi 4-fluor-7-klor-6-azaindol i høyt utbytte.

15 Tilsetning av denne forbindelsen til en løsning av aluminiumtriklorid i diklormetan under omrøring ved romtemperatur, etterfulgt 30 minutter senere av klormetyl eller kloretyloksalat, førte til en ester. Hydrolyse med KOH som i de her anvendte standardprosedyrer, førte til et surt salt som reagerte med piperaziner **4** (for eksempel 1-benzoyl-piperazin) i nærvær av DEPBT under standardbetingelser
20 beskrevet her, for å gi forbindelse **5** som beskrevet like ovenfor. Forbindelsen med benzoyl-piperazin er N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin og er forbindelse **5av**.

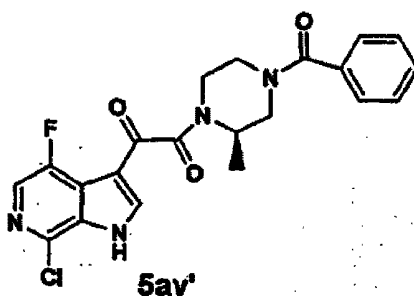
Forbindelsen med (R)-metyl-benzoyl-piperazin er **5av'** (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin og er forbindelse **5av'**.

25 Karakterisering av **5av** N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin og **5av'** (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(4-fluor-7-klor-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin



^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (bs, 5H), 3,80 ~ 3,50 (m, 8H).

LC/MS: (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 415, RT = 1,247.



^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8,42 (s, 1/2H), 8,37 (s, 1/2H), 8,03 (s, 1H), 7,71 ~ 7,45 (m, 5H), 4,72 ~ 3,05 (m, 7H), 1,45 ~ 1,28 (m, 3H).

LC/MS: (ES+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 429, RT = 1,297.

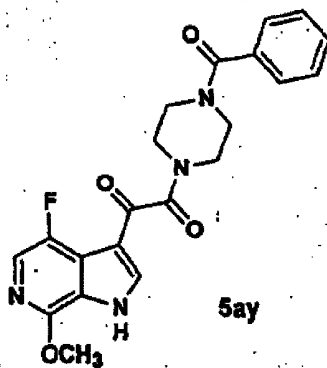
LC/MS kolonne: YMC ODS-A C18 S7 3,0 x 50 mm. Start %B = 0, slutt %B = 100,

10 gradienttid = 2 minutter, strømningshastighet = 5 mL/minutt, bølgelengde = 220 nm.

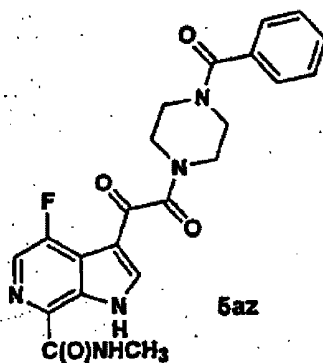
Løsningsmiddel A = 10% MeOH-90% H_2O -0,1% TFA.

Løsningsmiddel B = 90% MeOH-10% H_2O -0,1% TFA.

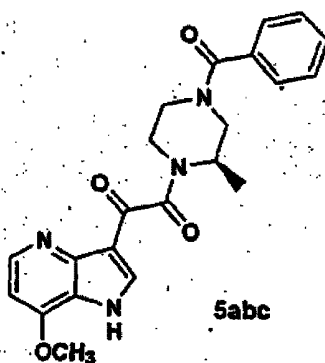
Tilsvarende kan forbindelsene 5ay, 5az, 5abc og 5abd fremstilles:



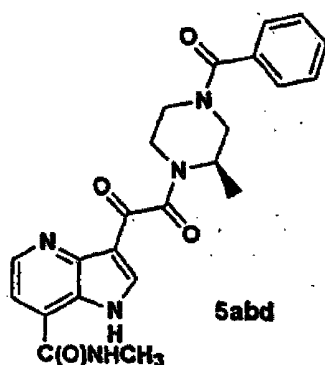
5ay N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-metoksy-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin



5az N-(benzoyl)-N'-[(4-fluor-7-(N-metyl-karboksamido)-6-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin



5abc (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-metoksy-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin



5abd (R)-N-(benzoyl)-3-metyl-N'-[(7-(N-metyl-karboksamido)-4-azaindol-3-yl)-oksoacetyl]-piperazin

5

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres peroralt, parenteralt (inkludert subkutane injeksjoner, intravenøst, intramuskulært, ved intrasternal injeksjon eller infusjonsteknikker), ved inhalasjonsspray, eller rektalt, i doseringsenheter som inneholder konvensjonelle ugiftige farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanter og hjelpestoffer.

10

I henhold til foreliggende oppfinnelse tilveiebringes således ytterligere en fremgangsmåte for behandling og en farmasøytisk blanding for behandling av virusinfeksjoner så som HIV-infeksjon og AIDS. Behandlingen innebærer administrering til en pasient som har behov for slik behandling, en farmasøytisk blanding omfattende en farmasøytisk bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

15

Den farmasøytiske blandingen kan ha form av peroralt administrerbare suspensjoner eller tabletter, neseppray, sterile injiserbare preparater, for eksempel som sterile injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner eller suppositorier.

20

Når disse forbindelsene administreres peroralt som en suspensjon, fremstilles de i henhold til teknikker som er velkjent på det farmasøytiske formuleringsområdet, og de kan inneholde mikrokrySTALLinsk cellulose som fyllstoff, alginsyre eller natriumalginat som suspenderingsmiddel, metylcellulose som viskositetsforbedrende middel og søtnings/aromastoff kjent på området. Som tabletter med umiddelbar frigjøring kan disse forbindelsene inneholde mikrokrySTALLinsk cellulose, dikalsiumfosfat, stivelse, magnesiumstearat og laktose og/eller andre hjelpestoffer, bindemidler,

25

utvidelsesmidler, sprengningsmidler, fortynningsmidler og smøremidler kjent på området.

De injiserbare løsningene eller suspensjonene kan formuleres på kjent måte ved å benytte egnede ugiftige parenteralt aksepterbare fortynnings- eller løsningsmidler, så mannitol, 1,3-butandiol, vann, Ringers løsning eller isotonisk natriumklorid-
 5 løsning, eller egnede dispergerings- eller fukte- og suspenderingsmidler, så som sterile, blandede, ikke-flyktige oljer, inklusivt syntetiske mono- eller diglycerider, samt fettsyrer, inklusivt oljesyre.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres peroralt til
 10 mennesker innen doseringsområdet 1 til 100 mg/kg kroppsvekt i avdelte doser. Et foretrukket doseringsområde er 1 til 10 mg/kg kroppsvekt peroralt i avdelte doser. Et annet foretrukket doseringsområde er 1 til 20 mg/kg kroppsvekt peroralt i avdelte doser. Det vil imidlertid være klart at doseringsnivået og doseringshyppighet kan varieres for den respektive pasient og vil avhenge av en rekke faktorer, herunder
 15 aktiviteten av den anvendte forbindelse, metaboliseringsstabiliteten og virketiden til forbindelsen, alder, kroppsvekt, generelle helsetilstand, kjønn, diett, administrasjonsmåte og tidspunkt, utskillingshastighet, medikamentkombinasjon, alvorlighetsgraden av den bestemte tilstand og pasienten som gjennomgår behandlingen.

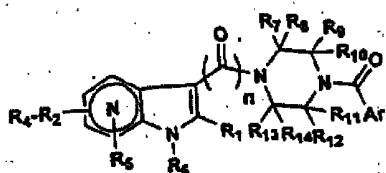
Forkortelser eller alternative navn

20	TFA	Trifluoreddiksyre
	DMF	N,N-dimetylformamid
	THF	Tetrahydrofuran
	MeOH	Metanol
25	Eter	Dietyleter
	DMSO	Dimetylsulfoksyd
	EtOAc	Etylacetat
	Ac	Acetyl
	Bz	Benzoyl
30	Me	Metyl
	Et	Etyl
	Pr	Propyl
	Py	Pyridin
	Hunigs base	N,N-diisopropyletylamin

DEPBT	3-(dietoksyfosforyloksy)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-on
DEPC	Dietylcyanofosfat
DMP	2,2-dimetoksypropan
mCPBA	meta-klorperbenzoesyre
5 azaindol	1H-pyrrolo-pyridin
4-azaindol	1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin
5-azaindol	1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin
6-azaindol	1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin
7-azaindol	1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

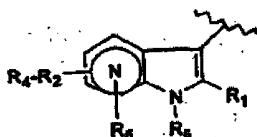
Patentkrav

1. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

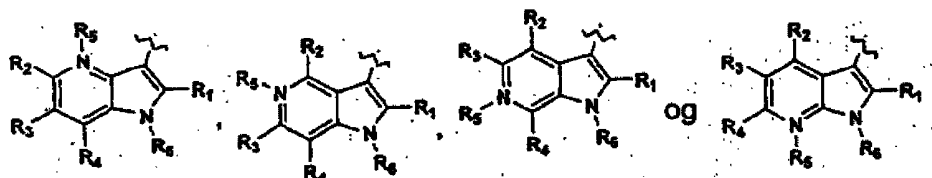


I

- 5 karakterisert ved at:



er valgt fra gruppen bestående av



- 10 R_1, R_2, R_3, R_4 er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halogen, CN, fenyl, nitro, OC(O)R₁₅, C(O)R₁₆, C(O)OR₁₆, C(O)NR₁₇R₁₈, OR₁₉, SR₂₀ og NR₂₁R₂₂;

R_{15} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl og C₄-C₆-cykloalkenyl;

- 15 R_{16}, R_{19} og R_{20} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyl substituert med ett til tre halogenatomer, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygen- eller svovelatom som R_{16}, R_{19} eller R_{20} er tilkoblet;

- 20 R_{17} og R_{18} er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₃-C₆-alkenyl eller

karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₁₇ og R₁₈ er tilkoblet;

R₂₁ og R₂₂ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, OH, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₅-C₆-cykloalkenyl, C₃-C₆-alkynyl og C(O)R₂₃; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₂₁ og R₂₂ er tilkoblet;

R₂₃ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

R₅ er(O)_m, hvor m er 0 eller 1;

n er 1 eller 2;

R₆ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C(O)R₂₄, C(O)OR₂₅, C(O)NR₂₆R₂₇, C₃-C₆-alkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₃-C₆-alkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₆ er tilkoblet;

R₂₄ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl;

R₂₅ er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R₂₅ er tilkoblet;

R₂₆ og R₂₇ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₅-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₃-C₆-alkenyl,

C₅-C₆-cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₂₆ og R₂₇ er tilkoblet;

R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl, CR₂₈R₂₉OR₃₀, C(O)R₃₁, CR₃₂(OR₃₃)OR₃₄, CR₃₅NR₃₆R₃₇, C(O)OR₃₈, C(O)NR₃₉R₄₀, CR₄₁R₄₂F, CR₄₃F₂ og CF₃;

R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₅, R₄₁, R₄₂ og R₄₃ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl og C(O)R₄₄;

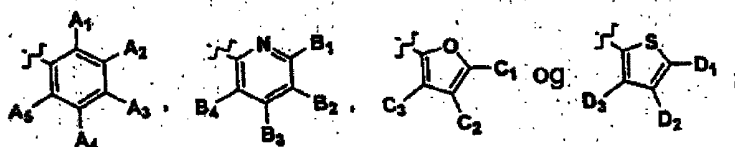
R₃₃, R₃₄ og R₃₈ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R₃₄ og R₃₈ er tilkoblet;

R₃₆ og R₃₇ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₃₆ og R₃₇ er tilkoblet;

R₃₉ og R₄₀ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₃₉ og R₄₀ er tilkoblet;

R₄₄ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₂-C₆-alkynyl;

Ar er valgt fra gruppen bestående av



A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, B₁, B₂, B₃, B₄, C₁, C₂, C₃, D₁, D₂ og D₃ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, CN, halogen, NO₂, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₂-C₆-alkynyl, OR₄₅, NR₄₆R₄₇, SR₄₈, N₃ og CH(-N=N-)-CF₃;

5

R₄₅ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl og C₃-C₆-alkynyl; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det oksygenatom som R₄₅ er tilkoblet;

10

R₄₆ og R₄₇ er hver uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₃-C₆-alkenyl, C₅-C₆-cykloalkenyl, C₃-C₆-alkynyl og C(O)R₅₀; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon dobbeltbindingen av nevnte C₅-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl eller karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det nitrogenatom som R₄₆ og R₄₇ er tilkoblet;

15

R₄₈ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₄-C₆-cykloalkenyl, C₃-C₆-alkynyl og C(O)R₄₉; forutsatt at de karbonatomene som omfatter karbon-karbon trippelbindingen av nevnte C₃-C₆-alkynyl ikke er tilkoblingspunktet for det svovelatom som R₄₈ er tilkoblet;

20

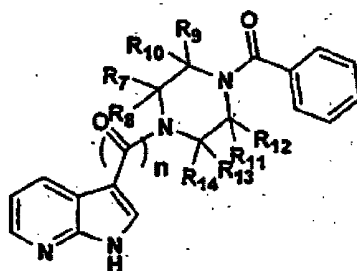
R₄₉ er C₁-C₆-alkyl eller C₃-C₆-cykloalkyl; og

R₅₀ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl og C₃-C₆-cykloalkyl.

25

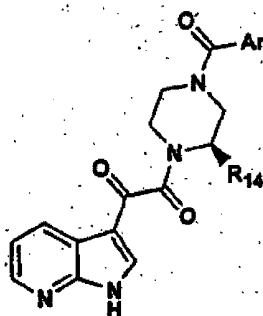
2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i og 5ai angitt nedenfor:

30



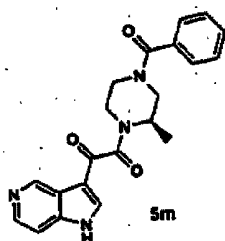
Forbindelse #	n	R
5a	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(R)-Me
5b	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et
5c	1	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Et
5d	2	R ₇₋₁₄ =H
5e	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₄ =H, R ₉ =Me
5f	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =(S)-Me
5g	2	R ₇₋₁₃ =H, R ₁₄ =Et
5h	2	R ₇₋₁₂ =H, R ₁₃ =R ₁₄ =Me
5i	2	R ₇₋₈ =R ₁₀₋₁₃ =H, R ₉ =R ₁₄ =Me
5ai	2	R ₇₋₈ =R ₉₋₁₃ =H, R ₁₄ =Me

3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 5j, 5k og 5l angitt nedenfor:

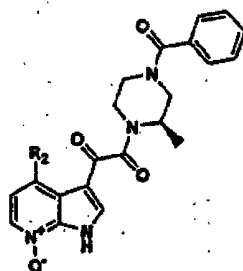


Forbindelse #	R ₁₄	Ar
5j	H	
5k	(R)-Me	
5l	(R)-Me	

4. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den har formelen 5m angitt nedenfor:

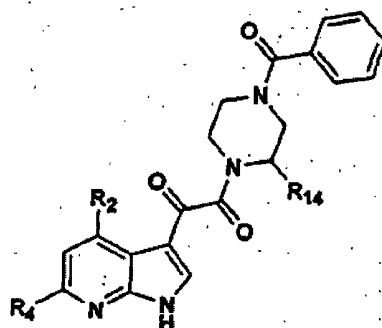


5. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 8a, 15a, 16a, 16d og 16e angitt nedenfor:



Forbindelse #	R ₂
8a	H
15a	NO ₂
16a	OMe
16d	OEt
16e	SPr

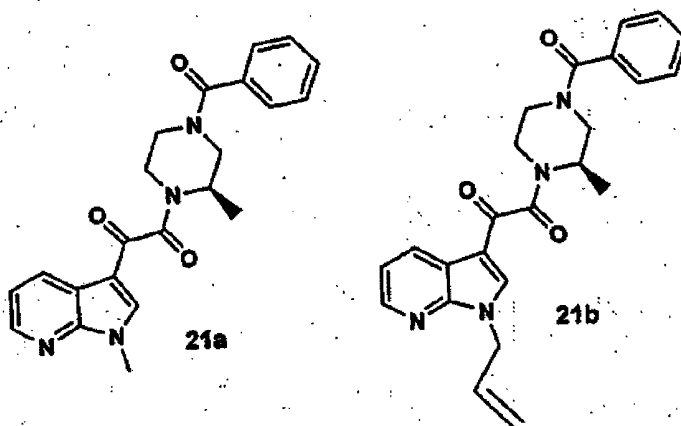
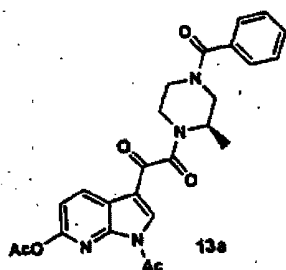
6. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 9a, 9b, 10a, 11a, 11b, 11c, 12a, 14a, 17a-17f, 18a, 19a og 20a angitt nedenfor:



	Forbindelse #	R ₂	R ₄	R ₁₄
5	9a	Cl	H	(R)-Me
	9b	H	Cl	(R)-Me
	10a	NO ₂	F	(R)-Me
	11a	H (når R ₄ =Me), Me (når R ₄ =H)	Me (når R ₂ =H), H (når R ₂ =Me)	(R)-Me
10	11b	H (når R ₄ =Ph), Ph (når R ₄ =H)	Ph (når R ₂ =H), H (når R ₂ =Ph)	(R)-Me
	11c	H (når R ₄ =vinyl), vinyl (når R ₄ =H)	vinyl (når R ₂ =H), H (når R ₂ =vinyl)	(R)-Me
	12a	H	CN	(R)-Me
15	14a	H	OH	(R)-Me
	17a	OMe	H	(R)-Me
	17d	OMe	H	(S)-Me
	17e	OMe	H	Me
	17b	OCH ₂ CF ₃	H	(R)-Me
20	17c	O-i-Pr	H	(R)-Me
	17f	H	PrS	(R)-Me
	18a	NO ₂	H	(R)-Me
	19a	NHOH	H	(R)-Me
	20a	NH ₂	H	(R)-Me

7. Forbindelse ifølge krav 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at R₂ er -OMe, R₄ er hydrogen og R₁₄ er (R)-metyl.

8. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 13a, 21a og 21b angitt nedenfor:



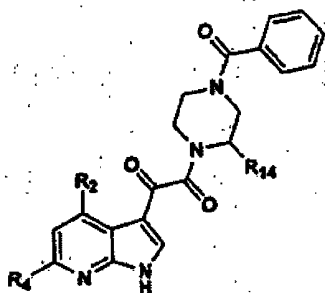
9. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt,
 5 karakterisert ved at R_2 , R_3 og R_4 hver uavhengig er valgt fra gruppen
 bestående av H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OiPr$, $-OnPr$, halogen, CN, NO_2 , C_1 - C_6 -alkyl,
 $NHOH$, NH_2 , Ph, SR_{20} og $N(CH_3)_2$.

10. Forbindelse ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt,
 10 karakterisert ved at n er 2; R_1 er valgt fra gruppen bestående av H,
 C_1 - C_6 -alkyl og $CH_2CH=CH_2$; og R_5 er $(O)_m$, hvor m er 0.

11. Forbindelse ifølge krav 10, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
 15 karakterisert ved at R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} hver uavhengig er
 H eller CH_3 , forutsatt at ett eller to av elementene i gruppen R_7 - R_{14} er CH_3 og de
 gjenværende elementer i gruppen R_7 - R_{14} er H.

12. Forbindelse ifølge krav 11, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at ett av elementene i gruppen A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, B₁, B₂, B₃, B₄, C₁, C₂, C₃, D₁, D₂ og D₃ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen og amino og de gjenværende elementer i gruppen A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, B₁, B₂, B₃, B₄, C₁, C₂, C₃, D₁, D₂ og D₃ er hydrogen.

13. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den har formelen nedenfor:



10 hvor:

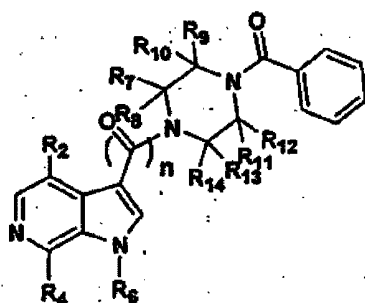
R₂ er valgt fra gruppen bestående av H, -OCH₃, -OCH₂CF₃, -OPr, halogen, CN, NO₂ og NHOH;

R₄ er valgt fra gruppen bestående av H, -halogen, -CN og hydroksy; og

15 R₁₄ er CH₃ eller H.

14. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R₄ er valgt fra gruppen bestående av OH, CN, halogen, -OCOCH₃ og C₁-C₆-alkyl.

20 15. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den har formelen angitt nedenfor:



hvor:

R_2 er valgt fra gruppen bestående av H, F, Cl, Br, OMe, CN og OH;

- 5 R_4 er valgt fra gruppen bestående av H, C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, Cl, OMe, CN, OH, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NHEt$, fenyl og $-C(O)CH_3$;

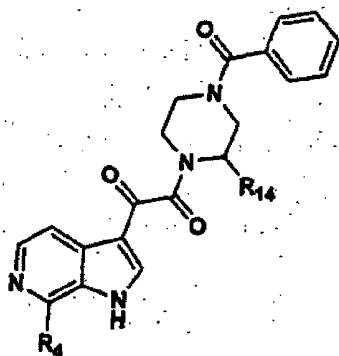
n er 2;

10

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} er hver uavhengig H eller CH_3 , forutsatt at 0-2 av elementene i gruppen R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} kan være CH_3 og de gjenværende elementer i gruppen R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} er H; og

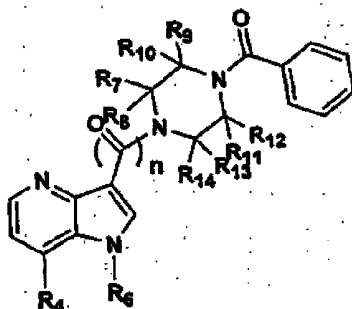
- 15 R_6 er H eller CH_3 .

16. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 5p, 5r, 5s, 5q, 5t, 5u, 5v og 27c angitt nedenfor:



Forbindelse #	R ₄	R ₁₄
5p	H	H
5r	H	(R)-Me
5s	H	(S)-Me
5q	H	Me
5t	Cl	H
5u	Cl	(R)-Me
5v	OMe	(R)-Me
27c	NMe ₂	(R)-Me

17. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den har formelen:



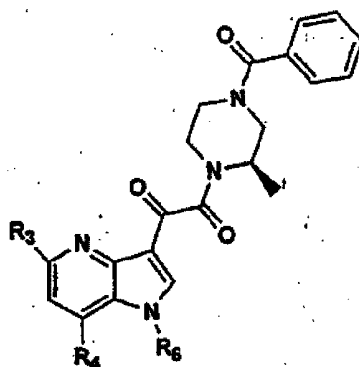
hvor:

R₄ er valgt fra gruppen bestående av H, C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-cykloalkyl, C₅-C₆-cykloalkenyl, Cl, OMe, CN, OH, C(O)NH₂, C(O)NHMe, C(O)NH₂Et, fenyl og -C(O)CH₃;

n er 2;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er hver uavhengig H eller CH₃, forutsatt at 0-2 av elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ kan være CH₃ og de gjenværende elementene i gruppen R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er H; og R₆ er H eller CH₃.

18. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den er valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 5w, 5x, 5y, 5z og 5ak angitt nedenfor:

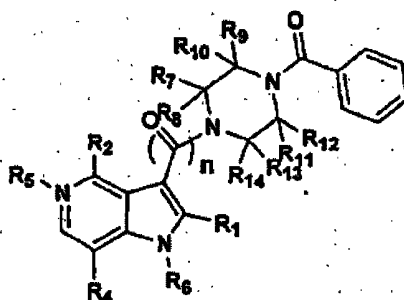


Forbindelse #	R ₃	R ₄	R ₆
5w	H	H	H
5x	H	Me	H
5y	H	Cl	H
5z	H	OMe	Me
5ak	Cl	Me	H

19. Forbindelse ifølge krav 15, karakterisert ved at R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er H; og R₂ er -OMe.

20. Forbindelse ifølge krav 15, karakterisert ved at R₂, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ og R₁₄ er H.

21. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, karakterisert ved at den har formelen:



hvor:

R_2 er H, F, Cl, Br, OMe, CN eller OH;

R_4 er C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_5 - C_6 -cykloalkenyl, Cl, OMe, CN,
 5 OH, $C(O)NH_2$, $C(O)NHMe$, $C(O)NHEt$, Ph eller $-C(O)CH_3$;

n er 2;

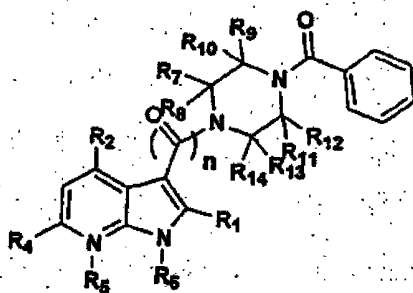
R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} og R_{14} er hver uavhengig H eller CH_3 , forutsatt at opp til to
 10 av disse substituentene kan være metyl;

R_1 er hydrogen;

R_5 er usubstituert; og

15 R_6 er hydrogen eller metyl.

22. Forbindelse ifølge krav 1, eller farmasøytisk akseptable salter derav, karakterisert ved at den har formelen:



20 hvor:

R_2 er H, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OPr$, halogen, CN, NO_2 eller $NHOH$;

R_4 er H, -halogen, -CN eller hydroksy;

25 ett eller to elementer i R_7 - R_{14} er metyl og de gjenværende elementer er hydrogen;

n er 2;

R_1 er hydrogen;

R_5 er $(O)_m$, hvor m er 0; og

5 R_6 er hydrogen, metyl eller allyl.

23. Farmasøytisk blanding, karakterisert ved at den omfatter en antiviral effektiv mengde av en forbindelse med formel I, inklusivt farmasøytisk akseptable salter derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22.

10

24. Farmasøytisk blanding ifølge krav 23, egnet for behandling av HIV-infeksjon, karakterisert ved at den ytterligere omfatter en antiviral effektiv mengde av et AIDS-behandlingsmiddel valgt fra gruppen bestående av:

- (a) et antiviralt AIDS-middel;
- 15 (b) et antiinfeksjonsmiddel;
- (c) en immunmodulator; og
- (d) HIV-entry-inhibitorer.

15

25. Anvendelse av en forbindelse med formel I, inklusivt farmasøytisk akseptable salter derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med et virus.

20

26. Anvendelse av en forbindelse med formel I, inklusivt farmasøytisk akseptable salter derav, ifølge et hvilket som helst av kravene 1-22 i kombinasjon med en antiviral effektiv mengde av et AIDS-behandlingsmiddel valgt fra gruppen bestående av: et antiviralt AIDS-middel, et antiinfeksjonsmiddel, en immunmodulator, og HIV-entry-inhibitorer til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av pattedyr infisert med et virus.

25

30 27. Anvendelse ifølge krav 25 og 26, hvori viruset er HIV.