

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 930878 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **930878**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/12
C07D209/20

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **29.08.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **16.04.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **29.08.1991 PCT/US1991/006177**
Internationell ansökan - International
application

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

31.08.1990 US 576296 12.07.1991 US 726654

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Warner-Lambert Company, Delaware, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Horwell, David Christopher, Foxton, Cambridge CB2 6SZ, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Richardson, Reginald Stewart, Suffolk CB9 OELV, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Pritchard, Martyn Clive, Swavesey, Cambridge CB4 5RJ, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Roberts, Edward, New Market CB8 9SQ, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

a-substituoidut tryptofaani-dipeptoidijohdannaiset

a-substituerade tryptofan-dipeptoidderivat

C-päässä syklisoidut aminohappojohdannaiset

Aineet, jotka vaikuttavat keskeisiin kolekystokiniini-
5 (cholecystokinin=CCK) reseptoreihin, voivat indusoida
kylläisyyden (Schick, Yaksh ja Go, Regulatory Peptides
14:277-291, 1986). Niiden odotetaan toimivan myös kivun-
tuntoa turruttavina (Hill, Hughes ja Pittaway, Neuro-
pharmacology 26:289-300, 1987) ja kouristuksia estävinä
10 (MacVicar, Kerrin ja Davison, Brain Research 406:130-135,
1987).

Skitsofreenipotilaiden aivoissa on havaittu alentuneita
CCK-peptidipitoisuuksia verrattuna kontrolleihin (Ro-
15 berts, Ferrier, Lee, Crow, Johnstone, Owens, Bacarese-
Hamilton, McGregor, O'Shaughnessey, Polak ja Bloom, Brain
Research 288:199-211, 1983). On ehdotettu, että muutokset
CCK-neuronien aktiivisuudessa, mikä heijastuu *nucleus*
accumbensiin, voivat olla osallisina skitsofreenisissa
20 prosesseissa vaikuttaen dopaminergiseen funktioon (Tot-
terdell ja Smith, Neuroscience 19:181-192, 1986). Tämä
tieto on yhtäpitävä niiden monien raporttien kanssa,
joissa esitetään, että CCK-peptidit muuttavat dopaminer-
gistä funktiota tyvihermosoluissa (in the basal ganglia)
25 ja erityisesti *nucleus accumbensissa* (Weiss, Tanzer ja
Ettenberg, Pharmacology, Biochemistry and Behaviour 30:
309-317, 1988); Schneider, Allpert ja Iversen, Peptides
4:749-753, 1983). Tästä johtuen voidaan odottaa, että ai-
neet, jotka muuttavat CCK-reseptoriaktiivisuutta, voivat
30 omata terapeutista merkitystä oloiloissa, joihin liit-
tyy keskeisen dopaminergisen funktion häiriintynyt toi-
minta, kuten on asia skitsofreniassa ja Parkinsonin tau-
dissa.

35 CCK- ja gastriinipeptideillä on samanlainen karboksi-ter-
minaalinen pentapeptidisekvenssi ja CCK-peptidit voivat
sitoutua mahan limakalvon gastriinireseptoriin ja aikaan-
saada happoerityksen monilla lajeilla, ihminen mukaan lu-

kien (Konturek, Gastrointestinal Hormones, luku 23, s. 529-564, 1980, toim. G.B.J.Glass, Raven Press, NY). CCK-B-reseptorin antagonistien voisi myös odottaa olevan antagonistiteja mahan gastriinireseptorille ja tällä olisi
 5 myös merkitystä olotiloissa, joihin liittyy liiallista happoeritystä.

CCK- ja gastriinipeptideillä on ravitsemusvaikutukset haiman ja maha-suolialueen eri kudosten (Johnson, ibid.,
 10 s. 507-527) toiminnoissa, jotka liittyvät lisääntyneeseen DNA- ja RNA-synteesiin. Lisäksi gastriinierityssolut liittyvät tiettyihin maha-suolialueen tuumoreihin, kuten Zollinger-Ellison-syndroomaan (Stadil., ibid., s. 729-739), ja jotkut paksunsuolen tuumorit voivat myös olla
 15 riippuvaisia gastriini/CCK:sta (Singh, Walker, Townsend ja Thompson, Cancer Research 46:1612, 1986, ja Smith J.P., Gastroenterology 95:1541, 1988). CCK/gastriinireseptoreiden antagonistilla voisi näin olla terapeutinen merkitys kasvaimia estävinä aineina.

20 CCK-peptidit ovat laajasti jakautuneet kehon eri elimiin, mukaan lukien maha-suolialue, umpieritysrauhaset ja ääreishermosto sekä keskushermosto. Erilaisia biologisesti aktiivisia muotoja on identifioitu, mm. 33-aminohappohor-
 25 moni ja tämän peptidin erilaiset karboksyyliipään fragmentit (esim. oktapeptidi CCK26-33 ja tetrapeptidi CCK30-33). (G.J.Dockray, Br.Med.Bull. 38(3):253-258, 1982.)

Erilaisten CCK-peptidien on ajateltu liittyvän sileän
 30 lihaksen supistumisen kontrolliin, eksokriiniseen ja endokriiniseen rauhaseritykseen, tuntohermojen transmissioon ja lukuisiin aivotoimintoihin. Natiivipeptidien antostaminen aikaansaa sappirakon supistumisen, amylaasi-erityksen, keskushermostosolujen kiihottumisen, se estää
 35 ravinnon nauttimista, sillä on kouristuksia estävät vaikutukset ja muita käyttäytymiseen liittyviä vaikutuksia. ("Cholecystokinin: Isolation, Structure and Functions",

G.B.J.Glass, toim., Raven Press, New York, 1980, s. 169-221, J.E.Morley, Life Sciences 27:355-368, 1980, "Cholecystokinin in the Nervous System", J.de Belleruche ja G.J.Dockray, toim., Ellis Horwood, Chichester, Englanti, 1984, s. 110-127.)

CCK-peptidien suuret konsentraatiot aivojen monilla alueilla on myös osoitus näiden peptidien voimakkaasta aivofunktiosta (G.J.Dockray, Br.Med.Bull. 38(3):253-258, 1982). CCK:ta löytyy aivoista kaikkein runsaimmin muotoa CCK26-33, vaikka pieniä määriä CCK30-33:a esiintyy myös (Rehfeld ja Gotterman, J.Neurochem. 32:1339-1341, 1979). CCK:n roolia keskushermostossa ei varmuudella tunneta, mutta se liittyy ravinnon nauttimisen kontrolliin (Della-Fera ja Baile, Science 206:471-473, 1979).

Tähän asti saatavilla olevat ruokahalua vähentävät lääkkeet ovat vaikuttaneet joko perifeerisesti, lisäämällä energian kulutusta (kuten tyroksiini) tai jollain muulla tavalla (kuten biguanidit) tai ne ovat vaikuttaneet keskeisesti ruokahalun tai kylläisyyden tunteeseen.

Keskeisesti vaikuttavat, ruokahalua vähentävät lääkkeet joko tehostavat keskeisiä katekoliiniinireaktioita ja pyrkivät olemaan stimulantteja (esimerkiksi amfetamiini) tai ne vaikuttavat serotoniergisiin reaktioihin (esimerkiksi fenfluramiini). Lääkeaineterapian muita muotoja ovat täyteaineet, jotka toimivat täyttämällä mahalaukun, jolloin aikaansaadaan "kylläisyyden tunne".

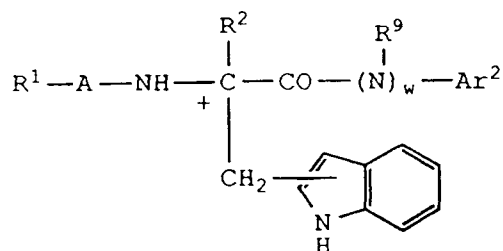
CCK:n tiedetään esiintyvän eräissä kortikaalisissa interneuroneissa, jotka sisältävät myös *gamma*-aminovoihappoa (GABA) (H.Demeulemeester et al., J.Neuroscience, 8, 988-1000, 1988). Aineilla, jotka muuntavat GABA-vaikutusta, voi olla käyttöä tuskaa lievittävinä (anksiolyyttisinä) tai hypnoottisina aineina (S.C.Harvey, The Pharmacological Basis of Therapeutics (7.painos) 1985, s. 339-371,

MacMillan). Näin ollen aineilla, jotka muuntavat CCK-vaikutusta, voi olla rinnakkainen tuskaa lievittävä tai hypnoottinen aktiivisuus. CCK:n rooli tuskaisuudessa (anxiety) on esitetty julkaisussa TIPS 11:271-273, 1990.

5

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on kaava I

10



I

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^9 , A, Ar^2 ja w tarkoittavat jäljempänä määriteltäviä ryhmiä.

Vireillä olevissa hakemuksissa 07/576,308, 07/576,628, 07/576,315, 07/576,024, 07/576,297, jotka Horwell et al. ovat jättäneet 31. elokuuta 1990, joiden sisältö liitetään tähän viitteenä, on kuvattu CCK-antagonisteja.

Edellä esitettyjen hakemusten CIP-hakemuksissa _____, _____, _____, _____ ja _____ jotka Horwell et al. ovat jättäneet tällä samalla päivämäärällä, joiden sisältö liitetään tähän viitteenä, on kuvattu CCK-antagonisteja.

Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuodossa, joka on tehokas ruokahalun vähentämiseksi.

Yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös tuskaa lievittävinä aineina, antipsykoottisina aineina, erityisesti hoidettaessa skitsofreenista käyttäytymistä, aineina hoidettaessa

ekstrapyramidaalisen liikehermosysteemin sairauksia, aineina, jotka estävät CCK:n ja gastriinin ravitsemusta ja kasvua stimuloivat vaikutukset, ja aineina hoidettaessa maha-suolialueen liikkuvuutta.

5

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös analgeettisina aineina ja tehostavat morfiinin vaikutusta. Niitä voidaan käyttää morfiinin ja muiden oopiumlääkkeiden lisänä hoidettaessa vaikeata kipua, kuten syövästä aiheutuvaa, ja voidaan vähentää morfiiniannosta kivun hoitamiseksi, silloin kun morfiinin käytölle on este.

Yhdisteillä on lisäksi käyttöä esimerkiksi jodattuna yhdisteenä, kuten sopivana radioleimattuna jodi-131- tai jodi-127-isotooppina, joka on sopiva aine gastriinista johtuvien tuumoreiden hoitamiseksi, kuten sellaista, jotka löytyvät paksunsuolensyövästä. I-125-radioleimattua yhdistettä voidaan käyttää myös diagnostisena aineena gastriini- ja CCK-B-reseptoreiden paikallistamiseksi sekä ääreis- että keskuskudoksessa.

Keksintö koskee myös menetelmää ruokahalun vähentämiseksi imettäväisillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas määrä edellä kuvattua koostumusta ruokahalun vähentämiseksi.

Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta vatsahapon erityksen vähentämiseksi, joka koostumus sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuodossa, joka on tehokas vatsahappoerityksen vähentämiseksi.

Keksintö koskee myös menetelmää vatsahappoerityksen vähentämiseksi imettäväisillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas

määrä edellä kuvattua koostumusta vatsahapon erittymisen vähentämiseksi.

5 Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuodossa, joka on tehokas tuskaisuuden vähentämiseksi.

10 Keksintö koskee myös menetelmää tuskaisuuden vähentämiseksi imettäväisillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas määrä edellä kuvattua koostumusta tuskaisuuden vähentämiseksi.

15 Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuodossa, joka on tehokas maha-suolialueen haavojen hoitamiseksi.

20

Keksintö koskee myös menetelmää maha-suolialueen haavojen hoitamiseksi imettäväisillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas määrä edellä kuvattua koostumusta maha-suolialueen haavan hoitamiseksi.

25

Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumus, joka sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuodossa, joka on tehokas psykoosien, esim. skitsofrenian, hoitamiseksi.

30

Keksintö koskee myös menetelmää psykoosien hoitamiseksi imettäväisillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas määrä edellä kuvattua koostumusta psykoosien hoitamiseksi.

35

Keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat tehokkaita CCK- tai gastriinireseptoreiden stimuloimiseksi tai sulkemiseksi, aivoneuronien aktiivisuuden muuttamiseksi, ne ovat tehokkaita skitsofreniaan, ekstra-

5 pyramidaalisen liikehermosysteemin sairauksien hoitamiseksi, CCK:n ja gastriinin ravitsemusta ja kasvua stimuloivien vaikutusten estämiseksi ja maha-suolialueen liikkuvuuden hoitamiseksi.

10 Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta lääkeaineiden tai alkoholin kroonisesta hoidosta tai väärinkäytöstä johtuvan vieroitusreaktion estämiseksi.

Keksintö koskee myös menetelmää vieroitusreaktion hoitamiseksi, jonka syynä on vieroitus kroonisesta hoidosta tai vieroitus lääkeaineiden tai alkoholin väärinkäytöstä. Tällaisia lääkeaineita ovat bentsodiatsepiinit, erityisesti diatsepaami, kokaiini, alkoholi ja nikotiini. Vieroitusoireita hoidetaan annostamalla tehokas määrä keksinnön mukaista yhdistettä vieroituksen hoitamiseksi.

15

20

Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tehokkaan määrän kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannoksessa, joka on tehokas paniikin hoitamiseksi ja/tai estämiseksi.

25

Keksintö koskee myös menetelmää paniikin hoitamiseksi ja/tai estämiseksi imettäväsillä, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle imettäväiselle annostetaan tehokas määrä edellä kuvattua koostumusta paniikin hoitamiseksi ja/tai estämiseksi.

30

Keksintö koskee edelleen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttöä farmaseuttisten ja diagnostisten koostumusten valmistamiseksi, edellä kuvattujen olotilojen hoitamiseksi ja diagnostisoimiseksi.

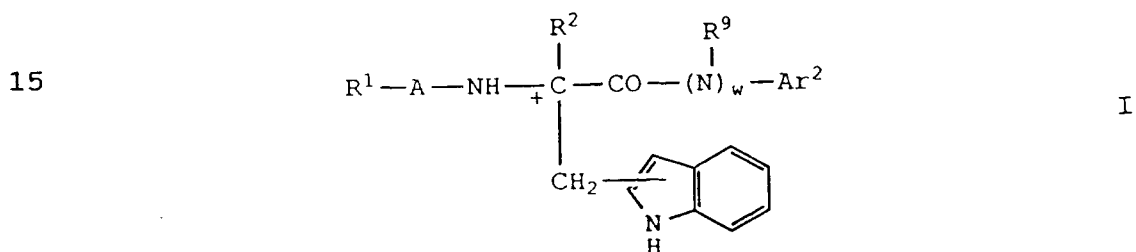
35

Edelleen keksintö koskee menetelmiä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksintö koskee myös uusia välituotteita, jotka ovat
5 käyttökelpoisia kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, ja myös menetelmiä välituotteiden valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat α -metyylitryptofaanin johdannaisia, jotka eroavat luonnollisista dipeptideistä
10 siinä, että substituenttiryhmä R^2 ei ole vety.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava I



20 tai ne ovat näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyt-
täviä suoloja, jossa kaavassa

R^1 on 3-12 hiiliatomia sisältävä syklo- tai polysyk-
loalkyylihiilivety, jossa on 0-4 substituenttia, joista
jokainen on muista riippumatta 1-6 hiiliatomia sisältävä,
25 suora tai haarautunut alkyylili, halogeeni, CN, OR^* , SR^* ,
 CO_2R^* , CF_3 , NR^5R^6 tai $-(CH_2)_nOR^5$, joissa R^* on vety, 1-6
hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyylili, R^5
ja R^6 ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai 1-6
hiiliatomia sisältävä alkyylili, ja n on kokonaisluku 0-6,

30 A on $-(CH_2)_nCO-$, $-SO_2-$, $-SO-$, $-NHCO-$, $-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{||}}{OC}-$, $-SCO-$,
 $-O-(CH_2)_nCO-$ tai $-HC=CHCO-$, joissa n on kokonaisluku 0-6,
 R^2 on 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut al-
kyyli, $-HC=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-(CH_2)_nC\equiv CH$,
35 $(CH_2)_nAr$, $-(CH_2)_nOR^*$, $-(CH_2)_nOAr$, $-(CH_2)_nCO_2R^*$, $-(CH_2)_nNR^5R^6$,
joissa n, R, R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Ar
on mono- tai polysyklinen, substituoimaton tai substitu-

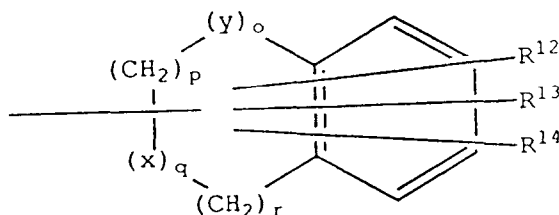
oituu karbo- tai heterosyklinen, aromaattinen tai hydro-
aromaattinen osa,

R^9 on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haa-
rautunut alkyyli, $-(CH_2)_nCO_2R^*$, $(CH_2)_nOAr'$, $(CH_2)_nAr'$,

5 $(CH_2)_nNR^5R^6$, joissa n , R^* , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin
edellä, ~~tai samaa kuin edellä~~ ja Ar' tarkoittaa muista riip-
pumatta samaa kuin Ar , ja w on nolla tai 1;

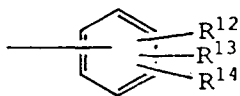
Ar^2 on

10



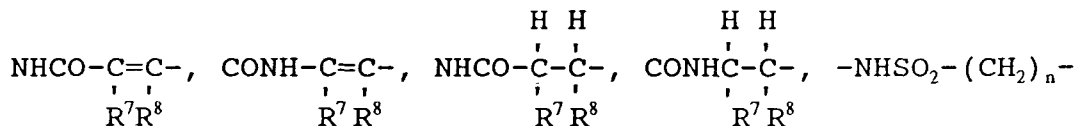
15 jossa x ja y ovat kumpikin toisistaan riippumatta O, S,
N, CH_2 , $-CHR^{12}$, $-NR^{12}-$, $-NR^{12}CO-$, $-C=N-$, $-C=C-$ tai $-C(=O)-$
tai sidos, o , p , q ja r ovat jokainen muista riippumatta
kokonaisluku 0 - 3 edellyttäen, että kun o , p , q ja r
ovat kaikki samanaikaisesti nolla, Ar^2 on

20



R^{12} , R^{13} ja R^{14} ovat jokainen muista riippumatta halogeeni,
 R^2 , joka tarkoittaa samaa kuin edellä, $-(CH_2)_g-B-D$, jossa g
25 on kokonaisluku 0 - 6, B on sidos, $-OCO(CH_2)_n-$, $-O(CH_2)_n-$,
 $-NHCO(CH_2)_n-$, $-CONH(CH_2)_n-$, $-NHCOCH=CH-$, $-COO(CH_2)_n-$,
 $-CO(CH_2)_n-$, $-S(CH_2)_n-$, $-SO(CH_2)_n-$, $-SO_2(CH_2)_n-$,

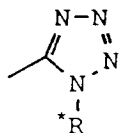
30



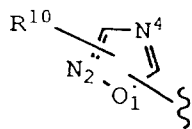
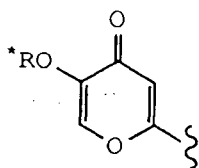
tai $-SO_2NH-(CH_2)_n-$, joissa R^7 ja R^8 ovat toisistaan riippu-
matta vety tai R^2 , tai ne yhdessä muodostavat renkaan
 $(CH_2)_m$, jossa m on kokonaisluku 1 - 5, ja n tarkoittaa sa-
maa kuin edellä,

D on $-\text{COOR}^*$, $-\text{CH}_2\text{OR}^*$, $-\text{CHR}^2\text{OR}^*$, $-\text{CH}_2\text{SR}^*$, $-\text{CHR}^2\text{SR}^*$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OH}$, $-\text{H}$ tai hapan korvausryhmä, kuten tetrat-
 soli,

5



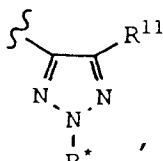
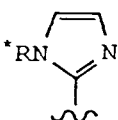
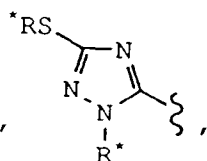
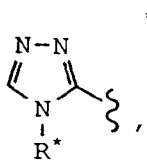
10



R^{10} on OR^* , NR^5R^* , CH_3 , tai Cl
 $\text{HO}_3\text{S}-$
 $- \text{PO}_3\text{H}_2$

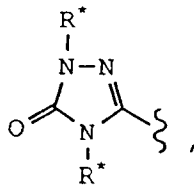
1,2,4-oksadiatsoli

15

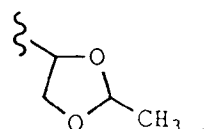
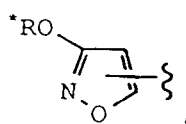


R^{11} on CN , CO_2H , tai CF_3 ,

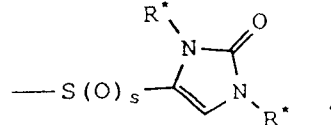
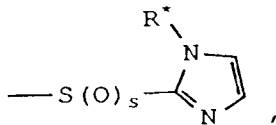
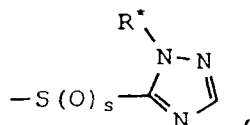
20



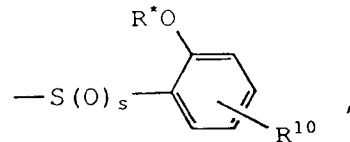
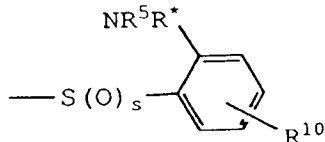
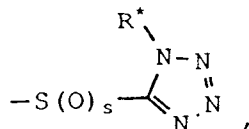
$\text{PhSO}_2\text{NHCO}-$,
 $\text{CF}_3\text{CONHCO}-$,
 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHCO}-$,
 H_2NSO_2- ,



25



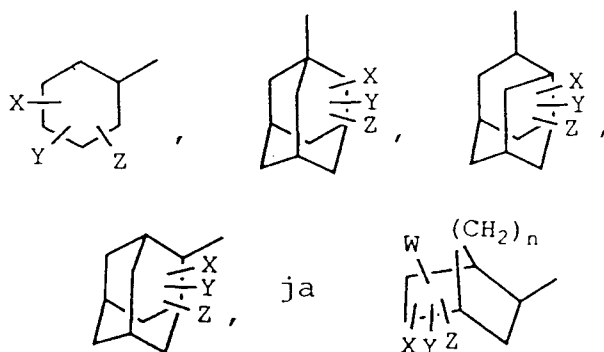
30



joissa s on kokonaisluku $0 - 2$ ja R^* , R^2 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä.

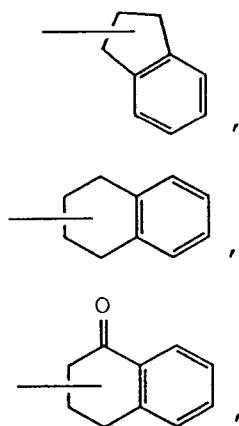
35

Muita keksinnön mukaisia, edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on

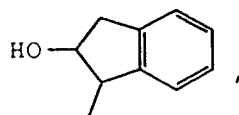


5

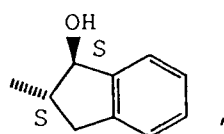
- joissa W, X, Y ja Z ovat jokainen muista riippumatta vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyyli, CF_3 , NR^5R^6 , $-(CH_2)_nCO_2R^*$ tai CN, F, Cl, Br, OR^* , SR^* , joissa R^* on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyyli ja R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja n on kokonaisluku 1 - 3,
- 15 A on $-NHCO-$, $-OCO-$, $-SO_2-$, $-S(=O)-$, $-CH_2CO-$, R^2 on $-CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$, R^9 on vety, kun w on 1, Ar^2 on substituoimaton tai substituoitu edellä esitetyllä tavalla, esimerkiksi se on



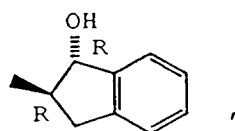
5



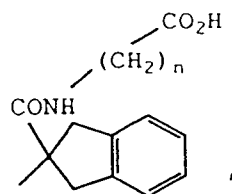
10



15

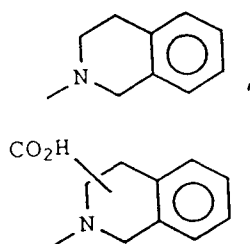


20

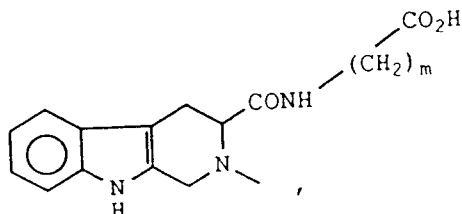


25

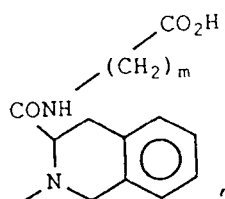
ja kun w on 0, Ar^2 on substituoimaton tai substituoitu edellä esitetyllä tavalla, esimerkiksi se on



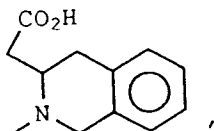
5



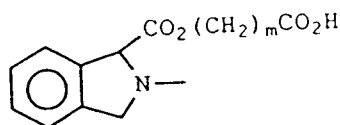
10



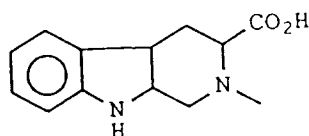
15



20



tai



25

Vielä edullisempia, keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

R^1 on 2-adamantyyli tai 1-(S)-endobornyyli,

30

A on $-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$,

R^2 on $-\text{CH}_3$, X ja Y ovat $-\text{CH}_2-$, kun p, q, ja r ovat 1 ja Ar^2 on substituimaton tai se voi olla substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, joista jokainen muista riippumatta on $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}=\text{CHC}-\text{O}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $-\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, hydroksi, fenyyli, CO_2Me , bentsyyli, $\text{CONH}-$

35

48 27.8.93
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bz}$, $-\text{CO}_2\text{Bz}$, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
 tai $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, vety, okso, $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ tai $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Pieni x ja pieni y voivat toisistaan riippumatta olla
 5 karbonyyli.

D- ja L-konfiguraatiot ovat mahdolliset kiraalisissa
 keskuksissa ja kuuluvat keksinnön piiriin.

10 Konfiguraatio on edullinen kun R^2 on $-\text{CH}_3[\text{D}]$.

Edullisia, keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:

- 15 [2-[(2,2-difenylylietyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
 [3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 [2-[(3,4-dihydro-2H-1-bentsopyran-3-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 20 [2-[(1H-inden-1-yylimetyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
 [3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 [2-[(2,3-dihydro-1-hydroksi-1H-inden-1-yyli)metyyli]amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]-
 karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 25 [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 [2-[(1,2-difenylylietyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
 30 [3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1-fenyli-1-syklopentyyli)metyyli]amino]etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
 35 [2-(dipentyliamino)-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;

- [2-(3-atsabisyklo[3.2.2]non-3-yyli)-1-(1H-indol-3-yylime-
tyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-2-(oktahydro-1H-indol-1-yy-
5 li)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- [2-(dekahydro-2-isokinolinyyli)-1-(1H-indol-3-yylimetyy-
li)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- 10 [2-[bis(fenyylimetyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-
1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- [2-(3-atsaspiro[5.5]undek-3-yyli)-1-(1H-indol-3-yylime-
tyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon trisyklo-
15 [3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-(2,3,4,9-
tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-yyli)etyyli]karb-
amiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri;
- [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-(1,3,3-
20 trimetyyli-6-atsabisyklo[3.2.1]okt-6-yyli))etyyli]karb-
amiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri.

Kaikkein edullisimpia, keksinnön mukaisia yhdisteitä
ovat:

- 25 1. [2-[(2,3-dihydro-2-hydroksi-1H-inden-1-yyli)amino]-1-
(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiini-
hapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri
(bisyklorengas on 1S-endo ($\pm$ -isomeeri), Trp-keskus on D,
indeenirenkaan keskuksia ei tiedetä),
- 30 2. [1S*[1 α ,2 β [S-(*trans*)],4 β]-[2-[(2,3-dihydro-1-hydroksi-
1H-inden-2-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-2-me-
tyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyk-
lo[2.2.1]hept-2-yyliesteri (bisyklosysteemi on 1S-endo),
- 35 3. [1S-[1 α ,2 β [S*(1S*,2S*)],4 α]-[2-[(2,3-dihydro-1-hydroksi-
1H-inden-2-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-me-
tyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibi-

- syklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri [bisyklosysteemi on 1S-endo, kaikki muut keskukset ovat R],
4. [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri [bisyklosysteemi on 1S-endo, Trp-keskus on R, naftyylikeskus on (-) tai (+)], (isomeeri II),
5. [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyyli)amino]etyyli]-karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri [bisyklosysteemi on 1S-endo, Trp-keskus on R, naftyylikeskus on (+) tai (-)], (isomeeri I),
- 10 6. ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri,
- 15 7. ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri,
8. (R)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyyli)etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri,
- 20 9. 4-[4-[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]amino]propyyli]-2-fenyyli-1-piperatsinyyli]-4-oksobutaanihappo (isomeeri II) (bisyklosysteemi on 1S-endo, fenyylikeskus on S tai R, toinen keskus on R),
- 25 10. 4-[4-[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]amino]propyyli]-2-fenyyli-1-piperatsinyyli]-4-oksobutaanihappo (isomeeri I) (bisyklosysteemi on 1S-endo, fenyylikeskus on R tai S, toinen keskus on R),
- 30 11. [(1,1,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]-hept-2-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-(3-fenyyli-1-piperatsinyyli)etyyli]-karbamaatti (bisyklosysteemi on 1S-endo, fenyyli on RS, toinen on R),
- 35 12. [[1S-[1 α ,2 β (S^{*}),4 α]]-4-[[[1-[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(1,1,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-

- 2-yyli)oksi]karbonyyli]amino]propyyli]-4-fenyyli-4-piperidyyli]metyyli]amino]-4-oksobutaanihappo (bisyklosysteemi on 1S-endo),
13. 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli-[1S-[1 α ,2 β -(S*),4 α]]-[2-(4-hydroksi-4-fenyyli-1-piperidinyyli)-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti (bisyklosysteemi on 1S-endo, Trp on R),
14. [1S-(1 α ,2 β ,4 α)]-N-[N-[α -metyyli-N-[(1,1,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]-D-tryptofyyli]-L-prolyyli]- β -alaniini (bisyklosysteemi on 1S-endo),
15. fenyylimetyyli-[1S-(1 α ,2 β ,4 α)]-1-[α -metyyli-N-[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)okso]karbonyyli]-D-tryptofyyli]-L-proliini (bisyklosysteemi on 1S-endo),
16. [1S-[1 α ,2 β (S*,R*),4 α]]-[1-[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]amino]propyyli]-3-pyrrolidinyyli]metyyllibutaanidioaatti,
17. mono-1-[3-[(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]amino]propyyli]-3-pyrrolidinyyli]butaanidioaatti (bisyklosysteemi on 1S-endo, pyrrolidiinikeskus on RS, toinen keskus on R),
18. 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli-[2-(3-hydroksi-1-pyrrolidinyyli)-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti (rengas on 1S-endo, hydroksikeskus on RS, toinen keskus on R),
19. fenyylimetyyli-(1S-endo)N-[1-[α -metyyli-N-[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]-D-tryptofyyli]-L-prolyyli]- β -alaniini,
20. metyyli-N-[α -metyyli-N-[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]-D-tryptofyyli]-L-proliini (1S-ekso- ja 1S-endo-isomeerien seos),
21. N-[α -metyyli-[(1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyli)oksi]karbonyyli]-D-tryptofyyli]-L-proliini (1S-ekso- ja 1S-endo-isomeerien seos),

22. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-(±)-[1-(1H-indol-3-yyli-metyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamaatti,
23. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-(±)-[1-(1H-indol-3-yyli-metyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamaatti,
24. 2,2,2-trifluori-1-fenyylietyyli-[2-[[1-(hydroksime-tyyli)-2-fenyylietyyli]amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti (isomeeri II) (tryptofaanikeskus on L tai D, hydroksikeskus on S, trifluorime-tyylikeskus on R),
25. (R)-N-[1-[(metyylifenyyliamino)karbonyyli]-3-fenyyli-propyyli]-1H-indoli-4-asetamidi,
26. 2-[[[(3-metyylifenyyli)amino]karbonyyli]amino]-N-[2-fenyylimetyyli]fenyyli]asetamidi,
27. [1S-[1α,2β(S*),4α]]-1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]-hept-2-yyli-[2-(3,4-dihydro-2(1H)-isokinolinyyli)-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti (bisyklosysteemin on 1S-endo),
28. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-(±)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti,
29. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-(±)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti,
30. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-(R)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyyli)etyyli]karbamaatti,
31. 4-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyyli]-amino]-4-oksobutanoaatti,
32. trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-[2-[(1-atsido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti,
33. metyyli-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]-

propyyli]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli]amino]-
3-oksopropanoaatti,

34. metyyli-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-
2-[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]-

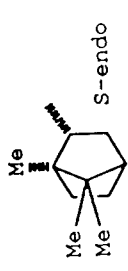
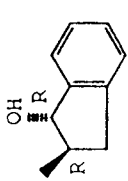
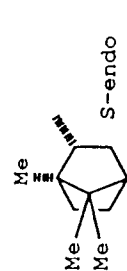
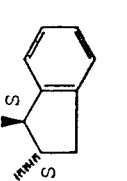
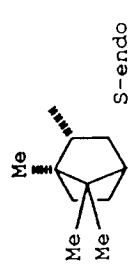
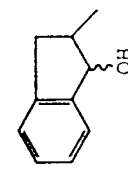
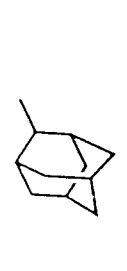
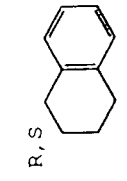
5 propyyli]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli]amino]
3-oksopropanoaatti ja

35. metyyli-1-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-
yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-
yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyy-

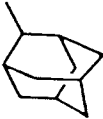
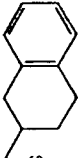
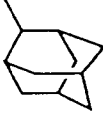
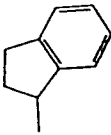
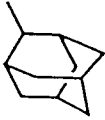
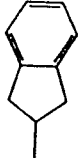
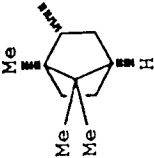
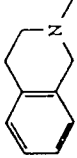
10 li]amino]-4-okso-2-butanolaatti.

Seuraavassa esitetyssä taulukossa I kuvataan tyypilliset,
keksinnön mukaiset yhdisteet. Taulukossa I ei ole kaikis-
sa tapauksissa esitetty stereokemiaa. Ensimmäisessä sa-
15 rakkeessa olevat numerot viittaavat edellisillä sivuilla
esitettyihin, numeroituihin yhdisteisiin.

TAULUKKO I

Esim. n:o	R ¹	A	R ²	R ⁹	w	Ar ²
4		O-CO	Me (R)	H	1	
5		O-CO	Me (R)	H	1	
6		O-CO	Me (R)	H	1	
7		O-CO	Me (R, S)	H	1	

TAULUKKO I

Esim. n:o	R ¹	A	R ²	R ⁹	w	Ar ²
8		O-CO	Me (R, S)	H	1	 R, S
27		O-CO	Me	H	1	
28		O-CO	Me	H	1	
29	 S-endo	O-CO	Me (S)	ei	0	

Taulukon I yhdisteiden lisäksi keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa indoli-osa on 2- tai 3-indolyyli.

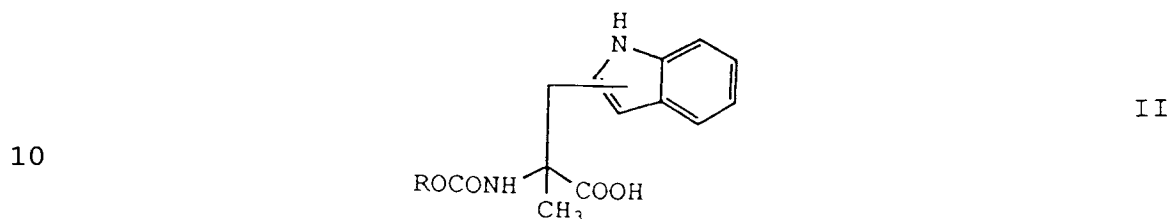
- 5 Yhdisteisiin kuuluvat kaavan I mukaisten yhdisteiden solvaatit ja hydraatit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

- Keksinnön mukaisilla yhdisteillä voi esiintyä useampia
 10 kiraalisia keskuksia, mukaan lukien edellä kaavassa I merkinnällä † esitetyt, riippuen niiden rakenteesta. Asymmetriset keskukset voivat esiintyä substituentteissa R^1 , R^9 ja/tai Ar^2 . Erityisesti keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla diastereomeereina, diastereomeerien seoksina
 15 tai yksittäisinä optisina enantiomeereina tai niiden seoksina. Keksintö koskee yhdisteiden kaikkia tällaisia muotoja. Diastereomeerien seokset saadaan tavallisesti jäljempänä täydellisemmin kuvattujen reaktioiden tuloksena. Yksittäiset diastereomeerit voidaan erottaa diastereomeerien seoksista tavanomaisilla tekniikoilla, kuten pylväskromatografisesti tai kiteyttämällä toistuvasti uudestaan. Yksittäiset enantiomeerit voidaan erottaa
 20 alalla hyvin tunnetulla, tavanomaisella menetelmällä, kuten muuttamalla suolaksi optisesti aktiivisen yhdisteen kanssa, jonka jälkeen tapahtuu erotus kromatografisesti tai kiteyttämällä uudestaan ja muuttaminen takaisin ei-suolamuotoon.

- Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan muodostaa kytkemällä
 30 yksittäiset, substituoidut α -aminohapot alalla hyvin tunnettuja menetelmiä käyttäen. (Katso esimerkiksi standardisynteesimenetelmät, jotka esitetään moniosaisessa kirjoitelmassa "The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology", Gross ja Meienhofer, Academic Press, New York). Lähtöai-
 35 neina käytetyt yksittäiset, substituoidut alfa-aminohapot ovat hyvin tunnettuja tai jos niitä ei tunneta, ne voidaan syntetisoida ja haluttaessa erottaa alan ammattimie-

hen tuntemilla menetelmillä. (Synthesis of racemic [DL]- α -metyylitryptofaanimetyyliesteri - katso Braña, M.F. *et al.*, J.Heterocyclic Chem. 17:829, 1980).

- 5 Avainasemassa oleva välituote kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa on kaavan II mukainen yhdiste

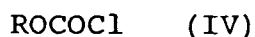


- jossa R on R¹, 9-fluorenyylimetyyli, Bz tai jokin muu sopiva N-suojaryhmä. Nämä ovat käyttökelpoisia välituotteina kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Yhdisteet, joissa R on 1-adamantyyli, 2-adamantyyli, 4-protoadamantyyli, ekso-bornyyli, endo-bornyyli, ekso-norbornyyli, endo-norbornyyli, 2-metyylisykloheksyyli, 2-kloorisykloheksyyli tai kamforyyli, ovat uusia ja edullisia.
- 20 US-patentin 4,757,151 sisältö liitetään tähän viitteenä. Se kuvaa 9-fluorenyylimetyylisuojaryhmää.

Kaavan II mukaiset yhdisteet valmistetaan saattamalla kaavan III mukainen yhdiste



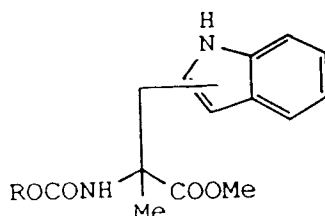
- jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan fosgeenin tai fosgeenisubstituutin kanssa vastaavan kaavan IV mukaisen yhdisteen valmistamiseksi
- 30



- ja sen jälkeen kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan α -metyylitryptofaanimetyyliesterin kanssa edellä esitetyn, halutun kaavan II mukaisen yhdisteen tuottamiseksi.
- 35

Vaihtoehtoisesti kaavan IV mukainen yhdiste voidaan saat-
taa reagoimaan α -metyylitryptofaanin metyyliesterin kans-
sa kaavan V mukaisen yhdisteen saamiseksi

5



V

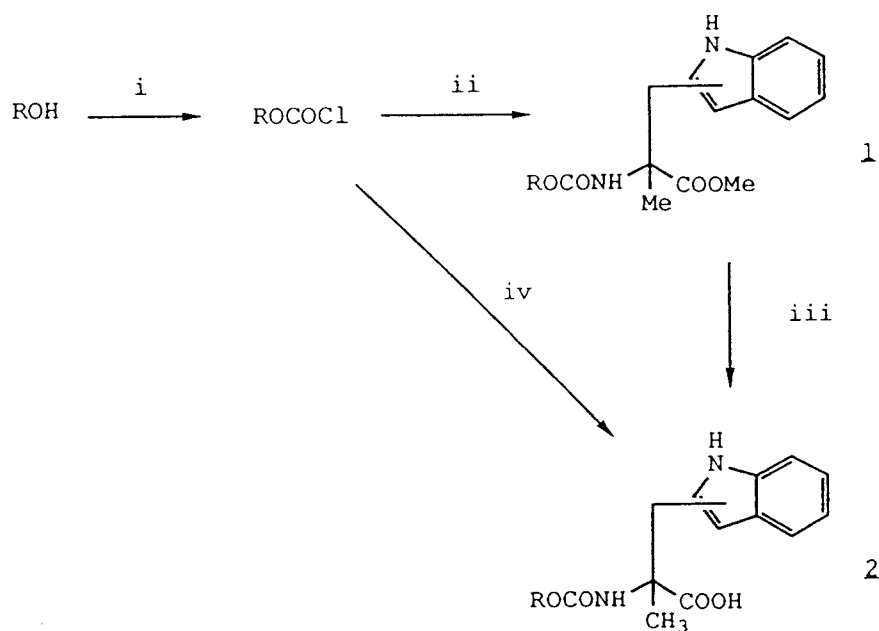
- 10 joka voidaan muuttaa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi
tunnetuilla menetelmillä, kuten hydrolysoimalla vesipi-
toisella litiumhydroksidilla.

- Jäljempänä esitetyssä kaaviossa I kuvataan menetelmät vä-
15 lituotteiden valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia
valmistettaessa kaavan I mukaisia lopputuotteita.

- Avainasemassa oleva välituote (2) valmistetaan tähteen,
joka on 1-adamantyyli, 2-adamantyyli, 4-protoadamantyyli,
20 9-fluorenyylimetyyli, ekso-bornyyli, endo-bornyyli, ekso-
norbornyyli, endo-norbornyyli, 2-metyylisykloheksyyli, 2-
kloorisykloheksyyli tai kamforyyli, alkoholimuodosta. Al-
koholi liuotetaan liuottimeen, kuten metyleenikloridiin.
Sen jälkeen se muutetaan vastaavaksi klooriformiaatiksi
25 reaktiolla bis(trikloorimetyyli)karbonaatin kanssa pyri-
diinissä noin 0 °C:ssa. Tuote muodostetaan kondensoimalla
amiinin, kuten α -metyyli-D-tryptofaanin metyyliesterin,
kanssa. Reaktio suoritetaan liuottimessa, kuten THF:ssä,
esimerkiksi N-[(2-adamantyylioksi)karbonyyli]- α -metyyli-
30 D-tryptofaanin metyyliesterin valmistamiseksi. Sen jäl-
keen tämä yhdiste käsitellään litiumhydroksidilla ja se-
koitetaan huoneen lämpötilassa yön yli vastaavan karbok-
syylihapon saamiseksi. Tämä uusi, avainasemassa oleva vä-
lituote (2) on käyttökelpoinen kaavan I mukaisten yhdis-
35 teiden valmistuksessa, kuten esitetään jäljempänä kaavi-
oissa II ja III.

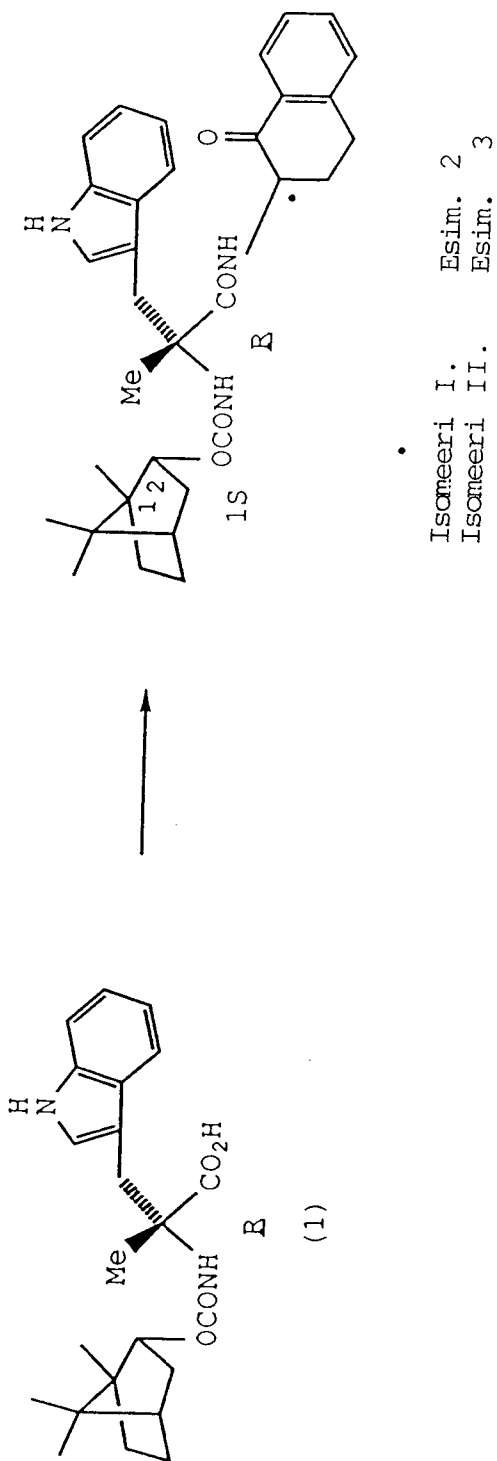
Kaaviot IV - VIII vastaavat esimerkkejä 7 - 17 ja kuvaavat menetelmiä keksinnön mukaisen kaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi.

KAAVIO I
VÄLITUOTTEET

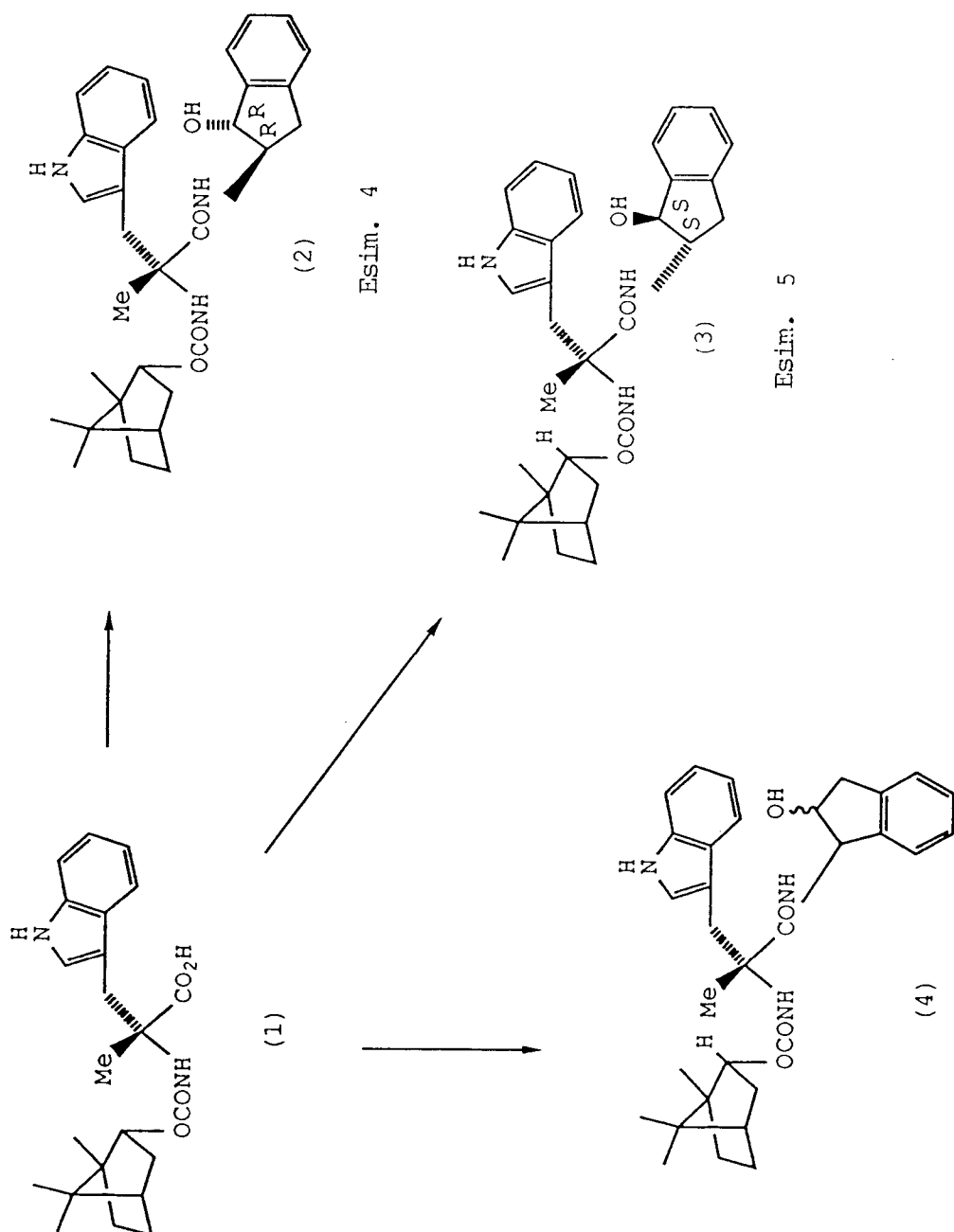


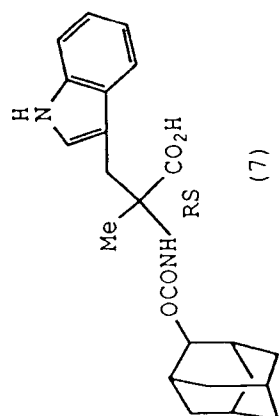
- i. COCl_2 , difosgeeni tai trifosgeeni, pyridiini
- ii. α -metyylitryptofaanin metyyliesteri
- iii. LiOH, aq. 1,4-dioksaani
- iv. α -metyylitryptofaani

KAAVIO II

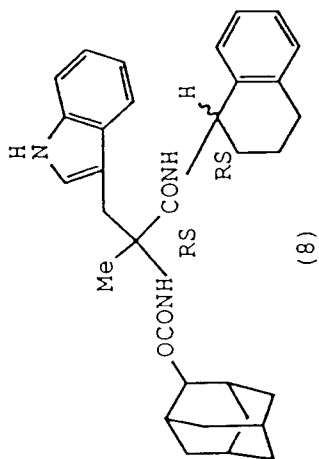


KAAVIO III

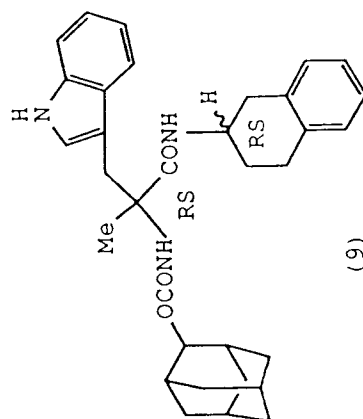
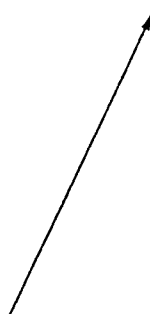




KAAVIO IV

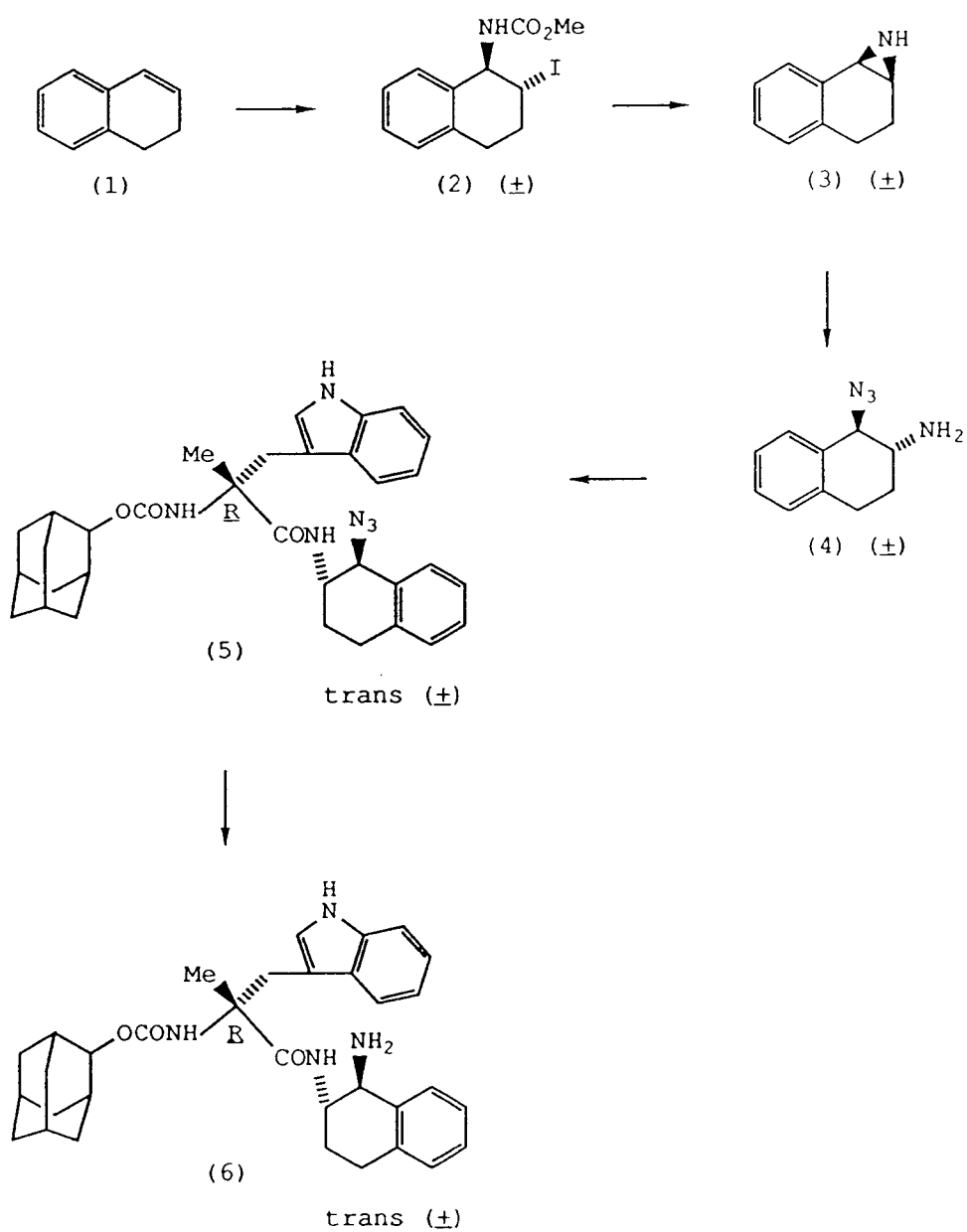


Esim. 7

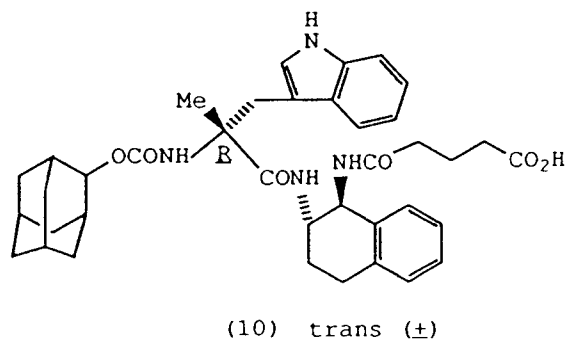
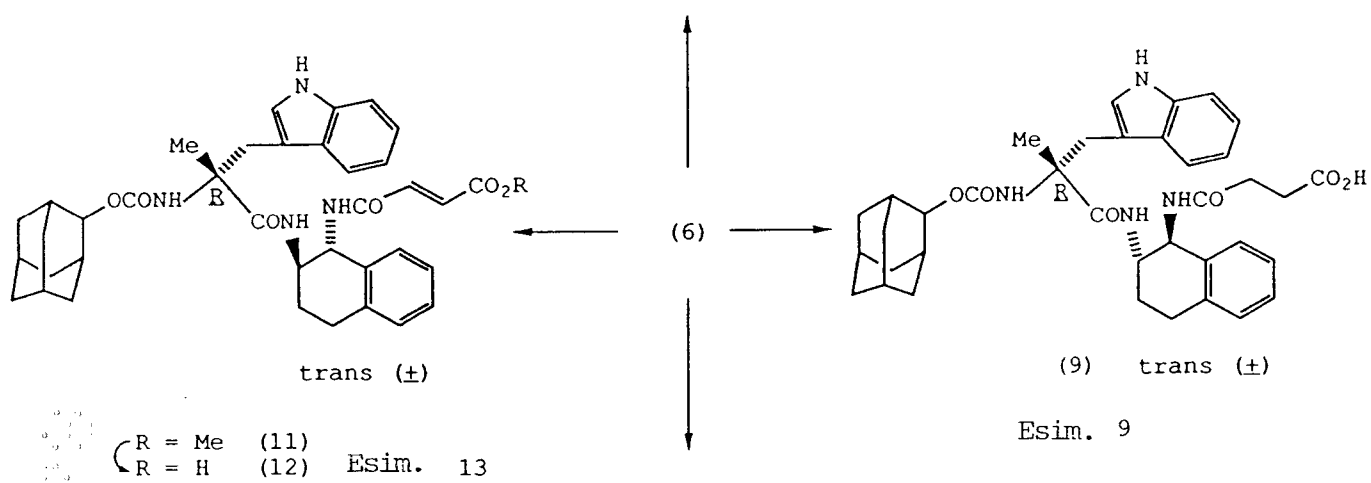
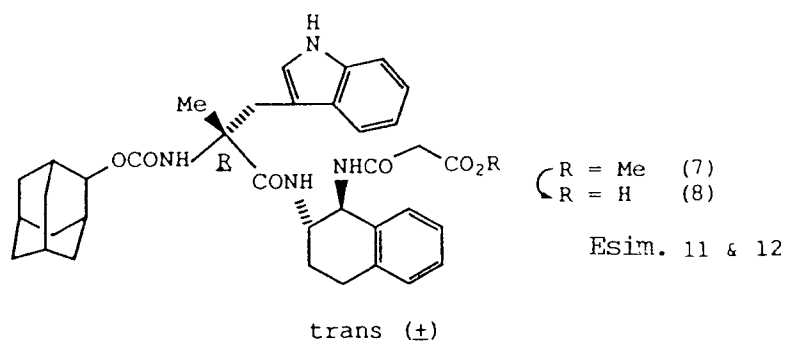


Esim. 8

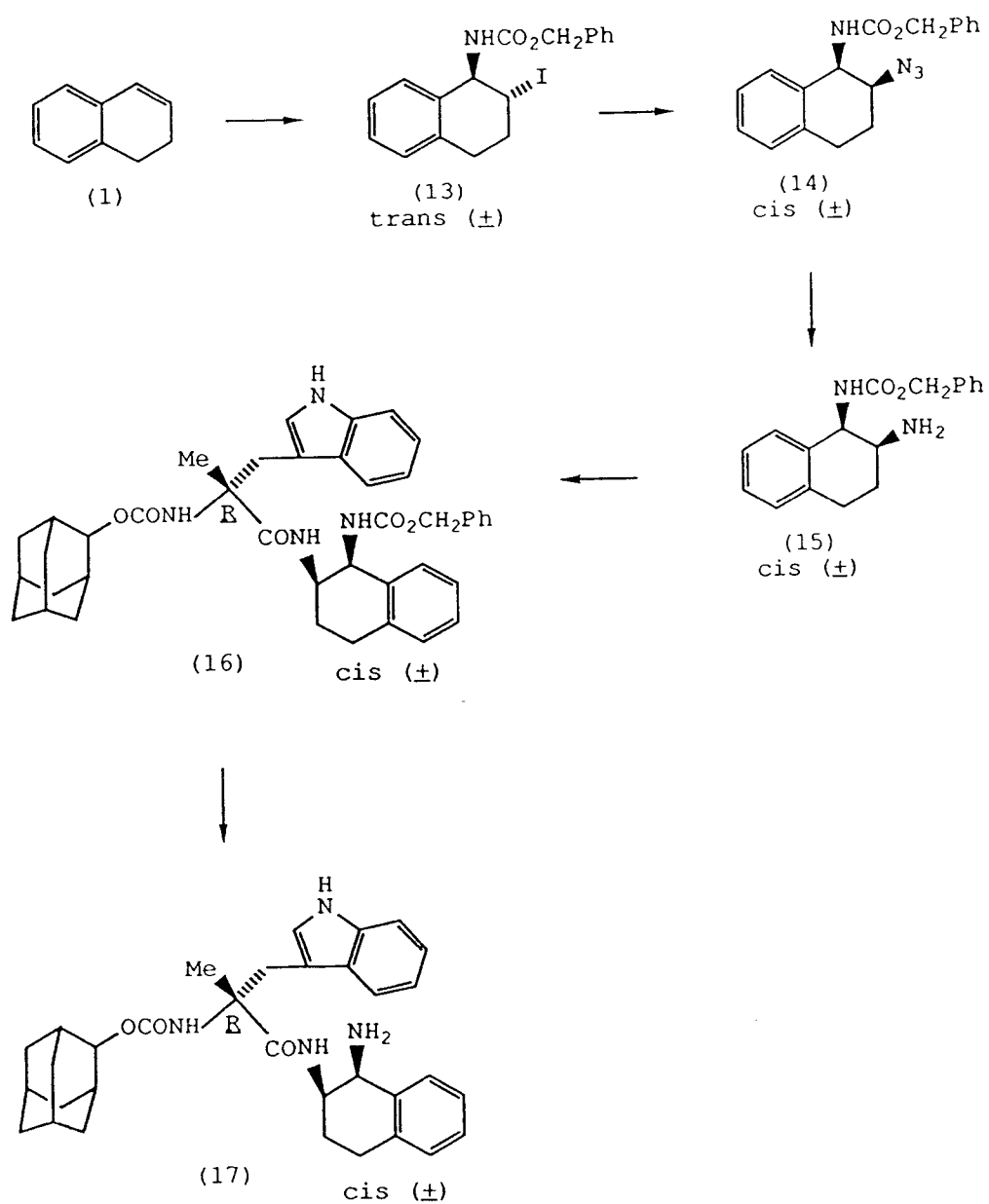
KAAVIO V



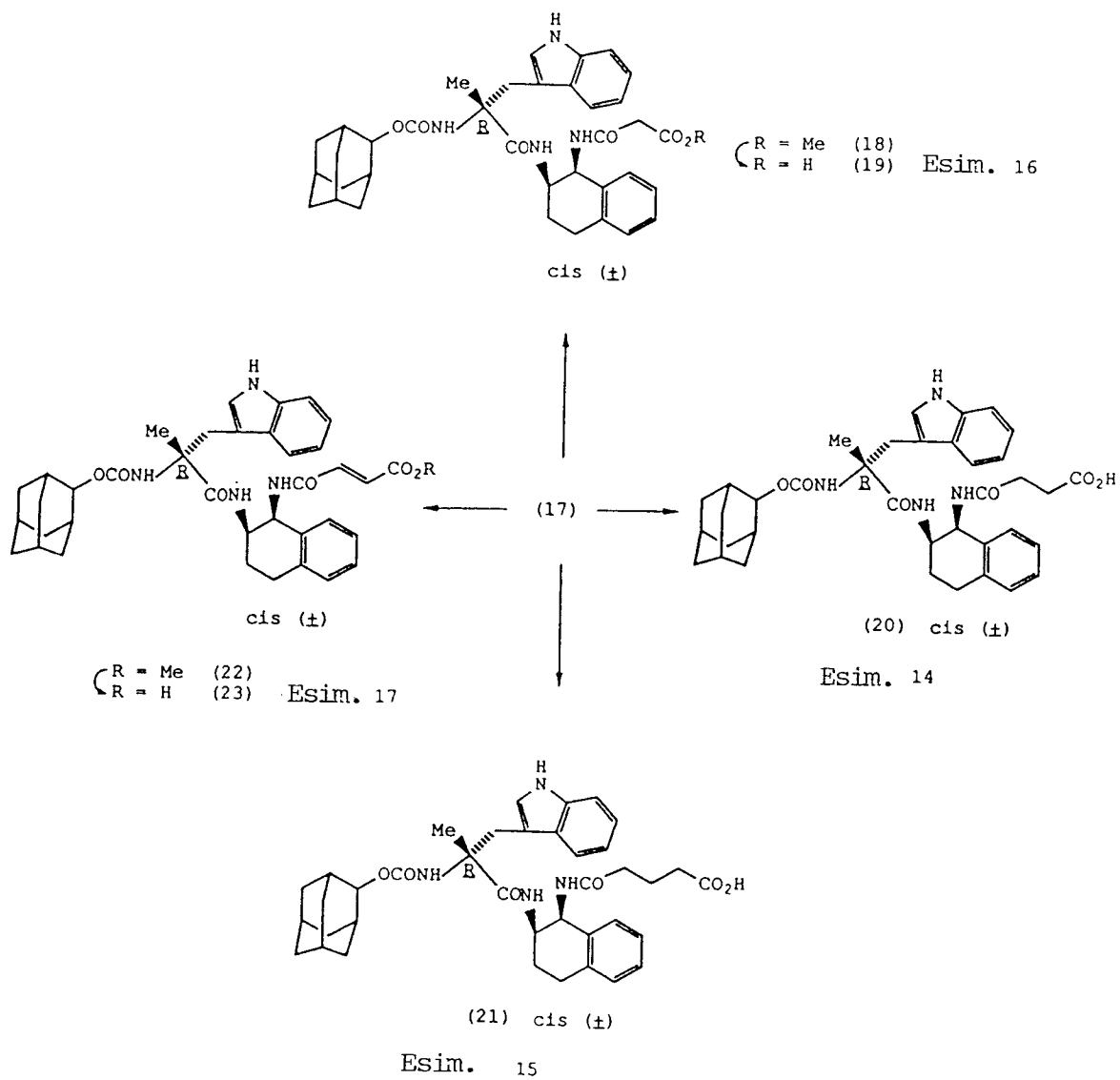
KAAVIO VI



KAAVIO VII



KAAVIO VIII



Aina kun R kaavan II mukaisessa välituotteessa on muu kuin R^1 , se voidaan poistaa synteessin sopivassa kohdassa käyttäen jokaiselle tyypilliselle ryhmälle alalla tunnettuja menetelmiä ja korvataan siis halutulla R^1 :llä.

5

BIOLOGINEN AKTIIVISUUS

Keksinnön mukaisten yhdisteiden biologinen aktiivisuus arvioitiin käyttämällä aluksi seulontatestiä, joka nopeasti ja tarkasti mittaa testattavan yhdisteen sitoutumisen tunnettuihin CCK-reseptorikohtiin. Spesifisten CCK-reseptoreiden on osoitettu esiintyvän keskushermostossa. (Katso Hays et al., Neuropeptides 1:53-62, 1980, ja Satuer et al., Science 208:1155-1156, 1980.)

15

Tässä seulontatestissä 30-40 g painavista CFLP-uroshii-ristä otetut aivokuoret leikattiin jään päällä, punnittiin ja homogenoitiin 10 tilavuuteen 50 mM Tris-HCl-puskuria (pH 7,4 0-4 °C:ssa). Muodostunut suspensio sentrifugoitiin, supernatantti hylättiin ja pelletti pestiin suspendoimalla uudestaan Tris-HCl-puskuriin, jonka jälkeen sentrifugoitiin uudestaan. Lopullinen pelletti suspendoitiin uudestaan 20 tilavuuteen 10 nM Hepes-puskuria (pH 7,2 23 °C:ssa), joka sisälsi 130 mM NaCl:ää, 4,7 nM KCl:ää, 5 nM $MgCl_2$:ta, 1 nM EDTA:ta, 5 mg/ml naudan albumiinia ja basitrasiinia (0,25 mg/ml).

25

Kyllästysmistesteissä aivokuorien membraaneja inkuboitiin 23 °C:ssa 120 minuuttia lopullisessa tilavuudessa, joka oli 500 μ l Hepes-inkubointipuskuria (pH 7,2) yhdessä 0,2-20 nM:n kanssa tritioitua pentagastriniä (Amersham International, Englanti).

30

Korvautumiskokeissa membraaneja inkuboitiin käyttäen liigandin yksinkertaista konsentraatiota (2 nM) yhdessä kilpailevan testattavan yhdisteen kasvavien konsentraatioiden (10^{-11} - 10^{-14} M) kanssa. Jokaisessa tapauksessa ei-spe-

35

sifinen sitoutuminen määritettiin leimaamattoman okta-peptidin CCK₂₆₋₃₃ (10^{-6} M) läsnäollessa esiintyvänä sitoutumisena.

5 Inkuboinnin jälkeen membraaneihin sitoutunut radioaktiivisuus erotettiin liuoksessa vapaana olevasta radioaktiivisuudesta suodattamalla nopeasti Whatman GF/B-suodattimien läpi ja pesemällä kolme kertaa 4 ml:lla jääkylmää Tris-HCl-puskuria. Tritioidun pentagastriinin kanssa inkuboitujen näytteiden suodattimet laitettiin polyeteeni-putkiin yhdessä 4 ml:n kanssa tuikelaskentacoktailia ja radioaktiivisuus määritettiin nestetuikespektrometrillä (tehokkuus 47-52 %).

15 Spesifinen sitoutuminen CCK-reseptorikohtiin määritettiin siten, että tritioidun pentagastriinin kokonaissitoutumisesta vähennettiin tritioidun pentagastriinin sitoutunut määrä, joka saatiin kun mukana oli 10^{-6} M oktapeptidi CCK₂₆₋₃₃:a.

20 Kyllästymiskäyrät spesifiselle tritioidulle pentagastriinisitoutumiselle hiiren aivomembraaneihin analysoitiin menetelmillä, jotka Scatchard (Ann. New York Acad. Sci. 51: 660-672, 1949) ja Hill (J. Physiol. 40:IV-VIII, 1910) ovat esittäneet, sitoutumiskohtien maksimaalisen lukumäärän ($B_{maks.}$) ja tasapaino-dissosiaatiovakion (K_d) arvioimiseksi.

Korvautumiskokeissa inhibitiokäyrät analysoitiin joko logit-log-kaavoilla tai toistuvaan käyrään soveltuvalla tietokone-ohjelmalla ALLFIT (DeLean, Munson ja Redbard, 1978) IC_{50} ja nH - (todennäköinen Hill-vakio)-arvojen arvioimiseksi. (IC_{50} -arvot määritettiin testattavan yhdisteen konsentraationa, joka vaaditaan, jotta spesifinen sitoutuminen estyy 50 %:lla.)

35 Sen jälkeen laskettiin testattavan yhdisteen inhibitiokio (K_i) Cheng-Prusoff-kaavalla:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_s}$$

- 5 jossa [L] on radioleiman konsentraatio ja K_s on tasapaino-dissosiaatiovakio.

Useiden tyypillisten keksinnön mukaisten yhdisteiden K_i -arvot on esitetty seuraavassa taulukossa II.

10

TAULUKKO II Sitoutumistulokset

	Yhdisteen nro	K_i (nM)	K_i (nM)
		CCK B	CCK A
15	1	280	N.T.
	2	111	5300
	3	30	3870
	4	94	7620
20	5	59	N.T.
	6	45	5220
	7	330	N.T.
	8	450	N.T.

- 25 N.T. = ei testattu
Yhdisteiden numerot ovat edellä sivulta 15 alkavasta yhdistelistasta.

- 30 Keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan olevan käyttökelpoisia ruokahalua vähentävinä aineina seuraavassa kuvattujen testien perusteella.

- 35 Hyvän makuisessa dieettiravintokokeessa (the Palatable Diet Feeding assay) täysi-ikäisten mustapää- (hooded) Lister-urosrottien, jotka painavat 200-400 g, annetaan asua yksittäin ja niitä koulutetaan syömään hyvän makuis- ta ravintoa. Tämä ravinto muodostuu Nestlén makeutetusta,

kondensoidusta maidosta, jauhetusta rottaravinnosta ja rottavedestä, jotka sekoitettaessa muodostavat kiinteän koostumuksen. Jokaiselle rotalle tarjotaan 20-30 g hyvän makuista ravintoa 30 minuutin ajan päivässä valoisa-pimeä-syklin valoisana aikana viiden päivän harjoitusjakson kuluessa. Hyvän makuisen ravinnon kulutus mitataan punnitsemalla ruokasäiliö ennen 30 minuuttia kestäväää tarjoilujaksoa ja sen jälkeen (tarkkuusrajat 0,1 g). Huolehditaan siitä, että mahdollisesti yliläikkynyt ravinto kerätään ja korjataan. Rotat saavat vapaasti pellettiravintoa ja vettä 30 minuuttia kestäväää testijaksoa lukuunottamatta.

Harjoitusjakson jälkeen CCK-8-annos-vastaavuus-käyrät laaditaan useille keksinnön mukaisille tyypillisille yhdisteille ($n = 8-10$ rottaa per annospitoisuus). MPE_{50} -arvot ($\pm 95\%$:n luotettavuusrajat) saadaan näiden yhdisteiden anorektisille vaikutuksille.

Terapeuttisessa käytössä ruokahalua vähentävinä aineina keksinnön mukaiset yhdisteet annostetaan potilaalle annospitoisuuksina, jotka ovat noin 200 mg:sta noin 2800 mg:aan per päivä.

Mustapää-Lister-urosrottien (175-250 g) annetaan asua yksinään ja niitä pidetään paastolla yön yli (saavat vapaasti vettä). Ne nukutetaan uretaanilla (1,5 g/kg i.p.) ja niille asennetaan henkitorveen kanyyli auttamaan spontaania hengitystä. Vatsaa läpihuuhdotaan jatkuvasti käyttäen muunnosta alkuperäisestä menetelmästä, jonka ovat esittäneet Ghosh & Schild julkaisussa "Continuous recording of acid secretion in the rat", Brit.J.Pharmac. 13: 54-61, 1956, kuten Parsons kuvaa julkaisussa "Quantitative studies of drug-induced gastric acid secretion", (Ph.D. Thesis, University of London, 1969). Vatsaonteloa läpihuuhdellaan nopeudella, joka on 3 ml/min, 5,4 %:isella paino/til. glukoosiliuoksella sekä ruokatorvi- että

- kehokanyylin kautta. Nestettä kierrätetään rullapumpulla (Gilson, Minipuls 2) kuumennuskierukoiden kautta sen lämpötilan saamiseksi 37 ± 1 °C:seen. Perfundoitu neste kerätään pohjukasta keräyssuppilolla ja valutetaan läpi pH-elektrodille, joka on liitetty Jenway pH-mittariin (PHM6). Ulostulo pH-mittarista on johdettu Rikadenki taulukkolaskijaan gastrisen perfundoidun nesteen pH:n on-line-rekisteröintiä varten.
- 10 Pentagastriini varastoidaan jäädytettynä ja laimennetaan vaadittuihin konsentraatioihin steriilillä 0,9%:isella paino/til. NaCl:llä. Uudet yhdisteet liuotetaan steriiliin 0,9 %:iseen paino/til. NaCl:ään tutkimuspäivänä. Lääkeaineet annostetaan kanyloidun kaulalaskimon kautta
- 15 yhtenä boluksena annostilavuuden ollessa 1 ml/kg, pestään 0,15 ml:lla 0,9%:ista paino/til. NaCl:ää. Perus-pH:n annetaan stabiloitua ennen yhdisteiden annostuksen aloittamista. Tavallisesti kuluu 30 minuuttia leikkauksen ja ensimmäisen yhdisteen annostuksen välillä.
- 20 Testattavilla yhdisteillä antagonismin odotetaan olevan reverssiibeli vasteen pentagastriinille palautuessa täydellisesti.
- 25 Keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan myös olevan käyttökelpoisia antiulkeerisina aineina, kuten seuraavassa esitetään.
- Aspiriinilla indusoitu gastrinen vaurio aiheutetaan 10
- 30 rotan ryhmässä jokaiselle.
- Kaikkia eläimiä pidetään paastolla 24 tuntia ennen koetta ja sen kuluessa. Lääkeaine tai kantoaine annetaan oraalisesti 10 minuuttia ennen, annoksen ollessa 1 ml aspiriinin 45 mg/ml-suspensiota 0,5%:isessä karboksimeetyyliseluloosassa (CMC).

Eläimet tapetaan 5 tuntia aspiriinin annostuksen jälkeen ja vatsat poistetaan ja avataan tutkimusta varten.

Gastrinen vaurio arvioitiin seuraavalla tavalla:

5	Arvio	
	1	Pieni verenvuoto
	2	Suuri verenvuoto
	3	Pieni haava
	4	Suuri haava
10	5	Puhjennut haava

Kuitenkin spesifiset, käytetyt annokset voivat vaihdella riippuen potilaasta, hoidettavan olotilan vakavuudesta ja käytetyn yhdisteen aktiivisuudesta. Optimiaannosten määrittäminen on alan ammattimiehen tehtävissä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan olevan käyttökelpoisia myös tuskaa lievittävinä aineina kuten seuraavassa esitetään.

20

Tuskaa lievittävä aktiivisuus mitataan valoisa/pimeä-eksploraatiotestillä hiirellä (B.J.Jones et al., Brit.J. Pharmac. 93:985-993, 1988).

25 Esikäsittelyaika on 40 minuuttia. Yhdisteet annetaan p.o. 0,1, 1 ja 10 mg/kg:n annoksissa.

Laite on ylhäältä avoin laatikko, 45 cm pitkä, 27 cm leveä ja 27 cm korkea, joka on jaettu pieneen (2/5) alueeseen ja suureen (3/5) alueeseen väliseinällä, joka ulottuu 20 cm seinien yläpuolelle. Väliseinässä on lattiatasolla 7,5 x 7,5 cm oleva aukko. Pieni osasto on maalattu mustaksi ja suuri osasto valkoiseksi. Kummankin osaston lattia on merkitty 9 cm:n neliöihin. Valkoinen osasto on valaistu 100 watin volframihelkylälamppulla, joka on 17 cm laatikon yläpuolella, ja musta osasto samalla

tavalla asennetulla 60 watin punaisella hehkulampulla. Laboratorio on valaistu punaisella valolla.

5 Kaikki testit suoritetaan kello 13.00 ja kello 18.00 välisenä aikana. Jokainen hiiri testataan laittamalla se valkoisen alueen keskelle ja antamalla sen tutkia uutta ympäristöä 5 minuutin ajan. Sen käyttäytyminen tallennetaan videonauhalle ja käyttäytymisanalyysi suoritettiin tallenteesta myöhemmin. Mitataan viisi parametria: viipymä pimeään osastoon saapumiseen, aika, joka vietetään kullakin alueella, osastosta toiseen siirtymisten lukumäärä, kummassakin osastossa tapahtuvien viivojen ylittämisen lukumäärä ja kummassakin osastossa seinää vasten nousemisten lukumäärä.

15 Tässä testissä valoisalla alueella vietetyn ajan lisääntyminen on herkkä mitta siksi, että se on suorassa suhteessa useiden tuskaa lievittävien standardilääkkeiden tuskaa lievittäviin vaikutuksiin. Lääkeaineet liuotetaan veteen tai suolaliuokseen ja annostetaan joko subkutaanisesti, intraperitoneaalisesti tai suun kautta (p.o.) vat-saneulalla.

25 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia anti-psykoottisina aineina. Yhdisteillä testataan niiden kyky alentaa amfetamiinin *intra-accumbensin* vaikutuksia rotalla kuten seuraavassa esitetään.

30 Käytetään Sprague Dawley (CD) Bradford-kannan urosrottia. Rotat asuvat viiden ryhmässä lämpötilassa, joka on 21 ± 2 °C, valaistus on 12 tunnin valoisa-pimeä-sykli, siten että valot ovat päällä kello 7.00 ja klo 20.00 välisenä aikana. Rotat saavat CRM-ravintoa (Labsure) ja vettä mielensä mukaan.

35 Rotat nukutetaan kloraalihydraatilla (400 mg/kg s.c.) ja laitetaan Kopf-stereotaksiseen kehykseen. Jatkuvat kesto-

ohjainkanyylit (rakennettu ruostumatonta terästä olevasta teräspuutkesta, jonka halkaisija on 0,65 mm ja joka on laitettu bilateraalisesti Parspex-kannattimille) implan-

5 siten että ne päättyvät 3,5 mm *nucleus accumbensin* yläpuolelle (ant. 9,4, vert. 0,0, lat. 1,6) tai 5,0 mm mantelikeskustumakkeen yläpuolelle (the central nucleus of the amygdala) (ant. 5,8, vert. 1,8, lat $\pm 4,5$) (Atlas of De Groot, 1959). Ohjaimia pidetään paikalla 14 päivää

10 kestäväen talteenottojakson ajan, käyttäen ruostumatonta terästä olevia puikkoja, halkaisija 0,3 mm, jotka ylettyvät 0,5 mm ohjainkärkien yli.

Rottia pidetään kiinni manuaalisesti ja puikot poistetaan. Aivojensisäiset injektio-

15 kanyylit, halkaisija 0,3 mm, laitetaan paikalleen ja lääkkeet annostetaan 0,5 μ l:n tilavuudessa 5 sekunnin kuluessa (seuraavien 55 sekunnin kuluessa annettiin tallentua) Hamiltonin ruiskuista, jotka oli liitetty polyeteeniputkella injektioyksiköihin.

20 Eläimiä käytetään ainoastaan yhteen tapaukseen.

Käyttäytymiskokeet suoritetaan kello 7.30 ja kello 21.30 välisenä aikana hiljaisessa huoneessa, jonka lämpötila pidetään 22 ± 2 °C:ssa. Rotat otetaan hoituhuoneesta ja

25 niiden annetaan tunnin ajan tottua uuteen ympäristöön. Liikunnallinen aktiivisuus tutkitaan yksilöllisissä varjostetuissa Perspex-häkeissä (25x15x15 cm (korkeus) (kasattu 30 ryhmiin), joista jokainen on varustettu pidemmältä sivultaan yhdellä valokennoyksiköllä 3,5 cm:n

30 päässä sivusta, tämän aseman on todettu minimoivan väärät aktiivisuuslaskennat, jotka johtuvat esimerkiksi neulojen ja pään liikkeistä, kun eläin on paikoillaan. Valokatkaisijan katkaisut rekisteröidään joka 5. minuutti. Tällöin eläimiä myös tarkkaillaan liikunnallisessa aktiivisuudessa esiintyvän jonkin ei-spesifisen muutoksen, esim. se-

35 daation, prostraation, stereotyyppisten liikkeiden, suh-

teen, jotka voivat häiritä liikunnallisen aktiivisuuden rekisteröintiä.

5 Mitataan yhdisteiden kyvyt estää hyperaktiivisuus, joka aikaansaadaan injektoimalla amfetamiinia rotan *nucleus accumbens*in.

10 Lisääntyminen liikunnallisessa aktiivisuudessa on seurausta amfetamiinin (20 µg) bilateraalista injektioista *nucleus accumbens*in; hyperaktiivisuushuippu (50-60 liikettä/5 minuuttia) esiintyy 20-40 minuuttia injektion jälkeen.

15 Injektoimalla rotat intraperitoneaalisesti yhdisteellä (20 mg/kg tai 30 mg/kg) tai (10 mg/kg) alentuu amfetamiinin *intra-accumbens*-injektiolla aikaansaatu hyperaktiivisuus. Tämän testiin tiedetään olevan suuntaa antava, mitä tulee antipsykoottiseen aktiivisuuteen (Costall, Domeney, Naylor ja Tyers, Brit.J.Pharmac. 92:881-894).

20

Keksinnön mukaisten yhdisteiden odotetaan estävän ja hoitavan vieroitusreaktiota, joka syntyy kun lääkeaineella annettu krooninen hoito lopetetaan tai kun alkoholin väärinkäyttö lopetetaan. Nämä yhdisteet ovat tästä johtuen
25 käyttökelpoisia terapeuttisina aineina kroonisen lääkeaineen tai alkoholin väärinkäytön hoidossa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden tehoa kuvaa esimerkiksi hiirillä "valaistu/pimeä laatikko"-testi.

30

Viidelle eläimelle annetaan nikotiinia tavallisesti 0,01 mg:sta/kg 100 mg:aan/kg i.p.:sti kaksi kertaa päivässä 14 päivän ajan. 24 tunnin vieroitusjakson jälkeen annetaan yhdistettä tavallisesti 0,01 mg:sta/kg 100 mg:aan/kg
35 i.p.:sti kaksi kertaa päivässä. Valoisalla alueella vietetyn ajan lisääntyminen on herkkä mitta yhdisteen tehos-

ta aineena hoitaa nikotiinista johtuvia vieroitusvaikutuksia.

5 Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi keksinnön mukaisista yhdisteistä inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteämuotoisia valmisteita ovat jauheet, tabletit, hajoavat granulaatit, kapselit, tärkkelyskapselit ja suppositoriot.

10

Kiinteä kantoaine voi olla yksi tai useampi aine, jotka voivat toimia myös laimennusaineina, makuaineina, liukoisiksi tekevinä aineina, voiteluaineina, suspendoivina aineina, sideaineina tai tablettia hajottavina aineina, se
15 voi olla myös kapseloiva aine.

Jauheissa kantoaine on hienojakoinen kiinteä aine, joka on seoksessa hienojakoisen aktiivikomponentin kanssa. Tableteissa aktiivikomponentti on sekoitettu riittävät
20 sitovat ominaisuudet omaavan kantoaineen kanssa sopivissa suhteissa ja puristettu haluttuun muotoon ja kokoon.

Suppositoriovalmisteiden valmistamiseksi alhaalla sulava vaha, kuten esimerkiksi rasvahappoglyseridien ja kaakao-
25 voin seos, sulatetaan ensin ja aktiivinen aineosa dispergoidaan siihen, esimerkiksi sekoittamalla. Sen jälkeen sula homogeeninen seos kaadetaan sopivan kokoisiin muotteihin ja annetaan jäähtyä ja kiinteytyä.

30 Jauheet ja tabletit sisältävät mieluummin 5 %:sta noin 70 %:iin aktiivikomponenttia. Sopivia kantoaineita ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, laktoosi, sokeri, pektiini, dekstriini, tärkkelys, tragantti, metyylliselluloosa, natriumkarboksimeyylliselluloosa, al-
35 haalla sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat.

Edullinen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola on N-metyyliglukamiinisuola.

5 Käsité "valmiste" sisältää aktiivisen komponentin ja kantoaineena käytetyn kapselointiaineen yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen komponentti (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman) on ympäröity kantoaineella, joka on siten yhteydessä aktiiviseen komponenttiin. Sama koskee myös tärkkelyskapseleita.

10 Tabletteja, jauheita, tärkkelyskapseleita ja kapseleita voidaan käyttää oraaliseen annostuksen sopivina kiinteinä annosmuotoina.

15 Nestemäisiä valmisteita ovat liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkeinä nestemäisistä valmisteista, jotka soveltuvat parenteraaliseen annostukseen, voidaan mainita aktiivisten yhdisteiden steriilit vesi- tai vesi-propeeniglykoliliuokset. Nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa myös liuoksena vesipitoiseen polyeteeniglykoliliuokseen.

25 Vesipitoiset liuokset oraaliseen annostukseen voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen komponentti veteen ja lisäämällä haluttaessa sopivia väriaineita, makuaineita, stabiloimisaineita ja sakeuttamisaineita. Vesipitoiset suspensiot oraaliseen käyttöön voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivikomponentti veteen yhdessä viskoosisen aineen, kuten luonnollisten tai synteettisten kumien, hartsien, metyylliselluloosan, natriumkarboksime-
30 tyylliselluloosan ja muiden farmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa tunnettujen suspendoivien aineiden kanssa.

35 Mieluimmin farmaseuttinen valmiste on yksikköannosmuodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiivikomponenttia. Yksikköannos voi olla pakattu valmiste, pakkauksen

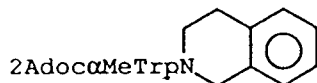
sisältäessä erilaiset määrät valmistetta, esimerkiksi pakattuina tabletteina, kapseleina ja jauheina pienissä pulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi olla myös itse kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti tai se voi olla sopiva lukumäärä mitä tahansa näitä pakattuja muotoja.

Esimerkit kuvaavat lopputuotteiden valmistusmenetelmiä.

10 ESIMERKKI 1

(R)-[1-(1H-indol-3-yyli-metyyli)-2-okso-2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyyli)etyyli]karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-2-yyliesteri

15



Liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli α-metyyli-N-
 20 [(trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-1-yylioksi)karbonyyli]-R-tryptofaani (150 mg, 0,3 mmoolia) vedettömässä EtOAc:ssä (7 ml), lisättiin N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä (86 mg, 0,41 mmoolia) ja pentafluorifenolia (77 mg, 0,41 mmoolia). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2
 25 tuntia, jonka jälkeen lisättiin 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia (51 mg, 0,38 mmoolia) EtOAc:ssä (2 ml). Sekoitettiin 3 päivää, jonka jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos konsentroitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin käänteisfaasipiipihappogeelillä käyttäen eluointiaineena MeOH:H₂O-seosta suhteessa 4:1, saatiin haluttu amidi amorfisena, kiinteänä aineena (83 mg, 43 %);
 30 sul.p. 95-100 °C;
 IR (filmi): 3300, 2908, 2854, 1696 ja 1625 cm⁻¹;
 NMR (CDCl₃) δ: 1,40-1,90 (17H,m), 2,85 (2H,t,J=6 Hz),
 35 3,50 (2H,m), 3,95 (2H,leveä s), 4,75 (1H,m), 4,85 (2H,leveä s), 5,15 (1H,leveä s), 6,97 (1H,s), 7,10 (6H,m), 7,34 (1H,d,J=8 Hz), 7,56 (1H,d,J=8 Hz), 8,15 (1H,s),

27,8,93
 H

analyysi kaavalle ($C_{32}H_{37}N_3O_3 \cdot 0,5CHCl_3$); C, H, N.

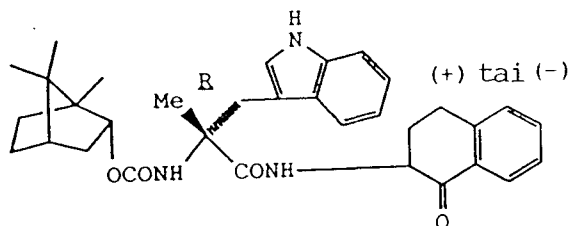
Esimerkit 2 ja 3

5 [1-(1H-indol-3-yyli-metyyli)-1-metyyli-2-okso-2-[(1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyli)amino]etyyli]karbamiini-hapon 1,7,7-trimetyylibisyklo[2.2.1.1]hept-2-yyliesteri (bisyklosysteemi 1S-endo, Trp-keskus R, naftyyli-keskus (+) ja (-))

- 10 1-S-endo-bornyylioksikarbonyyli- α -metyyli-R-tryptofaani (247 mg, 0,62 mmoolia) ja pentafluorifenoli (114 mg, 0,62 mmoolia) EtOAc:n (15 ml) liuoksena käsiteltiin disykloheksyylikarbodiimidillä (130 mg, 0,63 mmoolia) 0 °C:ssa ja jätettiin 24 tunniksi 4 °C:n lämpötilaan. Sen jälkeen
- 15 seos suodatettiin ja suodos lisättiin seokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli 2-amino-1-tetralonin HCl-suola (122 mg, 0,62 mmoolia) ja trietyyliamiini (63 mg, 0,62 mmoolia) EtOAc:ssä (10 ml), 0 °C:ssa. Yhdistetty seos jätettiin sekoittumaan huoneen lämpötilaan 18 tunnin
- 20 ajaksi ennen kuin lisättiin 4-dimetyyliaminopyridiiniä (20 mg, 0,16 mmoolia) ja seos jätettiin edelleen 48 tunnin ajaksi. Sen jälkeen reaktioseos pestiin vedellä (10 ml), 1 M HCl:llä (10 ml) ja vedellä (10 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin $MgSO_4$:llä ja konsentroitiin tyhjöissä.
- 25 Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä kaksi kertaa käyttäen eluointiaineena kerran 1 %:ista MeOH:ta CH_2Cl_2 :ssa, jonka jälkeen erotettiin kaksi diastereoisomeeria käyttäen eluointiaineena 25%:ista EtOAc:tä n-heksaanissa, saatiin isomeeri I valkoisena, kiinteänä aineena (110 mg,
- 30 33 %) ja isomeeri II ei-kiteisenä, kiinteänä aineena (100 mg, 30 %).

ESIMERKKI 2

5

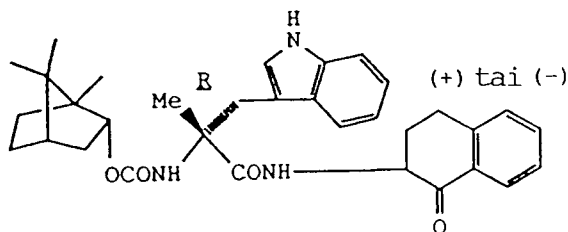
Isomeeri I

Sul.p. 106-112 °C (MeOH/H₂O), $[\alpha]_D^{20} = +33,2^\circ$ (c=0,27, MeOH), IR (filmi): 1699 ja 1663 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ :

- 10 0,82 (3H,s), 0,85 (3H,s), 0,90 (3H,s), 1,07 (1H,dd,J=13,5 ja 3 Hz), 1,20-1,30 (2H,m), 1,64 (3H,s), 1,65-1,90 (4H,m), 2,30-2,45 (1H,m), 2,75-2,79 (1H,m), 2,98 (1H,leveä d, J=16 Hz), 3,20-3,35 (1H,m), 3,43 (1H,d,J=14 Hz), 3,51 (1H,d,J=14 Hz), 4,56 (1H,dt,J=13,5 ja 5 Hz), 4,70-5,00
 15 (1H,leveä), 4,90 (1H,leveä d,J=9 Hz), 5,37 (1H,leveä s), 7,05-7,40 (7H,m), 7,51 (1H,t,J=7 Hz), 7,61 (1H,d,J=8 Hz), 7,98 (1H,d,J=8 Hz), 8,20 (1H,s),
 analyysi kaavalle C₃₃H₃₉N₃O₄•0,75H₂O; C, H, N.

20 ESIMERKKI 3

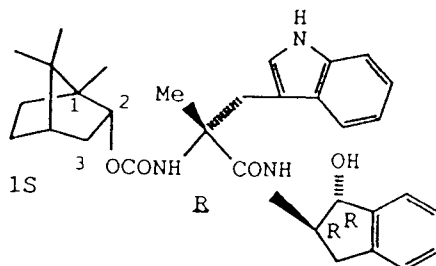
25

Isomeeri II

- Sul.p. 106-111 °C, $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$ (c=0,1, MeOH), IR (filmi): 1697 ja 1662 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ : 0,85 (6H,s), 0,89 (3H,s), 1,03 (1H,dd,J=14 ja 3 Hz), 1,10-1,30 (2H,m), 1,61 (3H,s), 1,65-1,90 (4H,m), 2,30-2,40 (1H,m), 2,65-2,75 (1H,m), 2,96 (1H,leveä d,J=16 Hz), 3,20-3,30 (1H,m), 3,41 (1H,d,J=15 Hz), 3,49 (1H,d,J=15 Hz), 4,57 (1H,dt,J=14 ja 5 Hz), 4,89 (1H,d,J=9 Hz), 5,37 (1H,leveä s), 7,00-7,40 (8H,m), 7,53 (1H,dt,J=7 ja 1 Hz), 7,60 (1H,d,J=8 Hz),
 30 7,96 (1H,d,J=8 Hz), 8,18 (1H,leveä s),
 35 analyysi kaavalle C₃₃H₃₂N₃O₄•0,5H₂O; C, H, N.

ESIMERKKI 4

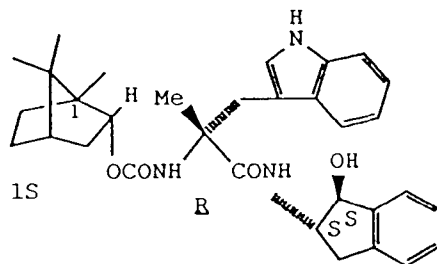
5



Liuos, jossa oli happo (kaaviot II tai III, nro 1) (199
 mg, 0,50 mmoolia) ja pentafluorifenoli (92 mg, 0,5 mmoo-
 10 lia) EtOAc:ssä (20 ml), jäädytettiin 0 °C:seen ja siihen
 lisättiin liuos, jossa oli N,N'-disykloheksyylikarbodi-
 imidi (108 mg, 0,525 mmoolia) EtOAc:ssä (5 ml). Tätä se-
 osta sekoitettiin 24 tuntia 0 °C:ssa, suodatettiin ja li-
 sätettiin *trans*-2(R)-amino-1(R)hydroksi-indaania (75 mg,
 15 0,5 mmoolia). Tätä seosta sekoitettiin huoneen lämpöti-
 lassa 24 tuntia, jonka jälkeen liuotin poistettiin tyh-
 jössä. Jäännös kromatografoitiin käyttäen eluointiaineena
 2%:ista MeOH:ta CH₂Cl₂:ssa, saatiin tuote valkoisena,
 kiinteänä aineena (191 mg, 72 %), sul.p. 100-103 °C (MeOH/
 20 H₂O), IR (filmi): 3368, 2954, 1696 ja 1651 cm⁻¹, NMR
 (CDCl₃) δ: 0,82 (3H,s), 0,86 (3H,s), 0,90 (3H,s), 0,97
 (1H,dd,J=14 ja 3 Hz), 1,05-1,35 (2H,m), 1,63 (3H,s),
 1,65-1,90 (3H,m), 2,30-2,40 (1H,m), 2,60 (1H,dd,J=15 ja
 8,5 Hz), 3,15 (1H,dd,J=15 ja 8,5 Hz), 3,30 (1H,d,J=15
 25 Hz), 3,53 (1H,d,J=15 Hz), 4,15-4,25 (1H,m), 4,70-4,80
 (1H,leveä s), 4,89 (1H,d,J=10 Hz), 4,98 (1H,d,J=6,5 Hz),
 5,16 (1H,leveä s), 6,75-6,85 (1H,leveä s), 7,07 (1H,d,J=2
 Hz), 7,10-7,40 (7H,m), 7,62 (1H,d,J=8 Hz), 8,17 (1H,s),
 MS(FAB): m/e 3321,1 (100), 530 (83),
 30 analyysi kaavalle C₃₂H₃₉N₃O₄•0,25H₂O; C, H, N.

ESIMERKKI 5

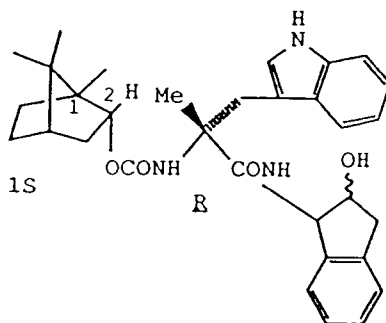
5



Menetelmä on tarkalleen sama kuin esimerkissä 4 (kaavio
 III, nro 2) paitsi, että käytetään *trans*-2(S)-amino-1(S)-
 10 hydroksi-indaania, saanto on 157 mg (85 %), sul.p. 97-103
 °C (MeOH/H₂O), IR (filmi): 3369, 2954, 1696 ja 1659 cm⁻¹,
 NMR (CDCl₃) δ: 0,76 (3H,s), 0,82 (3H,s), 0,88 (3H,s),
 0,94-1,00 (1H,m), 1,10-1,30 (2H,m), 1,55 (3H,s), 1,60-
 1,80 (3H,m), 2,20-2,37 (1H,m), 2,60 (1H,leveä s), 2,77
 15 (1H,dd,J=15,5 ja 7 Hz), 3,12 (1H,dd,J=15,5 ja 7 Hz), 3,38
 (1H,d,J=15 Hz), 3,51 (1H,d,J=15 Hz), 4,60-4,70 (1H,m), ^d4,71
 (0,5H,leveä s), 4,81 (0,5H,leveä s), 5,03 (1H,^dJ=5
 Hz), 5,08 (1H,s), 6,48 (1H,d,J=8 Hz), 7,00-7,40 (8H,m),
 7,62 (1H,d,J=8 Hz), 8,1 (1H,leveä s),
 20 analyysi kaavalle C₃₂H₃₉N₃O₄•0,25H₂O; C, H, N.

ESIMERKKI 6

25



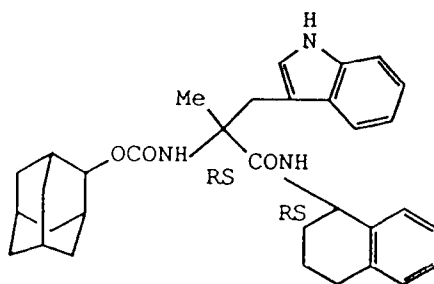
30

Menetelmä on tarkalleen sama kuin esimerkissä 4 (kaavio
 III, nro 2) paitsi, että käytetään 1-amino-2-hydroksi-in-
 daania, saanto on 183 mg (69 %), sul.p. 99-106 °C (MeOH/
 H₂O), IR (filmi): 3339, 1699 ja 1657 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ:
 35 0,81 (3H,2xs,erotus 1 Hz), 0,85 (3H,s), 0,89 (3H,2xs,ero-
 tus 2 Hz), 0,90-1,00 (1H,m), 1,10-[↑]1,35 (2H,m), 1,60-1,85
 (6H,m), 2,30-2,40 (1H,m), 2,85-2,95 (1H,m), 3,20-3,60

(3H,m), 4,20-4,30 (1H,m), 4,38 (0,5H,s), 4,50 (0,5H,s),
 4,85-4,93 (1H,m), 5,07 (1H,q,J=7 Hz), 5,18 (0,5H,s), 5,28
 (0,5H,s), 6,65 (1H,d,J=5,5 Hz), 6,80 (0,5H,d,J=7,5 Hz),
 6,85 (0,5H,d,J=7,5 Hz), 7,05-7,25 (6H,m), 7,37 (1H,d,J=8
 5 Hz), 7,62 (1H,d,J=8 Hz), 8,24 (1H,leveä s),
 analyysi kaavalle $C_{32}H_{39}N_3O_4 \cdot 0,5H_2O$; C, H, N.

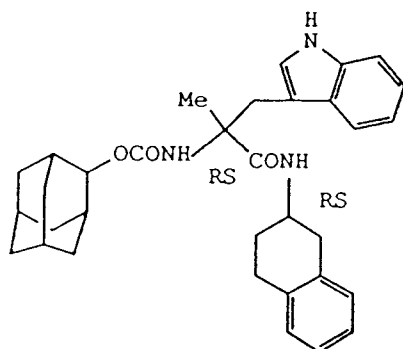
ESIMERKKI 7

10



15

Menetelmä on tarkalleen sama kuin esimerkissä 4 paitsi,
 että käytetään 2-Adok- α -Me-RS-TrpOH:ta (7) ja 1-aminotet-
 raliinia, saanto on 228 mg (87 %), sul.p. 108-116 °C
 (MeOH/H₂O), IR (filmi): 3400-3200, 2907, 2855, 1704, 1652
 ja 1493 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ : 1,45-1,55 (2H,m), 1,59 (3H,s),
 1,70-2,05 (16,m), 2,70-2,80 (2H,m), 3,36 (0,5H,d,J=14,5
 20 Hz), 3,37 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,54 (0,5H,d,J=14,5 Hz),
 3,57 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 5,05-5,15 (1H,m), 5,16 (0,5H,s),
 5,19 (0,5H,s), 6,34 (0,5H,d,J=6 Hz), 6,38 (0,5H,d,J=6
 25 Hz), 7,00-7,25 (7H,m), 7,3 (1H,d,J=8 Hz), 7,63 (1H,d,J=8
 Hz), 8,17 (1H,s), MS(FAB): m/e 526,3 (100), 396,1 (33),
 33,1 (31),
 analyysi kaavalle $C_{33}H_{39}N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$; C, H, N.

ESIMERKKI 8

10

Menetelmä on tarkalleen sama kuin esimerkissä 4 paitsi, että käytetään 2-Adok- α -Me-RS-TrpOH:ta (7) ja 2-aminotetraliinia, saanto on 210 mg, ~~1795~~ sul.p. 97-101 °C (MeOH/H₂O), IR (filmi): 3400-3200, 2911, 2855, 1700, 1651 ja 1495 cm⁻¹, NMR ⁸(CDCl₃) δ : 1,50-2,00 (16H,m), 1,57 (1,5H, s), 1,58 (1,5H,s), 2,42 (0,5H,d,J=7,5 Hz), 2,48 (0,5H, d,J=7,5 Hz), 2,70-3,05 (3H,m), 3,27 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,29 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,51 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,54 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 4,15-4,25 (1H,m), 4,80 (1H,d), 5,16 (0,5H,s), 5,21 (0,5H,s), 6,10-6,20 (1H,leveä s), 6,99-7,21 (7H,m), 7,36 (1H,d,J=8 Hz), 7,61 (1H,d,J=8 Hz), 8,12 (1H,s), MS(FAB): m/e 526,3 (100), 396,2 (25), 330,2 (33), analyysi kaavalle C₃₃H₃₉N₃O₃•0,75H; C, H, N.

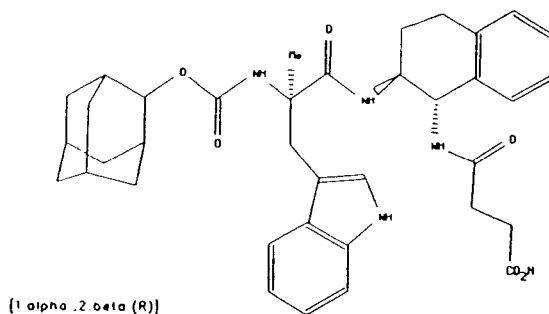
20

278,97

ESIMERKKI 9

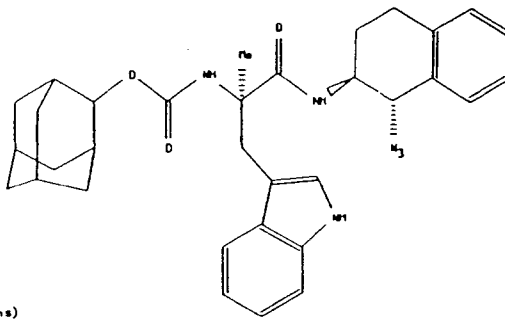
4-okso-4-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[trisyklo[3.3.1.^{3,7}]-dek-2-yylioksi)-karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyyli]amino]butaanihappo

10



Vaihe 1: [2-[(1-atsido-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yyli)metyyli]-1-metyyli-2-oksoetyyli]-1-karbamiinihapon trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-2-yyliesteri (katso kaavio V)

20

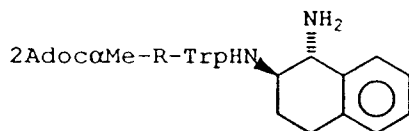


25

Liuos, jossa oli 2-adamantyylioksikarbonyyli- α -metyyli-R-tryptofaania (3,00 g, 7,57 mmoolia) ja pentafluorifenolia (1,39 g, 7,57 mmoolia) EtOAc:ssä (80 ml), jäädytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin N,N-disykloheksyylikarbodiimidilä (1,56 g, 7,57 mmoolia). Tätä reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa, suodatettiin ja suodos käsiteltiin ($\pm$)-trans-2-amino-1-atsido-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenilla (1,56 g, 8,32 mmoolia) ja sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. 48 tunnin kuluttua reaktioseos pestiin 1 M sitruunahappoliuoksella (2x2 ml), kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2x20 ml) ja vedellä (2x20 ml).

Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO_4 :llä ja liuotin haihdu-
tettiin tyhjössä. Jännös erotettiin käänteisfaasipiihap-
pogeelikromatografiolla käyttäen eluointiaineena $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ -
seosta suhteessa 4:1, saatiin tuote 5 ei-kiteisenä, val-
koisena, kiinteänä aineena (3,71 g, 86 %), sul.p. 105-110
°C, $[\alpha]_D^{20} = +39,4^\circ$ ($c=0,5$, MeOH), IR (filmi): 3500-3200,
2909, 2855, 2097, 1702, 1657 ja 1493 cm^{-1} , NMR (CDCl_3) δ :
1,40 (1H,s), 1,45 (2,5H,s), 1,55 (1,5H,s), 1,65-1,90
(13H,m), 2,00-2,20 (1H,m), 2,60-2,75 (1H,m), 2,81 (0,5H,
10 ~~d~~, J=5,4 Hz), 2,87 (0,5H,~~d~~, J=5,3 Hz), 3,17-3,27 (1H,m),
3,49 (0,5H,d, J=14,8 Hz), 3,56 (0,5H,d, J=14,7 Hz), 4,18
(0,5H,d, J=4,6 Hz), 4,25-4,35 (1,5H,m), 4,60-4,70 (1H,m),
5,04 (1H,s), 6,40-6,45 (0,5H,m), 6,46-6,55 (0,5H,m), 6,94
(1H,s), 7,05-7,30 (6H,m), 7,36 (1H,d, J=7,8 Hz), 7,55-7,65
15 (1H,m), 8,11 (1H,s),
MS(FAB): m/e 567 (5), 173 (924), 146 (28), 135 (100) ja
109 (39).

Vaihe 2: (kaavio V, nro 6)



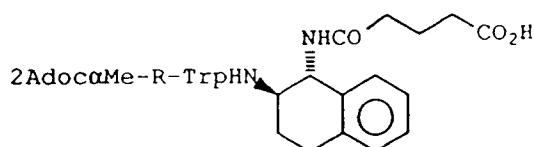
25 Liuos, jossa oli tiatsidi vaiheesta 1 (kaavio V, nro 5)
(1,20 g, 2,11 mmoolia) absoluuttisessa EtOH:ssa (150 ml),
käsiteltiin Lundar-katalyytillä (0,6 g, 50%:inen paino/
paino) ja laitettiin vetyatmosfääriin paineeseen, joka
oli 344,7 kPa:ta (50 psi), 12 tunnin ajaksi huoneen läm-
30 pötilassa. Sen jälkeen tämä seos suodatettiin kipsin
päältä ja haihdutettiin tyhjössä, saatiin amiini siirap-
pina (1,14 g, 100 %). Tämä yhdiste käytettiin välittömäs-
ti vaiheessa 3.

Vaihe 3:

Liuos, jossa oli vaiheessa 2 saatu amiini (kaavio V, nro
 6) (0,2 g, 0,37 mmoolia) EtOAc:ssä (15 ml), käsiteltiin
 sukkinanhydridillä (0,044 g, 0,44 mmoolia) ja sekoitet-
 5 tiin ja keitettiin palautusjäähdyttären N,N-dimetyyliami-
 nopyridiinin (0,061 g, 0,50 mmoolia) kanssa 18 tuntia.
 Sen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös kroma-
 tografoitiin käänteisfaasipiihappogeelillä käyttäen elu-
 ointiaineena MeOH:H₂O-seosta suhteessa 5:1, saatiin tuote
 10 (esimerkki 1) valkoisena, kiinteänä aineena (0,157 g, 66
 %), sul.p. 137-150 °C, $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ (c=0,5, MeOH), IR
 (filmi): 3500-3200, 2910, 2856, 1712, 1651 ja 1531 cm⁻¹,
 NMR (DMSO-d₆ + D₂O) δ : 1,23 (1,5H,s), 1,29 (1,5H,s), 1,35-
 1,55 (2H,m), 1,60-2,00 (14H,m), 2,20-2,55 (4H,m), 2,70-
 15 2,85 (2H,m), 3,10-3,60 (2H,m), 3,85-4,00 (1H,m), 4,60-
 4,70 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,60-6,70 (1H,m), 6,85-
 7,25 (7H,m), 7,31 (1H,d,J=8 Hz), 7,46 (1H,d,J=8 Hz),
 7,30-7,55 (1H,m), 8,23 (1H,d,J=9 Hz),
 analyysi kaavalla C₃₇H₄₄N₄O₆:
 20 laskettu: C 67,92; H 7,00; N 8,56;
 saatu : C 67,96; H 6,87; N 8,65.

ESIMERKKI 10

(kaavio VI, nro 10)



30 Menetelmä on tarkalleen sama kuin esimerkissä 9 paitsi,
 että vaiheessa 3 käytetään sukkinanhydridin sijasta glu-
 taarihappoanhydridiä, sul.p. 130-142 °C, $[\alpha]_D^{21} = 410,8^\circ$
 (c=0,5, MeOH), IR (filmi): 3500-3200, 2919, 2854, 1710,
 1651 ja 1527 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ : 1,25 (1,5H,s), 1,35
 35 91,5H,s), 1,40-1,55 (2H,m), 1,15-2,05 (16H,m), 2,10-2,25
 (2H,m), 2,50-2,55 (4H,m), 2,75-2,85 (2H,m), 3,90-4,05
 (1H,m), 4,55-4,70 (1H,m), 5,00-5,10 (1H,m), 6,55-6,70

(1H,m), 6,85-7,15 (7H,m), 7,31 (1H,d,J=8 Hz), 7,45-7,55 (1,5H,m), 7,60-7,65 (10,5H,m), 8,15-8,25 (1H,m).

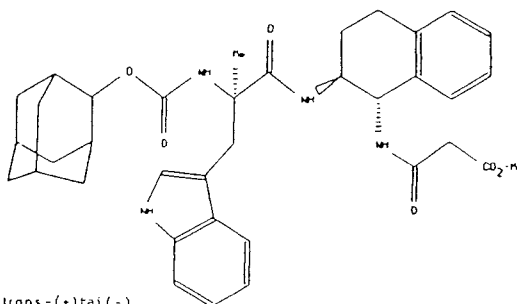
ESIMERKIT 11 JA 12

5 (kaavio VI, nro 7a ja 7b)

3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[trisyk-
lo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]-
amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyli]amino]-3-okso-
propanihapon metyyliesteri (isomeeri I) ja

10 3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[trisy-
klo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]-
amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyli]amino]-3-okso-
propanihapon metyyliesteri (isomeeri II)

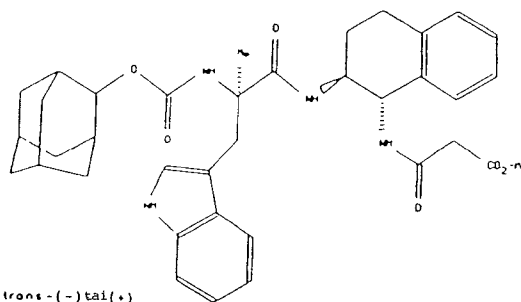
15



20

(R) trans-(+) tai (-)
Isomeeri I

25



(R) trans-(-) tai (+)
Isomeeri II

30 Liuos, jossa oli esimerkin 10 vaiheessa 2 saatu amiini
 (kaavio V, nro 6) (0,20 g, 0,4 mmoolia) EtOAc:ssä (15
 ml), käsiteltiin metyyylimalonyylikloridilla (0,06 g, 0,44
 mmoolia), jonka jälkeen trietyyliamiinilla (0,03 g, 0,37
 mmoolia) ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilas-
 35 sa. Sen jälkeen tämä seos haihdutettiin tyhjiössä ja jään-
 nös jaettiin piihappogeelikromatografisesti käyttäen elu-
 ointiaineena n-heksaani:EtOAc-seosta suhteessa 1:1, saa-

tiin kaksi diastereoisomeeria erikseen, isomeerina I (0,05 g) ja isomeerina II (0,06 g) (kokonaisaanto oli 46 %).

- 5 Isomeeri I: (Esimerkki 11, 3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-2-yylioksi)-karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyli]amino]-3-okso-propaanihapon metyyliesteri, sul.p. 140-145 °C, $[\alpha]_D^{24} = +38,4^\circ$ (c=0,25, MeOH), IR
- 10 (filmi): 3500-3200, 2907, 2857, 1760-1700 (leveä), 1651 ja 1491 cm^{-1} , NMR (CDCl_3) δ : 1,50-2,15 (19H,m), 2,75-2,87 (1H,m), 2,90-3,05 (1H,m), 3,35 (2H,s), 3,40 (2H,s), 3,74 (3H,s) 3,95-4,05 (1H,m), 4,82 (1H,s), 5,15 (1H,d,J=10 Hz), 5,34 (1H,s), 6,86 (1H,d,J=7,5 Hz), 7,00-7,35 (9H,m),
- 15 7,65 (1H,d,J=8 Hz), 8,17 (1H,s), MS(FAB): m/e 641 (10), 263 (10), 173 (39) ja 135 (100),
analyysi kaavalla $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$:
laskettu: C 69,35; H 6,92; N 8,74;
saatu : C 69,22; H 6,86; N 8,72.

20

ESIMERKKI 12

- 3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyli]amino]-3-okso-propaanihapon metyyliesteri, isomeeri II
- 25

- Sul.p. 142-183,5 °C, $[\alpha]_D^{24} = +26,8^\circ$ (c=2,5, MeOH), IR (filmi): 3500-3200, 2910, 2854, 1760-1600 (leveä), 1651 ja 1536 cm^{-1} , NMR (CDCl_3) δ : 1,45-2,05 (18H,m), 2,15-2,30 (1H,m), 2,80-2,90 (1H,m), 2,95-3,10 (1H,m), 3,24 (1H,d,J=17 Hz), 3,31 (1H,d,J=17 Hz), 3,39 (1H,d,J=15 Hz), 3,45 (1H,d,J=15 Hz), 3,73 (3H,s), 3,95-4,10 (1H,m), 4,81 (1H,s), 5,17 (1H,t,J=7 Hz), 5,23 (1H,s), 6,93 (1H,d,J=7 Hz), 6,97 (1H,d,J=2 Hz), 7,05-7,30 (6H,m), 7,34 (1H,d,J=8 Hz),
- 30 7,38 (1H,d,J=9 Hz), 7,60 (1H,d,J=8 Hz), 8,15 (1H,s), MS(FAB): m/e 641 (8), 263 (10), 173 (40) ja 135 (100),
analyysi kaavalla $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:
- 35

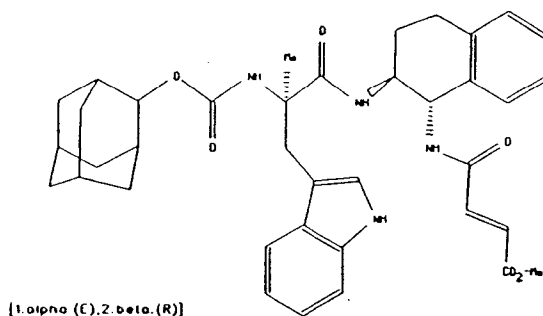
laskettu: C 68,87; H 6,95; N 8,68;
 saatu : C 68,98; H 7,08; N 8,33.

ESIMERKKI 13

5 (kaavio VI, nro 11)

1-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]-amino]propyyli]amino]-1-naftalenyli]amino]-4-okso-2-butaanihapon metyyliesteri

10



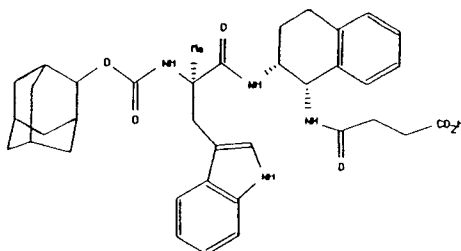
15

Liuos, jossa oli esimerkin 9 vaiheessa 2 saatu amiini
 (kaavio V, nro 6) (0,6 g, 1,1 mmoolia) EtOAc:ssä (25 ml),
 20 käsiteltiin metyyli-pentafluorifenyyli-fumaraatilla (0,5 g,
 1,7 mmoolia) ja muodostunutta seosta sekoitettiin 18 tun-
 tia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin poistettiin
 tyhjössä ja jäännös kromatografoitiin piihappogeeelillä
 käyttäen eluointiaineena EtOAc:heksaani-seosta suhteessa
 25 3:1, saatiin tuote valkoisena, ei-kiteisenä kiinteänä ai-
 neena ja kahden diastereoisomeerin seoksena (0,35 g, 50
 %), sul.p. 234-236 °C, $[\alpha]_D^{20} = +10,4^\circ$ (c=0,5, MeOH), IR
 (filmi): 3500-3200, 2912, 2854, 1715, 1646 ja 1538 cm^{-1} ,
 NMR (CDCl_3) δ : 1,34 (1,5H,s), 1,45-2,20 (17,5H,m), 2,70-
 2,90 (2H,m), 3,16 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,27 (0,5H,d,J=6,5
 30 Hz), 3,32 (0,5H,d,J=7 Hz), 3,42 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,72
 (1,5H,s), 3,74 (1,5H,s), 3,90-4,10 (1H,m), 4,75-4,85 (1H,
 m), 5,10-5,30 (2H,m), 6,70-7,35 (12H,m), 7,53 (0,5H,d,J=8
 Hz), 7,60 (0,5H,d,J=8 Hz), 8,31 (0,5H,s), 8,37 (0,5H,s),
 35 analyysi kaavalla $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:
 laskettu: C 69,44; H 6,82; N 8,52;
 saatu : C 69,55; H 6,71; N 8,49.

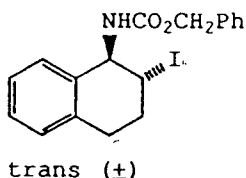
ESIMERKKI 14

(kaavio VIII, nro 20)

4-okso-4-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-
metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)kar-
 5 bonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyli]amino]butaa-
nihappo



Vaihe 1: Fenyylimetyyli-(±)-trans-(1,2,3,4-tetrahydro-2-
 15 jodi-1-naftalenyli)karbamaatti (kaavio VII, nro 13)



Liuos, jossa oli 1,2-dihydronaftaleeni (10,0 g, 76,8 mmoolia) ja jodi (19,5 g, 76,8 mmoolia) vedettömässä eetterissä (200 ml), käsiteltiin hopeasyanaatilla (17,27 g, 115,2 mmoolia) 10 °C:ssa. Tätä seosta sekoitettiin 30 minuuttia, sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja jätettiin sekoittumaan edelleen 18 tunniksi, jonka jälkeen sitä keitettiin palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Sen jälkeen tämä suspensio suodatettiin, suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Sitten lisättiin bentsyylialkoholia (100 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Ylimääräinen bentsyylialkoholi tislattiin pois tyhjössä ja jäännös kiteytettiin ja uudelleenkiteytettiin metanolista, saatiin bentsyyliuretaani (19,12 g, 61 %) valkoisena, kiinteänä aineena, sul.p. 141,2 °C (MeOH), IR (filmi): 3500-3200, 1697 ja 1518 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ: 2,05-2,25 (2H,m), 2,75-2,85 (1H,m), 2,90-3,05

(1H,m), 4,55-4,70 (1H,leveä s), 5,05-5,25 (4H,m), 7,05-7,35 (9H,m),

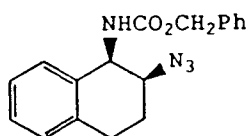
analyysi kaavalla $C_{18}H_{18}INO_2$:

laskettu: C 53,9; H 4,45; N 3,44;

5 saatu : C 53,29; H 4,42; N 3,45.

Vaihe 2: Fenyyylimetyyli-(±)-cis-(2-atsido-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyli)karbamaatti (kaavio VII, nro 14)

10



cis (±)

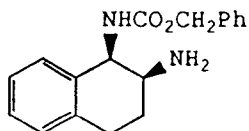
15 Liuos, jossa oli bentsyyliuretaani vaiheesta 1 (kaavio VII, nro 13) (7,62 g, 18,7 mmoolia) DMF:ssä (100 ml), käsiteltiin natriumatsidilla (1,46 g, 22,5 mmoolia) ja muodostunutta seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös suspendoitiin veteen ja EtOAc:hen. Orgaaninen

20 faasi pestiin kyllästetyllä $NaHCO_3$ -liuoksella (2x20 ml), suolaliuoksella (2x20 ml) ja vedellä (2x20 ml), jonka jälkeen kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin ja uudelleen-

25 kiteytettiin MeOH:sta, saatiin atsidi (2,94 g, 49 %), sul.p. 103,7 °C (MeOH), NMR ($CDCl_3$) δ : 2,00-2,25 (2H,m), 2,70-2,85 (1H,m), 2,95-3,10 (1H,m), 4,05-4,20 (1H,leveä s), 5,00-5,25 (4H,m), 7,05-7,40 (9H,m), IR (filmi): 3500-3200, 2101, 1697 ja 1505 cm^{-1} .

Vaihe 3: Fenyyylimetyyli-(±)-cis-(2-amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli)karbamaatti (kaavio VII, nro 15)

5

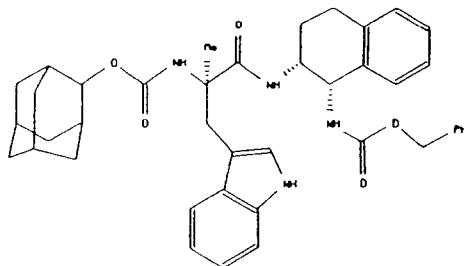


cis (±)

Liuos, jossa oli atsidi vaiheesta 2 (kaavio VII, nro 14) (2,00 g, 6,20 mmoolia) absoluuttisessa EtOH:ssa (150 μ l),
 10 käsiteltiin Lindlar-katalyytillä (1,0 g, 50%:inen paino/paino) ja laitettiin vetyatmosfääriin 344,7 kPa:n (50 psi) paineeseen 2 tunnin ajaksi 25 °C:ssa. Sen jälkeen tämä seos suodatettiin kipsin päältä ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjiössä. Jäännös erotettiin pylväskromatografisesti pihappogeelillä käyttäen eluointiaineena 10%:ista MeOH:ta CH_2Cl_2 :ssa, saatiin amiini, joka kiteytettiin uudestaan eetteristä (1,3 g, 67 %), sul.p. 102-145 °C (Et_2O), IR (filmi): 3500-3200, 1710, 1530 ja 1454 cm^{-1} , NMR (CDCl_3) δ : 1,70-1,95 (2H,m), 2,75-3,00 (2H,m), 3,15-3,25 (1H,m), 4,80 (3H,s), 4,91 (1H,d,J=4 Hz), 5,10 (1H,d,J=12,5 Hz), 5,16 (1H,d,J=12,5 Hz), 7,05-7,40 (9H,m),
 20 analyysi kaavalle $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$:
 laskettu: C 72,94; H 6,80; N 9,45;
 saatu : C 72,84; H 6,81; N 9,44.

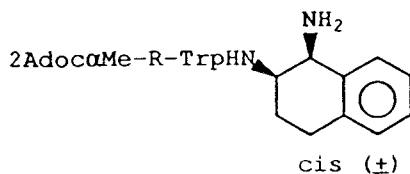
25

Vaihe 4: [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
[[1,2,3,4-tetrahydro-1-[[[(fenyyli)metoksi]karbonyyli]ami-
no]-2-naftalenyli]amino]etyyli]karbamiinihapon trisyklo-
[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri (kaavio VII, nro 16)



Liuos, jossa oli 2-adamantyylioksidikarbonyyli- α -metyyli-1-tryptofaani (5,94 g, 15,1 mmoolia) ja pentafluorifenoli (2,78 g, 15,1 mmoolia) EtOAc:ssä (150 ml), käsiteltiin 0 °C:ssa N,N-disykloheksyylikarbidi-imidillä (3,11 g, 15,1 mmoolia). Tätä seosta sekoitettiin 2 tuntia 0 °C:ssa, suodatettiin ja suodokseen lisättiin vaiheessa 3 valmistettu amiini (kaavio III, nro 15) (5,17 g, 16,6 mmoolia). Sen jälkeen tätä seosta sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa ennen kuin se pestiin 1 M sitruunuhappoliuoksella (2x20 ml), kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2x20 ml) ja vedellä (2x20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös erotettiin kromatografisesti käänteisfaasipiipihappogeelillä käyttäen eluointiainena MeOH:H₂O-seosta suhteessa 4:1, saatiin tuote (7,21 g, 70 %).

Vaihe 5: Trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-[1R-[1 α ,2 α (R')]]- ja -[1S-[1 α ,2 α (S')]]-[2-[(1-amino-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamaatti (kaavio VII, nro 17)

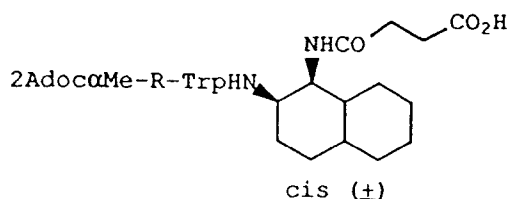


Liuos, jossa oli bentsyyliuretaani vaiheesta 4 (kaavio VII, nro 16) (1,0 g, 1,5 mmoolia) absoluuttisessa EtOH:ssa (150 ml), käsiteltiin 10%:isella palladium/hiili-katalyytillä (0,2 g, 20%:inen paino/paino) ja laitettiin vetyatmosfääriin 344,7 kPa:n (50 psi) paineeseen 25 °C:n lämpötilaan 4 tunniksi. Sen jälkeen seos suodatettiin Celiten läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä, saatiin tuote (0,79 g, 100 %), joka käytettiin välittömästi seuraavassa vaiheessa.

10

Vaihe 6: [1R-[1 α ,2 α (R*)]]- ja [1S-[1 α ,2 α (S*)]]-4-[[dekahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[trisyklo[3.3.1.^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyli]amino]-4-oksobutaanihappo (kaavio VIII, nro 20)

15



20

Liuos, jossa oli vaiheessa 5 valmistettu amiini (kaavio VII, nro 17) (9,4 g, 0,73 mmoolia) EtOAc:ssä (30 ml), käsiteltiin sukkinanhydridillä (0,09 g, 0,9 mmoolia) ja muodostunutta liuosta sekoitettiin 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen seos pestiin 1M HCl-liuoksella (20 ml), kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2x20 ml) ja vedellä (2x20 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös erotettiin käänteisfaasipiihappogeelillä käyttäen eluointiaineena MeOH:H₂O-seosta suhteessa 3:1, saatiin tuote ei-kiteisenä, valkoisena, kiinteänä aineena (0,27 g, 57 %), sul.p. 213-238 °C, IR (filmi): 3500-3200, 2911, 2852, 1696, 1661 ja 1515 cm⁻¹, NMR (DMSO-d₆, D₂O) δ : 1,27 (1,5H, s), 1,35 (1,5H, s), 1,36-1,50 (2H, m), 1,67-2,06 (14H, m), 2,17-2,40 (4H, m), 2,60-2,95 (2H, m), 3,12 (0,5H, d, J=14,5 Hz), 3,18-3,34 (1H, m), 3,39-3,55 (0,5H, m), 4,00-4,15 (1H, leveä s), 4,57-4,67 (1H, leveä s), 5,12 (0,5H, d, J=4,4

35

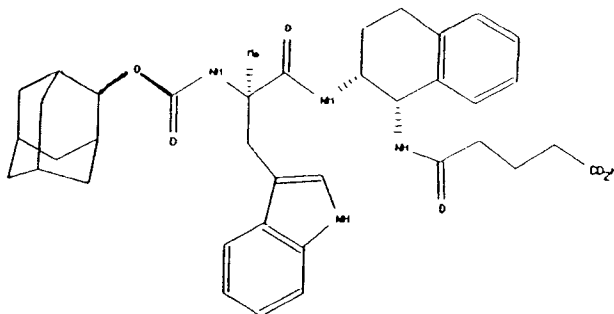
Hz), 5,15 (0,5H,d,J=4,4 Hz), 6,85-6,98 (1H,m), 6,97-7,24 (6H,m), 7,30 (0,5H,d,J=8 Hz), 7,31 (0,5H,d,J=8 Hz), 7,40-7,55 (1H,m).

5 ESIMERKKI 15

(kaavio VIII, nro 21)

[1S-[1 α ,2 α (S^{*})]]- ja [1R-[1 α ,2 α (R^{*})]]-5-okso-5-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-[[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]-propyyli]amino]-1-naftalenyli]amino]pentaanihappo

15



20

Menetelmä oli tarkalleen sama kuin esimerkissä 14 paitsi, että vaiheessa 6 käytettiin sukkinanhydridin sijasta glutaarihappoanhydridiä (saanto oli 0,29 g, 60 %), sul.p.

25

196-206 °C, IR (filmi): 3500-3200, 2924, 2856, 1712, 1659 ja 1515 cm⁻¹, NMR (DMSO-D₆, D₂O) δ : 1,27 (1,5H,s), 1,31 (1,5H,s), 1,37-1,53 (2H,m), 1,57-2,25 (20H,m), 2,60-2,95 (2H,m), 3,10 (0,5H,d,J=14,5 Hz), 3,28 (0,5H,d,J=16,3 Hz), 3,37 (0,5H,d,J=16,3 Hz), 3,39-4,50 (0,5H,m), 3,97-4,18 (1H,leveä s), 4,53-4,66 (1H,leveä s), 5,13 (0,5H,d,J=4 Hz), 5,15-5,23 (0,5H,leveä s), 6,83-7,24 (7H,m), 7,31 (1H,d,J=7,3 Hz), 7,44 (0,5H,d,J=8,5 Hz), 7,46 (0,5H,d,J=8 Hz).

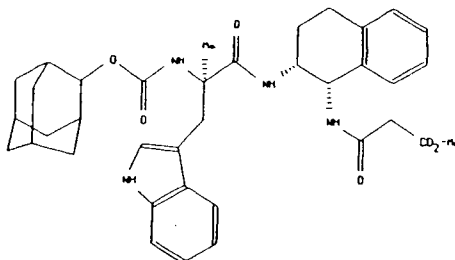
30

ESIMERKKI 16

(kaavio VIII, nro 18)

3-okso-3-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-
metyyli-1-okso-2-[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)-
 5 karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyyli]amino]-
propaanihapon metyyliesteri

10

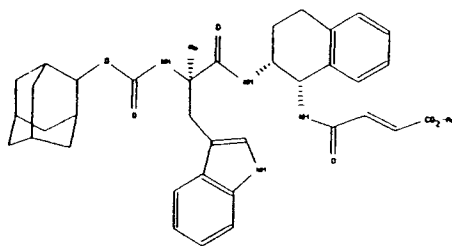


Liuos, jossa oli esimerkin 14 vaiheessa 5 valmistettu
 15 amiini (kaavio VII, nro 17) (0,8 g, 1,5 mmoolia) ja me-
 tyylymalonyylikloridi (0,24 g, 1,77 mmoolia) EtOAc:ssä
 (60 ml), käsiteltiin trietyyliamiinilla (0,15 g, 1,48
 mmoolia) ja muodostunutta seosta sekoitettiin 18 tuntia
 huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen tämä liuos pestiin 1 M
 20 sitruunahappoliuoksella (3x20 ml), kyllästetyllä NaHCO₃-
 liuoksella (2x20 ml) ja vedellä (2x20 ml). Orgaaninen
 faasi kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja suodos haih-
 dutettiin kuiviin tyhjössä. Sen jälkeen jäännös puhdis-
 tettiin käänteisfaasipiihappogeelikromatografisesti käyt-
 25 täen eluointiaineena MeOH:H₂O-seosta suhteessa 3:1, saa-
 tiin tuote, sul.p. 130,7-154,9 °C.

ESIMERKKI 17

(kaavio VIII, nro 22)

4-okso-4-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-
metyyli-1-okso-2-[[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)-
 5 karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyli]amino]-2-
buteenihapon metyyliesteri

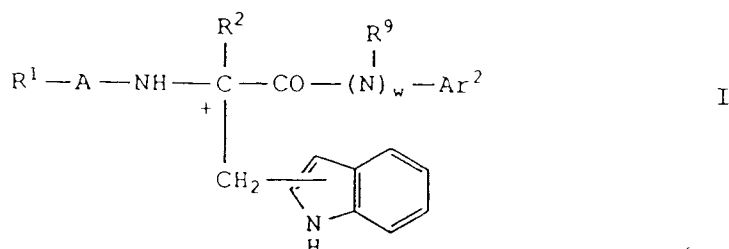


Liuos, jossa oli esimerkin 14 vaiheessa 5 valmistettu
 amiini (kaavio VII, nro 17) (0,8 g, 1,5 mmoolia) EtOAc:
 ssä (60 ml), käsiteltiin metyyli(pentafluorifenyyli)fuma-
 raatilla (0,65, 2,22 mmoolia) ja sekoitettiin 12 tuntia
 20 huoneen lämpötilassa. Seos haihdutettiin kuiviin tyhjössä
 ja jäännös erotettiin käänteisfaasipiihappogeelikromato-
 grafisesti käyttäen eluointiainena MeOH:H₂O-seosta suh-
 teessa 3:1, saatiin tuote (0,52 g, 56 %), sul.p. 142,6-
 146,1 °C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen

5



10

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, jossa kaavassa

R¹ on 3-12 hiiliatomia sisältävä syklo- tai polysykloalkyylihiilivety, jossa on 0-4 substituenttia, joista jokainen on muista riippumatta 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyylili, halogeeni, CN, OR*, SR*, CO₂R*, CF₃, NR⁵R⁶ tai -(CH₂)_nOR⁵, joissa R* on vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyylili, R⁵ ja R⁶ ovat kumpikin toisistaan riippumatta vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylili, ja n on kokonaisluku 0 - 6,

A on -(CH₂)_nCO-, -SO₂-, -SO-, -NHCO-, -(CH₂)_n-OC(=O)-, -SCO-, O-(CH₂)_nCO- tai -HC=CHCO-, joissa n on kokonaisluku 0-6, R² on 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyylili, -HC=CH₂, -C≡CH, -(CH₂)_n-CH=CH₂, -(CH₂)_nC≡CH, -(CH₂)_nAr, -(CH₂)_nOR*, -(CH₂)_nOAr, -(CH₂)_nCO₂R*, -(CH₂)_nNR⁵R⁶, joissa n, R, R⁵ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Ar on mono- tai polysyklinen, substituoimaton tai substituoitu karbo- tai heterosyklinen, aromaattinen tai hydroaromaattinen osa,

30

R⁹ on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyylili, -(CH₂)_nCO₂R*, (CH₂)_nOAr', (CH₂)_nAr',

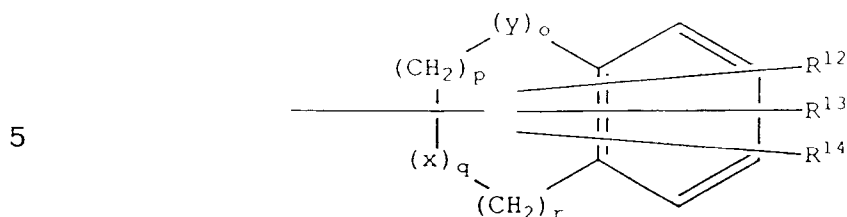
(CH₂)_nNR⁵R⁶, joissa n, R*, R⁵ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä, ~~tai se on sama kuin R³~~ ja Ar' tarkoittaa muista

35

riippumatta samaa kuin Ar, ja w on nolla tai 1;

27.8.99
/

Ar² on



jossa x ja y ovat kumpikin toisistaan riippumatta O, S,
N, CH₂, -CHR¹², -NR¹²-, -NR¹²CO-, -C=N-, -C=C- tai -C(=O)
10 tai sidos, o, p, q ja r ovat jokainen muista riippumatta
kokonaisluku 0 - 3 edellyttäen, että kun o, p, q ja r
ovat kaikki samanaikaisesti nolla, Ar² on



R¹², R¹³ ja R¹⁴ ovat jokainen muista riippumatta
halogeeni,
R², joka tarkoittaa samaa kuin edellä,
20 -(CH₂)_g-B-D, jossa g on kokonaisluku 0 - 6,
B on sidos, -OCO(CH₂)_n-, -O(CH₂)_n-, -NHCO(CH₂)_n-,
-CONH(CH₂)_n-, -NHCOCH=CH-, -COO(CH₂)_n-, -CO(CH₂)_n-,
-S(CH₂)_n-, -SO(CH₂)_n-, -SO₂(CH₂)_n-, NHCO-C=C-,
R⁷R⁸

25

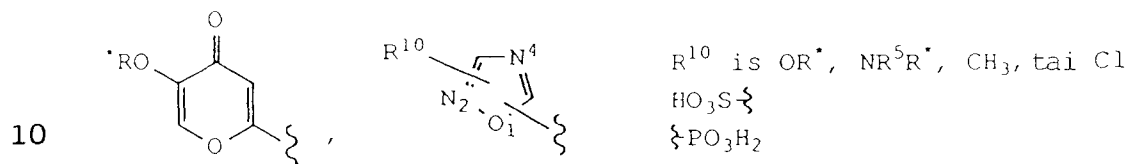
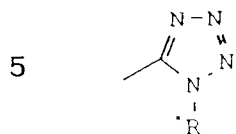
CONH-C=C-, NHCO-C-C-, CONHC-C-, -NHCO₂-(CH₂)_n- tai

$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{R}^7 \text{R}^8 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{R}^7 \text{R}^8 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ \text{R}^7 \text{R}^8 \end{array}$

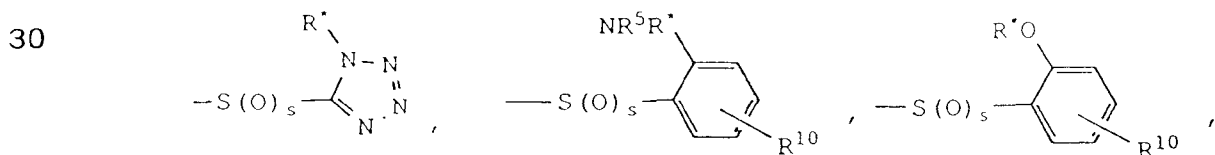
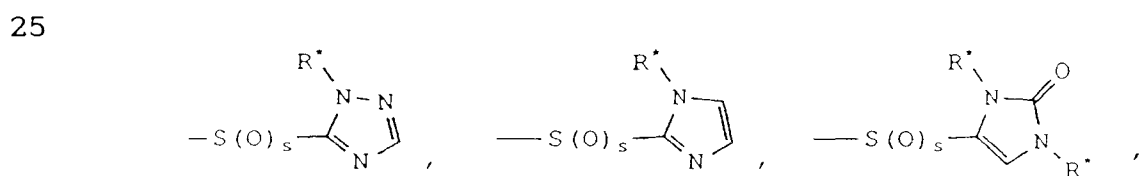
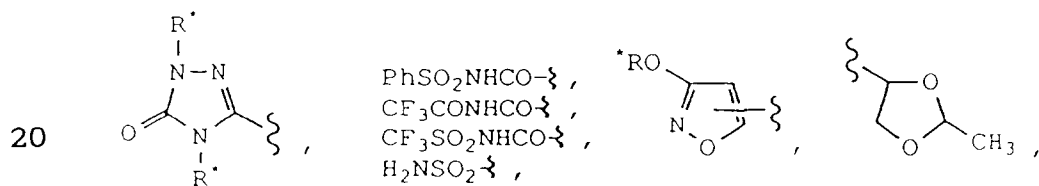
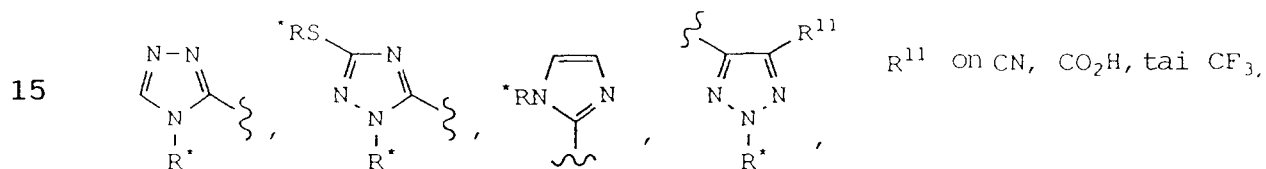
-SO₂NH-(CH₂)_n-, joissa R⁷ ja R⁸ ovat toisistaan riippumatta
vety tai R², tai ne yhdessä muodostavat renkaan (CH₂)_m,
30 jossa m on kokonaisluku 1 - 5, ja n tarkoittaa samaa kuin
edellä,

D on -COOR*, -CH₂OR*, -CHR²OR*, -CH₂SR*, -CHR²SR*, -CONR⁵R⁶,
-CN, -NR⁵R⁶, -OH, -H tai hapan korvausryhmä, kuten tetrat-
soli,

35



1, 2, 4-oksadiatsoli



35 joissa s on kokonaisluku 0-2 ja R^* , R^2 , R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä, **tunnettu** siitä, että haluttu α -metyylitryptofaanijohdannainen saatetaan reagoimaan

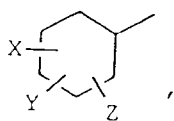
sopivan ryhmän Ar^2 kanssa halutun, vastaavan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi ja tämä muutetaan haluttaessa sen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

5

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavassa I

R^1 on

10



15



20

joissa W, X, Y ja Z ovat jokainen muista riippumatta vety, 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyyli, CF_3 , NR^5R^6 , $-(CH_2)_nCO_2R^*$ tai CN, F, Cl, Br, OR^* , SR^* , joissa R^* on vety tai 1-6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyyli ja R^5 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja n on kokonaisluku 1-3,

25

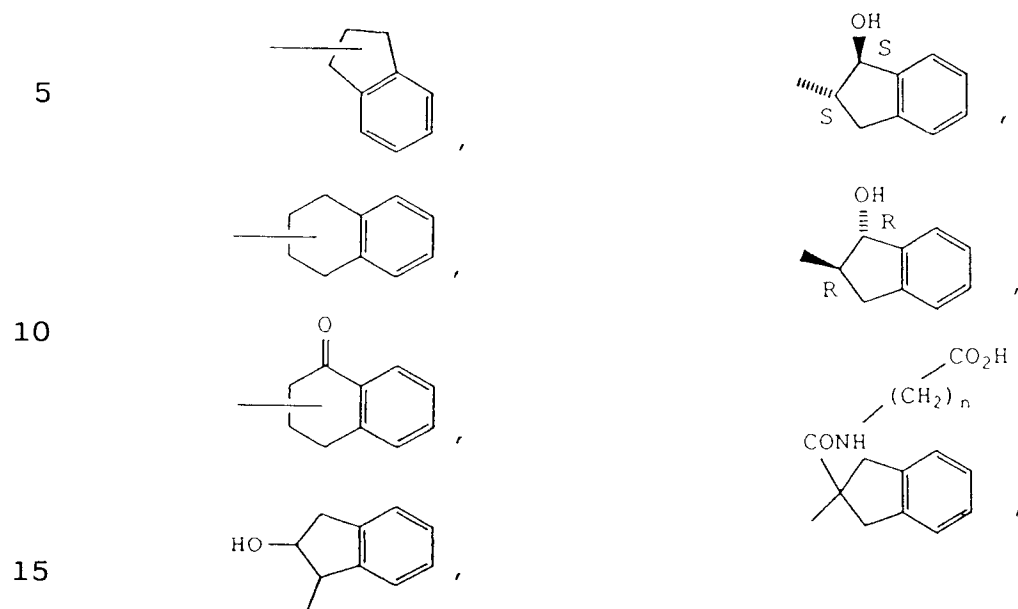
A on $-NHCO-$, $-OCO-$, $-SO_2-$, $-S(=O)-$, $-CH_2CO-$,

R^2 on $-CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$,

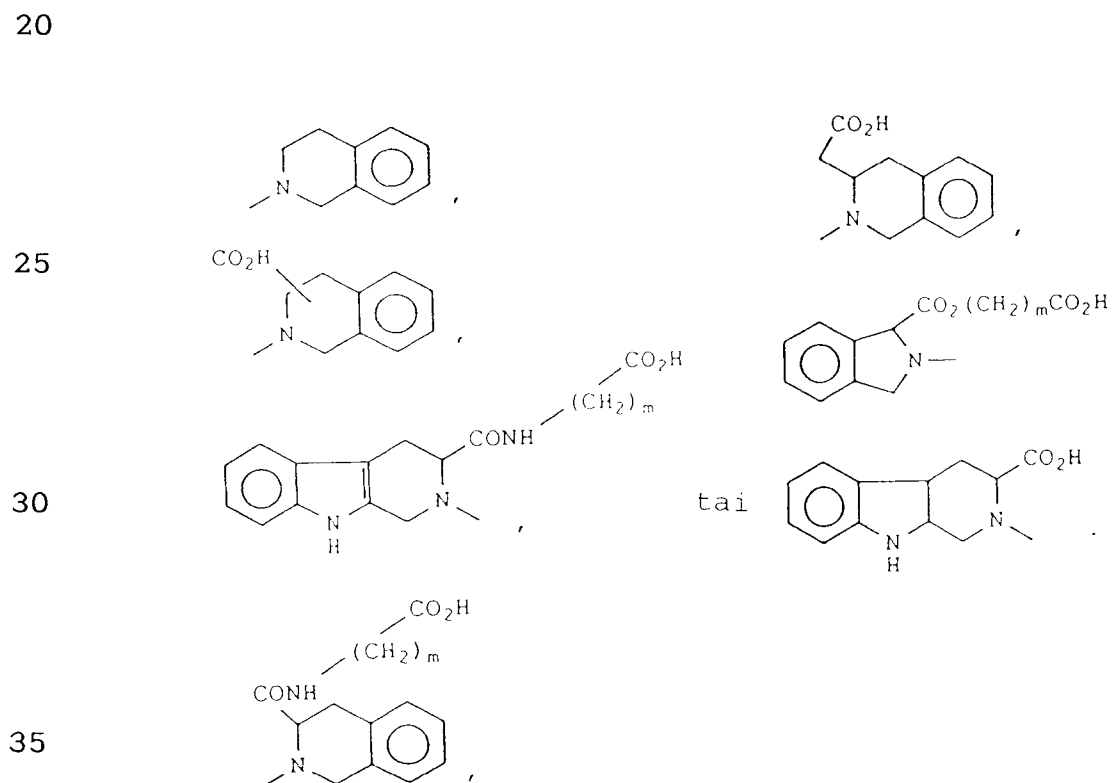
R^9 on vety,

30

kun w on 1, Ar^2 on substituoimaton tai substituoitu edellä esitetyllä tavalla ja Ar^2 voi myös olla



ja kun w on 0, Ar^2 on substituimaton tai substituoitu
edellä esitetyllä tavalla ja Ar^2 voi olla myös



3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavassa I

R^1 on 2-adamantyyli tai 1-(S)-2-endobornyyli,

5 A on $-O-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$,

R^2 on $-\text{CH}_3$,

Ar^2 on substituoimaton tai substituoitu yhdellä - kolmella substituentilla, joista jokainen muista riippumatta on

10 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, bentsoyl-,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, okso,
hydroksi, fenyyli, CO_2Me , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bz}$, $-\text{CO}_2\text{Bz}$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan

[2-[(2,3-dihydro-2-hydroksi-1H-inden-1-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yyliimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri
20 (bisyklorengas on 1S-endo ($\pm$ -isomeeri), Trp-keskus on D, indeenirenkaan keskuksia ei tiedetä),

[1S*[1 α ,2 β [S-(trans)],4 β]-[2-[(2,3-dihydro-1-hydroksi-1H-inden-2-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yyliimetyyli)-2-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo-
25 [2.2.1]hept-2-yyliesteri (bisyklosysteemi on 1S-endo] tai
[1S-[1 α ,2 β [S*(1S*,2S*)],4 α]-[2-[(2,3-dihydro-1-hydroksi-1H-inden-2-yyli)amino]-1-(1H-indol-3-yyliimetyyli)-1-metyyli-2-oksoetyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-yyliesteri (bisyklosysteemi on 1S-endo,
30 kaikki muut keskukset ovat R].

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan

[1-(1H-indol-3-yyliimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
35 [(1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1]hept-2-

yyliesteri [bisyklosysteemi on 1S-endo, Trp-keskus on R, naftyylikeskus on (-) tai (+), (isomeeri II)], tai
 [1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
 [(1,2,3,4-tetrahydro-1-okso-2-naftalenyyli)amino]etyy-
 5 li]karbamiinihapon 1,7,7-trimetyyllibisyklo[2.2.1.1]hept-
 2-yyliesteri [bisyklosysteemi on 1S-endo, Trp-keskus on R, naftyylikeskus on (-) tai (+), (isomeeri I)].

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 10 siitä, että valmistetaan
 (±)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
 [(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyyli)amino]etyyli]karb-
 amiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri tai
 (±)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
 15 [(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli)amino]etyyli]karb-
 amiinihapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 siitä, että valmistetaan
 20 (R)-[1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-1-metyyli-2-okso-2-
 [(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolinyyli)etyyli]karbamiini-
 hapon trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyliesteri tai

4-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-
 25 1-okso-2-[[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyy-
 li]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyyli]amino]-4-oksobu-
 tanoaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 30 siitä, että valmistetaan
 trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yyli-[2-[(1-atsido-1,2,3,4-tet-
 rahydro-2-naftalenyyli)amino]-1-(1H-indol-3-yylimetyyli)-
 1-metyyli-2-oksoetyyli]kabamaatti tai
 35 metyyli-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-
 [[[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]-

propyyli]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli]amino]-3-oksopropanoaatti.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
 5 siitä, että valmistetaan
 metyyli-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-metyyli-1-okso-2-
 [[(trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)karbonyyli]amino]-
 propyyli]amino]-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftalenyyli]amino]-
 3-oksopropanoaatti tai
 10 metyyli-1-[[1,2,3,4-tetrahydro-2-[[3-(1H-indol-3-yyli)-2-
 metyyli-1-okso-2-[[trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dek-2-yylioksi)-
 karbonyyli]amino]propyyli]amino]-1-naftalenyyli]amino]-4-
 okso-2-butanoaatti.
- 15 10. Menetelmä kaavan I mukaisen radioaktiivisen jodiyh-
 teen käyttämiseksi gastriinista riippuvien tuumoreiden
 hoitamiseksi tai diagnostisoimiseksi tarkoitettujen far-
 maseuttisen tai diagnostisen koostumuksen valmistamiseksi.
 20 si.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
930878	C07D 401/12, 209/20

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat C07D 401/12, 209/20
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	EP-A-224151, C07D 209/20	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys 22.10.98	Tutkija Riitta Lantela	