



(12) PATENT

(19) NO

(11) 334803

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

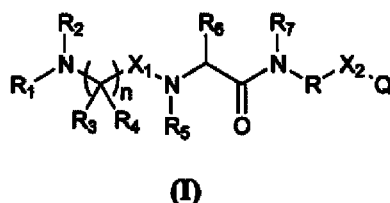
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 237/12 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 277/20 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 295/185 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/065 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01)
C07K 5/083 (2006.01)
C07K 5/087 (2006.01)
C07K 5/097 (2006.01)
C07K 5/107 (2006.01)
C07K 7/02 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20044526	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.03.21 PCT/US2003/08888
(22)	Inng.dag	2004.10.21	(85)	Videreføringsdag	2004.10.21
(24)	Løpedag	2003.03.21	(30)	Prioritet	2002.03.22, US, 366592
(41)	Alm.tilgj	2004.12.21			
(45)	Meddelt	2014.05.26			
(73)	Innehaver	Eisai R & D Management Co Ltd, 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, JP-112-8088 TOKYO, Japan			
(72)	Oppfinner	James J. Kowalczyk, 22 Railroad Street, #405, US-MA01810 ANDOVER, USA Hu Yang, 33 Stirling Street, US-MA01810 ANDOVER, USA Boris M Seletsky, 8 Delphi Circle, US-MA01810 ANDOVER, USA Mark Spyvee, 75 Laura Lane, US-NH03841 HAMPSTEAD, USA Galina Kuznetsov, 28 Wood Street, US-MA02421 LEXINGTON, USA Shawn Schiller, 614 Hildale Avenue, US-MA01832 HAVERHILL, USA			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

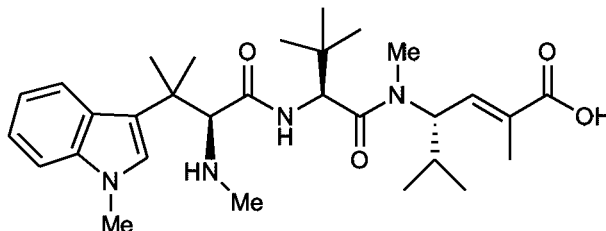
(54)	Benevnelse	Hemiasterlinderivat, farmasøytisk preparat derav og anvendelser derav for fremstilling av et medikament for behandling av kreft			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9932509 A WO 9633211 A ANDERSEN R J ET AL: "Total synthesis of (-)-hemiasterlin, a structurally novel tripeptide that exhibits potent cytotoxic activity" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 38, no. 3, 20 January 1997 (1997-01-20), pages 317-320 HAUSKE J R ET AL: "DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL FKBP INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, no. 23, 30 October 1992 (1992-10-30), pages 4284-4296			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer forbindelser med formel (I) og tilveiebringer i tillegg fremgangsmåter for syntese derav og fremgangsmåter for anvendelse derav for behandling av kreft, hvor R_1 - R_7 , X_1 , X_2 , R, Q og n er som definert heri.



Oppfinnelsens bakgrunn

Hemiasterlin (**1**) ble først isolert fra svampen *Hemiasterella minor* (klasse: Demospongiae, orden: Hadromedidia, familie: Hemiasterellidae), oppsamlet i Sodwana Bay, Sør-Afrika (se Kashman et al., US patentskrift nr. 5 661 175). Det ble rapportert at Hemiasterlin viste antitumoraktivitet mot flere cellelinjer, innbefattet humant lungekarsinom, humant colonkarsinom og humant melanom.



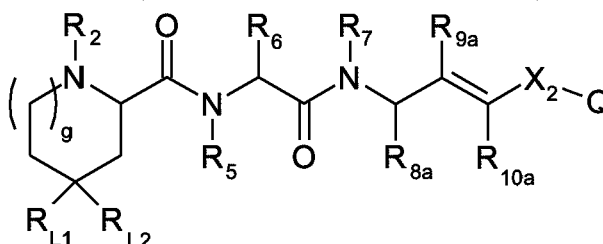
(1)

Etter den første isolering og rapportering av denne forbindelse ble ytterligere hemiasterliner isolert, og flere hemiasterlinderivater ble syntetisert og deres biologiske aktivitet også undersøkt. Det ble deretter rapportert at Hemiasterlin og visse analoger derav viser antimitotisk aktivitet og således er anvendbare for behandling av visse kreftformer (se US patentskrift nr. 6 153 590 og PCT patentsøknad WO 99/32509). Imidlertid ble bare et temmelig begrenset antall Hemiasterlinanaloger fremstilt av hvilke halvparten var de naturlige produktene selv, isolert fra *Cymbastela sp.*, eller erholdt ved modifisering av de naturlige produkter. Antall derivater og derivattyper som kunne fremstilles og evalueres for biologisk aktivitet, var således begrenset.

Det foreligger åpenbart et behov for utvikling av syntesefremgangsmåter for å anslå og undersøke den terapeutiske virkning av en rekke nye derivater av Hemiasterlin, fortrinnsvis derivater som ikke er tilgjengelige ved å modifisere det naturlige produkt. Det vil også være av spesiell interesse å utvikle nye forbindelser som viser en fordelaktig terapeutisk profil *in vivo* (som f.eks. er sikre og effektive samtidig som de bibeholder stabiliteten i biologiske medier).

Oppsummering av oppfinnelsen

Som diskutert ovenfor, foreligger det et behov for utvikling av nye Hemiasterlin-analoger for å evaluere deres potensial som terapeutiske midler for behandling av kreft. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye forbindelser med den generelle formel:



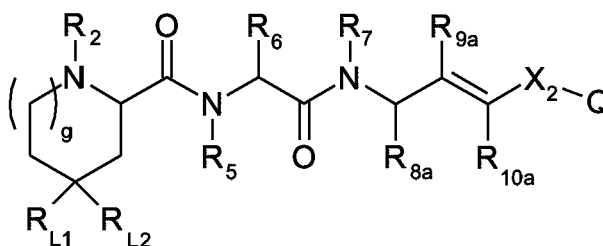
Farmasøytiske preparater som inneholder disse, og anvendelse av dem for fremstilling av et medikament for behandling av kreft, hvor R₁-R₇, X₁, X₂, R, Q og n er som definert her.

Detaljert beskrivelse av visse foretrukne utførelser av oppfinnelsen

I erkjennelse av behovet for å få tilgang til og videre undersøke den biologiske aktivitet av nye derivater av Hemiasterlin og denne klassen av peptider generelt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye peptidforbindelser som beskrevet i mer detalj her som viser antitumoraktivitet. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske preparater derav er således anvendbare ved behandling av kreft. I visse utførelser kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes til fremstilling av et medikament for behandling av sykdommer og forstyrrelser som omfatter kreft i prostata, bryst, colon, urinblære, cervix, hud, testikler, nyre, ovarier, mage, hjerne, lever, bukspyttkjertel og spiserør, lymfom, leukemi og multippelt myelom. I visse andre utførelser finner forbindelsene ifølge oppfinnelsen også anvendelse for forebyggelse av restenose i blodkar som har vært utsatt for traumer, f.eks. angioplastikk og innføring av stent.

1) Generell beskrivelse av forbindelser ifølge oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse gjelder en forbindelse kjennetegnet ved at den har strukturformel



eller et farmasøytisk aksepterbart salt, ester eller salt av en ester derav,

hvor g er 1;

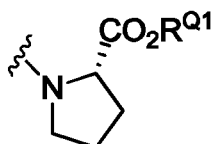
X_2 er C(=O);

R_2 er metyl, etyl, propyl, iso-propyl, or butyl; og,

R_5 og R_{9a} er alle hydrogen, R_6 er *tert-butyl*, R_7 og R_{10a} er hver metyl, og R_{8a} er *iso-propyl*;

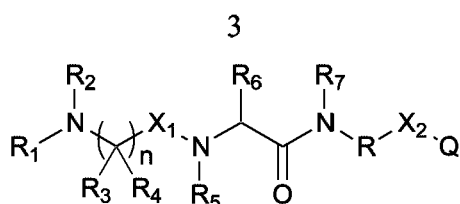
R_{L1} og R_{L2} er begge hydrogen; og

Q er $OR^{Q'}$, hvor $R^{Q'}$ er H eller C_1 - C_6 alkyl eller Q er



hvor R^{Q1} er H eller metyl.

Beskrivelsen omtaler også forbindelser av den generelle formell **(I)**



(I)

hvor n er 0, 1, 2, 3 eller 4,

X₁ og **X₂** uavhengig av hverandre er CR_AR_B, C(=O) eller -SO₂-, hvor hver forekomst av
 5 R_A og R_B uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

R₁ og **R₂** uavhengig av hverandre er hydrogen, -(C=O)R_C eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_C uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_D eller en alifatisk, alisyklisk,
 10 heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor R_D er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

hver forekomst av **R₃** og **R₄** uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
 15 eller hvor hvilket som helst par av gruppene R₁, R₂, R₃ og R₄ sammen kan danne en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en alisyklisk(aryl) gruppe, en heteroalisyklisk(aryl) gruppe, en alisyklisk(heteroaryl) gruppe, en heteroalisyklisk(heteroaryl) gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

R₅, **R₆** og **R₇** uavhengig av hverandre er hydrogen, -(C=O)R_E eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,
 20 hvor hver forekomst av R_E uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_F eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R₅, R₆ og R₇ sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en alisyklisk(aryl) gruppe, en heteroalisyklisk(aryl) gruppe, en
 25 alisyklisk(heteroaryl) gruppe, en heteroalisyklisk(heteroaryl) gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_F er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R₇ kan mangle dersom NR₇ er bundet til R via en dobbeltbinding,

R er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe
 30 eller en heteroarylgruppe, og

Q er OR^{Q'}, SR^{Q'}, NR^{Q'}R^{Q''}, N₃, =N-OH eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor R^{Q'} og R^{Q''} uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe,
 en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R^{Q'} og R^{Q''} sammen med nitrogenatomet de
 35 er bundet til, kan danne en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en alisyklisk(aryl) gruppe, en

heteroalisyklisk(aryl) gruppe, en alisyklisk(heteroaryl) gruppe, en heteroalisyklisk(heteroaryl) gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, og

farmasøytisk aksepterbare derivater derav.

I visse utførelser er forbindelser med formel **(I)** og forbindelser som beskrives i klasser og underklasser her, ikke naturlig forekommende Hemiasterliner.

I visse andre utførelser er forbindelser og sammenligningsforbindelser med formel **(I)** definert som følger:

X_1 og X_2 er uavhengig av hverandre $CHR_A R_B$, SO_2 eller $C=O$, hvor R_A og R_B uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl,

R_1 og R_2 er uavhengig av hverandre hydrogen eller lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl, lavere heteroalkyl eller acyl, eller en aryl- eller heteroarylgruppe hvor alkyl, heteroalkyl og aryl kan være substituert eller usubstituert, eller

R_1 og R_2 kan sammen danne en mettet eller umettet, substituert eller usubstituert, syklisk ring med fra 5 til 8 atomer,

hver forekomst av R_3 og R_4 er uavhengig av de andre hydrogen eller en lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkylgruppe, lavere heteroalkylgruppe, lavere-alkyl(aryl)-gruppe, lavere-heteroalkyl(aryl)-gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl(aryl), aryl og heteroaryl kan være substituert eller usubstituert, eller

R_3 og R_4 kan sammen danne en mettet eller umettet, substituert eller usubstituert, syklisk ring med fra 3 til 8 atomer,

karbonatomet som bærer R_3 og R_4 , kan ha S-konfigurasjon,

n er 1,

R_5 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, hvor beskyttelsesgruppen kan være en nitrogenbeskyttende gruppe,

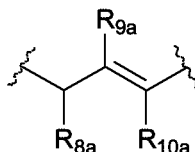
R_6 er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl eller heteroalkyl, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe,

karbonatomet som bærer R_6 , kan ha S-konfigurasjon,

R_7 er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl eller heteroalkyl, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller R_7 kan være fraværende dersom NR_7 er bundet til R via en dobbeltbinding,

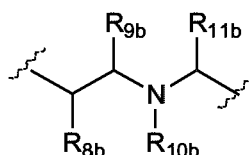
R er en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet alkylgruppe eller en heteroalifatisk gruppe som inneholder fra 1 til 10 karbonatomer, 1 til 4 nitrogenatomer, 0 til 4 oksygenatomer og 0 til 4 svovelatomer, hvor den heteroalifatiske gruppe kan være substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet,

hvor (i) alkylgruppen kan ha følgende struktur:



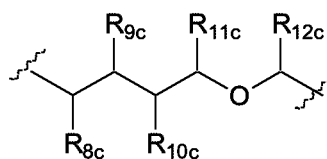
hvor R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen eller substituert
 5 eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere
 alkyl eller heteroalkyl, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, hvor
 hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en substituert eller
 usubstituert, mettet eller umettet, syklisk alkyl-, heteroalkyl-, alkyl(aryl)- eller
 heteroalkyl(aryl)-gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, og hvor karbonatomet som
 10 bærer R_{8a} , kan ha S-konfigurasjon,

(ii) heteroalkylgruppen kan ha strukturen:



hvor R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen eller
 15 substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet
 eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller acyl, eller en substituert eller usubstituert
 aryl- eller heteroarylgruppe, hvor hvilket som helst par av R_7 , R_{8b} , R_{9b} , R_{10} og R_{11b} kan
 danne en substituert eller usubstituert, mettet eller umettet, syklisk alkyl-,
 20 heteroalkyl-, alkyl(aryl)- eller heteroalkyl(aryl)-gruppe, eller en substituert eller
 usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, hvor NR_7 og CR_{8b} , CR_{8b} og CR_{9b} , CR_{9b} og
 NR_{10b} , og NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenbundet med en
 enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater, og hvor karbonatomet
 som bærer R_{8b} , kan ha S-konfigurasjon,

25 (iii) eller heteroalkylgruppen kan ha strukturen:



hvor R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl eller heteroalkyl, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} kan danne en substituert eller usubstituert, mettet eller umettet, syklisk alkyl-, heteroalkyl-, alkyl(aryl)- eller heteroalkyl(aryl)-gruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, hvor NR_7 og CR_{8c} , CR_{8c} og CR_{9c} , CR_{9c} og CR_{10c} , CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater, og hvor karbonatomet som bærer R_{8c} kan ha S-konfigurasjon, og

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, hvor $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av

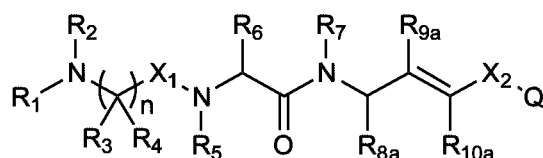
hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineært eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl eller heteroalkyl, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller hvor $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen kan danne en

substituert eller usubstituert, mettet eller umettet, syklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, og

farmasøytisk aksepterbare derivater derav.

I visse utførelser definerer foreliggende beskrivelse visse klasser av forbindelser som er av spesiell interesse. For eksempel omfatter én klasse av forbindelser av spesiell interesse

forbindelser med strukturen ifølge formel **(I)** hvor R er $-CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-$ og forbindelsen har strukturen **(Ia)**:



(Ia)

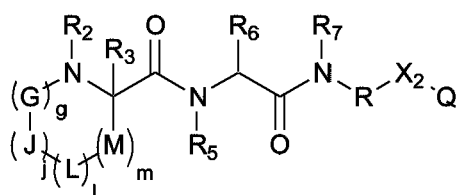
hvor R_1 - R_7 , X_1 , X_2 , Q og n er som definert i klasser og underklasser her,

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en substituert eller usubstituert, mettet eller umettet, alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en alisyklisk(aryl)-gruppe, en heteroalisyklisk(aryl)-gruppe, en alisyklisk(heteroaryl)-gruppe eller en heteroalisyklisk(heteroaryl)-gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe.

En annen klasse av forbindelser av spesiell interesse som her betegnes klasse **(Ib)**, består av forbindelser med strukturen ifølge formel **(I)** hvor X_2 er $C=O$ og R er en heteroalifatisk gruppe som inneholder fra 1 til 10 karbonatomer, 1 til 4 nitrogenatomer, 0 til 4

oksygenatomer og 0 til 4 svovelatomer, hvor den heteroalifatiske gruppe kan være substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet.

En annen klasse av forbindelser av spesiell interesse består av forbindelser med strukturen ifølge formel **(I)** hvor X_1 er $C=O$, n er 1, R_1 og R_4 sammen danner en syklisk, heterosyklisk gruppe eller heteroarylgruppe, R_3 er hydrogen eller fraværende dersom karbonatomet som bærer R_3 er bundet til N eller E via en dobbeltbinding, og forbindelsen har strukturen **(Ic)**:



(Ic)

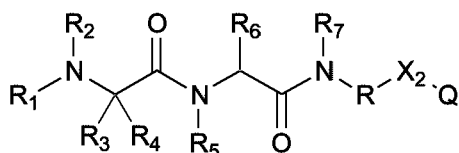
hvor R_2 , R_5 - R_7 , R , X_2 og Q er definert i klasser og underklasser her,

hver forekomst av G , J , L og M uavhengig av de andre er CHR^{iv} , $CR^{iv}R^v$, O , S , $NR^{iv}R^v$, hvor hver forekomst av R^{iv} og R^v uavhengig av de andre er fraværende, hydrogen, $-C(=O)R^{vi}$, eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_2 , R^{iv} , R^v og R^{vi} i nabostilling sammen danner en substituert eller usubstituert, mettet eller umettet, alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe som inneholder 3-6 atomer eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R^{vi} er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

N og G , G og J , J og L , L og M , M og CR_3 , og CR_3 og N uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater, og

g , j , l og m uavhengig av hverandre er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6, hvor summen av g , j , l og m er 3-6.

En annen klasse av forbindelser av spesiell interesse består av forbindelser med strukturen ifølge formel **(I)** hvor X_1 er $C=O$, n er 1, R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor disse sammen danner en alisyklisk, heteroalisyklisk, alisyklisk(aryl)-, heteroalisyklisk(aryl)-, alisyklisk(heteroaryl)- eller heteroalisyklisk(heteroaryl)-gruppe og forbindelsen har strukturen **(Id)**:

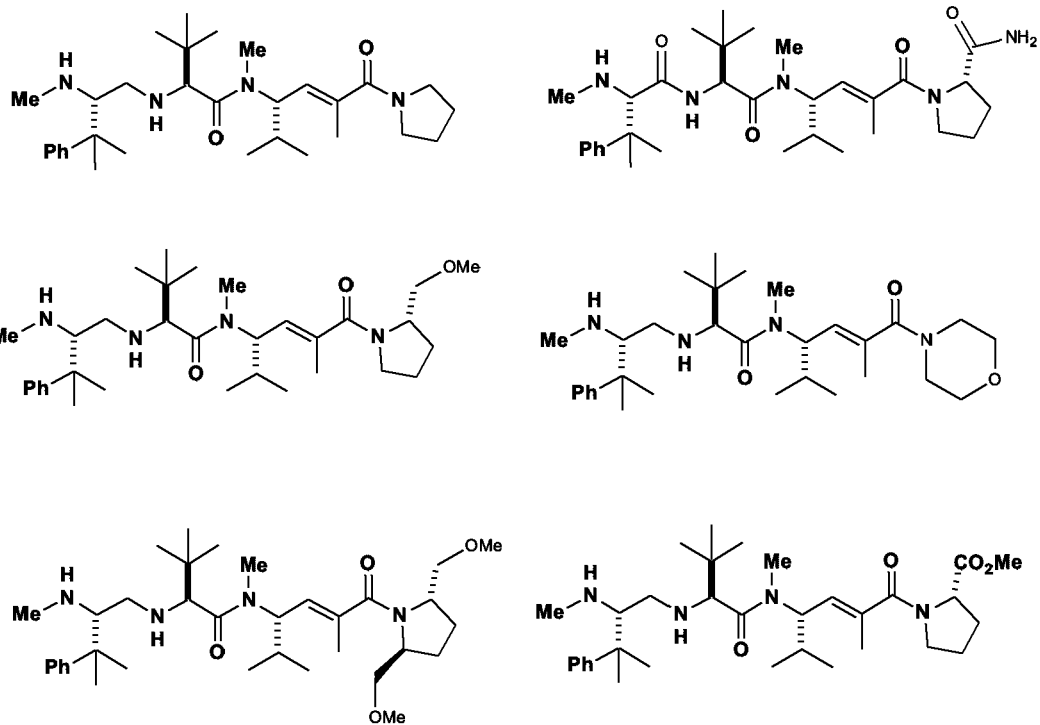


8

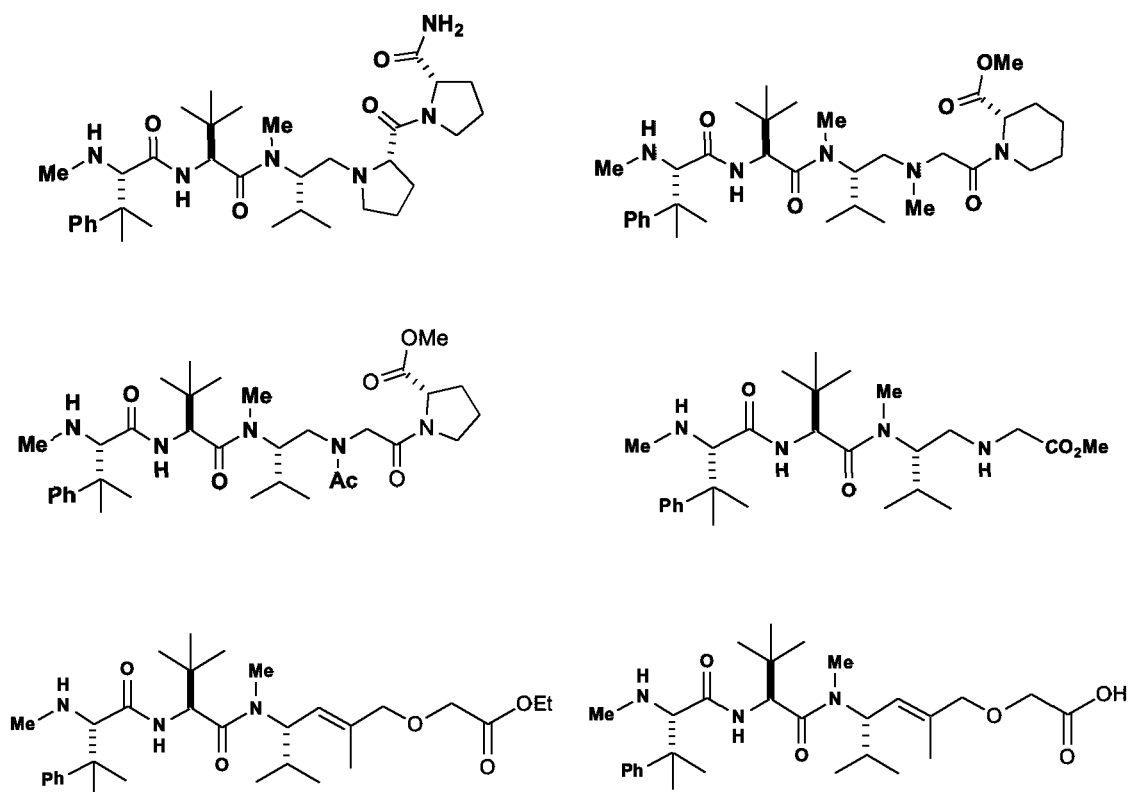
(Id)

hvor $R_1, R_2, R_5-R_7, R, X_2$ og Q er defineret i klasser og underklasser her.

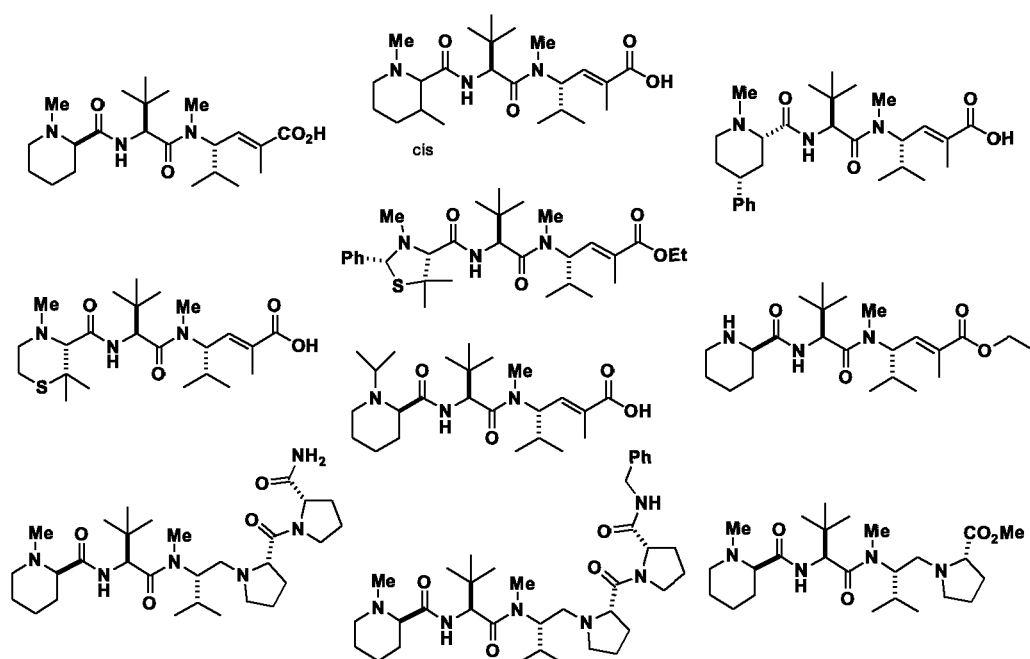
De påfølgende strukturer illustrerer flere sammenligningseksempeltyper på
5 forbindelser av klasse (**Ia**). Ytterligere forbindelser er beskrevet isammenligningseksempelene
her.



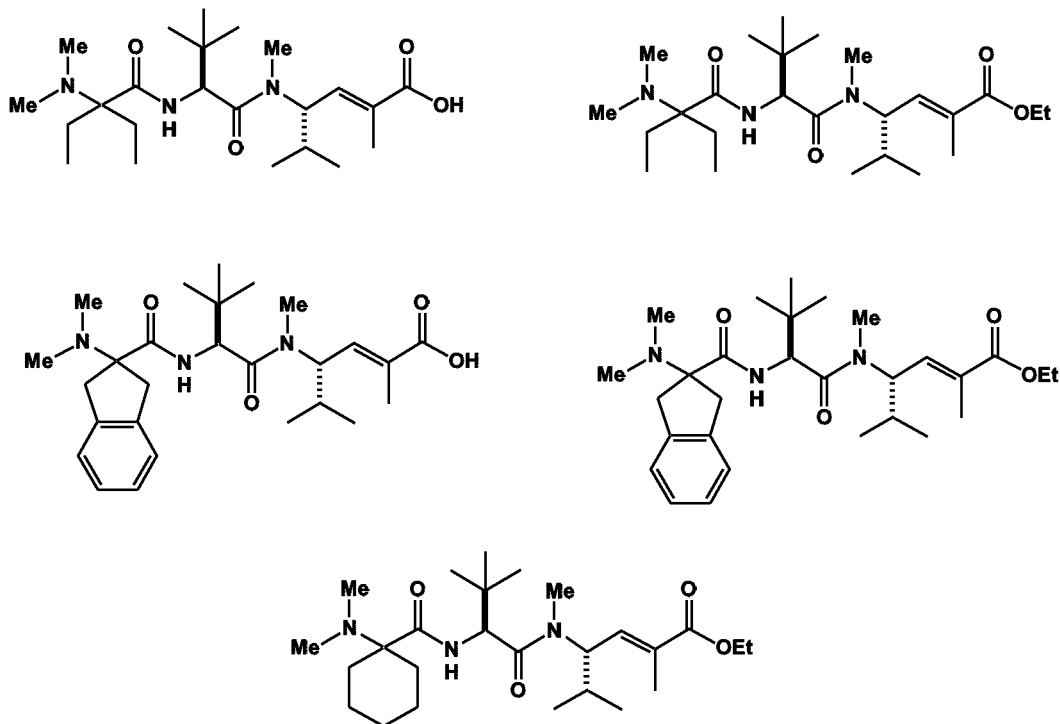
Følgende strukturer illustrerer flere sammenligningseksempeltyper på forbindelser av klasse **(Ib)**. Ytterligere forbindelser beskrives i sammenligningseksemplene her.



Følgende strukturer illustrerer flere eksempeltyper på forbindelser av klasse **(Ic)**. Ytterligere forbindelser beskrives i eksemplene her.



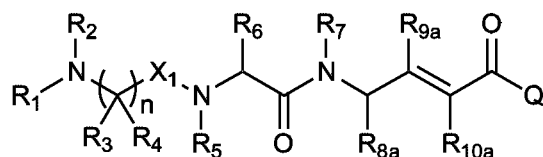
Følgende strukturer illustrerer flere sammenligningseksempeltyper og eksemplertyper på forbindelser av klasse **(Id)**. Ytterligere forbindelser beskrives i sammenligningseksemplene og eksemplene her.



5

En rekke viktige underklasser av hver av de ovenfor nevnte klasser fortjener å nevnes separat, f.eks. omfatter én viktig underklasse av klasse **(Ia)** forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ia)** hvor X_2 er $C=O$, og forbindelsen har følgende struktur:

10



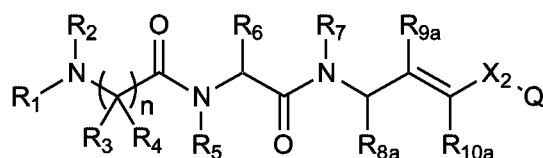
hvor R_1 - R_7 , n og Q er definert i klasser og underklasser her,

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alkyl-, heteroalkyl-, aryl- eller heteroarylgruppe, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en syklisk alkyl-, heteroalkyl-, -alkyl(aryl)-, -heteroalkyl(aryl)-, -alkyl(heteroaryl)- eller -heteroalkyl(heteroaryl)-gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, og

X_1 er $CR_A R_B$, SO_2 eller $C=O$, hvor R_A og R_B uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ia)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ia)** hvor X_1 er $C=O$, og forbindelsen har følgende struktur:

20

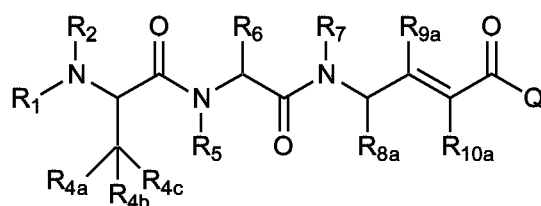


hvor R_1 - R_7 , n og Q er definert i klasser og underklasser her,

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, eller en alkyl-, heteroalkyl-, aryl- eller heteroarylgruppe, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en syklisk alkyl-, heteroalkyl-, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) eller -heteroalkyl(heteroaryl)-gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, og

X_2 er $CR_A R_B$, SO_2 eller $C=O$, hvor R_A og R_B uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl.

En annen viktig underklasse (**Ia**) omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel (**Ia**) hvor X_1 og X_2 begge er $C=O$, n er 1, R_3 er hydrogen, R_4 er en gruppe med strukturen - $CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$, og forbindelsen har følgende struktur:

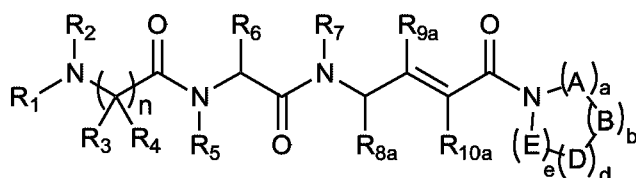


hvor R_1 - R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her, og

R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller heteroalkyl, og R_{4c} er aryl eller heteroaryl, og

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en syklisk alkyl-, heteroalkyl-, -alkyl(aryl)-, -heteroalkyl(aryl)-, -alkyl(heteroaryl)- eller -heteroalkyl(heteroaryl)-gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe.

En annen viktig underklasse av klasse (**Ia**) omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel (**Ia**) hvor X_1 og X_2 begge er $C=O$, Q er en om ønskelig substituert, nitrogenholdig, syklisk gruppe, og forbindelsen har følgende struktur:



hvor R_1 - R_7 og n er definert i klasser og underklasser her,

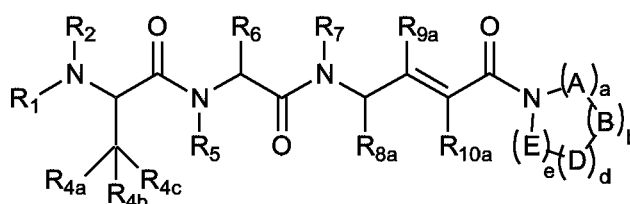
R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en syklisk alkyl-, heteroalkyl-, -alkyl(aryl)-, -heteroalkyl(aryl)-, -alkyl(heteroaryl)- eller -heteroalkyl(heteroaryl)-gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

hver forekomst av A , B , D og E uavhengig av de andre er CHR^i , CR^iR^{ii} , O , S , NR^iR^{ii} , hvor hver forekomst av R^i og R^{ii} uavhengig av de andre er fraværende, hydrogen, $-C(=O)R^{iii}$, eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilke som helst av gruppene R^i , R^{ii} og R^{iii} i nabostilling sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe som inneholder 3-6 atomer eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R^{iii} er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

N og A , A og B , B og D , D og E , og E og N uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater, og

a , b , d og e uavhengig av hverandre er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller 7, hvor summen av a , b , d og e er 4-7.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ia)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ia)** hvor X_1 og X_2 begge er $C=O$, Q er en om ønskelig substituert, nitrogenholdig, syklisk gruppe, n er 1, R_3 er hydrogen, R_4 er en gruppe med strukturen $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$, og forbindelsen har følgende struktur:



hvor R_1 , R_2 , R_5 - R_7 , A , B , D , E , a , b , d og e er definert i klasser og underklasser her,

R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller heteroalkyl, og R_{4c} er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe,

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en syklisk alkyl-, heteroalkyl-, -alkyl(aryl)-, -heteroalkyl(aryl)-, -alkyl(heteroaryl)- eller -heteroalkyl(heteroaryl)-gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe.

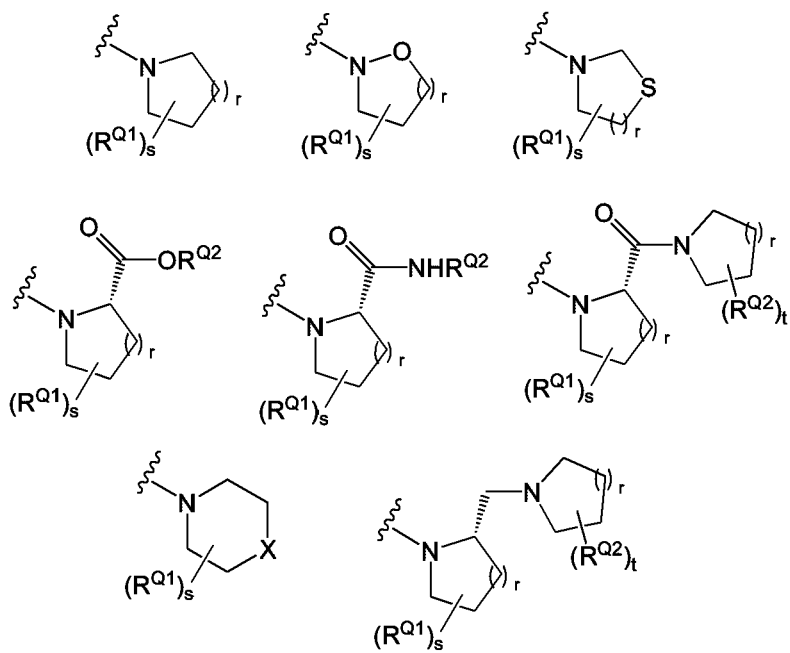
En rekke viktige underklasser av hver av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Ia)** fortjener å nevnes spesielt, disse underklassene omfatter underklasser av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Ia)** hvor:

- i-a. R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- 5 ii-a. R_1 er hydrogen og R_2 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- iii-a. R_1 er hydrogen og R_2 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- 10 iv-a. R_1 er hydrogen og R_2 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C CH}$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller syklopropyl,
- v-a. R_1 og R_2 er begge hydrogen,
- vi-a. karbonatomet som bærer R_3 og R_4 , har S-konfigurasjon,
- 15 vii-a. R_3 er hydrogen og R_4 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- viii-a. R_3 er hydrogen og R_4 er $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$, hvor R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, og R_{4c} er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- 20 ix-a. R_3 er hydrogen og R_4 er $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{Ph}$, hvor R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- 25 x-a. R_4 er en substituert eller usubstituert 3-indolgruppe,
- xi-a. R_3 er hydrogen,
- xii-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert pyrrolidingruppe,
- 30 xiii-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert piperidingruppe,
- xiv-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiazolidingruppe,
- xv-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert morfolingruppe,
- 35 xvi-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiomorfolingruppe,
- xvii-a. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert indolgruppe,

- xviii-a. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- 5 xix-a. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl,
- xx-a. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert lavere alkyl, aryl eller heteroaryl,
- 10 xxi-a. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylOR^a, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylSR^a eller $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$, hvor R^a og R^b uavhengig av
- 15 hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl og R^c er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- xxii-a. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylOR^a, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylSR^a eller $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{Ph}$, hvor R^a er hydrogen eller substi-
- 20 tuert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, og R^b og R^c uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, eller mettet eller umettet lavere alkyl,
- 25 xxiii-a. R_3 og R_4 er begge etyl,
- xxiv-a. R_3 er fenyl og R_4 er lavere alkyl,
- xxv-a. R_3 er fenyl og R_4 er etyl,
- 30 xxvi-a. R_3 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert sykloalkylgruppe,
- xxvii-a. R_3 og R_4 sammen danner en sykloheksylgruppe,
- xxviii-a. R_3 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert sykloalkyl(aryl)-gruppe,
- 35 xxix-a. R_5 er hydrogen,
- xxx-a. R_6 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,

- xxxi-a. R_6 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -
CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller
syklopropyl,
- xxxii-a. R_6 er tert.-butyl,
- 5 xxxiii-a. det R_6 -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- xxxiv-a. R_7 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet,
syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- xxxv-a. R_7 er metyl,
- xxxvi-a. R er -CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-, og
- 10 a) R_{8a} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller
forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- b) R_{8a} er isopropyl,
- c) det R_{8a} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- d) R_{9a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert,
- 15 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller
umettet lavere alkyl,
- e) R_{9a} er hydrogen,
- f) R_{10a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær
eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere
- 20 alkyl,
- g) R_{10a} er metyl,
- xxxvii-a. n er 1,
- xxxviii-a. X_1 er C=O,
- xxxix-a. X_1 er CH₂,
- 25 x1-a. X_1 er SO₂,
- x1i-a. X_2 er C=O,
- x1ii-a. X_2 er CH₂,
- x1iii-a. X_2 er SO₂,
- x1iv-a. Q er OR^{Q'}, SR^{Q'}, NR^{Q'}R^{Q''}, N₃, =N-OH eller en gruppe utvalgt fra
30 gruppen som består av:

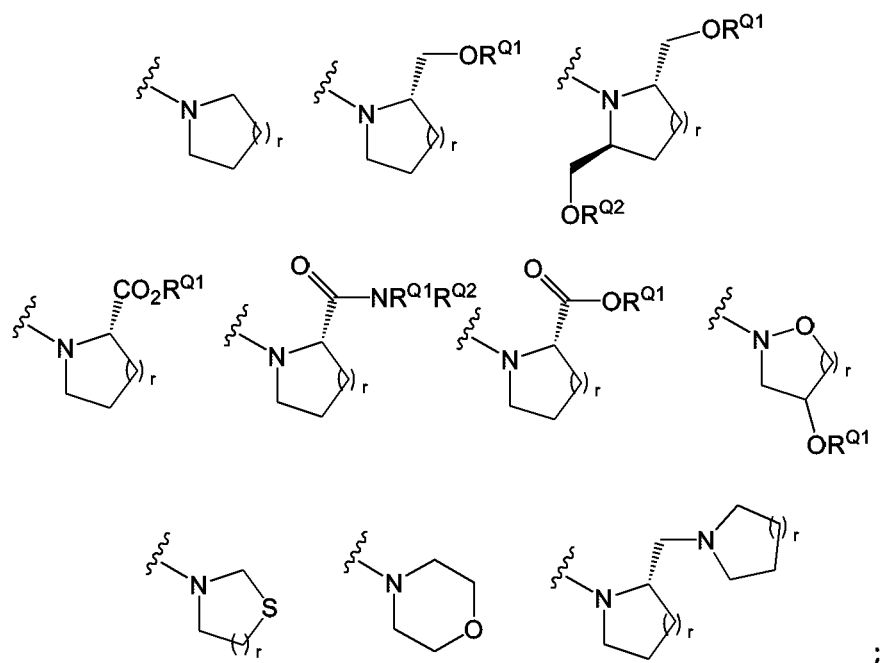
16



;

- hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av hverandre er heltall fra 0-8, X er O, S eller NR^K , hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig av de andre er hydrogen, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^JCOR^J$, $-NR^JCO_2R^J$, $-CONR^JR^J$, $-CO(NOR^J)R^J$, en
- 5 alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller $-Z_1R^J$, hvor h er 1 eller 2, og hver Z_1 uavhengig av de andre er $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, hvor hver forekomst av R^J og R^K uavhengig av de andre er hydrogen, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og hvor hver forekomst av R^L og R^M
- 10 uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen eller en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
- 15 heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og
- x1v-a. Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$ eller en gruppe utvalgt fra gruppen som består av:

17

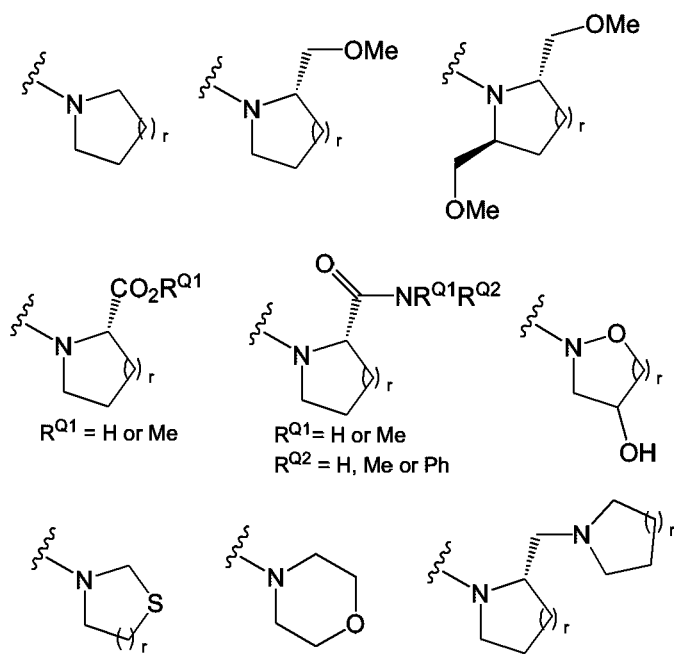


hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av
 hverandre er et heltall fra 0-8, hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig
 av hverandre er hydrogen eller en substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller R^{Q1} og R^{Q2} sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller
 usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og/eller

x1iv-a.

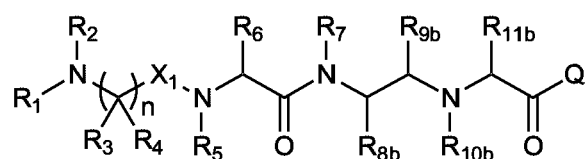
Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$ eller en gruppe utvalgt fra
 gruppen som består av:

18



hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe.

En viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ib)** hvor R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, og forbindelsen har følgende struktur:

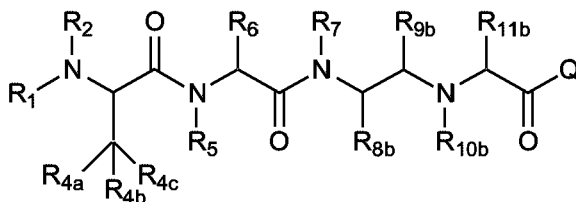


hvor R_1 - R_7 , n , X_1 og Q er definert i klasser og underklasser her,

R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} og R_{11b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR₇ og CR_{8b}, CR_{8b} og CR_{9b}, CR_{9b} og NR_{10b}, NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ib)** hvor X₁ er C=O, R er -C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-, n er 1, R₃ er hydrogen, R₄ er en gruppe med strukturen -CR_{4a}R_{4b}R_{4c}, og forbindelsen har følgende struktur:



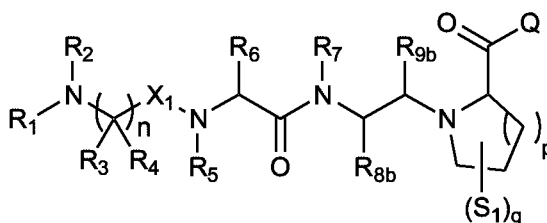
hvor R₁-R₂, R₅-R₇ og Q er definert i klasser og underklasser her, og

R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen eller lavere alkyl, og R_{4c} er aryl eller heteroaryl,

R_{8b}, R_{9b}, R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, -(C=O)R_L eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8b}, R_{9b}, R_{10b} og R_{11b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR₇ og CR_{8b}, CR_{8b} og CR_{9b}, CR_{9b} og NR_{10b}, NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ib)** hvor R er -C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-, R_{10b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert, syklisk heteroalkyl- eller heteroarylgruppe, og forbindelsen har følgende struktur:



hvor R₁-R₇, n og Q er definert i klasser og underklasser her,

p er 1, 2, 3 eller 4,

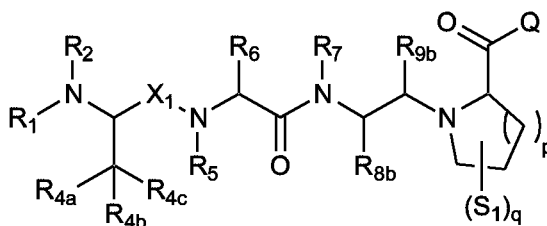
q er 0-12,

hver forekomst av S_1 uavhengig av de andre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilke som helst av gruppene S_1 i nabostilling sammen kan danne en alisyklisk gruppe, en heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

- 5 R_{8b} og R_{9b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_{8b} og R_{9b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_8 , og CR_{8b} og CR_{9b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

- En annen viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge
15 formel **(Ib)** hvor n er 1, R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, R_{10b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert, syklisk heteroalkyl- eller heteroarylgruppe, R_4 er en gruppe med strukturen $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$, og forbindelsen har følgende struktur:



20

hvor R_1 - R_7 , X_1 og Q er definert i klasser og underklasser her,
p er 1, 2, 3 eller 4,
q er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,

- hver forekomst av S_1 uavhengig av de andre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk
25 eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av S_1 -grupper i nabostilling sammen kan danne en alisyklisk gruppe, en heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

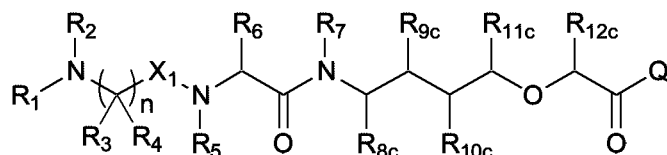
R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller heteroalkyl, og R_{4c} er aryl eller heteroaryl,

- 30 R_{8b} og R_{9b} uavhengig av hverandre er hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av hverandre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_{8b} og R_{9b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller

heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8b} , og CR_{8b} og CR_{9b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller en dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

- 5 En annen viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ib)** hvor R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$, og forbindelsen har følgende struktur:



10

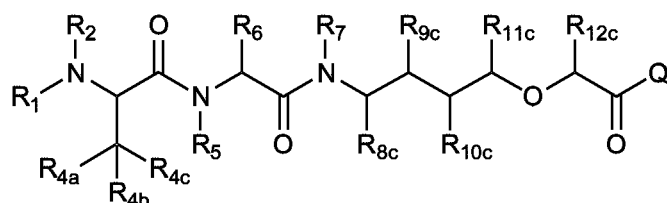
hvor R_1 - R_7 , n , X_1 og Q er definert i klasser og underklasser her,

- R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av den andre er hydrogen, OH, OR_M ,
 15 eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

- 20 NR_7 og CR_{8c} , CR_{8c} og CR_{9c} , CR_{9c} og CR_{10c} , og CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller en dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ib)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ib)** hvor X_1 er $C=O$, n er 1, R_3 er hydrogen, R_4 er en gruppe med strukturen $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$, R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$, og forbindelsen har følgende struktur:

25



hvor R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen, lavere alkyl eller heteroalkyl, og R_{4c} er aryl eller heteroaryl,

- 30 R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M

eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene

R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller

heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8c} , CR_{8c} og CR_{9c} , CR_{9c} og CR_{10c} , og CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller en dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En rekke viktige underklasser av hver av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Ib)** fortjener å nevnes spesielt, disse underklassene omfatter underklasser av de ovenfor

nevnte underklasser av klasse **(Ib)** hvor:

- i-b. R_1 og R_2 uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- ii-b. R_1 er hydrogen og R_2 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- iii-b. R_1 er hydrogen og R_2 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- iv-b. R_1 er hydrogen og R_2 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C CH}$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller syklopropyl,
- v-b. R_1 og R_2 er begge hydrogen,
- vi-b. karbonatomet som bærer R_3 og R_4 , har S-konfigurasjon,
- vii-b. R_3 er hydrogen og R_4 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- viii-b. R_3 er hydrogen og R_4 er $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$, hvor R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen eller en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkylgruppe, og R_{4c} er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- ix-b. R_3 er hydrogen og R_4 er $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{Ph}$, hvor R_{4a} og R_{4b} uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, mettet eller umettet lavere alkyl,
- x-b. R_4 er en substituert eller usubstituert 3-indolgruppe,
- xi-b. R_3 er hydrogen,
- xii-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert pyrrolidingruppe,

- xiii-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert piperidingruppe,
- xiv-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiazolidingruppe,
- 5 xv-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert morfolingruppe,
- xvi-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiomorfolingruppe,
- xvii-b. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert
10 indolgruppe,
- xviii-b. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller -alkyl(aryl) eller substituert eller substituert aryl eller heteroaryl,
- 15 xix-b. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl,
- xx-b. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert lavere alkyl, aryl eller heteroaryl,
- 20 xxi-b. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylOR^a, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylSR^a eller $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$, hvor R^a og R^b uavhengig av
25 hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, og R^c er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- xxii-b. R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylOR^a, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylSR^a eller $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{Ph}$, hvor R^a er hydrogen eller substi-
30 tuert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, og R^b og R^c uavhengig av hverandre
35 er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- xxiii-b. R_3 og R_4 er begge etyl,
- xxiv-b. R_3 er fenyl og R_4 er lavere alkyl,
- xxv-b. R_3 er fenyl og R_4 er etyl,

- xxvi-b. R_3 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert syklealkylgruppe,
- xxvii-b. R_3 og R_4 sammen danner en sykleheksylgruppe,
- xxviii-b. R_3 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert syklealkyl(aryl)-gruppe,
- xxix-b. R_5 er hydrogen,
- xxx-b. R_6 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- xxxi-b. R_6 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, sykleheksyl, syklepentyl, syklebutyl eller syklepropyl,
- xxxii-b. R_6 er tert.-butyl,
- xxxiii-b. det R_6 -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- xxxiv-b. R_7 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- xxxv-b. R_7 er metyl,
- xxxvi-b. R er $-\text{C}(\text{R}_{8b})\text{C}(\text{R}_{9b})\text{N}(\text{R}_{10b})\text{CR}_{11b}-$ og
- R_{8b} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
 - R_{8b} er isopropyl,
 - det R_{8b} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
 - R_{9b} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
 - R_{10b} er hydrogen, substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl eller acyl,
 - R_{10b} er hydrogen, metyl eller acetyl,
 - R_{10b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert pyrrolidinring, eller
 - R_{9b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert tiazolring,
- xxxvii-b. R er $-\text{C}(\text{R}_{8c})\text{C}(\text{R}_{9c})\text{C}(\text{R}_{10c})\text{CR}_{11c}\text{OCR}_{12c}-$ og
- R_{8c} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
 - R_{8c} er isopropyl,
 - det R_{8c} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,

- d) R_{9c} og R_{10c} uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- e) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding,
- f) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og R_{9c} er hydrogen, eller
- g) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og R_{10c} er metyl,

xxxviii-b.

n er 1,

xxxix-b.

 X_1 er $C=O$,

x1-b.

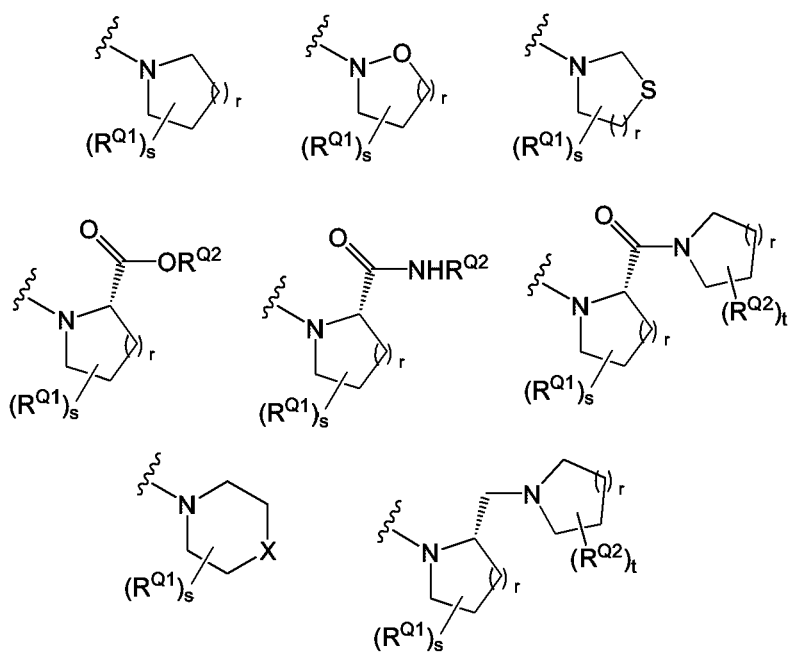
 X_1 er CH_2 ,

x1i-b.

 X_1 er SO_2 ,

xl1i-b.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$ eller en gruppe utvalgt fra gruppen som består av:

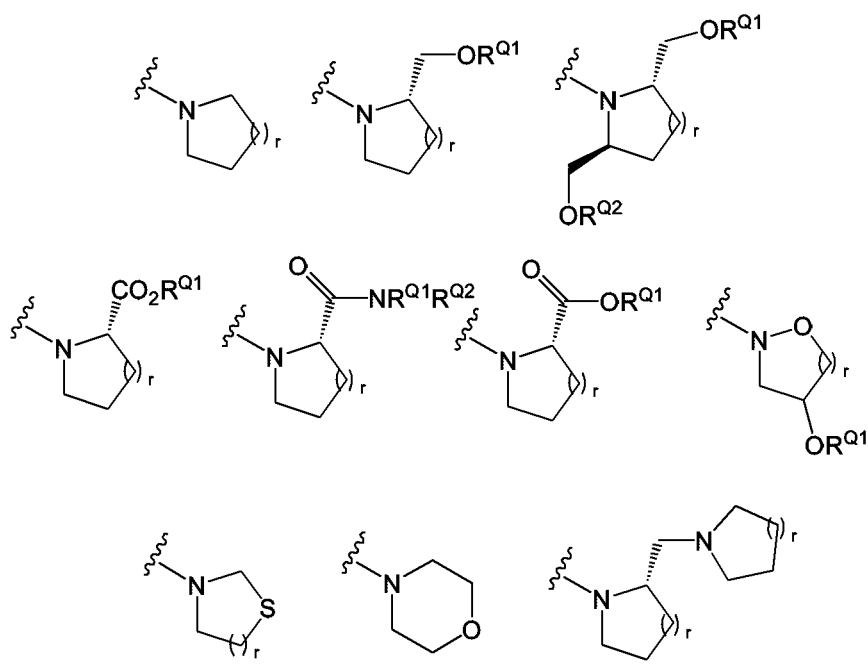


hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av hverandre er et heltall fra 0-8, X er O, S eller NR^K , hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^JCOR^J$, $-NR^JCO_2R^J$, $-CONR^JR^J$, $-CO(NOR^J)R^J$, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller $-Z_1R^J$, hvor h er 1 eller 2, og Z_1 uavhengig er $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, hvor hver forekomst av R^J og R^K uavhengig av de andre er hydrogen, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk

gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og hvor hver forekomst av R^L og R^M uavhengig av de andre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

x1iii-b.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$ eller en gruppe utvalgt fra gruppen som består av:



hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av hverandre er et heltall fra 0-8, hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig av de andre er hydrogen, en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller R^{Q1} og R^{Q2} sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, eller en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert

hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er defineret i klasser og underklasser her,
 q er 1, 2, 3 eller 4,

R_{8a}, R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl, og hvor hvilket som helst par av gruppene R₇, R_{8a}, R_{9a} og R_{10a} kan danne sykisk alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) eller -heteroalkyl(heteroaryl), eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

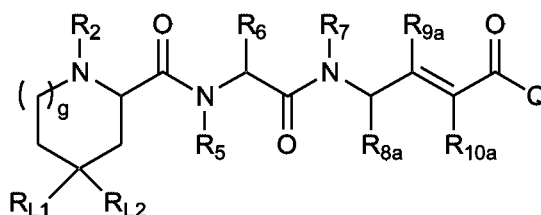
5 L er CR_{L1}R_{L2}, S, O eller NR_{L3}, hvor hver forekomst af R_{L1}, R_{L2} og R_{L3} uafhængig af de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

hver forekomst av R_{G1} , R_{M1} og R_{M2} uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

hvor hvilket som helst par i nabostilling av gruppene R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} eller R_{M2} sammen danner en substituert eller usubstituert, alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe som inneholder fra 3 til 6 atomer eller en aryl- eller heteroarylgruppe.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge

15 formel **(Ic)**, hvor X_2 er C=O, G, J og M alle er CH_2 , j, l og m alle er 1, R er –
 $CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-$, R_3 er hydrogen, og forbindelsen har strukturen:



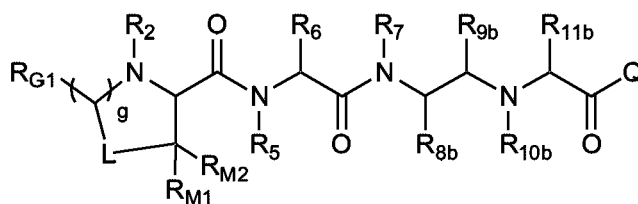
20 hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er defineret i klasser og underklasser her,
 g er 0, 1, 2 eller 3,

R_{8a}, R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl, heteroalkyl, aryl eller heteroaryl, og hvor hvilket som helst par av gruppene R₇, R_{8a}, R_{9a} og R_{10a} kan danne sykisk alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) eller -heteroalkyl(heteroaryl), eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ic)** hvor X_2 er $C=O$, R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, j er 0, l og m begge er 1, R_3 er hydrogen, G er CHR_{G1} , M er $CR_{M1}R_{M2}$, og forbindelsen har strukturen:

29



hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

g er 1, 2 eller 3,

5 L er $CR_{L1}R_{L2}$, S , O eller NR_{L3} , hvor hver forekomst av R_{L1} , R_{L2} og R_{L3} uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

hver forekomst av R_{G1} , R_{M1} og R_{M2} uavhengig av de andre er hydrogen eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en

10 heteroarylgruppe,

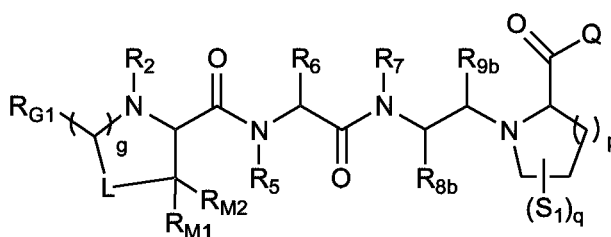
hvilket som helst par i nabostilling av gruppene R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} eller R_{M2} sammen kan danne en substituert eller usubstituert, alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe som inneholder fra 3-6 atomer eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

R_{8a} , R_{9a} , R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller
15 en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH , OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par i nabostilling av gruppene R_{8a} , R_{9a} , R_{10b} og R_{11b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl eller

20 heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8b} , CR_{8b} og CR_{9b} , CR_{9b} og NR_{10b} , NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenkoblet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge
25 formel **(Ic)** hvor X_2 er $C=O$, R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, j er 0, 1 og m er begge 1, R_3 er hydrogen, G er CHR_{G1} , M er $CR_{M1}R_{M2}$, R_{10b} og R_{11b} , sammen danner en syklisk heteroalkylgruppe, og forbindelsen har strukturen:



30

hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

p er 1, 2, 3 eller 4,

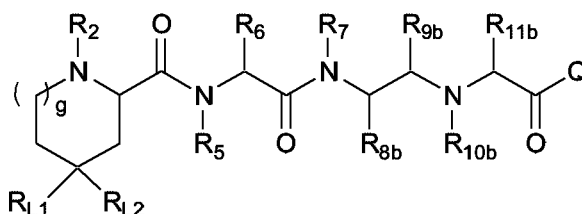
q er 0-12,

hver forekomst av S_1 uavhengig av de andre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par i nabostilling av S_1 -grupper sammen kan danne en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

R_{8b} og R_{9b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_{8b} og R_{9b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller en heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 , CR_{8b} , og CR_{8b} og CR_{9b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ic)** hvor X_2 er C=O, G, J og M er alle CH_2 , j, l og m er alle 1, R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, R_3 er hydrogen, og forbindelsen har strukturen:



hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

g er 0, 1, 2 eller 3,

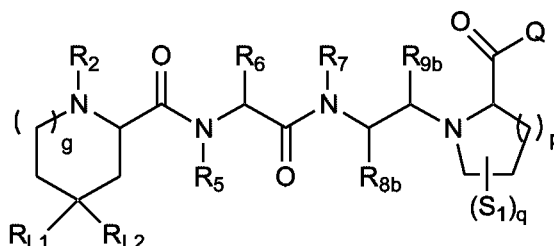
R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

R_{8a} , R_{9a} , R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par i nabostilling av gruppene R_{8a} , R_{9a} , R_{10b} og R_{11b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8b} , CR_{8b} og CR_{9b} , CR_{9b} og NR_{10b} , NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ic)** hvor X_2 er $C=O$, G, J og M alle er CH_2 , j, l og m er alle 1, R er

- 5 $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, R_3 er hydrogen, R_{10b} og R_{11b} sammen danner en syklisk heteroalkylgruppe, og forbindelsen har strukturen:



- 10 hvor R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,
 p er 1, 2, 3 eller 4,
 q er 0-12,
 g er 0, 1, 2 eller 3,

- R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk
 15 eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

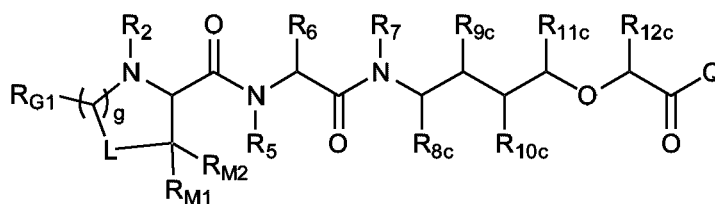
hver forekomst av S_1 uavhengig av de andre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvilke som helst to S_1 -grupper i nabostilling sammen kan danne en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

- 20 R_{8b} og R_{9b} uavhengig av hverandre er hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_{8b} og R_{9b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller
 25 heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8b} , og CR_{8b} og CR_{9b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

- En annen viktig underklasse av klasse **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge
 30 formel **(Ic)** hvor X_2 er $C=O$, R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$, j er 0, l og m begge er 1, R_3 er hydrogen, G er CHR_{G1} , M er $CR_{M1}R_{M2}$, og forbindelsen har følgende struktur:

32



hvor R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

g er 1, 2 eller 3,

5 L er $CR_{L1}R_{L2}$, S , O eller NR_{L3} , hvor hver forekomst av R_{L1} , R_{L2} og R_{L3} uavhengig av de andre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

hver forekomst av R_{G1} , R_{M1} og R_{M2} uavhengig av de andre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

10 hvilket som helst par i nabostilling av gruppene R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} og R_{M2} sammen kan danne en substituert eller usubstituert, alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe som inneholder 3-6 atomer eller en aryl- eller heteroarylgruppe,

R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en

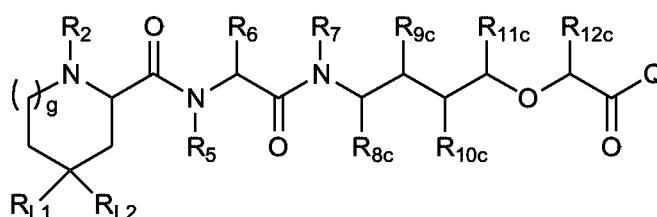
15 heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH , OR_M , en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe

20 eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8c} , CR_{8c} og CR_{9c} , CR_{9c} og CR_{10c} , og CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av **(Ic)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Ic)** hvor X_2 er $C=O$, R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$, G , J og M alle er CH_2 , j , l

25 og m alle er 1, R_3 er hydrogen, og forbindelsen har følgende struktur:



hvor R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

g er 0, 1, 2, 3,

30 R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M , en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en hetero-
 5 arylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8c} , CR_{8c} og CR_{9c} , CR_{9c} og CR_{10c} , og CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er
 10 sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En rekke viktige underklasser av hver av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Ic)** fortjener å nevnes separat, disse underklassene omfatter underklasser av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Ic)** hvor:

- i-c. R_2 er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller
 15 forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- ii-c. R_2 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- 20 iii-c. R_2 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- iv-c. R_2 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)syklobutyl, -CH(Et)₂,
 25 -CH(CH₃)₂C CH, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller syklopropyl,
- v-c. R_2 er hydrogen,
- vi-c. R_2 er hydrogen, metyl eller benzyl,
- vii-c. R_2 er metyl,
- viii-c. R_2 er acyl, hvor acylgruppen er en nitrogenbeskyttende gruppe,
- 30 ix-c. R_3 er hydrogen,
- x-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert pyrrolidingruppe,
- xi-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert piperidingruppe,
- 35 xii-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiazolidingruppe,
- xiii-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert morfolingruppe,

- xiv-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert tiomorfolingruppe,
- xv-c. R_1 og R_4 sammen danner en substituert eller usubstituert indolgruppe,
- 5 xvi-c. R_5 er hydrogen,
- xvii-c. R_6 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- xviii-c. R_6 er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller
10 syklopropyl,
- xix-c. R_6 er tert.-butyl,
- xx-c. det R_6 -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- xxi-c. R_7 er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- 15 xxii-c. R_7 er metyl,
- xxiii-c. R er -CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-, og
- a) R_{8a} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- 20 b) R_{8a} er isopropyl,
- c) det R_{8a} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- d) R_{9a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- 25 e) R_{9a} er hydrogen,
- f) R_{10a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk og mettet eller umettet lavere alkyl, eller
- g) R_{10a} er metyl,
- 30 xxiv-c. R er -C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})CR_{11b}- og
- a) R_{8b} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- 35 b) R_{8b} er isopropyl,
- c) det R_{8b} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- d) R_{9b} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

- e) R_{10b} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl eller acyl,
- f) R_{10b} er hydrogen, metyl eller acetyl,
- g) R_{10b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert pyrrolidinring, eller
- h) R_{9b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller usubstituert tiazolring,

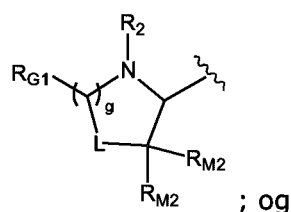
xxxv-d.

R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})CR_{11c}OCR_{12c}-$, og

- a) R_{8c} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- b) R_{8c} er isopropyl,
- c) det R_{8c} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
- d) R_{9c} og R_{10c} uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- e) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding,
- f) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og R_{9c} er hydrogen, eller
- g) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og R_{10c} er metyl,

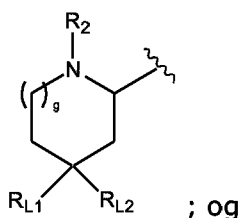
xxv-c.

$-C(R_3)(R_4)N(R_1)(R_2)$ representerer sammen gruppen med strukturen:



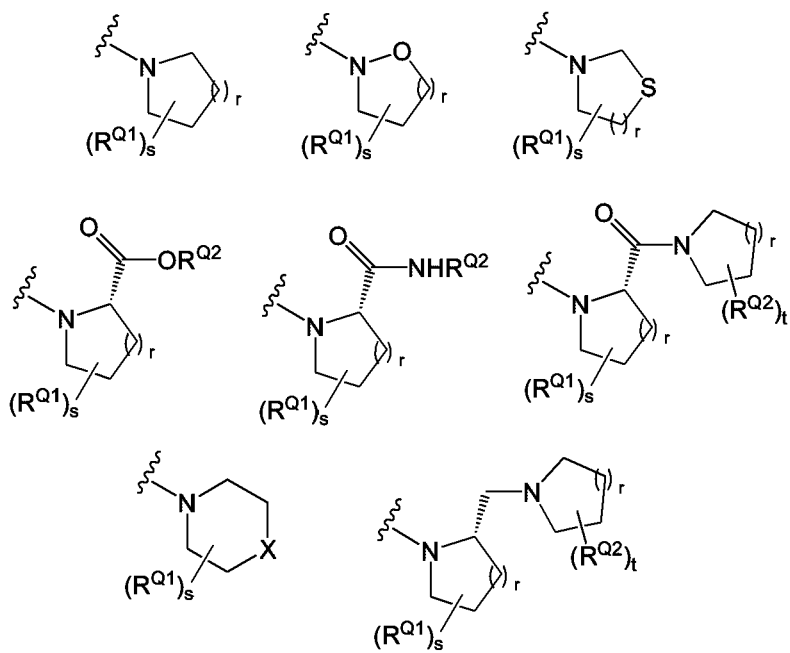
- a) R_2 er hydrogen, eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- b) R_2 er metyl, etyl eller propyl,
- c) R_{G1} er hydrogen, substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl eller substituert eller usubstituert fenyl,

- d) R_{G1} er hydrogen, metyl eller fenyl,
 e) R_{G1} og substituentene på L sammen danner en substituert eller usubstituert fenylgruppe,
 f) R_{M1} og R_{M2} uavhengig av hverandre er hydrogen, hydroksyl, en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkylgruppe, en substituert eller usubstituert fenylgruppe, eller R_{M2} mangler dersom R_{M1} og substituentene på L sammen danner en substituert eller usubstituert aryl eller heteroarylgruppe,
 g) g er 1 eller 2, eller
 h) L er CH_2 , S eller O,
 xxvi-c. $-C(R_3)(R_4)N(R_1)(R_2)$ sammen står for gruppen med strukturen:



- a) R_2 er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
 b) R_2 er metyl,
 c) R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er hydrogen, substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl eller substituert eller usubstituert fenyl,
 d) R_{L1} og R_{L2} begge er hydrogen,
 e) R_{L1} og R_{L2} uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, eller
 f) g er 1 eller 2,
 xxvii-c. X_2 er $C=O$,
 xxviii-c. X_2 er CH_2 ,
 xxix-c. X_2 er SO_2 ,
 xxx-c. Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, eller en gruppe utvalgt fra gruppen som består av:

37

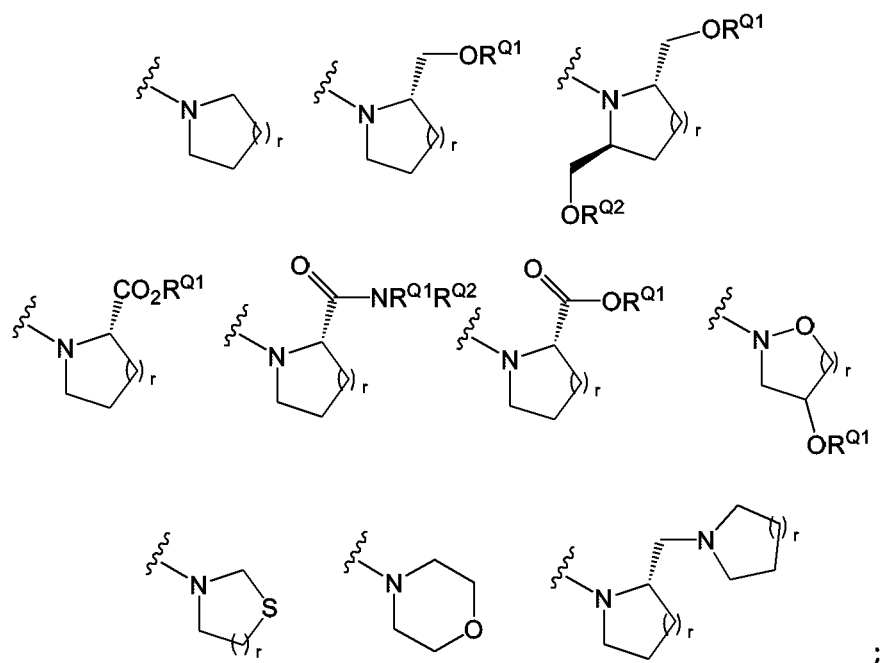


hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av
 hverandre er et heltall fra 0 til 8, X er O, S eller NR^K , hver forekomst av
 R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig av de andre er hydrogen, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^1$, $-$
 NO_2 , $-COR^1$, $-CO_2R^1$, $-NR^1COR^1$, $-NR^1CO_2R^1$, $-CONR^1R^1$, $-CO(NOR^1)R^1$, en
 alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en aryl-
 eller heteroarylgruppe, eller $-Z_1R^1$, hvor h er 1 eller 2, og Z_1 uavhengig er
 $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, hvor hver forekomst av R^1 og R^K uavhengig av de
 andre er hydrogen, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, eller en
 alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en aryl-
 gruppe eller en heteroarylgruppe, og hvor hver forekomst av R^L og R^M
 uavhengig av de andre er hydrogen, eller en alifatisk, alisyklisk, hetero-
 alifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en
 heteroarylgruppe, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen
 eller en substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller
 asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usub-
 stituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med
 nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert,
 heterosyklisk gruppe, arylgruppe eller heteroarylgruppe, og

xxxi-c.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, eller en gruppe utvalgt fra
 gruppen som består av:

38



hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av
 hverandre er et heltall fra 0-8, hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig
 av de andre er hydrogen, eller en substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller R^{Q1} og R^{Q2} sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller
 usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 arylgruppe eller heteroarylgruppe, og/eller

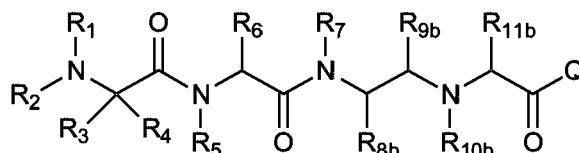
xxxii-c.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$ eller en gruppe utvalgt fra
 gruppen som består av:

R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} uavhengig av hverandre er hydrogen, en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og hvor hvilket som helst par av gruppene R_7 , R_{8a} , R_{9a} og R_{10a} kan danne en alisyklisk eller

heteroalisyklisk gruppe, alisyklisk(aryl), heteroalisyklisk(aryl), alisyklisk(heteroaryl) eller heteroalisyklisk(heteroaryl), eller en aryl- eller heteroarylgruppe.

En annen viktig underklasse av klasse **(Id)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Id)** hvor R er $-(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, X_2 er $C=O$, og forbindelsen har følgende struktur:

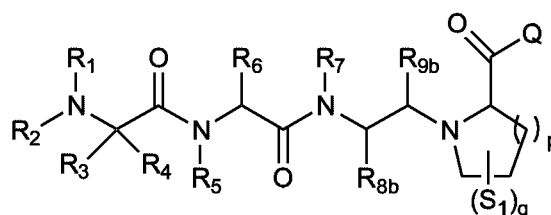


hvor R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_3 og R_4 sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, alisyklisk(aryl), heteroalisyklisk(aryl), alisyklisk(heteroaryl) eller heteroalisyklisk(heteroaryl), R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} og R_{11b} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M , en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} og R_{11b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_{8b} , CR_{8b} og CR_{9b} , CR_{9b} og NR_{10b} , NR_{10b} og CR_{11b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En annen viktig underklasse av klasse **(Id)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Id)** hvor R er $-(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$, X_2 er $C=O$, R_{10b} og R_{11d} sammen danner en syklisk heteroalkylgruppe, og forbindelsen har følgende struktur:



hvor R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_3 og R_4 sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, alisyklisk(aryl), heteroalisyklisk(aryl),

alisyklisk(heteroaryl) eller heteroalisyklisk(heteroaryl), R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

p er 1, 2, 3 eller 4,

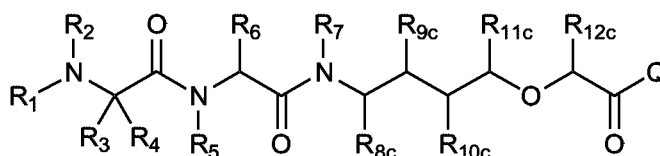
q er 0-12,

- 5 hver forekomst av S_1 uavhengig av de andre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilke som helst S_1 -grupper i nabostilling sammen kan danne en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe,

- R_{8b} og R_{9b} uavhengig av hverandre er hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M , en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_{8b} og R_{9b} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller en heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR_7 og CR_8 , og CR_{8b} og CR_{9b} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

- En annen viktig underklasse av klasse **(Id)** omfatter forbindelser med strukturen ifølge formel **(Id)** hvor X_2 er $C=O$, R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$, og forbindelsen har følgende struktur:



- hvor R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor R_3 og R_4 sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, alisyklisk(aryl), heteroalisyklisk(aryl), alisyklisk(heteroaryl) eller heteroalisyklisk(heteroaryl), R_1 , R_2 , R_5 - R_7 og Q er definert i klasser og underklasser her,

- R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} uavhengig av hverandre er fraværende, hydrogen, $-(C=O)R_L$ eller en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, hvor hver forekomst av R_L uavhengig av de andre er hydrogen, OH, OR_M , en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, eller hvor hvilket som helst par av gruppene R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} og R_{12c} sammen danner en alisyklisk eller heteroalisyklisk gruppe, eller en aryl- eller heteroarylgruppe, hvor R_M er en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og

NR₇ og CR_{8cr}, CR_{8c} og CR_{9cr}, CR_{9c} og CR_{10cr}, og CR_{10c} og CR_{11c} uavhengig av hverandre er sammenbundet via en enkeltbinding eller dobbeltbinding ut fra hva valensen tillater.

En rekke viktige underklasser av hver av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Id)** fortjener å nevnes spesielt, disse underklassene omfatter underklasser av de ovenfor nevnte underklasser av klasse **(Id)** hvor:

- i-d. R₁ og R₂ uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- ii-d. R₁ er hydrogen og R₂ er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl) eller acyl,
- iii-d. R₁ er hydrogen og R₂ er substituert eller usubstituert, lineær eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
- iv-d. R₁ er hydrogen og R₂ er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)syklobutyl, -CH(Et)₂, -CH(CH₃)₂C CH, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller syklopropyl,
- v-d. R₁ og R₂ er begge hydrogen,
- vi-d. R₁ og R₂ uavhengig av hverandre er hydrogen eller metyl,
- vii-d. R₁ og R₂ begge er metyl,
- viii-d. R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, heteroalkyl eller -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- ix-d. R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, -alkyl(aryl) eller substituert eller usubstituert aryl,
- x-d. R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert lavere alkyl, aryl eller heteroaryl,
- xi-d. R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)syklobutyl, -CH(Et)₂, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, -C₁₋₆-alkylOR^a, -C₁₋₆-alkylSR^a eller -CR^aR^bR^c, hvor R^a og R^b uavhengig av hverandre er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, og R^c er substituert eller usubstituert aryl eller heteroaryl,
- xii-d. R₃ og R₄ uavhengig av hverandre er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃, -

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)$ syklobutyl, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl, syklopropyl, fenyl, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylOR^a, $-\text{C}_{1-6}$ -alkylSR^a eller $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{Ph}$, hvor R^a er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, og R^b og R^c uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

xiii-d. R₃ og R₄ begge er etyl,

xiv-d. R₃ er fenyl og R₄ er lavere alkyl,

xv-d. R₃ er fenyl og R₄ er etyl,

xvi-d. R₃ og R₄ sammen danner en substituert eller usubstituert sykloalkylgruppe,

xvii-d. R₃ og R₄ sammen danner en sykloheksylgruppe,

xviii-d. R₃ og R₄ sammen danner en substituert eller usubstituert sykloalkyl(aryl)-gruppe,

xix-d. R₅ er hydrogen,

xx-d. R₆ er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

xxi-d. R₆ er metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert.-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, sykloheksyl, syklopentyl, syklobutyl eller syklopropyl,

xxii-d. R₆ er tert.-butyl,

xxiii-d. det R₆-bærende karbonatom har S-konfigurasjon,

xxiv-d. R₇ er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

xxv-d. R₇ er metyl,

xxvi-d. R er $-\text{CH}(\text{R}_{8a})\text{C}(\text{R}_{9a})=\text{C}(\text{R}_{10a})-$, og

i) R_{8a} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

j) R_{8a} er isopropyl,

k) det R_{8a}-bærende karbonatom har S-konfigurasjon,

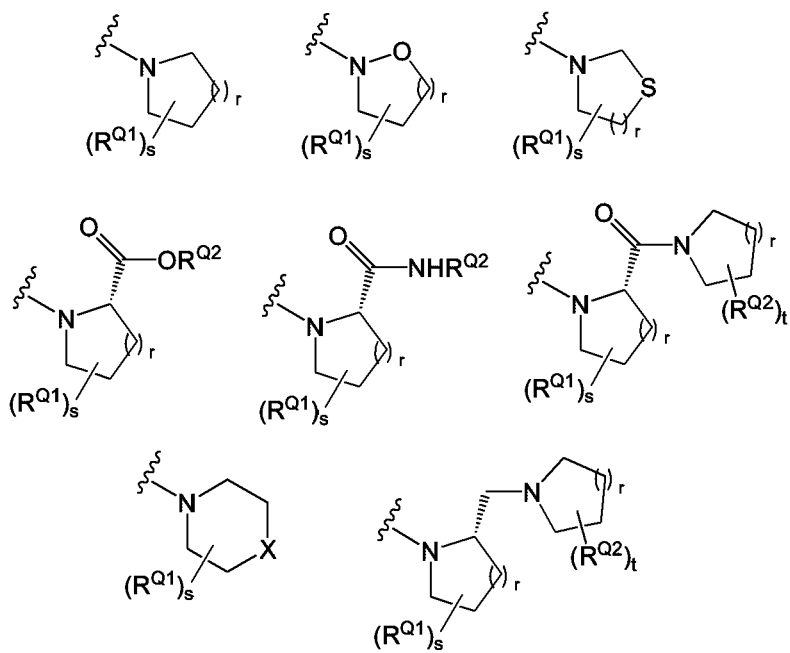
l) R_{9a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,

m) R_{9a} er hydrogen,

n) R_{10a} er hydrogen eller substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl, eller

- xxvii-d. o) R_{10a} er metyl,
 R er $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})CR_{11b}-$, og
 p) R_{8b} er substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller
 5 umettet lavere alkyl,
 q) R_{8b} er isopropyl,
 r) det R_{8b} -bærende karbonatom har S-konfi- gurasjon,
 s) R_{9b} er hydrogen eller substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller
 10 umettet lavere alkyl,
 t) R_{10b} er hydrogen eller substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller
 umettet lavere alkyl eller acyl,
 u) R_{10b} er hydrogen, metyl eller acetyl,
 15 v) R_{10b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller
 usubstituert pyrrolidinring, eller
 w) R_{9b} og R_{11b} sammen danner en substituert eller
 usubstituert tiazolring,
 xxviii-d. R er $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})CR_{11c}OCR_{12c}-$, og
 20 h) R_{8c} er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller
 forgrenet, syklisk eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere
 alkyl,
 i) R_{8c} er isopropyl,
 j) det R_{8c} -bærende karbonatom har S-konfigurasjon,
 25 k) R_{9c} og R_{10c} uavhengig av hverandre er hydrogen eller
 substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk
 eller asyklisk, og mettet eller umettet lavere alkyl,
 l) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding,
 m) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og
 30 R_{9c} er hydrogen, eller
 n) CR_{9c} og CR_{10c} er sammenbundet via en dobbeltbinding og
 R_{10c} er metyl,
 xxix-d. X_2 er $C=O$,
 xxx-d. X_2 er CH_2 ,
 35 xxxi-d. X_2 er SO_2 ,
 xxxii-d. Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, eller en gruppe utvalgt fra
 gruppen som består av:

45

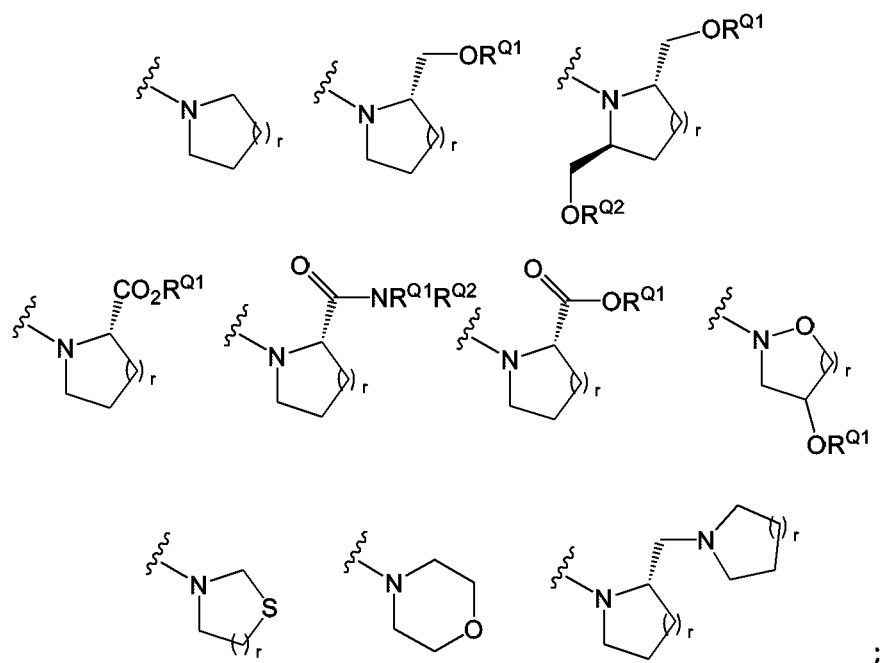


hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av
 hverandre er et heltall fra 0 til 8, X er O, S eller NR^K , hver forekomst av
 R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^J$,
 $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^JCOR^J$, $-NR^JCO_2R^J$, $-CONR^JR^J$, $-CO(NOR^J)R^J$, en
 alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en aryl-
 eller heteroarylgruppe, eller $-Z_1R^J$, hvor h er 1 eller 2, og Z_1 uavhengig er
 $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, hvor hver forekomst av R^J og R^K uavhengig av de
 andre er hydrogen, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, eller en
 alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en
 arylgruppe eller en heteroarylgruppe, og hvor hver forekomst av R^L og R^M
 uavhengig av de andre er hydrogen, eller en alifatisk, alisyklisk, hetero-
 alifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en arylgruppe eller en
 heteroarylgruppe, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen
 eller en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk
 eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller
 usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med
 nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert,
 heterosyklisk gruppe, arylgruppe eller heteroarylgruppe,

xxxiii-d.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, eller en gruppe utvalgt fra
 gruppen som består av:

46

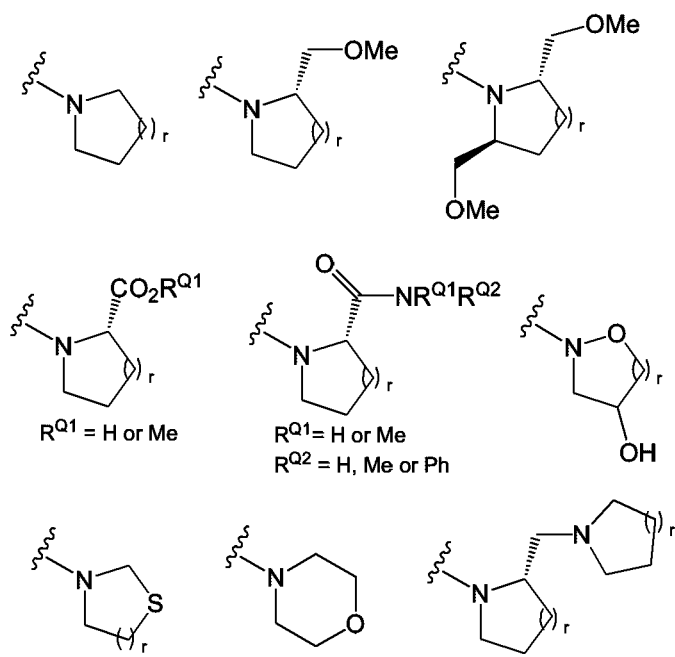


hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, s og t uavhengig av
 hverandre er et heltall fra 0-8, hver forekomst av R^{Q1} og R^{Q2} uavhengig
 av de andre er hydrogen, eller en substituert eller usubstituert,
 uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller R^{Q1} og R^{Q2} sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller
 usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller
 heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller
 heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er
 bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe,
 arylgruppe eller heteroarylgruppe, og/eller

xxxiv-d.

Q er $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, $=N-OH$, eller en gruppe
 utvalgt fra gruppen som består av:

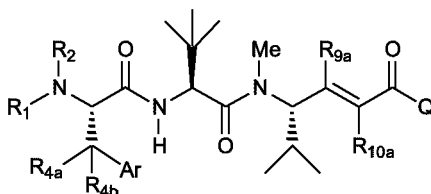
47



hvor hver forekomst av r er 0, 1 eller 2, og $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ uavhengig av hverandre er hydrogen, en substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, syklisk eller asyklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe, eller en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe, eller $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe, arylgruppe eller heteroarylgruppe.

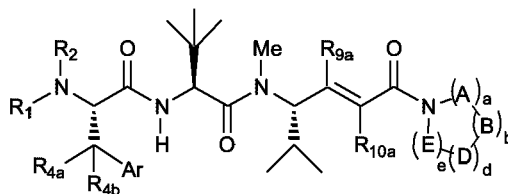
Som leseren vil forstå, omfatter forbindelser av spesiell interesse blant annet forbindelser som har egenskapene til én eller flere av de ovenfor nevnte underklasser. Noen av disse underklassene illustreres ved de påfølgende typer forbindelser:

I) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



hvor R_1 - R_2 , R_{4a} , R_{4b} , R_{9a} - R_{10a} og Q er som definert ovenfor og i subklasser her, og Ar er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe.

II) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



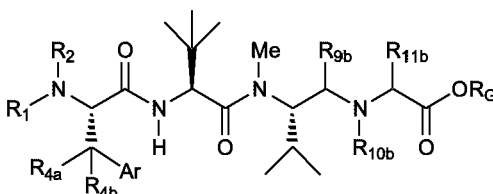
5

hvor A, B, D, E, a, b, d, e, R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b} og R_{9a}-R_{10a} er som definert ovenfor og i underklasser her, og Ar er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe.

Det vil også forstås at for hver av undergruppene **I-II** som er beskrevet ovenfor, er en rekke andre underklasser av spesiell interesse, innbefattet klassene i-a. til xlv-a. som er beskrevet ovenfor, og klasser, underklasser og typer av forbindelser som er beskrevet ovenfor og i eksemplene her.

III) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):

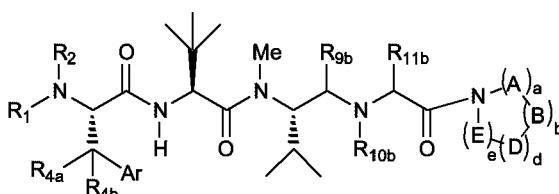
15



hvor R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{9b}-R_{11b} og R_G er som definert ovenfor og i underklasser her, og Ar er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe.

20

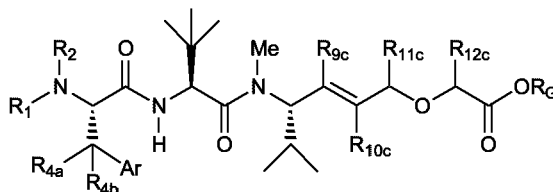
IV) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



25

hvor A, B, D, E, a, b, d, e, R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b} og R_{9b}-R_{11b} er som definert ovenfor og i underklasser her, og Ar er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe.

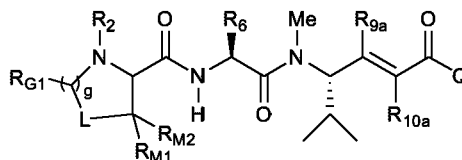
V) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



hvor R_1 - R_2 , R_{4a} , R_{4b} , R_{9c} - R_{12c} og R_6 er som definert ovenfor og i underklasser her, og Ar er en substituert eller usubstituert aryl- eller heteroarylgruppe.

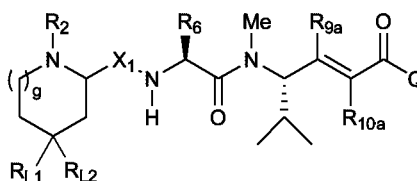
Det vil også forstås at for hver av undergruppene **III-V** som beskrives ovenfor, er en rekke andre underklasser av spesiell interesse, innbefattet klassene i-b. til xlii-b. som er beskrevet ovenfor, og klasser, underklasser og typer av forbindelser som beskrives ovenfor og i eksemplene her.

VI) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



hvor L , R_{9a} - R_{10a} , R_{61} , R_{M1} og R_{M2} er som definert ovenfor og i underklasser her, g er 1 eller 2, Q er $OR^{Q'}$, hvor $R^{Q'}$ er hydrogen eller lavere alkyl, og R_2 og R_6 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet lavere alkyl.

VII) Forbindelser og eksempleforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):

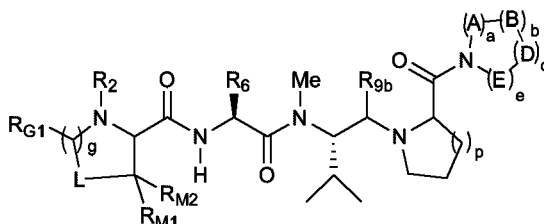


hvor g , R_{9a} - R_{10a} , R_{L1} og R_{L2} er som definert ovenfor og i underklasser her, X_1 er CH_2 eller $C=O$, R_2 og R_6 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller

forgrenet lavere alkyl, og Q er $OR^{Q'}$ eller $NR^{Q'}R^{Q''}$, hvor $R^{Q'}$ er hydrogen eller lavere alkyl, eller hvor $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en substituert eller usubstituert, heterosyklisk gruppe, hvor hver av de ovenfor nevnte alkylgrupper kan være substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet, og syklisk eller asyklisk.

5

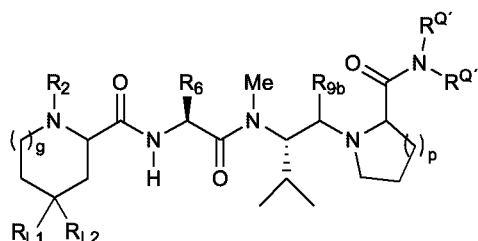
VIII) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



10

hvor A, B, D, E, L, a, b, d, e, p, R_{9b} , R_{G1} , R_{M1} og R_{M2} er som definert ovenfor og i underklasser her, g er 1 eller 2, og R_2 og R_6 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet lavere alkyl.

IX) Eksempelforbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav):



20

hvor p, R_{9b} , R_{L1} , R_{L2} , $R^{Q'}$ og $R^{Q''}$ er som definert ovenfor og i underklasser her, og R_2 og R_6 uavhengig av hverandre er substituert eller usubstituert, uforgrenet eller forgrenet lavere alkyl.

25

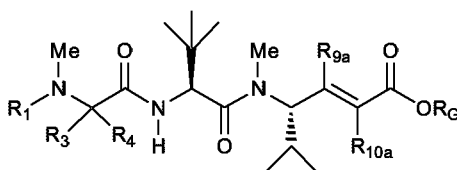
Det vil også forstås at for hver av undergruppene **VI-IX** som er beskrevet ovenfor, er en rekke andre underklasser av spesiell interesse klassene i-c. til xxxii-c. som er beskrevet ovenfor, og klasser, underklasser og typer av forbindelser som beskrives ovenfor og i eksemplene her. I visse utførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_2 metyl, isopropyl, sek.-butyl eller $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$. I visse utførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_6 tert.-butyl eller isopropyl. I visse utførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_2 metyl, isopropyl, sek.-butyl eller $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, og R_6 er tert.-butyl eller isopropyl. I visse eksempelutførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-**

30

IX ovenfor R_2 metyl og R_6 er tert.-butyl. I visse eksempelutførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_2 isopropyl og R_6 er tert.-butyl. I visse eksempelutførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_2 sek.-butyl og R_6 er tert.-butyl eller isopropyl. I visse eksempelutførelser er for forbindelser i undergruppene **VI-IX** ovenfor R_2 –

5 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, og R_6 er tert.-butyl.

X) EksempelForbindelser med formelen (og farmasøytisk aksepterbare derivater derav)



10 hvor R_1 , R_{9a} , R_{10a} og R_G er som definert ovenfor og i underklasser her, og R_3 og R_4 uavhengig av hverandre er alkyl, heteroalkyl, heteroalkyl(aryl) eller alkyl(aryl), eller hvor R_3 og R_4 sammen danner en syklisk alkyl- eller heteroalkylgruppe.

15 Det vil også forstås at for undergruppe **X** beskrevet ovenfor, er en rekke andre underklasser av spesiell interesse, innbefattet, klassene i-d. til xxxii-d. som er beskrevet ovenfor og klasser, underklasser og typer av forbindelser som beskrives ovenfor og i eksemplene her.

Noen av de ovenfor nevnte forbindelse kan omfatte ett eller flere asymmetrisentre og

20 kan således foreligge i forskjellige isomere former, f.eks. stereoisomerer og/eller diastereomerer. Det bør forstås at oppfinnelsen omfatter enhver mulig isomer, f.eks. geometrisk isomer, optisk isomer, stereoisomer og tautomer, basert på asymmetrisk karbon som kan foreligge i strukturene til forbindelsene ifølge oppfinnelsen, samt blandinger av slike isomerer. Det vil videre forstås at den absolutte stereokjemi for noen av forbindelsene som

25 nevnt i eksemplene her, ikke har blitt bestemt, og at dersom en stereokjemi er tilskrevet disse forbindelsene, er denne ment å være foreløpig og å antyde at et sett av diastereomerer foreligger for disse forbindelsene og/eller at en diastereomer ble isolert i ren form. Forbindelser ifølge oppfinnelsen og farmasøytiske preparater derav kan således foreligge i form av en enkelt enantiomer, diastereomer eller geometrisk isomer, eller i form av en blanding av

30 stereoisomerer. I disse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen enantiomerisk rene forbindelser. I visse andre utførelser tilveiebringes blandinger av stereoisomerer eller diastereomerer.

Videre kan visse forbindelser som beskrives her, ha én eller flere dobbeltbindinger som kan foreligge som enten Z- eller E-isomeren dersom ikke annet er angitt. Oppfinnelsen

35 omfatter i tillegg forbindelsene som isolerte isomerer som i det vesentlige er frie for andre isomerer og alternativt som blandinger av forskjellige isomerer, f.eks. racemiske blandinger av

stereoisomerer. Oppfinnelsen omfatter også tautomerer av spesifikke forbindelser som beskrevet ovenfor. I tillegg til de ovenfor nevnte forbindelser i seg selv omfatter foreliggende oppfinnelse også farmasøytisk aksepterbare derivater av disse forbindelsene og preparater som omfatter én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen og én eller flere farmasøytisk aksepterbare eksipienser eller tilsetningsstoffer.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved krystallisering av forbindelser med formel **(I)** under forskjellige betingelser og kan foreligge som én polymorf form eller en kombinasjon av polymorfe former av forbindelsen med den generelle formel **(I)** som utgjør en del av foreliggende oppfinnelse. Forskjellige polymorfe former kan f.eks. påvises og/eller fremstilles ved anvendelse av forskjellige løsemidler eller forskjellige løsemiddelblandinger for rekrystallisering, ved å utføre krystalliseringen ved forskjellige temperaturer, eller ved å anvende forskjellige avkjølingsmetoder, varierende fra svært hurtig til svært langsom avkjøling under krystalliseringen. Polymorfe former kan også erholdes ved å oppvarme eller smelte forbindelsen, fulgt av langsom eller hurtig avkjøling. Forekomsten av polymorfe former kan bestemmes ved fast probe-NMR-spektroskopi, IR-spektroskopi, differensiell skanningskalorimetri, pulver-røntgendiffraktografi og/eller andre teknikker. Foreliggende oppfinnelse omfatter således forbindelser ifølge oppfinnelsen, derivater av disse, tautomere former av dem, stereoisomere former, polymorfe former, farmasøytisk aksepterbare salter, farmasøytisk aksepterbare solvater og farmasøytisk aksepterbare preparater som inneholder dem.

2) Forbindelser og definisjoner

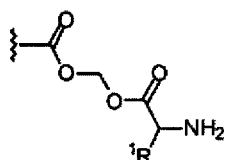
Som diskutert ovenfor, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser med et bredt utvalg av biologiske egenskaper. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har biologiske aktiviteter som er relevante for behandling av sykdommer eller andre forstyrrelser, f.eks. proliferative sykdommer, innbefattet, kreft. I visse andre utførelser finner forbindelser ifølge oppfinnelsen også anvendelse for forebyggelse av restenose av blodkar etter traumer, f.eks. angioplastikk eller innsetting av stent.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelsene som spesifikt beskrives ovenfor og som beskrives her, og illustreres delvis av de forskjellige klasser, undergrupper og molekyltyper som beskrives annensteds her.

I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytisk aksepterbare derivater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og fremgangsmåter for fremstilling av et medikament for behandling av et individ ved anvendelse av disse forbindelsene, farmasøytiske preparater derav eller hvilken som helst av disse i kombinasjon med ett eller flere ekstra terapeutiske midler. Uttrykket "farmasøytisk aksepterbart derivat" som anvendt her, betegner ethvert farmasøytisk aksepterbart salt, en ester eller et salt av en slik ester av en slik forbindelse som ved tilførsel til en pasient direkte eller indirekte kan gi en forbindelse som beskrevet her. Beskrivelsen omtaler også promedikamenter. Et promedikament er et derivat av en forbindelse, vanligvis med vesentlig redusert farmakologisk aktivitet, som inneholder en rest som kan fjernes *in vivo* slik

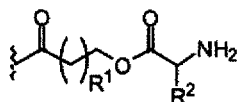
at utgangsforbindelsen som det farmakologisk aktive molekyl fås. Et eksempel på et promedikament er en ester som spaltes *in vivo* for dannelsen av en forbindelse av interesse. Promedikamenter av en rekke forbindelser og materialer og fremgangsmåter for derivatisering av utgangsforbindingene for dannelsen av promedikamentene, er kjente og kan tilpasses foreliggende oppfinnelse. Visse eksempelpreparater og farmasøytisk aksepterbare derivater vil bli diskutert i mer detalj her nedenfor.

En rekke egnede promedikamentgrupper og informasjon vedrørende valg, syntese og anvendelse av disse er velkjente innen faget. Eksempler på promedikamentgrupper av interesse omfatter blant annet promedikamentgrupper som kan tilkobles grupper som inneholder primære eller sekundære aminer. Eksempler på slike promedikamentgrupper omfatter følgende:



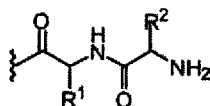
R¹ = alle naturlig forekommende og ikke-naturlig forekommende aminosyrer

For syntese av promedikamentgruppene, se Borchardt, R.T. et al., J. Org. Chem. 1997, 43, 3641-3652.



R¹ = C₁-C₄-alkyl, sykloalkyl, oksyalkyl, aminoalkyl, osv.
R² = alle naturlig forekommende og ikke naturlig forekommende aminosyrer

For syntese av promedikamentgruppene, se Zhou, X-X. et al., PCT WO 99/51613.



R¹, R² = alle naturlig forekommende og ikke naturlig forekommende aminosyrer

For syntese av promedikamentgruppene, se Ezra, A. et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 3641-3652.

Andre eksempler på promedikamentgrupper av interesse omfatter promedikamentgrupper som kan tilkobles hydroksylholdige grupper. Slike promedikamentgrupper er velkjente innen faget og kan lett identifiseres av en fagperson.

Visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og definisjoner av spesifikke funksjonelle grupper beskrives også i mer detalj nedenfor. For foreliggende oppfinnelses formål er de kjemiske grunnstoffene identifisert i samsvar med grunnstoffenes periodiske tabell, CAS-versjonen, Handbook of Chemistry and Physics, 75. utgave, indre omslagsside, og spesifikke funksjonelle grupper er generelt definert som beskrevet deri. I tillegg beskrives generelle prinsipper for organisk kjemi samt spesifikke funksjonelle grupper og deres reaktivitet i "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999. Videre vil det

forstås av en gjennomsnittsfagperson at syntesefremgangsmåtene som beskrives her, benytter en rekke beskyttelsesgrupper. Med begrepet "beskyttelsesgruppe" som anvendt her, menes at en gitt, funksjonell gruppe, f.eks. O, S eller N, midlertidig blokkeres slik at en reaksjon kan utføres selektivt ved et annet reaktivt sete i en forbindelse med flere grupper. I foretrukne utførelser reagerer en beskyttelsesgruppe selektivt med godt utbytte for dannelsen av et beskyttet substrat som er stabilt overfor de påtenkte reaksjoner, beskyttelsesgruppen må kunne fjernes selektivt med godt utbytte ved lett tilgjengelige, fortrinnsvis ikke-toksiske reagenser som ikke angriper de andre funksjonelle gruppene, beskyttelsesgruppen danner et lett separerbart derivat (mer foretrukket uten dannelsen av nye stereogene sentre), og beskyttelsesgruppen har et minimalt antall ytterligere funksjonelle grupper for å unngå ytterligere reaksjonssteder. Som beskrevet i detalj her, kan oksygen-, svovel-, nitrogen- og karbonbeskyttelsesgrupper benyttes. I visse utførelser kan f.eks. som beskrevet i detalj her, visse eksempelvis oksygenbeskyttende grupper benyttes. Disse oksygenbeskyttende grupper omfatter, metyletere, substituerte metyletere (f.eks. MOM (metoksymetyleter), MTM (metyltiometyleter), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM (p-metoksybenzyloksymetyleter), for å nevne noen få), substituerte etyletere, substituerte benzyletere, silyletere (f.eks. TMS (trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter), TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (t-butyldimetylsilyleter), tribenzylsilyleter, TBDPS (t-butyldifenylsilyleter), for å nevne noen få), estere (f.eks. formiatestere, acetatestere, benzoat (Bz)-estere, trifluoracetatestere og dikloracetatestere, for å nevne noen få), karbonater, sykliske acetal og ketal. I visse andre eksempelvis utførelser anvendes nitrogenbeskyttende grupper. Disse nitrogenbeskyttende grupper omfatter, karbamater (innbefattet metyl-, etyl- og substituerte etylkarbamater (f.eks. Troc), for å nevne noen få), amider, sykliske imidderivater, N-alkyl- og N-arylaminer, iminderivater og enamin-derivater, for å nevne noen få. Visse andre eksempelvis beskyttelsesgrupper er beskrevet i detalj her. Et bredt utvalg av ytterligere ekvivalente beskyttelsesgrupper kan lett identifiseres ved anvendelse av kriteriene ovenfor og benyttes i foreliggende oppfinnelse. I tillegg er en rekke beskyttelsesgrupper beskrevet i "Protective Groups in Organic Synthesis", 3. utgave, Greene, T.W. og Wuts, P.G., red., John Wiley & Sons, New York: 1999.

Det vil forstås at forbindelsene som beskrives her, kan være substituert med ethvert antall substituent eller funksjonelle grupper. Generelt viser begrepet "substituert", enten det foregår av begrepet "om ønskelig" eller ikke, og substituent som inngår i formler ifølge foreliggende oppfinnelse, til erstatning av hydrogenradikaler i en gitt struktur med et radikal av en angitt substituent. Dersom mer enn én posisjon i en gitt struktur kan være substituert med mer enn én substituent utvalgt fra en angitt gruppe, kan substituenten enten være den samme i hver posisjon eller forskjellig. Som anvendt her, er begrepet "substituert" ment å omfatte alle tillatte substituent av organiske forbindelser. I et bredt aspekt omfatter de tillatte substituent asykliske og sykliske, forgrenede og uforgrenede, karbocykliske og heterocykliske, ikke-aromatiske substituent av organiske forbindelser. For foreliggende oppfinnelses formål kan heteroatomer som nitrogen, ha hydrogensubstituent og/eller alle

tillatte substituenten av organiske forbindelser som beskrives her og som oppfyller heteroatomenes valenser. Kombinasjoner av substituenten og variabler som omfattes av foreliggende oppfinnelse, er fortrinnsvis kombinasjoner som fører til dannelse av stabile forbindelser som er anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av f.eks.

kreft. Begrepet "stabil" som anvendt her, viser fortrinnsvis til forbindelser som besitter en stabilitet som er tilstrekkelig til å tillate fremstilling og som gjør at forbindelsens integritet opprettholdes over et tidsrom som er tilstrekkelig til at forbindelsen kan påvises, og fortrinnsvis over et tidsrom som er tilstrekkelig til å være anvendbart for de formål som beskrives i detalj her.

Begrepet "alifatisk" som anvendt her, omfatter både mettede og umettede, rettkjedede (dvs. uforgrenede) eller forgrenede, alifatiske hydrokarboner som om ønskelig er substituert med én eller flere funksjonelle grupper. Som en gjennomsnittsfagperson vil forstå, er "alifatisk" her ment å omfatte, alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper. Som anvendt her, omfatter begrepet "alkyl" uforgrenede og forgrenede alkylgrupper. En analog konvensjon gjelder andre generiske begreper som "alkenyl", "alkynyl" og lignende. Videre omfatter som anvendt her, begrepene "alkyl", "alkenyl", "alkynyl" og lignende både substituerte og ikke-substituerte grupper. I visse utførelser benyttes "lavere alkyl" som anvendt her, for å angi alkylgrupper (sykliske, asykliske, substituerte, usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede) med 1-6 karbonatomer.

I visse andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-10 alifatiske karbonatomer. I ytterligere andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-8 alifatiske karbonatomer. I nok andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-6 alifatiske karbonatomer. I ytterligere andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-4 karbonatomer. Illustrative, alifatiske grupper omfatter således f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, allyl, n-butyl, sek.-butyl, isobutyl, tert.-butyl, n-pentyl, sek.-pentyl, isopentyl, tert.-pentyl, n-heksyl og sek.-heksyl og lignende, og disse kan igjen bære én eller flere substituenten. Alkenylgrupper omfatter, f.eks. etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl og lignende. Representative alkynylgrupper omfatter, etynyl, 2-propynyl (propargyl), 1-propynyl og lignende.

Begrepet "alisyklisk" som anvendt her, viser til forbindelser som kombinerer egenskapene til alifatiske og sykliske forbindelser, og omfatter, sykliske eller polysykliske, alifatiske hydrokarboner og broholdige sykloalkylforbindelser som om ønskelig er substituert med én eller flere funksjonelle grupper. Som en gjennomsnittsfagperson vil forstå, er "alisyklisk" her ment å omfatte, sykloalkyl-, sykloalkenyl- og sykloalkynylgrupper som om ønskelig er substituert med én eller flere funksjonelle grupper. Illustrative, alisykliske grupper omfatter således f.eks. syklopropyl, -CH₂-syklopropyl, syklobutyl, -CH₂-syklobutyl, syklopentyl, -CH₂-syklopentyl, sykloheksyl, -CH₂-sykloheksyl, sykloheksenyletyl, sykloheksanyletyl, norbornyl og lignende, og disse kan igjen bære én eller flere substituenten.

Begrepet "alkoksy" (eller "alkyloksy") eller "tioalkyl" som anvendt her, viser til en alkylgruppe som definert tidligere, koblet til utgangsmolekylet via et oksygenatom eller et svovelatom. I visse utførelser inneholder alkylgruppen 1-10 alifatiske karbonatomer. I nok andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-8 alifatiske karbonatomer. I ytterligere andre utførelser inneholder alkylgruppen 1-6 alifatiske karbonatomer. I andre utførelser inneholder alkylgruppen 1-4 alifatiske karbonatomer. Eksempler på alkoksy omfatter, metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, n-butoksy, tert.-butoksy, neopentoksy og n-heksoksy. Eksempler på tioalkyl omfatter metyltio, etyltio, propyltio, isopropyltio, n-butyltio og lignende.

Begrepet "alkylamino" viser til en gruppe med strukturen $\text{-NHR}'$, hvor R' er alkyl som definert her. Begrepet "aminoalkyl" viser til en gruppe med strukturen $\text{NH}_2\text{R}'$, hvor R' er alkyl som definert her. I visse utførelser inneholder alkylgruppen 1-10 alifatiske karbonatomer. I ytterligere andre utførelser inneholder alkyl-, alkenyl- og alkynylgruppene som benyttes i oppfinnelsen, 1-8 alifatiske karbonatomer. I nok andre utførelser inneholder alkylgruppen 1-6 alifatiske karbonatomer. I ytterligere andre utførelser inneholder alkylgruppen 1-4 alifatiske karbonatomer. Eksempler på alkylamino omfatter, metylamino, etylamino, isopropylamino og lignende.

Noen eksempler på substituentener i de ovenfor beskrevne alifatiske (og andre) gruppene i forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, alkoksy, heteroalkoksy, alkyltio, heteroalkyltio, -OH , -NO_2 , CH_2 , $\text{-CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-CH}_2\text{NH}_2$, -C(O)R_x , $\text{-CO}_2(\text{R}_x)$, $\text{-CON(R}_x)_2$, -OC(O)R_x , $\text{-OCO}_2\text{R}_x$, $\text{-OCON(R}_x)_2$, $\text{-N(R}_x)_2$, $\text{-NR}_x(\text{CO)R}_x$, hvor hver forekomst av R_x uavhengig av de andre omfatter, men er ikke begrenset til, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske eller heteroalisykliske grupper, hvor hvilke som helst av de alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske eller heteroalisykliske substituentene som beskrives ovenfor og her kan være substituerte eller usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede og sykliske eller asykliske. Ytterligere eksempler på generelt anvendbare substituentener er illustrert i de spesifikke utførelser som vises i eksemplene som beskrives her.

Generelt viser begrepene "aryl" og "heteroaryl" som anvendt her, til stabile mono- eller polysykliske, heterosykliske, polysykliske og polyheterosykliske, umettede grupper som fortrinnsvis har 3-14 karbonatomer som alle kan være substituerte eller usubstituerte. Det vil også forstås at aryl- og heteroarylgrupper som definert her, kan være tilkoblet via en alifatisk, alisyklisk, heteroalifatisk eller heteroalisyklisk gruppe, en alkylgruppe eller en heteroalkylgruppe og således også omfatter -(alifatisk)aryl , $\text{-(heteroalifatisk)aryl}$, $\text{-(alifatisk)heteroaryl}$, $\text{-(heteroalifatisk)heteroaryl}$, -(alkyl)aryl , $\text{-(heteroalkyl)aryl}$, $\text{-(heteroalkyl)aryl}$ og $\text{-(heteroalkyl)heteroaryl}$. Som anvendt her, kan således uttrykkene "aryl eller heteroaryl" og "aryl, heteroaryl, -(alifatisk)aryl , $\text{-(heteroalifatisk)aryl}$, $\text{-(alifatisk)heteroaryl}$, $\text{-(heteroalifatisk)heteroaryl}$, -(alkyl)aryl , $\text{-(heteroalkyl)aryl}$, $\text{-(heteroalkyl)aryl}$ og $\text{-(heteroalkyl)heteroaryl}$ " benyttes om hverandre. Substituentene omfatter hvilke som helst av de tidligere nevnte substituentener, dvs. substituentene som er angitt for alifatiske grupper eller for andre grupper

som beskrevet her og som fører til dannelsen av en stabil forbindelse. I visse utførelser viser "aryl" til et mono- eller bisyklisk, karbocyklisk ringsystem med 1 eller 2 aromatiske ringer, innbefattet, fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl og lignende. I visse utførelser viser begrepet "heteroaryl" som anvendt her, til et syklisk, aromatisk radikal med fra 5 til 10 ringatomer av hvilke ett ringatom er utvalgt blant S, O og N, null, ett eller to ringatomer er ytterligere heteroatomer som uavhengig av hverandre er utvalgt blant S, O og N, og de gjenværende ringatomer er karbon, hvor radikalet er bundet til resten av molekylet via hvilket som helst av ringatomene, f.eks. pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isooksazolyl, tiadiazolyl, oksadiazolyl, tiofenyl, furanyl, kinolinyl, isokinolinyl og lignende.

Det vil forstås at aryl- og heteroarylgrupper (innbefattet bisykliske arylgrupper) kan være substituert eller usubstituert, hvor substitusjonen omfatter uavhengig erstatning av ett, to eller tre av hydrogenatomene i molekylet med én eller flere av følgende grupper, innbefattet, men ikke begrenset til, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, alkoksy, aryloksy, heteroalkoksy, heteroaryloksy, alkyltio, aryltio, heteroalkyltio, heteroaryltio, F, Cl, Br, I, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -C(O)R_x, -CO₂(R_x), -CON(R_x)₂, -OC(O)R_x, -OCO₂R_x, -OCON(R_x)₂, -N(R_x)₂, -S(O)₂R_x, -NR_x(CO)R_x, hvor hver forekomst av R_x uavhengig av de andre omfatter, men ikke er begrenset til, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl eller alkylheteroaryl, hvor hvilke som helst av de alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske, heteroalisykliske substituentene, aryl-, heteroaryl-, alkylaryl- eller alkylheteroarylsubstituentene som er beskrevet ovenfor og her, kan være substituerte eller usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede og sykliske eller asykliske, og hvor hvilke som helst av aryl- eller heteroarylsubstituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituert eller usubstituert. Ytterligere eksempler på generelt anvendbare substituentter illustreres ved de spesifikke utførelser som er vist i eksemplene og sammenligningseksemplene som beskrives her.

Begrepet "sykloalkyl" som anvendt her, viser spesifikt til grupper med fra 3 til 7, fortrinnsvis fra 3 til 10 karbonatomer. Egnede sykloalkylgrupper omfatter syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og lignende, og disse kan som for andre alifatiske, heteroalifatiske og heterosykliske grupper ønskelig være substituert med substituentter som omfatter alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, alkoksy, aryloksy, heteroalkoksy, heteroaryloksy, alkyltio, aryltio, heteroalkyltio, heteroaryltio, F, Cl, Br, I, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -C(O)R_x, -CO₂(R_x), -CON(R_x)₂, -OC(O)R_x, -OCO₂R_x, -OCON(R_x)₂, -N(R_x)₂, -S(O)₂R_x, -NR_x(CO)R_x hvor hver forekomst av R_x uavhengig av de andre omfatter alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl eller alkylheteroaryl, hvor hvilke som helst av de alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske, heteroalisykliske substituentene og aryl-, heteroaryl-, alkylaryl- og alkylhetero-

arylsubstituentene som er beskrevet ovenfor og her, kan være substituerte eller usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede, og sykliske eller asykliske, og hvor hvilke som helst av aryl- og heteroarylsubstituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituert eller usubstituert. Ytterligere eksempler på generelt anvendbare substituentter illustreres i de spesifikke utførelser som er vist i eksemplene som beskrives her.

Begrepet "heteroalifatisk" som anvendt her, viser til alifatiske grupper i hvilke ett eller flere karbonatomer i hovedkjeden er blitt substituert med et heteroatom. Således viser en heteroalifatisk gruppe til en alifatisk kjede som inneholder ett eller flere oksygen-, svovel-, nitrogen-, fosfor- eller silisiumatomer, f.eks., i stedet for karbonatomer. Heteroalifatiske grupper kan være forgrenede eller lineære, uforgrenede. I visse utførelser er heteroalifatiske grupper substituert ved uavhengig erstatning av ett eller flere av hydrogenatomene i molekylet med én eller flere grupper, innbefattet, men ikke begrenset til, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, alkoksy, aryloksy, heteroalkoksy, heteroaryloksy, alkyltio, aryltio, heteroalkyltio, heteroaryltio, F, Cl, Br, I, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -C(O)R_x, -CO₂(R_x), -CON(R_x)₂, -OC(O)R_x, -OCO₂R_x, -OCON(R_x)₂, -N(R_x)₂, -S(O)₂R_x, -NR_x(CO)R_x hvor hver forekomst av R_x uavhengig av de andre omfatter alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, alkylaryl eller alkylheteroaryl, hvor hvilke som helst av de alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske substituentene, alkylarylsubstituentene og alkylheteroarylsubstituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituerte eller usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede, og sykliske eller asykliske, og hvor hvilke som helst av aryl- og heteroarylsubstituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituert eller usubstituert. Ytterligere eksempler på generelt anvendbare substituentter illustreres i de spesifikke utførelser som vises i eksemplene som beskrives her.

Begrepet "heteroalisyklisk" som anvendt her, viser til forbindelser som kombinerer egenskapene til heteroalifatiske og sykliske forbindelser og omfatter, mettede og umettede mono- eller polysykliske, heterosykliske grupper, f.eks. morfolino, pyrrolidinyl, furanyl, tiofuranyl, pyrrolyl osv., som om ønskelig er substituert med én eller flere funksjonelle grupper.

Begrepene "halo" og "halogen" som anvendt her, viser til et atom utvalgt blant fluor, klor, brom og jod.

Begrepet "haloalkyl" betegner en alkylgruppe som definert ovenfor som har tilkoblet 1, 2 eller 3 halogenatomer, og eksemplifiseres ved grupper som klormetyl, brometyl, trifluormetyl og lignende.

Begrepet "heterosykloalkyl" eller "heterosyklisk" som anvendt her, viser til en ikke-aromatisk ring med 5, 6 eller 7 medlemmer eller en polysyklisk gruppe, innbefatteten bi- eller trisyklisk gruppe som omfatter kondenserte ringer med 6 medlemmer og med mellom 1 og 3 heteroatomer som uavhengig av hverandre er utvalgt blant oksygen, svovel og nitrogen, hvor (i) hver ring med 5 medlemmer har 0 til 1 dobbeltbinding og hver ring med 6 medlemmer har 0 til 2 dobbeltbindinger, (ii) nitrogen- og svovelheteroatomene om ønskelig kan være oksidert,

(iii) nitrogenheteroatomet om ønskelig kan være kvaternisert, og (iv) hvilke som helst av de ovenfor nevnte heterosykliske ringer kan være kondensert til en aryl- eller heteroarylring. Representative heterosykliske grupper omfatter, pyrrolidiny, pyrazoliny, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, piperidiny, piperaziny, oksazolidiny, isoksazolidiny, morfoliny, 5 tiazolidiny, isotiazolidiny og tetrahydrofuryl. I visse utførelser anvendes en "substituert heterosykloalkylgruppe eller heterosyklisk gruppe", og som anvendt her, viser dette til en heterosykloalkylgruppe eller heterosyklisk gruppe som definert ovenfor, som er substituert ved uavhengig erstatning av 1, 2 eller 3 av hydrogenatomene i molekylet med f.eks., men ikke begrenset til, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske eller heteroalisykliske grupper, aryl, 10 heteroaryl, alkylaryl, alkylheteroaryl, alkoksy, aryloksy, heteroalkoksy, heteroaryloksy, alkyltio, aryltio, heteroalkyltio, heteroaryltio, F, Cl, Br, I, -OH, -NO₂, -CN, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -C(O)R_x, -CO₂(R_x), -CON(R_x)₂, -OC(O)R_x, -OCO₂R_x, -OCON(R_x)₂, -N(R_x)₂, -S(O)₂R_x, -NR_x(CO)R_x hvor hver forekomst av R_x uavhengig av de andre omfatter, alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske eller heteroalisykliske grupper, aryl, heteroaryl, 15 alkylaryl eller alkylheteroaryl, hvor hvilke som helst av de alifatiske, alisykliske, heteroalifatiske og heteroalisykliske substituentene og aryl-, heteroaryl-, alkylaryl- eller alkylheteroaryl-substituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituerte eller usubstituerte, forgrenede eller uforgrenede, og sykliske eller asykliske, og hvor hvilke som helst av aryl- og heteroarylsubstituentene som beskrives ovenfor og her, kan være substituert eller usubstituert. 20 Ytterligere eksempler på generelt anvendbare substituentter illustreres i de spesifikke utførelser som vises i eksemplene som beskrives her.

Som anvendt her, omfatter begrepene "alifatisk", "heteroalifatisk", "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "heteroalkyl", "heteroalkenyl", "heteroalkynyl" og lignende substituerte og usubstituerte, mettede og umettede, og lineære og forgrenede grupper. På tilsvarende måte omfatter 25 begrepene "alisyklisk", "heteroalisyklisk", "heterosykloalkyl", "heterosyklisk" og lignende substituerte og usubstituerte, og mettede og umettede grupper. I tillegg omfatter begrepene "alifatisk(aryl)", "heteroalifatisk(aryl)", "alifatisk(heteroaryl)", "heteroalifatisk(heteroaryl)", "alisyklisk(aryl)", "heteroalisyklisk(aryl)", "alisyklisk(heteroaryl)", "heteroalisyklisk(heteroaryl)", "-alkyl(aryl)", "heteroalkyl(aryl)", "-alkyl(heteroaryl)", "heteroalkyl(heteroaryl)" og lignende 30 substituerte og usubstituerte, og mettede og umettede (dvs. den ikke-aromatiske del av gruppen) grupper. I tillegg omfatter begrepene "sykloalkyl", "sykloalkenyl", "sykloalkynyl", "heterosykloalkyl", "heterosykloalkenyl", "heterosykloalkynyl", "aryl", "heteroaryl" og lignende både substituerte og usubstituerte grupper dersom ikke annet er angitt.

3) Syntesefremgangsmåter

En rekke syntesefremgangsmåter i oppløst fase, f.eks. fremgangs-måtene som diskuteres i detalj nedenfor, kan anvendes. Alternativt eller i tillegg kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved anvendelse av hvilke som helst av en rekke kombinatoriske

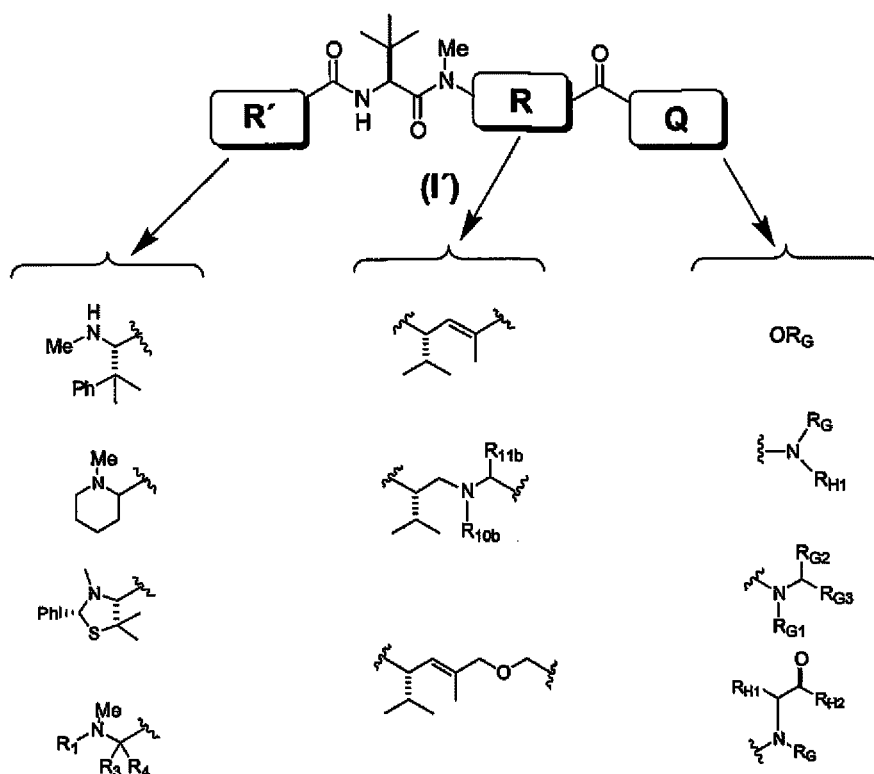
teknikker, fremgangsmåter for parallellsyntese og/eller fremgangsmåter for syntese i fast fase som er kjent innen faget.

I én utførelse tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye peptider med formel **(I)** som beskrevet ovenfor og i visse klasser og underklasser deri. Eksempler på syntesefremgangsmåter for fremstilling av eksempelvisse typer av forbindelser ifølge oppfinnelsen og sammenligningseksempler gis nedenfor, som beskrevet i detalj i sammenligningsreaksjonsskjema/reaksjonsskjema 1-12, og i eksemplene her. Det vil forstås at fremgangsmåtene som beskrives her, kan benyttes for hver av forbindelsene som beskrives her og ekvivalenter av disse. I tillegg er reagensene og utgangsmaterialene velkjent blant fagfolk. Selv om de påfølgende reaksjonsskjemaer beskriver visse eksempelvisse forbindelser, vil det forstås at anvendelse av alternative utgangsmaterialer vil gi andre analoger. For eksempel beskrives det forbindelser nedenfor hvor X_1 og X_2 begge er $C=O$, R_5 er hydrogen, R_6 er tert.-butyl og R_7 er metyl, imidlertid vil det forstås at alternative utgangsmaterialer og/eller intermediater kan benyttes for fremstilling av forbindelser i hvilke f.eks. X_1 og X_2 uavhengig av hverandre kan være $C=O$, CH_2 eller SO_2 , og R_5 - R_7 kan representere grupper som er forskjellige fra de som er avbildet her, f.eks. alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl osv. Det vil også forstås at alle tilgjengelige teknikker som er kjent innen faget, kan anvendes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller preparater som omfatter dem. En gjennomsnittsfagperson vil innse at egnede syntesefremgangsmåter ikke er begrenset til dem som er gjengitt i reaksjonsskjema 1-12 nedenfor, og at alle egnede syntesefremgangsmåter som er kjent innen faget, kan anvendes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

I visse utførelser har forbindelsene ifølge oppfinnelsen den generelle struktur **(I')** som vist i reaksjonsskjema 1, hvor R , R' og Q er alifatiske eller heteroalifatiske grupper. I foretrukne utførelser er R , R' og Q grupper som dem som er beskrevet i klasser og underklasser her. Eksempler på foretrukne strukturer for R , R' og Q er gjengitt i reaksjonsskjema 1.

Reaksjonsskjema 1

61



Eksempler på forbindelser av denne typen omfatter, forbindelser hvor:

$R_1 = \text{H eller Me}$

$R_3 = \text{Me, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_4$

$R_4 = \text{Me, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_3$

$R_{10b} = \text{H, Me, Ac eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_{11b}$

$R_{11b} = \text{H eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_{10b}$

$R_G = \text{H, Me, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_{H1}$

$R_{H1} = \text{H, Me, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_G$

$R_{H2} = \text{H, CO}_2\text{H, CO}_2\text{Me, CONH}_2, \text{CONHMe, CONHMe}_2, \text{CONHBn, CH}_2\text{OMe}$

$R_{G1} = \text{H, Me eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_{G2}$

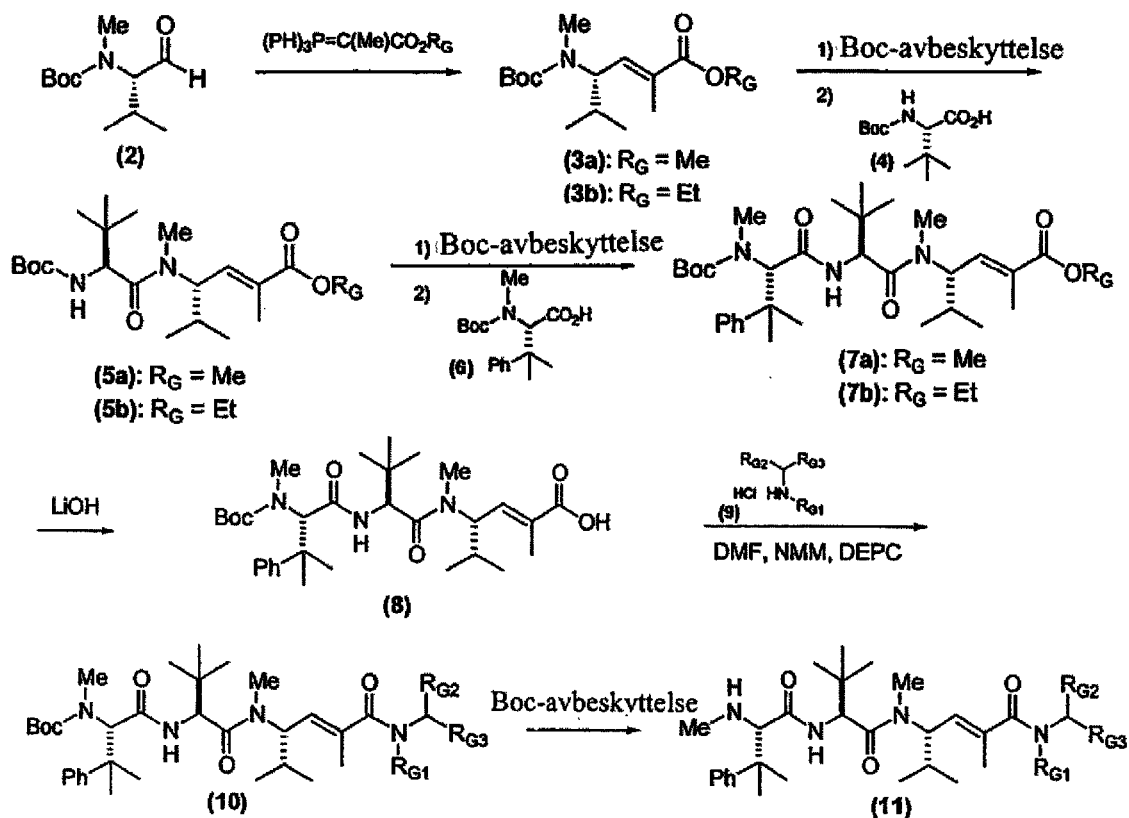
$R_{G2} = \text{H eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med } R_{G1}$

$R_{G3} = \text{H, CO}_2\text{H, CO}_2\text{Me, CONH}_2, \text{CONHMe, CONHMe}_2, \text{CONHBn, CH}_2\text{OMe}$

I visse utførelser tilhører forbindelsene ifølge beskrivelsen klasse **(Ia)** og underklasser derav som beskrevet her. Sammenligningsreaksjonsskjema 2 viser syntesen av eksempelvis forbindelser fra denne klassen (forbindelser med den generelle struktur **11**). Som vist i sammenligningsreaksjonsskjema 2, kan dipeptidkjernen f.eks. konstrueres fra N-Boc-N-metyl-valinal (**2**) og N-Boc-tert.-leucin (**4**). Den N-terminale gruppe i forbindelsene (R' i reaksjonsskjema 1) kan tilveiebringes av (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (**6**). Som vist i sammenligningsreaksjonsskjema 2, tillater en rekke syntesefremgangsmåter tilgang på et

bredt utvalg av analoger, f.eks. karboksylsyreestere med den generelle struktur **7**, karboksylsyre **8** eller amider med den generelle struktur **11**.

Sammenligningsreaksjonsskjema 2



Eksempler på forbindelser av denne typen omfatter forbindelser hvor:

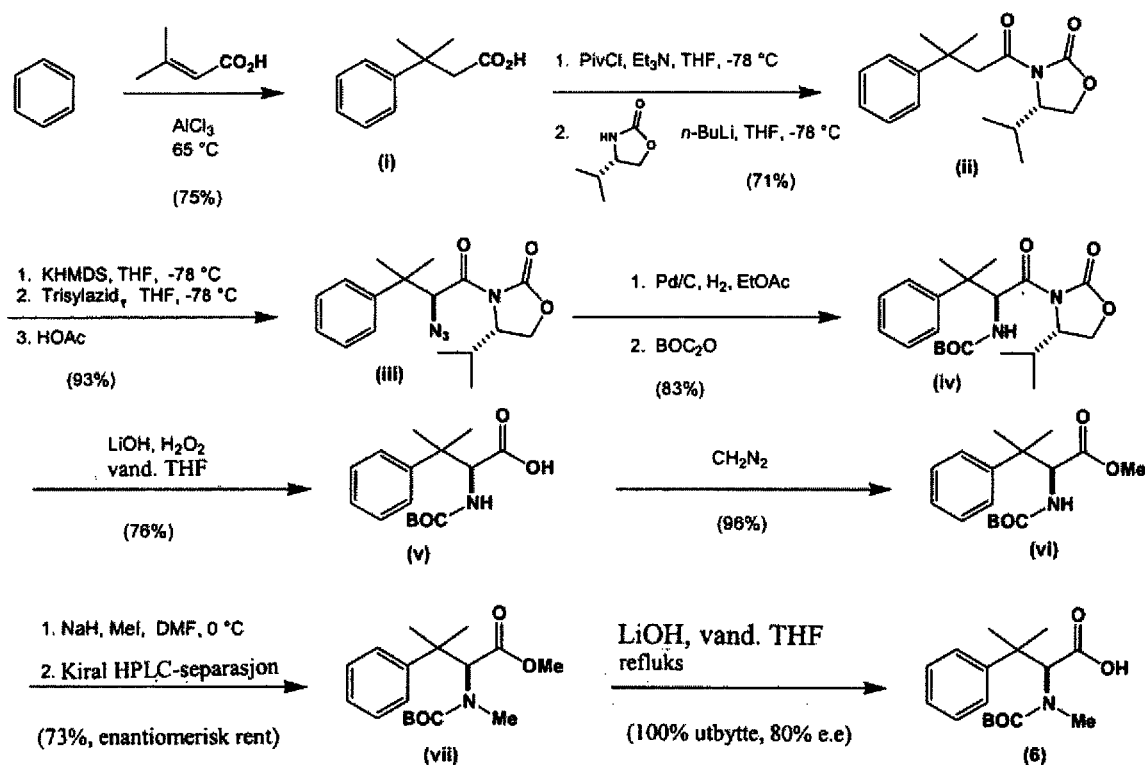
$R_{G1} = H, Me$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{G2}

$R_{G2} = H$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{G1}

$R_{G3} = H, CO_2H, CO_2Me, CONH_2, CONHMe, CONHMe_2, CONHBn, CH_2OMe$

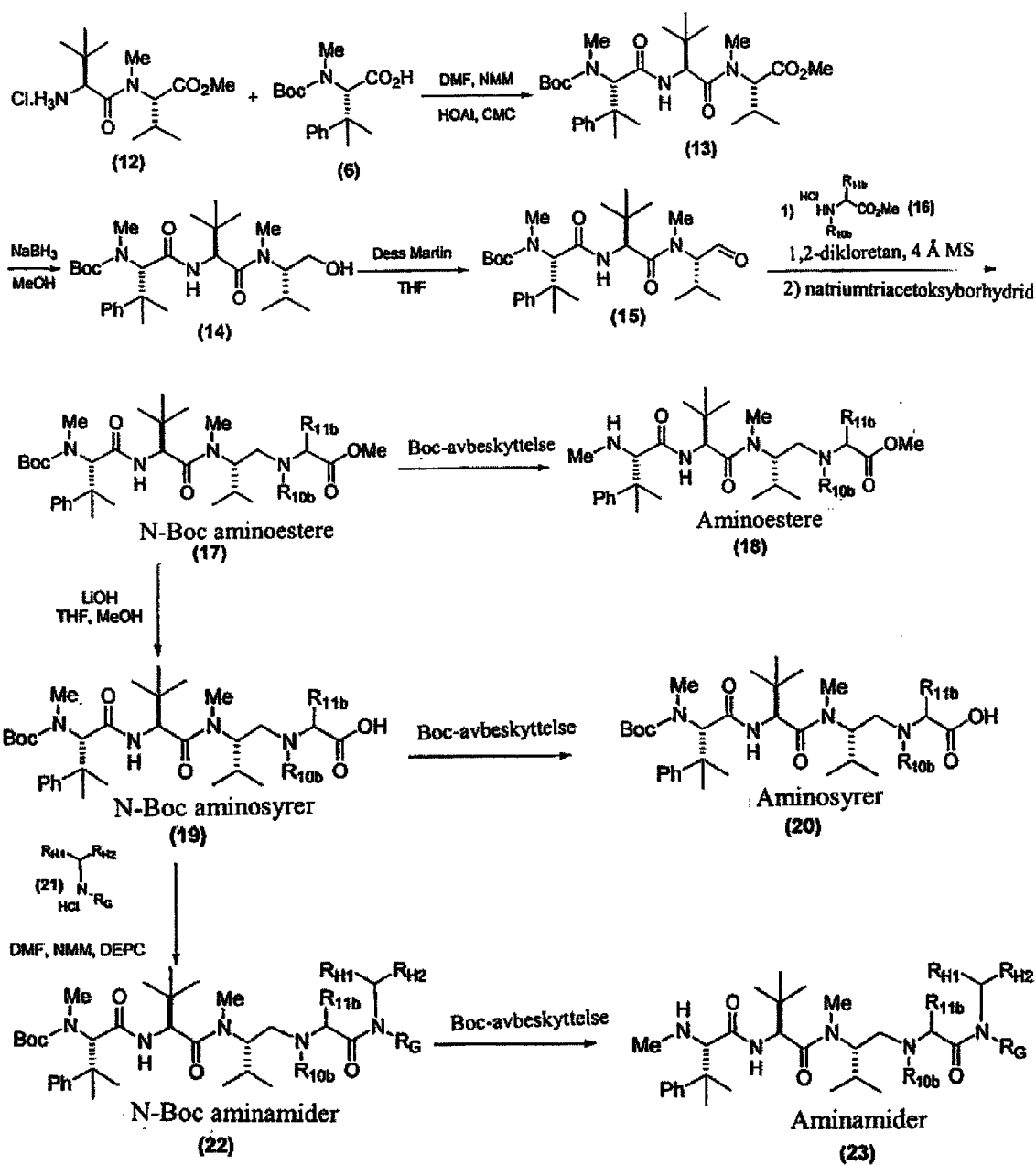
Et eksempel på en syntetisk tilnærming for fremstilling av intermediat **6** er vist i sammenligningsreaksjonsskjema 3. Fremgangsmåten ga (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (**6**) med et totalutbytte på 20 %.

Sammenligningsreaksjonsskjema 3



- I visse andre utførelser tilhører forbindelsene omtalt i beskrivelsen klasse **(1b)** og subklasser derav som beskrevet her. Sammenligningsreaksjonsskjemaene 4-6 viser syntesen av eksemplervise typer av forbindelser fra denne klasse (f.eks. aminoestere, aminosyrer, aminamider og N-acetylaminamider med den generelle struktur **18**, **20** hhv. **23** som vist i sammenligningsreaksjonsskjema 4, se også aminoestere, aminosyrer, aminamider og N-acetylaminamider med den generelle struktur **25**, **26** hhv. **27** i sammenligningsreaksjonsskjema 5). I visse utførelser kan R være en nitrogenholdig heteroalkylgruppe (se sammenligningsreaksjonsskjema 4 og 5) eller en umettet, oksygenholdig heteroalkylgruppe (se sammenligningsreaksjonsskjema 6). Selv om sammenligningsreaksjonsskjemaene 4-6 viser forbindelser som omfatter en N-terminal gruppe avledet fra (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (**6**), vil en gjennomsnittsfagperson innse at et bredt utvalg av organiske grupper som er forskjellige fra dem som beskrives i reaksjonsskjemaene 4-6, kan anvendes for konstruksjon av forbindelsene ifølge beskrivelsen. På tilsvarende måte angir sammenligningsreaksjonsskjemaene 4-6 forbindelser hvor de C-terminale grupper kan være karboksylsyreestere, karboksylsyrer eller amider.

Sammenligningsreaksjonsskjema 4



5

Eksempler på forbindelser av denne type omfatter:

$\text{R}_{10b} = \text{H}, \text{Me}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{11b}

$\text{R}_{11b} = \text{H}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{10b}

10

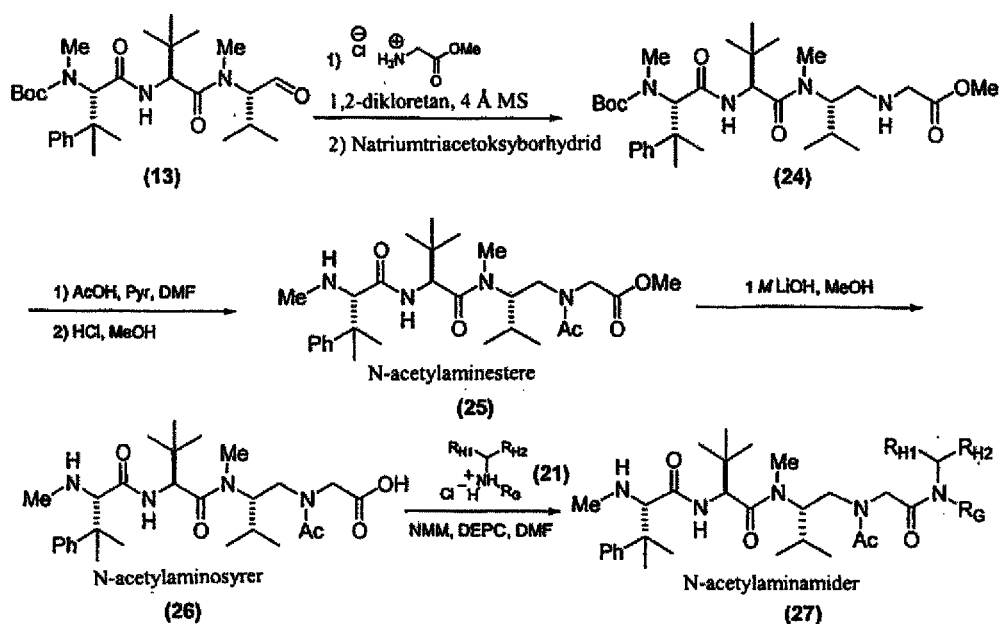
$\text{R}_G = \text{H}, \text{Me}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{H1}

$\text{R}_{H1} = \text{H}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_G

$\text{R}_{H2} = \text{H}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CONH}_2, \text{CONHMe}, \text{CONHMe}_2, \text{CONHBn}, \text{CH}_2\text{OMe}$

15

Sammenligningsreaksjonsskjema 5



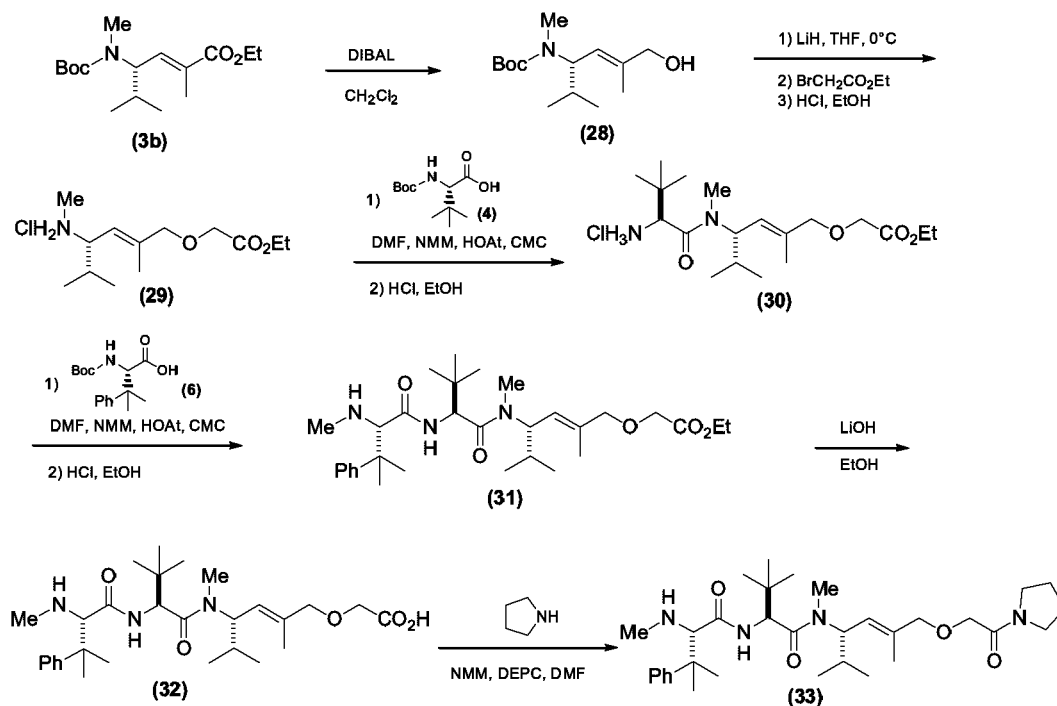
Eksempler på forbindelser av denne type omfatter forbindelser hvor:

R_G danner en ring med 5 eller 6 medlemmer sammen med R_{H1}

R_{H1} danner en ring med 5 eller 6 medlemmer sammen med R_G

$\text{R}_{H2} = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CONH}_2$

Sammenligningsreaksjonsskjema 6



I visse andre utførelser tilhører forbindelsene ifølge oppfinnelsen klasse **(Ic)** og

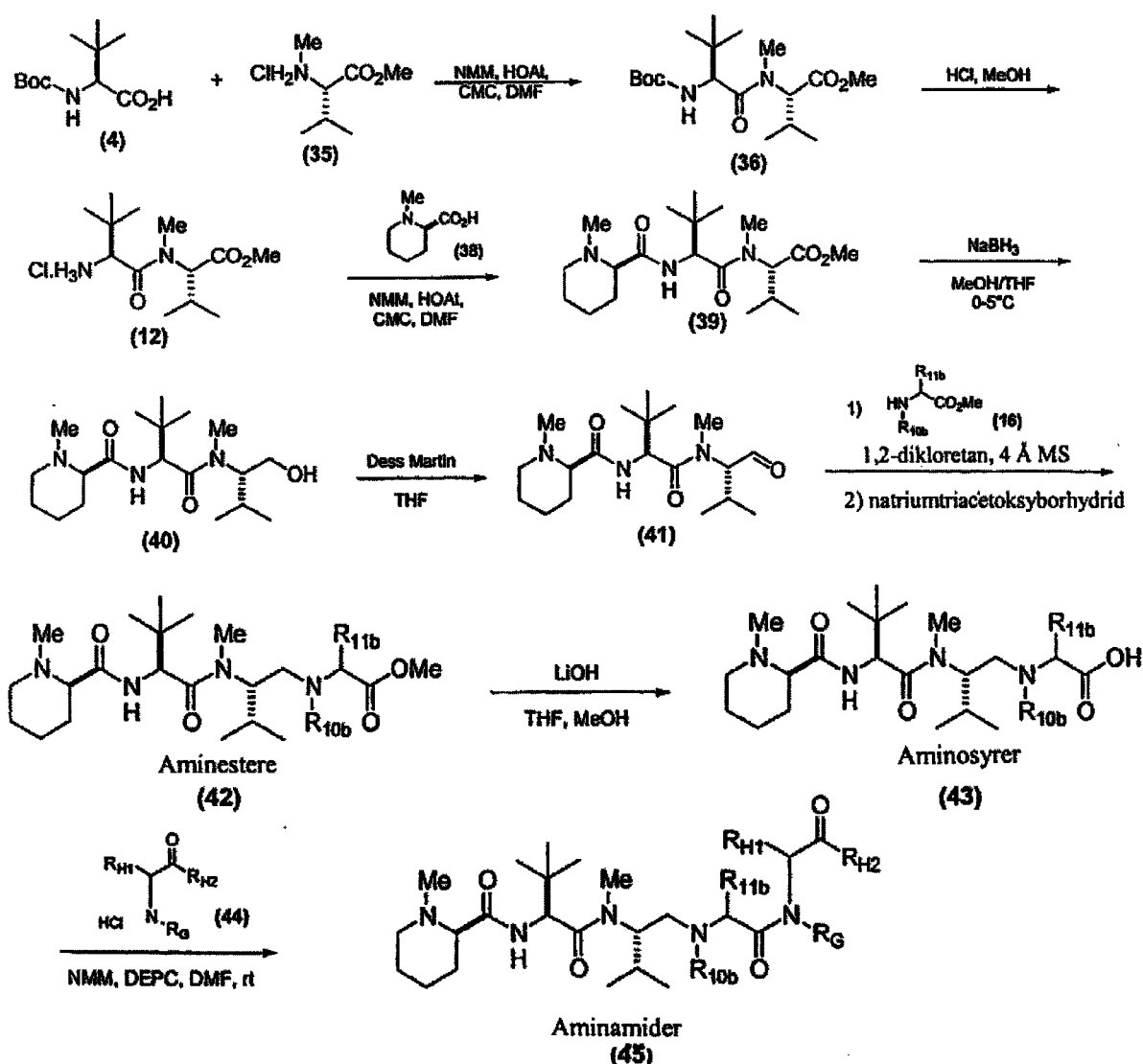
underklasser derav som beskrevet her. Reaksjonsskjemaene 7-10 viser syntesen av

eksempelvis typer av forbindelser fra denne klasse (f.eks. aminoestere, aminosyrer og

aminamider med den generelle struktur **42**, **43** hhv. **45**, som vist i sammenligningsreaksjonsskjema 7). I visse utførelser omfatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen en nitrogenholdig, heterosyklisk, N-terminal gruppe. Den heterosykliske gruppe kan f.eks. være en piperidinring (sammenligningsreaksjonsskjema 7, og reaksjonsskjema 8 og 9) eller en tiazolidinring (sammenligningsreaksjonsskjema 10). Eksempler på andre egnede grupper er beskrevet i eksemplene her. Som diskutert ovenfor, kan R være en nitrogenholdig heteroalkylgruppe (sammenligningsreaksjonsskjema 7) eller en umettet alkylgruppe (reaksjonsskjema 8, 9 og sammenligningsreaksjonsskjema 10).

10

Sammenligningsreaksjonsskjema 7



Eksempler på forbindelser av denne typen omfatter forbindelser hvor:

$R_{10b} = \text{H, Me}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{11b}

$R_{11b} = \text{H}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{10b}

$R_G = \text{H, Me, OMe}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{H1}

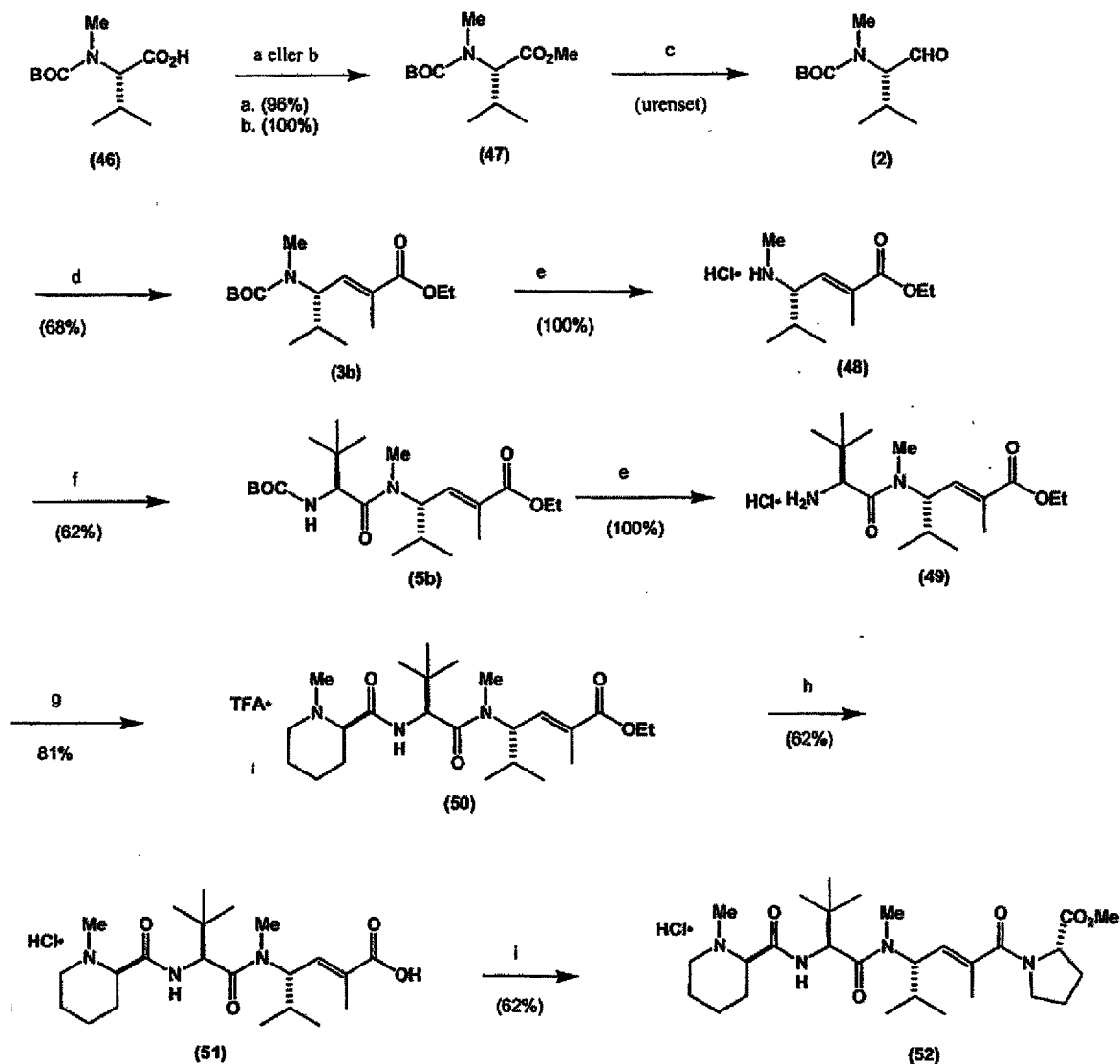
15

67

R_{H1} = H, i-Pr eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_G

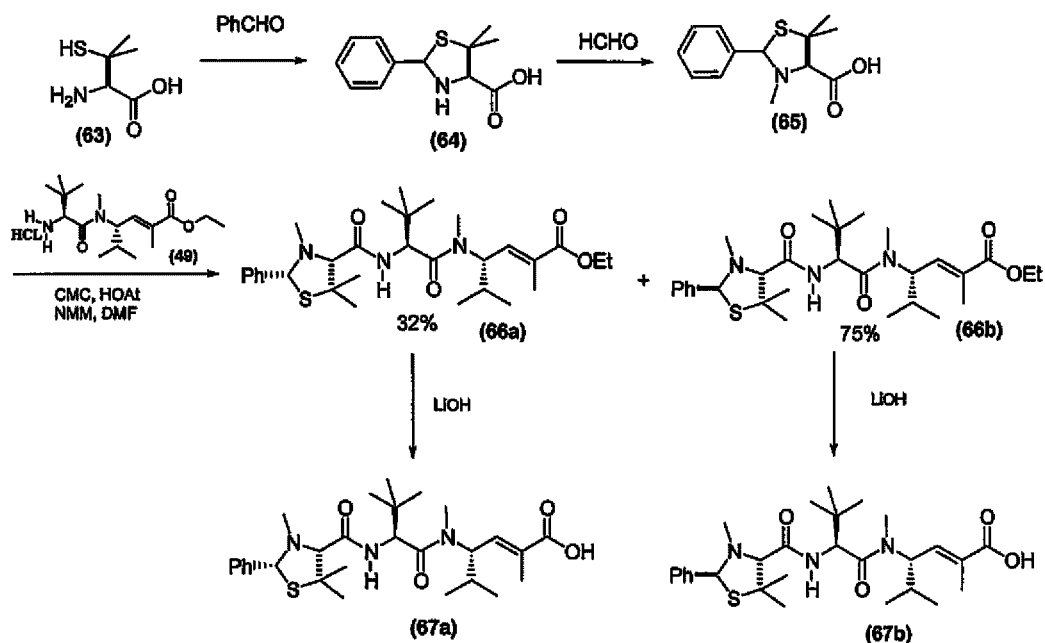
R_{H2} = OH, OMe, OBn, O-iPr, O-syklo-Bu, O-syklo-Pent, O-syklo-Heks, NH_2 , NHBn, NH(2-Naft)

Reaksjonsskjema 8



Betingelser: a) K_2CO_3 , CH_3I , DMF, (b) TMS-diazometan, MeOH, CH_2Cl_2 , (c) DIBAL, PhCH_3 , -78°C , (d) $\text{Ph}_3\text{P} = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , (e) HCl i 1,4-dioksan, (f) BOC-Tle-OH, CMC, **HOAt**, NMM, DMF, (g) N-metylpipekolsyre, CMC, **HOAt**, NMM, DMF, (h) LiOH, vand. MeOH, (i) HCl-L-Pro-OMe, DEPC, NMM, DMF

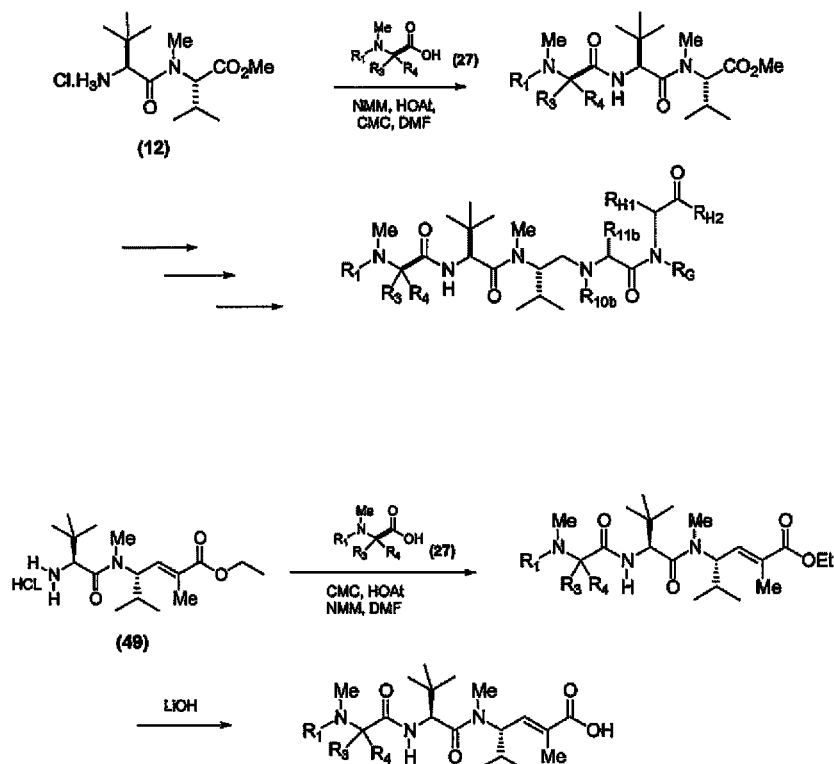
Sammenligningsreaksjonsskjema 10



I visse andre utførelser tilhører forbindelsen ifølge oppfinnelsen klasse **(Id)** og underklasser derav som beskrevet her. En fagperson vil forstå at de eksempelvis heterosykliske utgangsmaterialene som beskrives i reaksjonsskjemaene 7-10 og som anvendes for fremstilling av forbindelser av klasse **(Ic)** (nærmere bestemt forbindelsene **38**, **60** og **65**) kan erstattes med asykliske α -aminosyrerester for erholdelse av forbindelser av klasse **(Id)**, som illustrert i sammenligningsreaksjonsskjema 11 nedenfor:

10

Sammenligningsreaksjonsskjema 11



Eksempler på forbindelser av denne typen omfatter forbindelser hvor:

$R_1 = \text{H}$ eller Me

$R_3 = \text{Me}$, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_4

$R_4 = \text{Me}$, Et eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_3

5 $R_{10b} = \text{H}$, Me eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{11b}

$R_{11b} = \text{H}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{10b}

$R_G = \text{H}$, Me eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_{H1}

$R_{H1} = \text{H}$ eller danner en ring med 5-6 medlemmer sammen med R_G

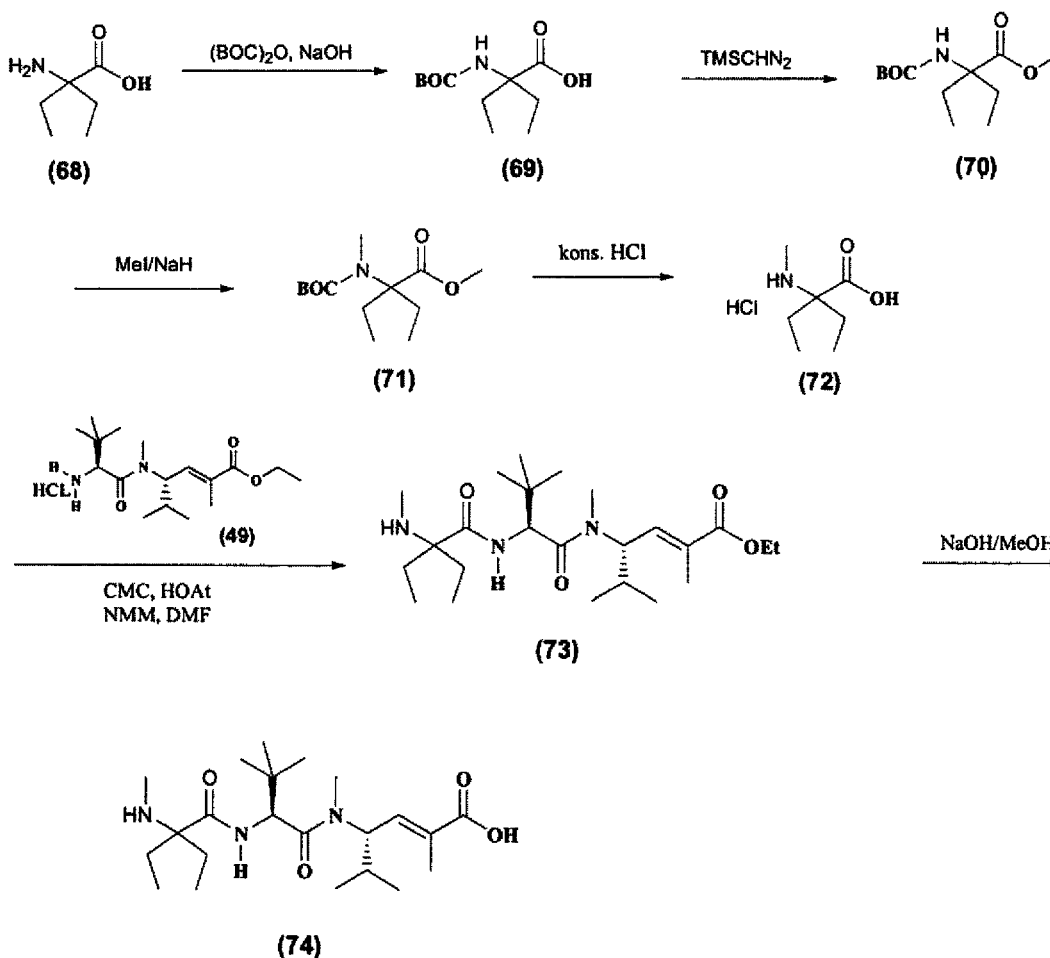
$R_{H2} = \text{H}$, CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , CONHMe , CONHMe_2 , CONHBn , CH_2OMe

10

For eksempel gis en reaksjon mellom dietylglisin (**72**) og amin-HCl-saltet **49** den N-terminale gem-dietyylester **73** eller den tilsvarende karboksylsyre **74** etter hydrolyse under egnede betingelser (sammenligningsreaksjonsskjema 12).

15

Sammenligningsreaksjonsskjema 12



20

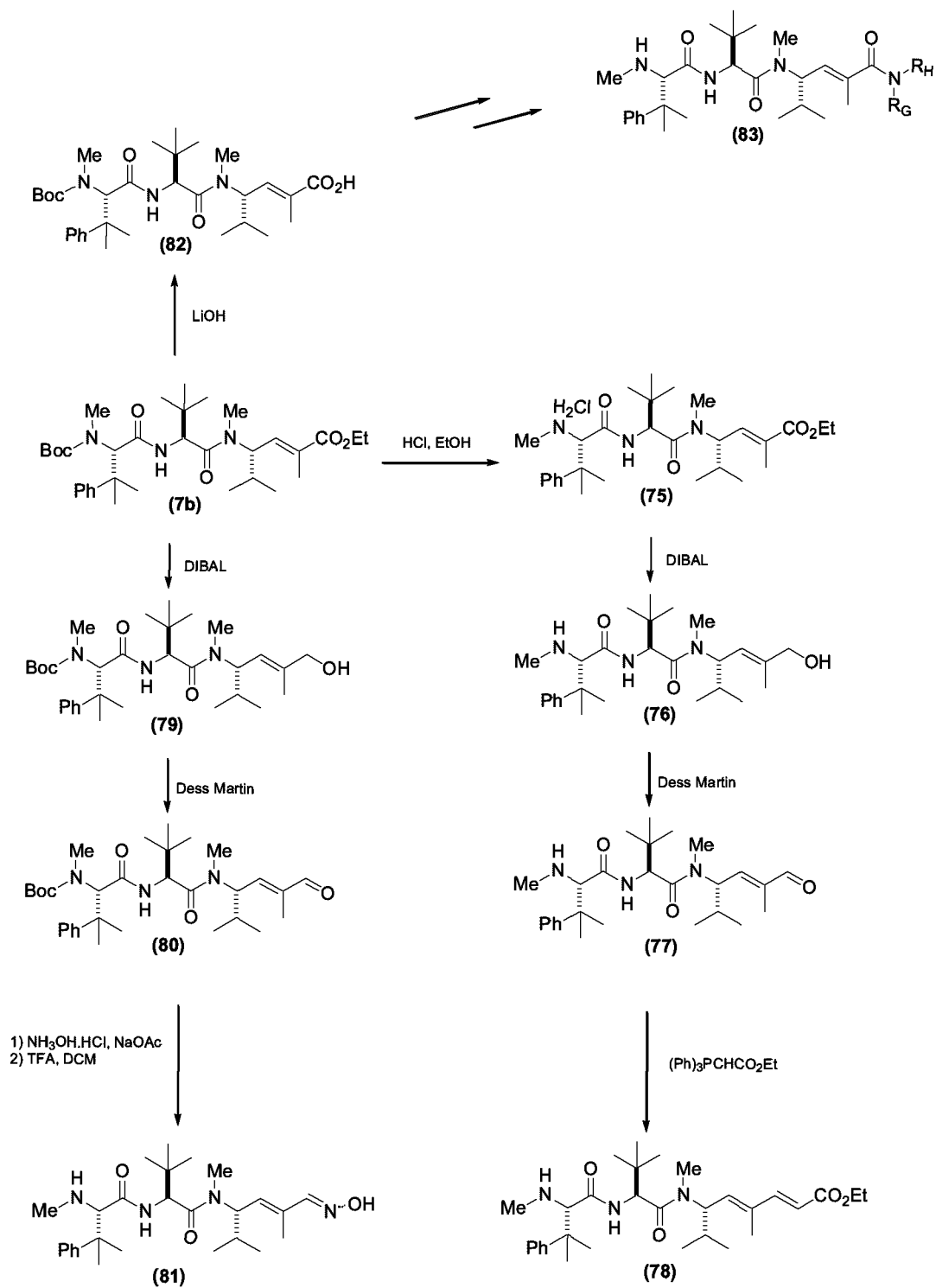
Det vil forstås at alle reaksjoner som beskrives i reaksjonsskjemaene 2-12 ovenfor, kan utføres ved å anvende reagenser og betingelser som beskrevet for syntesen av forskjellige typer eksempelvis forbindelser beskrevet ovenfor, eller de kan modifiseres ved anvendelse av andre tilgjengelige reagenser eller utgangsmaterialer. For eksempel er en

rekke betingelser for amiddannelse, forestring, hydrolyse og funksjonalisering av en aromatisk kjerne velkjent innen faget og kan benyttes i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Se generelt March, Advanced Organic Chemistry, 5. utgave, John Wiley & Sons, 2001, og "Comprehensive Organic Transformations, a guide to functional group preparations", Richard C. Larock, VCH publishers, 1999.

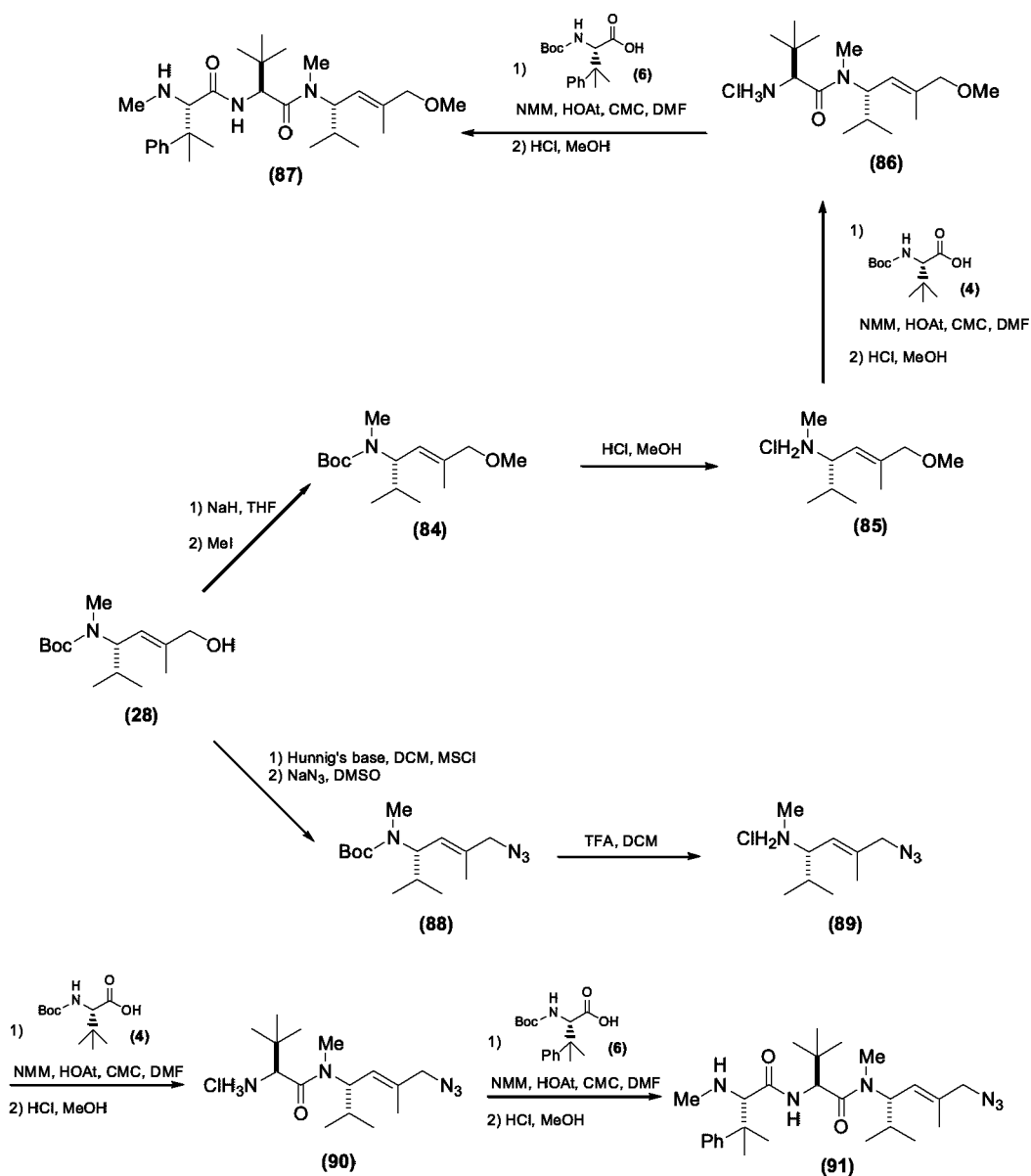
Syntesestrategier eller utgangsmaterialer som er forskjellige fra dem beskrevet her, kan anvendes for fremstilling av forbindelser med den generelle struktur **(I)**. Det vil også forstås at alle bestanddeler/utgangsmaterialer som anvendes i syntesen av forbindelsene ifølge beskrivelsen, kan diversifiseres, enten før syntesen eller alternativt etter fremstilling av peptidkonstruksjonen. Som anvendt her, betyr begrepet "diversifisering" eller "diversifisere" å la en forbindelse ifølge beskrivelsen, reagere ved ett eller flere reaktive seter slik at en funksjonell gruppe modifiseres eller en funksjonell gruppe innføres. Dersom f.eks. en aromatisk ring foreligger i forbindelsen, kan den aromatiske ring diversifiseres (før eller etter reaksjonen) for enten å innføre funksjonelle grupper (f.eks. kan dersom hydrogen foreligger, et halogen eller en annen funksjonell gruppe innføres) eller for å modifisere funksjonelle grupper (dersom f.eks. en hydroksylgruppe foreligger på den aromatiske ring, kan ringen diversifiseres ved reaksjon med et reagens for beskyttelse av hydroksylgruppen eller for overføring av hydroksylgruppen til en alifatisk eller heteroalifatisk gruppe). Nedenfor beskrives generelt en rekke reaksjonsskjemaer som kan hjelpe leseren ved syntesen av en rekke analoger, enten ved diversifisering av de intermediære bestanddeler eller ved diversifisering av peptidkonstruksjonen.

I visse utførelser kan fremstillingen av kjemisk forskjellige derivater oppnås ved å diversifisere forbindelsenes C-terminale gruppe. Dersom f.eks. den C-terminale gruppe er en karboksylgruppe, omfatter eksempler på kjemiske omdannelser som er egnet for å oppnå en slik derivatisering reduksjon til det tilsvarende aldehyd eller den tilsvarende alkohol, amidering, Wittig-reaksjon, dekarboksylering, forestring, addisjon av nukleofile grupper, omdannelse til ketoner, iminer, hydrazoner, azider, osv. Eksempler på slike omdannelser er vist i sammenligningsreaksjonsskjemaene 12 og 13.

Sammenligningsreaksjonsskjema 12



Sammenligningsreaksjonsskiema 13



5

4) Forskningsanvendelser, utforming og tilførsel

Ifølge foreliggende oppfinnelse kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen analyseres i hvilken som helst av de tilgjengelige analyser som er kjent innen faget for påvisning av forbindelser med en på forhånd bestemt biologisk aktivitet. Analysen kan f.eks. være

10 cellulær eller ikke-cellulær, *in vivo* eller *in vitro*, i et format med høy eller lav kapasitet, osv. I visse eksempelvis utførelser analyseres forbindelsene ifølge oppfinnelsen i analyser for å påvise forbindelser med cytotoxisk eller veksthemmende virkning *in vitro* eller forbindelser som gir tumorregresjon og/eller inhibering av tumorvekst *in vivo*.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som er av spesiell interesse, omfatter forbindelser som:

- viser cytotoksisk og/eller vekstinhiberende virkning på kreftcellerlinjer som dyrkes *in vitro* eller i dyreundersøkelser som anvender en vitenskapelig aksepterbar kreftcelle-xenotransplantatmodell,
- fortrinnsvis gir tumorregresjon *in vivo*,
- viser lav sensitivitet overfor MDR,
- viser lav cytotoxisitet overfor normale celler som ikke deler seg, og/eller
- viser en fordelaktig terapeutisk profil (f.eks. sikkerhet, effektivitet og stabilitet).

Som beskrevet i detalj i eksemplene her, viste i analyser for å bestemme forbindelsenes evne til å inhibere veksten av tumorcellerlinjer *in vitro*, visse forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier $\leq 10 \mu M$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 5 \mu M$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 1 \mu M$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 750 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 500 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 250 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 100 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 50 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 25 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 10 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 7,5 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 5 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 2,5 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 1 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 0,75 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 0,5 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 0,25 \text{ nM}$. I andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier på $\leq 0,1 \text{ nM}$. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen IC_{50} -verdier for vekstinhibering av dyrkede, humane kreftceller i området fra $0,1 \text{ nM} - 10 \text{ nM}$.

I visse andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen lav sensitivitet overfor MDR. I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et forhold [cellevekstinhibering i MDR-positive celler]/[cellevekstinhibering i MDR-negative celler] (dvs. et resistensforhold) på ≤ 10 . I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 9 . I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 8 . I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 7 . I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 6 . I visse eksempelvisse utførelser

har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 5 . I visse eksempelvisse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen et resistensforhold på ≤ 4 .

I visse andre utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen lav cytotoxiskitet for normale celler som ikke deler seg. I visse eksempelvisse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen liten eller ingen cytotoxiskitet for normale celler som ikke deler seg i konsentrasjoner som er $\geq 1\,000$ ganger høyere enn den konsentrasjon hvor de viser inhibering av kreftcellevekst. I visse eksempelvisse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen liten eller ingen cytotoxiskitet for normale celler som ikke deler seg i konsentrasjoner i området opp til 1-10 μM .

I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen stabilitet i museserum.

I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen et lavt mitoseblokk-reversibilitetsforhold. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokk-reversibilitetsforhold på mellom 1 og tilnærmet 30. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 25. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 20. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 15. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokk-reversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 10. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 5. I visse utførelser viser forbindelser ifølge oppfinnelsen mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 3.

I visse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen tumorregresjon *in vivo*. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen tumorregresjon *in vivo* i egnede musetumor-xenotransplantatmodeller. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen en reduksjon av tumorstørrelsen til under 70 % av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i en egnet kreftcelle-xenotransplantatmodell. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen en reduksjon av tumorstørrelsen til under 65 % av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i en egnet kreftcelle-xenotransplantatmodell. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen en reduksjon av tumorstørrelsen til under 60 % av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i en egnet kreftcelle-xenotransplantatmodell. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen en reduksjon av tumorstørrelsen til under 55 % av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i en egnet kreftcelle-xenotransplantatmodell. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen en reduksjon av tumorstørrelsen til under 50 % av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i en egnet kreftcelle-xenotransplantatmodell. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen tumorregresjon i visse flermedikamentresistente xenotransplantatmodeller.

I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen inhibering av tumorvekst *in vivo*. I visse eksempelvisse utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen signifikant inhibering av tumorvekst i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller. I visse

eksempelvis utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen signifikant inhibering av tumorvekst i egnede multimedikamentresistente kreftcelle-xenotransplantatmodeller. I visse eksemplene utførelser gir forbindelser ifølge oppfinnelsen inhibering av tumorvekst i behandlede dyr med $> 50\%$ sammenlignet med tumorveksten i kontrolldyr (dvs.

"behandlet" tumorstørrelse $< 50\%$ av "kontroll"-tumorstørrelsen, eller T/C-verdien $< 50\%$) i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller. I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen T/C-verdier $< 70\%$. I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen T/C-verdier $< 65\%$. I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen T/C-verdier $< 60\%$. I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen T/C-verdier $< 55\%$.

I visse utførelser inhiberer forbindelser ifølge oppfinnelsen veksten av humane kreftceller *in vitro*, viser lav sensitivitet overfor MDR (f.eks. et lavt resistensforhold), viser lav cytotoksisitet for normale celler som ikke deler seg, viser stabilitet i museserum, har et lavt mitoseblokkereversibilitetsforhold, gir tumorregresjon *in vivo*, og/eller gir inhibering av tumorvekst *in vivo*.

I visse utførelser inhiberer forbindelser ifølge oppfinnelsen veksten av humane kreftceller *in vitro*, viser lav sensitivitet overfor MDR (f.eks. lavt resistensforhold), viser lav cytotoksisitet for normale celler som ikke deler seg, viser stabilitet i museserum, har et lavt mitoseblokkereversibilitetsforhold, gir tumorregresjon *in vivo* og gir inhibering av tumorvekst *in vivo*.

I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen én eller flere av følgende egenskaper:

(i) viser IC_{50} -verdier for vekstinhibering av humane kreftceller i kultur i området $0,1\text{ nM} - 10\text{ nM}$,

(ii) har et resistensforhold som fortrinnsvis er ≤ 10 , fortrinnsvis ≤ 9 , fortrinnsvis ≤ 8 , fortrinnsvis ≤ 7 , fortrinnsvis ≤ 6 , fortrinnsvis ≤ 5 , mer foretrukket ≤ 4 ,

(iii) viser liten eller ingen cytotoksisitet for normale celler som ikke deler seg ved konsentrasjoner i området opp til $1-10\text{ }\mu\text{M}$,

(iv) viser stabilitet i museserum,

(v) viser mitoseblokkereversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 30, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 25, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 20, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 15, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 10, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 5, mer foretrukket fra tilnærmet 1 til tilnærmet 3,

(vi) gir en reduksjon av tumorstørrelsen til under 70% , fortrinnsvis under 65% , fortrinnsvis under 60% , fortrinnsvis under 55% , og mest foretrukket under 50% , av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller, og/eller

(vii) gir signifikant inhibering av tumorvekst i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller (f.eks. en T/C-verdi som fortrinnsvis er $< 70\%$, fortrinnsvis $< 65\%$, fortrinnsvis $< 60\%$, fortrinnsvis $< 55\%$, mest foretrukket $< 50\%$).

I visse utførelser har forbindelser ifølge oppfinnelsen følgende egenskaper:

- (i) viser IC_{50} -verdier for vekstinhibering av humane kreftceller i kultur i området $0,1\text{ nM} - 10\text{ nM}$,
- (ii) har et resistensforhold som fortrinnsvis er ≤ 10 , fortrinnsvis ≤ 9 , fortrinnsvis ≤ 8 , fortrinnsvis ≤ 7 , fortrinnsvis ≤ 6 , fortrinnsvis ≤ 5 , mer foretrukket ≤ 4 ,
- (iii) viser liten eller ingen cytotoksisitet for normale celler som ikke deler seg i konsentrasjoner i området opp til $1-10\text{ }\mu\text{M}$,
- (iv) viser stabilitet i museserum,
- (v) viser mitoseblokkreversibilitetsforhold på fra 1 til tilnærmet 30, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 25, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 20, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 15, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 10, fortrinnsvis fra 1 til tilnærmet 5, og mest foretrukket fra tilnærmet 1 til tilnærmet 3,
- (vi) gir en reduksjon av tumorstørrelsen til under 70% , fortrinnsvis under 65% , fortrinnsvis under 60% , fortrinnsvis under 55% , og mest foretrukket under 50% av størrelsen ved påbegynt tilførsel av forbindelse i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller, og
- (vii) gir en signifikant inhibering av tumorvekst i egnede kreftcelle-xenotransplantatmodeller (f.eks. en T/C-verdi som fortrinnsvis er $< 70\%$, fortrinnsvis $< 65\%$, fortrinnsvis $< 60\%$, fortrinnsvis $< 55\%$, og mest foretrukket $< 50\%$).

Eksempler på forbindelser som viser ønskede egenskaper, omfatter ER-807102, ER-807974, ER-808368, og salter av disse (se tabellen nedenfor).

Som diskutert ovenfor, viser forbindelser ifølge oppfinnelsen aktivitet for inhibering av tumorcellevekst. Som sådanne er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av en rekke forstyrrelser, innbefattet, glioblastom, retinoblastom, brystkreft, cervixkreft, colon- og rektumkreft, leukemi, lungekreft (innbefattet småcelle-lungekreft), melanom, multippelmyelom, non-Hodgkins lymfom, ovariekreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og magekreft, for å nevne noen få. I visse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av faste og ikke-faste tumorer. I ytterligere andre utførelser av interesse er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av brystkreft, prostatakreft, colonkreft, lungekreft, leukemi og lymfom.

Beskrivelsen omtaler også at fremgangsmåten omfatter tilførsel av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk aksepterbart derivat derav til et individ (innbefattet et menneske eller dyr) med behov for dette. I visse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av kreft

(innbefattet glioblastom, retinoblastom, brystkreft, cervixkreft, colon- og rektumkreft, leukemi, lymfom, lungekreft (innbefattet småcelle-lungekreft), melanom og/eller hudkreft, multippel-myelom, non-Hodgkins lymfom, ovariekreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og magekreft, blærekreft, uteruskreft, nyrekreft, testikkelkreft, magekreft, hjernekreft, leverkreft eller spiserørskreft).

Farmasøytiske preparater

Som diskutert ovenfor, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser som har biologiske egenskaper som er anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av kreft. I visse utførelser fungerer visse av forbindelsene som beskrives her, som inhibitorer av tumorvekst og er således anvendbare ved behandling av kreft og for inhibering av tumorvekst og drepning av kreftceller. I visse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av faste tumorer og ikke-faste tumorer. I ytterligere andre utførelser av interesse er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av glioblastom, retinoblastom, brystkreft, cervixkreft, colon- og rektumkreft, leukemi, lymfom, lungekreft (innbefattet småcelle-lungekreft), melanom, multippelmyelom, non-Hodgkins lymfom, ovariekreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og magekreft, for å nevne noen få. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen finner også anvendelse ved forebyggelse av restenose i blodkar etter traumer som angioplastikk og innføring av stent.

I en annen utførelse av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgende farmasøytiske preparater som omfatter hvilken som helst av forbindelsene som beskrives her (eller et farmasøytisk aksepterbart salt eller et annet farmasøytisk aksepterbart derivat derav) og som om ønskelig omfatter et farmasøytisk aksepterbart bærerstoff. I visse utførelser kan forbindelsene inhibere veksten av eller drepe kreftceller. I visse utførelser omfatter disse preparatene om ønskelig i tillegg ett eller flere andre terapeutiske midler. Alternativt kan en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse tilføres til en pasient med behov for dette i kombinasjon med tilførsel av ett eller flere andre terapeutiske midler. De andre terapeutiske midlene for samtidig tilførsel eller som kan inngå i et farmasøytisk preparat sammen med en forbindelse ifølge oppfinnelsen, kan f.eks. være et cytotoxisk middel eller anti-kreftmiddel som er godkjent for behandling av kreft, som diskutert i mer detalj her, eller det kan være ethvert av en rekke midler som gjennomgår godkjennelse hos Food and Drug Administration og som til slutt vil bli godkjent for behandling av en immunforstyrrelse eller kreft. Det vil også forstås at visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreligge i fri form for behandling, eller hvor dette er gunstig, som et farmasøytisk aksepterbart derivat derav. Ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter et farmasøytisk aksepterbart derivat, farmasøytisk aksepterbare salter, estere, salter av slike estere ifølge foreliggende oppfinnelse som etter tilførsel til en pasient med behov for dette, direkte eller indirekte kan tilveiebringe en forbindelse som ellers beskrevet her, eller en metabolitt eller en rest derav.

Som anvendt her, viser begrepet "farmasøytisk aksepterbart salt" til salter som ut fra sunn medisinsk vurdering er egnet for anvendelse i kontakt med vev hos mennesker og lavere dyr med lav eller ingen uønsket toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, og som er forenlige med et rimelig nytte/risikoforhold. Farmasøytisk aksepterbare salter av aminer, karboksylsyrer og andre typer forbindelser er velkjente innen faget. For eksempel beskriver S.M. Berge et al. farmasøytisk aksepterbare salter i detalj i J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Saltene kan fremstilles *in situ* under den endelige isolering og rensing av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller separat ved å la en fri base- eller syregruppe reagere med et egnet reagens som beskrevet generelt nedenfor. En fri basegruppe kan f.eks. få reagere med en egnet syre. Dersom forbindelsene ifølge oppfinnelsen bærer en sur gruppe, kan videre egnede farmasøytisk aksepterbare salter derav omfatte metallsalter som alkalimetallsalter, f.eks. natrium- eller kaliumsalter, og alkaliske jordmetallsalter, f.eks. kalsium- eller magnesiumsalter. Eksempler på farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske syreaddisjonssalter er salter av en aminogruppe dannet med uorganiske syrer som saltsyre, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre og perklorisyre, eller med organiske syrer som eddiksyre, oksalsyre, maleinsyre, vinsyre, sitronsyre, ravsyre eller malonsyre, eller ved anvendelse av andre fremgangsmåter som benyttes innen faget, f.eks. ionebytting. Andre farmasøytisk aksepterbare salter omfatter saltene adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzen-sulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, kamferat, kamfersulfonat, sitrat, syklopentan-propionat, diglukonat, dodecylsulfat, etansulfonat, formiat, fumarat, glukohexononat, glysero-fosfat, glukonat, hernisulfat, heptanoat, heksanoat, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, laktobionat, laktat, laurat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalen-sulfonat, nikotinat, nitrat, oleat, oksalat, palmitat, pamoat, pektinat, persulfat, 3-fenyl-propionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocyanat, p-toluensulfonat, trifluoracetat, undekanoat, valerat og lignende. Representative alkalimetall-salter eller alkaliske jordmetallsalter omfatter natrium, litium, kalium, kalsium, magnesium og lignende. Ytterligere farmasøytisk aksepterbare salter omfatter, hvor det passer, ikke-toksiske ammoniumkationer, kvaternære ammoniumkationer og aminkationer som dannes ved anvendelse av motoner som halogenid, hydroksid, karboksylat, sulfat, fosfat, nitrat, lavere alkylsulfonat og arylsulfonat.

Videre viser som anvendt her, begrepet "farmasøytisk akseptierbar ester" til estere som hydrolyseres *in vivo*, og omfatter estere som nedbrytes lett i menneskekroppen slik at det dannes en utgangsförbindelse eller et salt av denne. Egnede estergrupper omfatter f.eks. estere avledet fra farmasøytisk aksepterbare alifatiske karboksylsyrer, fortrinnsvis alkansyrer, alkensyrer, sykloalkansyrer og alkandikarboksylsyrer, i hvilke hver alkyl- eller alkenylgruppe med fordel ikke har mer enn 6 karbonatomer. Eksempler på spesielle estere omfatter formiater, acetater, propionater, butyrater, akrylater og etylsuccinater.

Videre viser begrepet "farmasøytisk aksepterbare promedikamenter" som anvendt her, til de promedikamenter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som ut fra sunn

medisinsk vurdering er egnet for anvendelse i kontakt med vev hos mennesker og lavere dyr uten uønsket toksisitet, irritasjon, allergisk respons og lignende, og som er forenlige med et rimelig nytte/risikoforhold og som er effektive for den påtenkte anvendelse, så vel som zwitterionformene, hvor disse er mulige, av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Begrepet "promedikament" viser til forbindelser som hurtig omdannes *in vivo* for dannelsen av utgangsforbindelsen med formelen ovenfor, f.eks. ved hydrolyse i blod. En grundig diskusjon gis i T. Higuchi og V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, bind 14 av A.C.S. Symposium Series, og i Edward B. Roche, red., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Som beskrevet ovenfor, omfatter de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse i tillegg et farmasøytisk aksepterbart bærerstoff, et begrep som anvendt her, omfatter alle løsemidler, fortynningsmidler eller andre flytende bærerstoffer, dispersjonsmidler eller suspensjonsmidler, overflateaktive midler, isotoniseringsmidler, tyknings- eller emulsjonsmidler, konserveringsmidler, faste bindemidler, smøremidler og lignende, egnet for den ønskede doseform. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. utgave, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) beskriver forskjellige bærerstoffer som anvendes ved utforming av farmasøytiske preparater og kjente teknikker for fremstilling av disse. Bortsett fra i den grad et konvensjonelt bærermedium er uforenlig med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, f.eks. ved at det gir enhver uønsket biologisk virkning eller på annen måte interagerer på en skadelig måte med én eller flere av de andre bestanddelene i det farmasøytiske preparat, er anvendelse av midlet ment å ligge innenfor foreliggende oppfinnelles område. Noen eksempler på materialer som kan fungere som farmasøytisk aksepterbare bærerstoffer, omfatter sukkere som laktose, glukose og sukrose, stivelser som maisstivelse og potetstivelse, cellulose og derivater derav, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og celluloseacetat, pulverisert tragantgummi, malt, gelatin, talkum, eksipienser som kakaosmør og stikkpillevokser, oljer som peanøttolje, bomullsfrøolje, saflorolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og soyabønneolje, glykoler, som propylenglykol, estere som etyloleat og etyllaurat, agar, bufringsmidler som magnesiumhydroksid og aluminiumhydroksid, alginsyre, pyrogenfritt vann, isotont saltvann, Ringers løsning, etylalkohol og fosfatbufferløsninger, så vel som andre ikke-toksiske, forenlige smøremidler som natriumlaurylsulfat og magnesiumstearat, så vel som fargestoffer, frigivelsesmidler, belegningsmidler, søtemidler, smaksmidler og duftmidler, konserveringsmidler og antioksidanter som også kan foreligge i preparatet ut fra utformingsekspertens vurdering.

Anvendelser og utforminger av preparater ifølge oppfinnelsen

Som beskrevet i mer detalj her, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse generelt forbindelser som er anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av kreft og proliferative forstyrrelser.

Som diskutert ovenfor, fungerer visse av forbindelsene som beskrives her, som inhibitorer av tumorvekst og er således anvendbare for behandling av kreft og for inhibering av tumorvekst og dreping av kreftceller. Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåte for inhibering av tumorvekst og/eller tumormetastase. Fremgangsmåten omfatter tilførsel av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk aksepterbart derivat derav til et individ (innbefattet, men ikke begrenset til, et menneske eller dyr) med behov for dette. I visse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare for fremstilling av et medikament for behandling av faste tumorer eller ikke-faste tumorer. I ytterligere andre utførelser av interesse er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare til fremstilling av et medikament for behandling av glioblastom, retinoblastom, brystkreft, cervixkreft, colon- og rektumkreft, leukemi, lymfom, lungekreft (innbefattet småcelle-lungekreft), melanom, multippelmyelom, non-Hodgkins lymfom, ovariekreft, bukspyttkjertelkreft, prostatakreft og magekreft, for å nevne noen få.

Som beskrevet i mer detalj her, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse generelt forbindelser som er anvendbare for fremstilling av et medikament til behandling av kreft, særlig faste eller ikke-faste tumorer. Nærmere bestemt har visse forbindelser ifølge oppfinnelsen blitt vist å inhibere veksten av visse tumorcellelinjer *in vitro*, som beskrevet i mer detalj her, og medikamentene er anvendbare for behandling av kreft, innbefattet og ikke-faste tumorer.

Som diskutert ovenfor, finner forbindelsene ifølge oppfinnelsen også anvendelse ved forebygging av restenose i blodkar som har vært utsatt for traumer, f.eks. angioplastikk og innføring av stent. Det omfattes f.eks. at forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil være anvendbare som et belegg for implanterte, medisinske innretninger, f.eks. slanger, shunter, katetere, kunstige implantater, nåler, elektriske implantater som pacemakere, og særlig for arterielle eller venøse stent, innbefattet ballongekspanderbare stent. I visse utførelser kan forbindelser ifølge oppfinnelsen være bundet til en implanterbar, medisinsk innretning, eller alternativt være passivt adsorbent til overflaten av den implanterbare innretning. I visse andre utførelser kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen utformes slik at de foreligger inne i eller er adaptert for frigivelse av en kirurgisk eller medisinsk innretning eller et implantat, f.eks. stent, suturer, iboende katetere, proteser og lignende.

Beskrivelsen omtaler også at forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes som belegg for stent. En stent er typisk en åpen, rørformet struktur som har et mønster (eller flere mønstre) av åpninger som strekker seg fra stentens ytre overflate til lumen. Det er sedvanlig å fremstille stent av biokompatible, metalliske materialer hvor mønstrene kuttet på overflaten med en lasermaskin. Stenten kan elektropoleres for å minimalisere uregelmessigheter på overflaten, da slike uregelmessigheter kan utløse en uønsket biologisk respons. Stent kan imidlertid fortsatt stimulere reaksjoner mot fremmede legemer, noe som fører til trombose eller restenose. For å unngå disse komplikasjonene har en rekke stentbelegg og preparater blitt foreslått innen teknikkens stand, både for å redusere forekomsten av disse komplikasjonene

eller andre komplikasjoner og for å gjenvinne vevsfunksjonen, enten i seg selv eller ved tilførsel av terapeutiske forbindelser til lumen. For eksempel har medikamenter med antiproliferativ og antiinflammatorisk aktivitet blitt evaluert som stentbelegg og har vist seg lovende for forebygging av restenose (se f.eks. Presbitero P. et al., "Drug eluting stents do they make the difference?", *Minerva Cardioangiol*, 2002, 50(5):431-442, Ruygrok P.N. et al., "Rapamycin in cardiovascular medicine", *Intern. Med. J.*, 2003, 33(3):103-109, og Marx S.O. et al., "Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis", *Circulation*, 2001, 104(8):852-855, som alle inkorporeres her ved referanse i sin helhet). Uten ønske om å være bundet til en gitt teori, foreslår søkeren følgelig at forbindelsene ifølge oppfinnelsen, da de har antiproliferative virkninger, kan anvendes som stentbelegg og/eller i stentbaserte innretninger for medikamenttilførsel, blant annet for forebyggelse av restenose. En rekke preparater og fremgangsmåter som er forbundet med belegging av stent og/eller lokal medikamenttilførsel via stent for å forebygge restenose, er kjent innen faget (se f.eks. US patentskrifter nr. 6 517 889, 6 273 913, 6 258 121, 6 251 136, 6 248 127, 6 231 600, 6 203 551, 6 153 252, 6 071 305, 5 891 507, 5 837 313 og den publiserte US patentsøknad nr. US2001/0027340). Stent kan f.eks. belegges med polymer-medikamentkonjugater ved å dyppe stenten i en polymer-medikamentløsning eller spraye en slik løsning på stenten. Egnede materialer for den implanterbare innretning omfatter biokompatible og ikke-toksiske materialer og kan utvelges blant metaller som nikkel-titanlegeringer, stål eller biokompatible polymerer, hydrogeler, polyuretaner, polyetylen, etylenvinylacetat-kopolymerer osv. I visse utførelser belegges forbindelsen ifølge oppfinnelsen på en stent for innføring i en arterie eller vene etter ballongangioplastikk.

Beskrivelsen omtaler også en fremgangsmåte for inhibering av arteriell restenose eller arteriell okklusjon etter vaskulære traumer som omfatter tilførsel til et individ med behov for dette, av et preparat som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen konjugert til en egnet polymer eller et polymert materiale. Individet kan være en pasient som har gjennomgått kransarterie-bypass, vaskulær kirurgi, organtransplantasjon eller angioplastikk i kransarterier eller andre arterier, og preparatet kan tilføres direkte, intravenøst eller til og med belagt på en stent som skal implanteres på setet for den vaskulære traume.

Beskrivelsen omtaler også implantater og kirurgiske eller medisinske innretninger, innbefattet stent og transplantater, som er belagt med eller på annet vis konstruert slik at de inneholder og/eller frigir én eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som beskrives her. I visse utførelser har forbindelsene antiproliferativ aktivitet. I visse andre utførelser inhiberer forbindelsene proliferasjon av glatte muskelceller. Representative eksempler på implantatene og de kirurgiske og medisinske innretningene omfatter kardiovaskulære innretninger (f.eks. implanterbare venekatetere, veneporter, venøse tunnelkatetere, kroniske infusjonslinjer eller porter, innbefattet leverarterie-infusjonskatetere, pacemakerledninger, implanterbare defibrillatorer), nevrologiske/nevrokirurgiske innretninger (f.eks. ventrikulære peritonealshunter, ventrikulære atrialshunter, nervestimulerende innretninger, durale lapper og

implantater for forhindring av epiduralfibrose etter laminektomi, innretninger for kontinuerlige subaraknoidinfusjoner), mage-tarminnretninger (f.eks. kronisk iboende katetere, materør, portosystemiske shunter, shunter for ascites, peritoneale implantater for medikamenttilførsel, peritoneale dialysekatetere, implanterbare nett for brokk, suspensjoner eller faste implantater for forhindring av kirurgiske adhesjoner, innbefattende nett), innretninger for genitalier og urinveier (f.eks. uterusimplantater, innbefattet intrauterine innretninger (IUD) og innretninger for forhindring av endometriumhyperplasi, egglederimplantater, innbefattet reversible steriliseringsinnretninger, egglederstent, kunstige sfinktere og periuretrale innretninger for inkontinens, ureterstent, kronisk iboende katetere, urinblæreforsterkere eller omslag eller skinner for vasostomi), ftalmologiske implantater (f.eks. multino-implantater og andre implantater for neovaskulær glaukom, medikamenteluerende kontaktlinser for pterygium, skinner for mislykket dacrocystalrhinostomi, medikamenteluerende kontaktlinser for neovaskularisering i hornhinnen, implantater for diabetisk retinopati, medikamenteluerende kontaktlinser for hornhinnetransplantater med høy risiko), otolaryngologi-innretninger (f.eks. ossikulære implantater, skinner for eustakiske rør eller stent for tette ører eller kronisk otitt som et alternativ til transtempanisk drenering), kirurgiske plastimplantater (f.eks. forebyggelse av fibrøs kontraktur som respons på gel- eller saltvannsholdige brystimplantater i de subpektorale eller subglandulære tilnærminger eller etter mastektomi, eller hakeimplantater), og ortopediske implantater (f.eks. sementerte, ortopediske proteser).

Implantater og andre kirurgiske eller medisinske innretninger kan belegges med (eller på annet vis tilpasses til å frigi) preparater ifølge foreliggende oppfinnelse på en rekke måter, f.eks. innbefattet: (a) ved direkte festing til implantatet eller innretningen av en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen (f.eks. ved enten å spraye implantatet eller innretningen med et polymer-medikamentbelegg eller ved å dyppe implantatet eller innretningen i en polymer/medikamentløsning, eller ved andre kovalente eller ikke-kovalente midler), (b) ved å belegge implantatet eller innretningen med en substans, f.eks. en hydrogel, som i sin tur vil absorbere forbindelsen eller preparatet ifølge oppfinnelsen, (c) ved å veve tråd belagt med forbindelse eller preparat ifølge oppfinnelsen (eller polymeren selv utformet til en tråd) inn i implantatet eller innretningen, (d) ved å innføre implantatet eller innretningen i et fôr eller nett som består av eller er belagt med en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, (e) konstruere implantatet eller innretningen selv med en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, eller (f) ved på annet vis å adaptere implantatet eller innretningen til frigivelse av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. I visse utførelser bør preparatet være godt festet til implantatet eller innretningen under lagring og på innføringstidspunktet. Forbindelsen eller preparatet ifølge oppfinnelsen bør også fortrinnsvis ikke degraderes under lagring før innføring eller ved oppvarming til kroppstemperatur etter innføring i kroppen (dersom dette er nødvendig). I tillegg bør forbindelsen eller preparatet fortrinnsvis belegges implantatet eller innretningen glatt og jevnt med en enhetlig fordeling av forbindelsen ifølge oppfinnelsen, samtidig som stentkonturen ikke endres. I foretrukne utførelser bør implantatet eller

innretningen gi en enhetlig, forutsigbar og forlenget frigivelse av forbindelsen eller preparatet ifølge oppfinnelsen til vevet som omgir implantatet eller innretningen når denne først er blitt plassert. For vaskulære stent bør preparatet i tillegg til egenskapene nevnt ovenfor, ikke gjøre stenten trombogen (forårsake dannelse av blodkoagler) eller gi signifikant turbulens i blodstrømmen (mer enn stenten selv ville forventes å gi dersom den ikke var belagt).

Når det gjelder stent, kan et bredt utvalg av stent utvikles slik at de inneholder og/eller frigir forbindelsene eller preparatene ifølge oppfinnelsen som beskrives her, innbefattet spiserørsstent, mage-tarmstent, vaskulære stent, gallekanalstent, colonstent, bykspyttkjertelstent, urinleder- og urinrørsstent, tårekanalstent, stent for eustakiske rør, egglederstent og luftør/bronkiestent (se f.eks. US patentskrift nr. 6 515 016). Stent kan lett erholdes fra kommersielle kilder eller konstrueres i samsvar med velkjente teknikker. Representative eksempler på stent omfatter stentene som beskrives i US patentskrift nr. 4 768 523 med tittelen "Hydrogel Adhesive", US patentskrift nr. 4 776 337, med tittelen "Expandable Intraluminal Graft, and Method and Apparatus for Implanting and Expandable Intraluminal Graft", US patentskrift nr. 5 041 126, med tittelen "Endovascular Stent and Delivery System", US patentskrift nr. 5 052 998 med tittelen "Indwelling Stent and Method of Use", US patentskrift nr. 5 064 435 med tittelen "Self-Expanding Prosthesis Having Stable Axial Length", US patentskrift nr. 5 089 606, med tittelen "Water-insoluble Polysaccharide Hydrogel Foam for Medical Applications", US patentskrift nr. 5 147 370, med tittelen "Nitinol Stent for Hollow Body Conduits", US patentskrift nr. 5 176 626, med tittelen "Indwelling Stent", US patentskrift nr. 5 213 580, med tittelen "Biodegradable Polymeric Endoluminal Sealing Process", og US patentskrift nr. 5 328 471, med tittelen "Method and Apparatus for Treatment of Focal Disease in Hollow Tubular Organs and Other Tissue Lumens".

Som diskutert ovenfor, kan stenten belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) preparater ifølge foreliggende oppfinnelse, anvendes for å fjerne en vaskulær obstruksjon og forhindre restenose og/eller redusere restenosehyppigheten. Beskrivelsen omtaler også stent belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) preparater ifølge foreliggende oppfinnelse for ekspansjon av lumen i en passasje i kroppen. Nærmere bestemt kan en stent med en generelt rørformet struktur og en overflate belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, innføres i passasjen slik at denne ekspanderes. I visse utførelser kan stenten belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) preparater ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes for å fjerne en obstruksjon i gallerøret, mage-tarmkanalen, spiserøret, luftør/bronkier, urinrør eller blodkar.

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for behandling av kreft som omfatter tilførsel av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel **(I)** som beskrevet her, til et individ med behov for dette. I visse utførelser er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendbare forfor fremstilling av et medikament for behandling av faste og ikke-faste tumorer. Det vil forstås at forbindelsene og preparatene kan tilføres ved anvendelse av enhver mengde og enhver tilførselsvei som er effektiv for behandling av kreft. Uttrykket "effektiv mengde" som

anvendt her, viser således til en tilstrekkelig mengde av midlet til at tumorceller drepes eller at deres vekst inhiberes, eller det viser til en mengde som er tilstrekkelig til å redusere veksten av tumorceller. Den nøyaktige mengde som er nødvendig, vil variere fra individ til individ avhengig av individets art, alder og generelle tilstand, infeksjonens omfang, det angjeldende anti-
 5 kreftmiddel, tilførselsmåten og lignende. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis utformet i enhetsdoseform for enkel tilførsel og enhetlig dosering. Uttrykket "enhetsdoseform" som anvendt her, viser til en fysisk atskilt enhet av terapeutisk middel som er egnet for pasienten som skal behandles. Det vil imidlertid forstås at den totale daglige dose av forbindelsene og preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vil fastsettes av den behandlende
 10 lege ut fra sunn medisinsk vurdering. Det spesifikke terapeutisk effektive doseringsnivå for en gitt pasient eller organisme vil avhenge av en rekke faktorer, innbefattet forstyrrelsen som skal behandles og forstyrrelsens omfang, aktiviteten av den forbindelse som benyttes, det spesifikke preparat som benyttes, pasientens alder, kroppsvekt, generelle helsetilstand, kjønn og kosthold, tidspunktet for tilførsel, tilførselsveien og utskillelseshastigheten for den
 15 angjeldende forbindelse, behandlingens varighet, medikamenter anvendt i kombinasjon eller samtidig med den angjeldende forbindelse og tilsvarende faktorer som er velkjente innen medisinen (se f.eks. Goodman og Gilman's, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10. utgave, A. Gilman, J. Hardman og L. Limbird, red., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for anvendelse av implantatene og andre
 20 kirurgiske eller medisinske innretninger ifølge oppfinnelsen som er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) forbindelser og preparater ifølge foreliggende oppfinnelse. Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for forebygging av restenose som omfatter å innføre en stent i et blokkert blodkar, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat
 25 ifølge oppfinnelsen, slik at obstruksjonen fjernes og forbindelsen eller preparatet ifølge oppfinnelsen tilføres i mengder som effektivt forhindrer restenose og/eller reduserer hyppigheten av restenose. Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for å forhindre restenose som omfatter å innføre en stent i et tilstoppet blodkar, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å
 30 frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at obstruksjonen fjernes og forbindelsen eller preparatet ifølge oppfinnelsen tilføres i en mengde som effektivt inhiberer proliferasjon av glatte muskelceller.

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for ekspansjon av lumen i en passasje i kroppen som omfatter innføring av en stent i passasjen, hvor stenten har en generelt rørformet
 35 struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at passasjen ekspanderes. I visse utførelser ekspanderes lumen i en passasje i kroppen for å fjerne en obstruksjon i galleveier, mage-tarmkanalen, spiserør, luftrør/bronkier, urinleder og/eller blodkar.

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for å fjerne obstruksjoner i galleveiene som omfatter innføring av en galleveisstent i en gallevei, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at galleveisobstruksjonen fjernes.

5 Kort beskrevet, fører overvekst av tumorer i galleveiene til progressiv kolestatisk gulsott som er uforenlig med liv. Generelt obstrueres gallesystemet som frakter galle fra leveren til tolvfingertarmen, vanligvis av (1) en tumor som består av galleveisceller (kolangiokarsinom), (2) en tumor som invaderer galleveiene (f.eks. pankreatisk karsinom), eller (3) en tumor som utøver ytre press og sammenpresser gallekanalen (f.eks. forstørrede lymfeknuter). Både

10 primære galletumorer blant andre tumorer som gir kompresjon av galleveiene, kan behandles ved anvendelse av stent. Implantater og andre kirurgiske eller medisinske innretninger kan belegges med (eller på annet vis tilpasses til å frigi) preparater ifølge foreliggende oppfinnelse. Ett eksempel på primære galletumorer er adenokarsinomer (som også kalles Klatskin-tumorer dersom de foreligger der gallegangen deler seg). Disse tumorene betegnes også biliære

15 karsinomer, koledokolangiokarsinomer eller adenokarsinomer i gallesystemet. Godartede tumorer som påvirker gallekanalen (f.eks. adenom i gallesystemet), og, i sjeldne tilfeller, skvamøse cellekarsinomer i gallekanalen og adenokarsinomer i galleblæren, kan også gi kompresjon av galleveiene og derfor føre til galleobstruksjoner. Kompresjon av galleveiene skyldes vanligvis tumorer i lever eller bukspyttkjertel som sammenpresser og derfor blokkerer

20 kanalene. De fleste tumorer i bukspyttkjertelen oppstår fra celler i bukspyttkjertelkanalene. Dette er en svært dødelig form for kreft (5 % av alle dødsfall grunnet kreft, 26 000 nye tilfeller pr. år i USA) med en gjennomsnittlig overlevelsestid på 6 måneder og en 1 års overlevelsesfrekvens på kun 10 %. Dersom disse tumorene er lokalisert til bukspyttkjertelhodet, forårsaker de hyppig galleobstruksjoner, og dette reduserer pasientens livskvalitet signifikant. Selv om

25 alle typer bukspyttkjerteltumorer generelt betegnes "karsinom i bukspyttkjertelen", finnes det histologiske undergrupper, innbefattet: adenokarsinom, adenoskvamøst karsinom, cystadenokarsinom og acinærcelekkarsinom. Hepatiske tumorer kan som diskutert ovenfor, også gi kompresjon av gallegangene og derved gi obstruksjon av gallekanalene.

Beskrivelsen omtaler også innføring av en gallestent først i en gallevei på én av flere

30 måter: fra toppen ved å innføre en nål gjennom bukhuleveggen og gjennom leveren (et perkutant, transhepatisk kolangiogram eller "PTC"), fra bunnen ved å kanylere gallekanalen via et endoskop innført gjennom munn, mage og tolvfingertarm (et endoskopisk retrograd kolangiogram eller "ERCP"), eller ved direkte innføring under kirurgisk behandling. I visse utførelser utføres en undersøkelse før innføringen, PTC, ERCP eller direkte visualisering under

35 den kirurgiske behandlingen for å bestemme en egnet posisjon for innføring av stenten. En ledetråd føres så gjennom lesjonen, og over denne får et tilføringskateter passere slik at stenten kan innføres i sammenfoldet form. Dersom den diagnostiske undersøkelsen var et PTC, innføres ledetråden og tilføringskateteret via bukhuleveggen, mens stenten kan plasseres via munnen dersom den opprinnelige undersøkelse var et ERCP. Stenten plasseres så under

radiologisk, endoskopisk eller direkte visuell kontroll, idet det tas spesielt hensyn til å plassere det nøyaktig over innsnevringen i gallekanalen. Tilføringskateteret fjernes så, slik at stenten blir tilbake som et stativ som holder gallekanalen åpen. Ytterligere kolangiogram kan utføres for å dokumentere at stenten er plassert på egnet vis.

5 Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for fjerning av obstruksjoner i spiserøret som omfatter innføring av en spiserørsstent i et spiserør, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at obstruksjonen i spiserøret fjernes. Kort beskrevet, er spiserøret det hule rør som transporterer mat og væsker fra
10 munnen til magen. Kreft i spiserøret eller invasjon av kreft som har oppstått i tiliggende organer (f.eks. kreft i mage eller lunge) fører til manglende evne til å svelge mat eller spytt. I visse utførelser utføres en undersøkelse før innføringen, vanligvis en bariumgrøt eller endoskopi, for å bestemme en egnet posisjon for innføring av stenten. Et kateter eller endoskop kan så plasseres via munnen, og en ledetråd føres gjennom blokkeringen. Et
15 stenttilføringskateter får passere over ledetråden under radiologisk eller endoskopisk kontroll, og en stent plasseres nøyaktig over innsnevringen i spiserøret. En undersøkelse etter innføringen, vanligvis bariumgrøt fulgt av røntgenundersøkelse, kan benyttes for å bekrefte en egnet posisjonering.

 Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for fjerning av colonobstruksjoner som
20 omfatter innføring av en colonstent i en colon, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at colonobstruksjonen fjernes. Kort beskrevet, er colon det hule rør som transporterer fordøyd mat og avfallsmaterialer fra tynntarmen til anus. Kreft i rektum og/eller colon eller invasjon av kreft som har oppstått i
25 tiliggende organer (f.eks. kreft i uterus, ovarier, urinblære) fører til manglende evne til å utskille feces fra tarmen. I visse utførelser utføres en undersøkelse før innføringen, vanligvis et bariumklystér eller colonoskopi, for å bestemme en egnet posisjon for innføring av stenten. Et kateter eller endoskop kan så plasseres via anus, og en ledetråd føres gjennom blokkeringen. Et stenttilføringskateter får passere over ledetråden under radiologisk eller endoskopisk
30 kontroll, og en stent plasseres nøyaktig over innsnevringen i colon eller rektum. En undersøkelse etter innføringen, vanligvis et bariumklystér og røntgenundersøkelse, kan benyttes for å bekrefte en egnet plassering.

 Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for fjerning av obstruksjoner i luftrør/-
bronkier som omfatter innføring av en luftrørs/bronkiestent i et luftrør eller en bronkie, hvor
35 stenten har en generelt rørformet struktur, og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen slik at obstruksjonen i luftrør/bronkie fjernes. Kort beskrevet, er luftrør og bronkier rør som transporterer luft fra munn og nese til lungene. Blokkering av luftrøret grunnet kreft, invasjon av kreft som har oppstått i tiliggende organer (f.eks. lungekreft) eller kollaps av luftrør eller

bronkie grunnet kondromalasi (svækkelse av bruskringene) fører til manglende evne til å puste. I visse utførelser utføres en undersøkelse før innføringen, vanligvis en endoskopi, for å bestemme en egnet posisjon for innføring av stenten. Et kateter eller endoskop plasseres så via munnen, og en ledetråd strekkes gjennom blokkeringen. Et tilføringskateter får så passere over ledetråden slik at en sammenfoldet stent kan plasseres. Stenten plasseres under radiologisk eller endoskopisk kontroll slik at den blir plassert nøyaktig over innsnevringen. Tilføringskateteret kan så fjernes slik at stenten blir tilbake som et stativ. En undersøkelse etter innføringen, vanligvis en bronkoskopi, kan benyttes for å bekrefte en egnet plassering.

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for fjerning av obstruksjoner i urinrør som omfatter innføring av en urinrørsstent i et urinrør, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at obstruksjonen i urinrør fjernes. Kort beskrevet, er urinrør røret som tømmer urinblæren via penis. En ytre tilsnevring av urinrør der det passerer gjennom prostata grunnet hypertrofi av prostata, opptrer hos nær sagt hver mann med alder over 60 år og gir stadig økende vanskeligheter med vannlatingen. I visse utførelser utføres en undersøkelse før innføringen, vanligvis en endoskopi eller et retrogram, for å bestemme en egnet posisjon for innføring av stenten, som er over det ytre urinsfinkter i den nedre ende og nesten kant i kant med urinblærehalsen i den øvre ende. Et endoskop eller et kateter plasseres så gjennom penisåpningen, og en ledetråd føres inn i blæren. Et tilføringskateter får så passere over ledetråden slik at stenten kan innsettes. Tilføringskateteret fjernes så, og stenten ekspanderes i den ønskede posisjon. En undersøkelse etter innføringen, vanligvis endoskopi eller et retrograd retrogram, kan benyttes for å bekrefte en egnet plassering.

Beskrivelsen omtaler også fremgangsmåter for fjerning av obstruksjoner i blodkar som omfatter innføring av en karstent i et blodkar, hvor stenten har en generelt rørformet struktur og hvor strukturens overflate er belagt med (eller på annet vis tilpasset til å frigi) en forbindelse eller et preparat ifølge oppfinnelsen, slik at den vaskulære obstruksjon fjernes. Kort beskrevet, kan stent plasseres i et bredt utvalg av blodkar, både arterier og vener, for å forhindre tilbakevendende stenose på setet for mislykket angioplastikk, for behandling av innsnevring som sannsynligvis ikke ville fjernes ved behandling med angioplastikk, og for behandling av innsnevring etter kirurgisk behandling (f.eks. dialysetransplantatstenose). Egnede seter omfatter, tarmbeinsarterien, nyrearterien og kransarteriene, vena cava superior og ved dialysetransplantater. I visse utførelser utføres først angiografi for å lokalisere setet for plassering av stenten. Dette oppnås typisk ved å injisere røntgenstråleblokkerende kontrastmidler gjennom et kateter innført i en arterie eller vene samtidig som et røntgenbilde tas. Et kateter kan så innføres, enten perkutant eller ved kirurgisk inngrep, i lårbeinsarterien, overarmsarterien, lårbeinsvenen eller overarmsvenen, og føres inn i det ønskede blodkar ved å styre det gjennom karsystemet under fluoroskopisk kontroll. En stent kan så plasseres over

den vaskulære stenose. Et angiogram etter innføringen kan også benyttes for å bekrefte en egnet plassering.

Etter utforming med et egnet, farmasøytisk aksepterbart bærerstoff i en ønsket dose kan videre de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse tilføres til mennesker eller andre dyr oralt, rektalt, parenteralt, intracisternalt, intravaginalt, intraperitonealt, topisk (f.eks. som pulvere, salver eller dråper), bukkalt, som en oral eller nasal spray eller lignende, avhengig av omfanget av infeksjonen som behandles. I visse utførelser kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen tilføres i et doseringsnivå på fra tilnærmet 0,001 mg/kg til tilnærmet 50 mg/kg, fra tilnærmet 0,01 mg/kg til tilnærmet 25 mg/kg, eller fra tilnærmet 0,1 mg/kg til tilnærmet 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag, én eller flere ganger daglig, for å oppnå den ønskede terapeutiske virkning. Det vil også forstås at doser som er mindre enn 0,001 mg/kg eller større enn 50 mg/kg (f.eks. 50-100 mg/kg), kan tilføres til et individ. I visse utførelser tilføres forbindelser oralt eller parenteralt.

Flytende doseringsformer for oral tilførsel omfatter, farmasøytisk aksepterbare emulsjoner, mikroemulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer. I tillegg til de aktive forbindelser kan de flytende doseringsformer inneholde inerte fortynningsmidler som vanligvis anvendes innen faget, f.eks. vann eller andre løsemidler, solubiliseringsmidler og emulsjonsmidler som etylalkohol, isopropylalkohol, etylkarbonat, etylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimetylformamid, oljer (nærmere bestemt bomullsfrøolje, peanøttolje, maisolje, kimolje, olivenolje, laksérolje og sesamolje), glyserol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylenglykoler og fettsyreestere av sorbitan, og blandinger av disse. I tillegg til inerte fortynningsmidler kan de orale preparatene også inneholde adjuvanter som fuktingsmidler, emulsjonsmidler og suspensjonsmidler, søtemidler, smaksmidler og duftmidler.

Injiserbare preparater, f.eks. sterile, injiserbare, vandige eller oljebaserte suspensjoner kan utføres ifølge teknikkens stand ved anvendelse av egnede dispersjons- eller fuktingsmidler og suspensjonsmidler. Det sterile, injiserbare preparat kan også være en steril, injiserbar løsning, suspensjon eller emulsjon i et ikke-toksisk, parenteralt aksepterbart fortynningsmiddel eller løsemiddel, f.eks. en løsning i 1,3-butandiol. Blant de aksepterbare bærerstoffer og løsemidler som kan benyttes, er vann, Ringers løsning, U.S.P. og isoton natriumkloridløsning. I tillegg benyttes konvensjonelt sterile, ikke-flyktige oljer som løsemidler eller suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver ikke-flyktig, smakløs olje anvendes, innbefattet syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg anvendes fettsyrer som oljesyre, for fremstilling av injiserbare preparater.

De injiserbare preparatene kan f.eks. steriliseres ved filtrering gjennom et filter som holder tilbake bakterier, eller ved å innføre steriliseringsmidler i form av sterile, faste preparater som kan oppløses eller dispergeres i sterilt vann eller et annet sterilt, injiserbart medium før bruk.

For å forlenge virkningen av et medikament er det ofte ønskelig å nedsette absorpsjonshastigheten av medikamentet fra en subkutan eller intramuskulær injeksjon. Dette kan oppnås ved anvendelse av en flytende suspensjon eller et krystallinsk eller amorft materiale med lav løselighet i vann. Absorpsjonshastigheten på medikamentet avhenger da av oppløsningshastigheten, som i sin tur avhenger av krystallstørrelsen og den krystallinske form. Alternativt oppnås forsinket absorpsjon av en parenteralt tilført medikamentform for å oppløse eller suspendere medikamentet i en olje. Injiserbare deponeringsformer fremstilles ved å danne mikroinnkapslede matriser av medikamentet i biodegraderbare polymerer som polylaktid-polyglykolid. Avhengig av forholdet mellom medikament og polymer og av hvilken polymer som benyttes, kan medikamentfrigivelseshastigheten kontrolleres. Eksempler på andre biodegraderbare polymerer omfatter poly(ortoestere) og poly(anhydrider). Injiserbare deponeringspreparater fremstilles også ved å innfange medikamentet i liposomer eller mikroemulsjoner som er kompatible med kroppens vev.

Preparater for rektal eller vaginal tilførsel er fortrinnsvis stikkpiller som kan fremstilles ved å sammenblande forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med egnede, ikke-irriterende eksipienser eller bærerstoffer som kakaosmør, polyetylenglykol eller en stikkpillevoks som er fast ved romtemperatur, men flytende ved kroppstemperatur og derfor smelter i rektum eller vaginahulrommet og frigir den aktive forbindelse.

Faste doseringsformer for oral tilførsel omfatter kapsler, tabletter, piller, pulvere og granulater. I slike faste doseringsformer er den aktive forbindelse sammenblandet med minst én inert, farmasøytisk akseptierbar eksipiens eller et bærerstoff som natriumsitrat eller dikalsiumfosfat og/eller a) fyllstoffer som stivelser, laktose, sukrose, glukose, mannitol og kiselsyre, b) bindemidler som f.eks. karboksymetylcellulose, alginater, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sukrose og akasie, c) fuktighetsbevarende midler som glyserol, d) desintegrasjonsmidler som agar-agar, kalsiumkarbonat, potet- eller tapiokastivelse, alginsyre, visse silikater og natriumkarbonat, e) oppløselighetsretarderende midler som paraffin, f) absorpsjonsakselererende midler som kvaternære ammoniumforbindelser, g) fuktingsmidler som f.eks. cetylalkohol og glyserolmonostearat, h) absorpsjonsmidler som kaolin og bentonittleire, og i) smøremidler som talkum, kalsiumstearat, magnesiumstearat, faste polyetylenglykoler, natriumlaurylsulfat og blandinger av disse. Når det gjelder kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformen også omfatte bufringsmidler.

Faste preparater av en tilsvarende type kan også benyttes som fyllstoffer i myke og harde, fylte gelatinkapsler ved anvendelse av eksipienser som laktose eller melkesukker så vel som polyetylenglykoler med høy molekylvekt og lignende. De faste doseringsformene for tabletter, dragéer, kapsler, piller og granulater kan fremstilles med belegg og skall, f.eks. enteriske belegg og andre belegg som er velkjente innen fagfeltet farmasøytisk utforming. De kan om ønskelig inneholde midler som gjør dem ugjennomsiktige og kan også ha en sammensetning som gjør at de kun frigir den eller de aktive bestanddel(er) eller fortrinnsvis frigir dem i en viss del av tarmkanalen, om ønskelig på en forsinket måte. Eksempler på

innbakingspreparater som kan benyttes, omfatter polymere forbindelser og vokser. Faste preparater av tilsvarende type kan også benyttes som fyllstoffer i myke og harde, fylte gelatinkapsler ved anvendelse av eksipienser som laktose eller melkesukker, så vel som polyetylenglykoler med høy molekylvekt og lignende.

5 De aktive forbindelsene kan også foreligge i mikroinnkapslet form med én eller flere eksipienser som bemerket ovenfor. De faste doseringsformene for tabletter, dragéer, kapsler, piller og granulater kan fremstilles med belegg og skall, f.eks. enteriske belegg, belegg for kontrollert frigivelse og andre belegg som er velkjente innen fagfeltet farmasøytisk utforming. I slike faste doseringsformer kan den aktive forbindelse være sammenblandet med minst ett
10 inert fortynningsmiddel som sukrose, laktose eller stivelse. Slike doseringsformer kan også omfatte, som de ofte gjør, ytterligere forbindelser som ikke er inerte fortynningsmidler, f.eks. smøremidler for tablettpressing og andre hjelpemidler for tablettpressing, f.eks. magnesiumstearat og mikrokrystallinsk cellulose. Når det gjelder kapsler, tabletter og piller, kan doseringsformene også omfatte bufringsmidler. De kan om ønskelig inneholde midler som gjør
15 dem ugjennomsiktige og kan også ha en sammensetning som gjør at de kun eller fortrinnsvis frigir den eller de aktive bestanddeler i en viss del av tarmkanalen, om ønskelig på forsinket måte. Eksempler på innbakingspreparater som kan anvendes, omfatter polymerforbindelser og vokser.

Doseringsformer for topisk eller transdermal tilførsel av en forbindelse ifølge
20 foreliggende oppfinnelse omfatter salver, grøter, kremer, lotions, geler, pulvere, løsninger, spraypreparater, inhaleringspreparater og plastere. Den aktive bestanddel sammenblandes under sterile betingelser med et farmasøytisk aksepterbart bærerstoff og eventuelt andre nødvendige konserveringsmidler eller buffere etter behov. Oftalmiske preparater, øredråper og øyedråper omfattes også innenfor foreliggende oppfinnelses område. I tillegg omtaler
25 foreliggende beskrivelse anvendelse av transdermale plastere, som har den ekstra fordel at de gir kontrollert tilførsel av en forbindelse til kroppen. Slike doseringsformer fremstilles ved å oppløse eller dispergere forbindelsen i et egnet medium. Adsorpsjonsfremmende midler kan også anvendes for å øke strømmen av forbindelsen gjennom huden. Hastigheten kan kontrolleres ved enten å benytte en hastighetskontrollerende membran eller ved å dispergere
30 forbindelsen i et polymert støttemiddel eller en gel.

Det vil også forstås at forbindelsene og de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan utformes og benyttes i kombinasjonsbehandling, dvs. at forbindelsene og de farmasøytiske preparatene kan utformes sammen med eller tilføres samtidig med, før eller etter én eller flere andre ønskede terapeutiske behandlingsformer eller
35 medisinske fremgangsmåter. Den angjeldende kombinasjon av behandlingsformer (terapeutiske fremgangsmåter eller prosedyrer) som skal benyttes i en kombinasjonsbehandling, vil ta i betraktning kompatibiliteten av de ønskede terapeutiske fremgangsmåtene og/eller prosedyrene og den ønskede terapeutiske virkning. Det vil også forstås at behandlingsformene som benyttes, kan gi en ønsket virkning for samme forstyrrelse (f.eks. kan en

forbindelse ifølge oppfinnelsen tilføres samtidig med et annet antikreftmiddel), eller de kan ha forskjellige virkninger (f.eks. kontroll av eventuelle uønskede virkninger). For eksempel omfatter andre behandlingsformer eller antikreftmidler som kan anvendes i kombinasjon med antikreftmidlene ifølge oppfinnelsen, kirurgisk behandling, strålebehandling (i noen få tilfeller γ -stråling, nøytronstrålebehandling, elektronstrålebehandling, protonbehandling, brakyterapi og systemiske, radioaktive isotoper, for å nevne noen få), endokrinbehandling, biologisk responsmodifiserende midler (interferoner, interleukiner og tumornekrosefaktor (TNF), for å nevne noen få), hypertermi og kryobehandling, midler for å svekke eventuelle uønskede virkninger (f.eks. antiemetika) og andre godkjente kjemoterapimidler, innbefattet, men ikke begrenset til, alkylende medikamenter (meklorektamin, klorambucil, syklofosamid, melfalan, ifosamid), antimetabolitter (metotreksat), purinantagonister og pyrimidinantagonister (6-merkaptopurin, 5-fluoruracil, cytarabil, gemcitabin), spindelgifter (vinblastin, vinkristin, vinorelbin, paklitaxel), podofyllotoksiner (etoposid, irinotecan, topotecan), antibiotika (doxorubicin, bleomycin, mitomycin), nitrosoureaer (carmustin, lomustin), uorganiske ioner (cisplatin, karboplatin), enzymer (asparaginase), og hormoner (tamoxifen, leuprolid, flutamid og megestrol), for å nevne noen få. For en mer omfattende diskusjon vedrørende oppdaterte former for kreftbehandling, se The Merck Manual, 17. utgave, 1999. Se også nettstedet til National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) og til Food and Drug Administration (FDA) for en liste over FDA-godkjente onkologimedikamenter (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe – se Appendix A).

I visse utførelser omfatter de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse videre én eller flere andre terapeutisk aktive bestanddeler (f.eks. kjemoterapeutiske midler og/eller lindrende midler). For oppfinnelsens formål viser begrepet "lindrende" til behandling som fokuserer på å lindre symptomer på en sykdom og/eller bivirkninger forbundet med en behandlingsmåte, men som ikke er kurerende. Lindrende behandling omfatter f.eks. smertedrepende midler, anti-qualmemidler og anti-oppkastmidler. I tillegg kan kjemoterapi, strålebehandling og kirurgi alle benyttes lindrende (dvs. for å redusere symptomer uten å prøve å kurere, f.eks. for å redusere størrelsen av tumorer og redusere trykk, blødning, smerte og andre symptomer på kreft).

Behandlingssett

Beskrivelsen omtaler også et sett for hendig og effektiv utførelse av fremgangsmåtene i samsvar med foreliggende oppfinnelse. Generelt omfatter den farmasøytiske pakke eller settet én eller flere beholdere som er fylt med én eller flere av bestanddelene av de farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen. Slike sett er spesielt godt egnet for levering av faste, orale former som tabletter eller kapsler. Et slikt sett inneholder fortrinnsvis et antall enhetsdoser og kan også omfatte et kort hvor dosene er ordnet i den rekkefølge de skal brukes. Om ønskelig, kan en hjelp for hukommelsen foreligge, f.eks. i form av tall, bokstaver eller andre merker eller som et kalenderinnlegg som angir de dager i behandlingsskjemaet hvor

doser skal tilføres. Alternativt kan placebodoser eller kalsium-kostsupplementer, enten i en form som ligner på eller skiller seg fra dosene av de farmasøytiske preparatene, inngå for å gi et sett fra hvilket en dose tas hver dag. Om ønskelig kan det assosiert med én eller flere slike beholdere foreligge en notis i den form som kreves av et offentlig kontor som regulerer fremstilling, anvendelse eller salg av farmasøytiske produkter, hvor denne notis gjenspeiler godkjenning fra det offentlige kontor av fremstilling, anvendelse eller salg for tilførsel til mennesker.

Ekvivalenter

De representative eksemplene som følger, er ment å bidra til å illustrere oppfinnelsen.

Eksempler

Utøveren har en veletablert litteratur vedrørende peptidkjemi å benytte seg av, i kombinasjon med den informasjon som omfattes her, som retningslinjer for syntese-strategier, beskyttelsesgrupper og andre materialer og fremgangsmåter som er anvendbare for syntese av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

De forskjellige referanser som siteres her, gir nyttig bakgrunnsinformasjon vedrørende fremstilling av forbindelser som ligner på forbindelsene ifølge oppfinnelsen som beskrives her, eller relevante intermediater, så vel som informasjon vedrørende utforming, anvendelser og tilførsel av slike forbindelser som kan være av interesse.

Videre gjøres utøveren oppmerksom på de spesifikke retningslinjer og eksempler som tilveiebringes i det foreliggende dokument når det gjelder forskjellige eksempelvis forbindelser og intermediater av disse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse og fremstilling av disse kan forstås ytterligere ved eksemplene som illustrerer noen av fremgangsmåtene for fremstilling eller anvendelse av disse forbindelser.

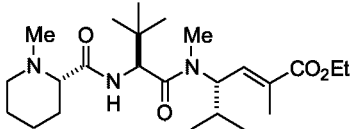
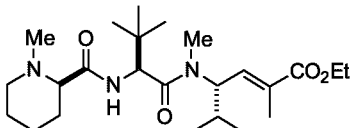
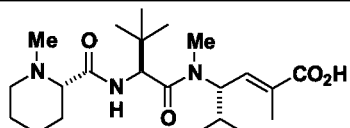
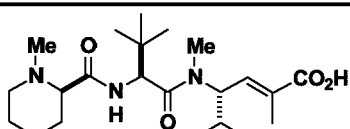
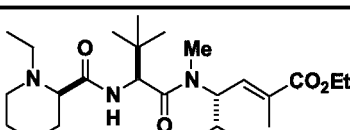
Ifølge foreliggende oppfinnelse kan enhver tilgjengelig teknikk anvendes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller preparater som omfatter dem. For eksempel kan et bredt utvalg av synteseteknikker i væskefase, f.eks. de som diskuteres i detalj nedenfor, anvendes. Alternativt eller i tillegg kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved anvendelse av én av en rekke kombinatoriske teknikker, fremgangsmåter for parallelsyntese og/eller for syntese i fast fase som er kjent innen faget.

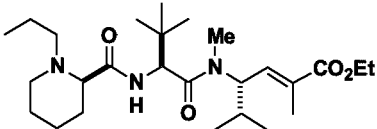
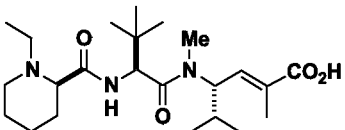
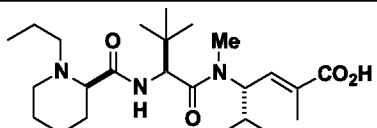
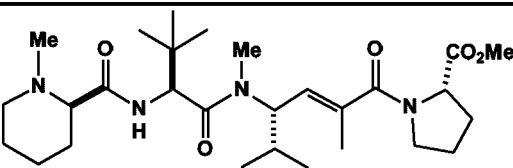
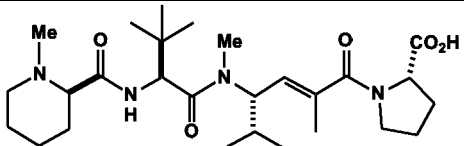
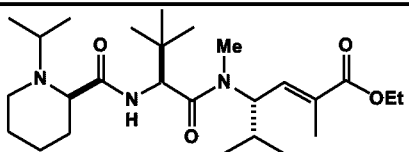
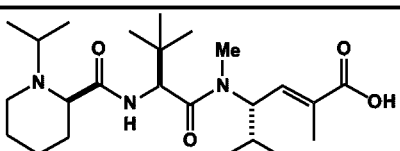
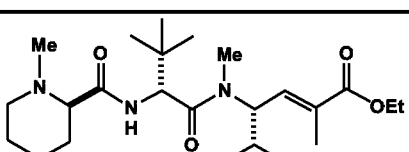
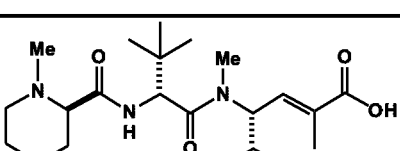
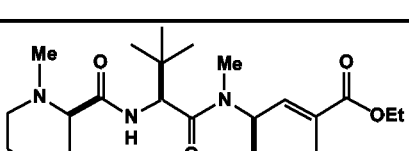
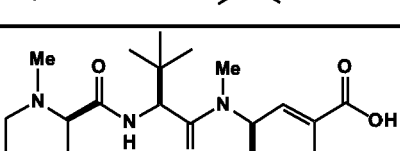
Som beskrevet nedenfor, vil det forstås at en rekke forbindelser ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres ifølge fremgangsmåtene som beskrives her. Utgangsmaterialene og reagensene som anvendes for fremstilling av disse forbindelsene, er enten tilgjengelige fra kommersielle leverandører som Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), eller de kan fremstilles ved fremgangsmåter som er velkjente blant gjennomsnittsfagfolk ved å følge fremgangsmåter som beskrives i referanser som Fieser og Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", bind 1-17, John Wiley and Sons,

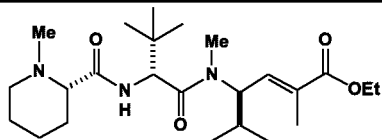
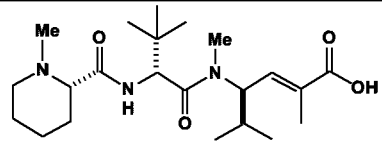
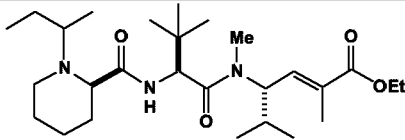
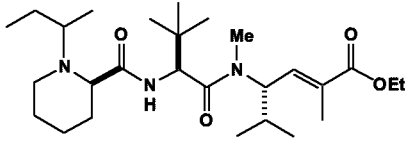
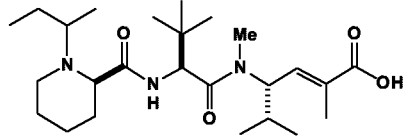
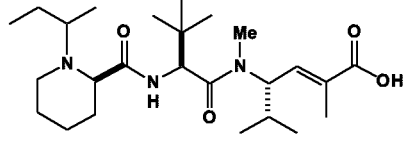
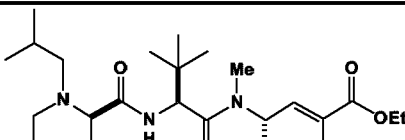
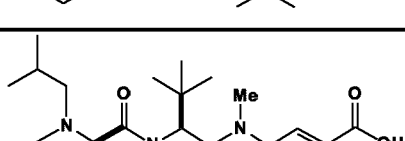
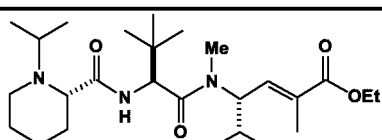
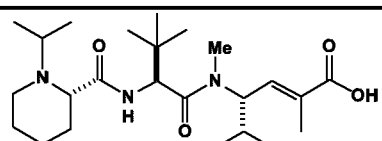
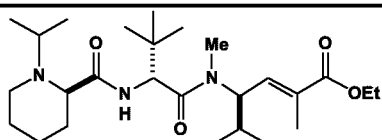
New York, NY, 1991, Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", bind 1-5 og supplementer, Elsevier Science Publishers, 1989, "Organic Reactions", bind 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991, mars 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5. utgave, John Wiley and Sons, New York, NY, og Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide og
 5 Functional Group Preparations", 2. utgave, VCH Publishers. Disse reaksjonsskjemaene er kun illustrerende for noen fremgangsmåter som forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved, og forskjellige modifikasjoner av disse reaksjonsskjemaene kan innføres og vil være åpenbare for en gjennomsnittsfagmann innen feltet som den foreliggende beskrivelse gjelder.

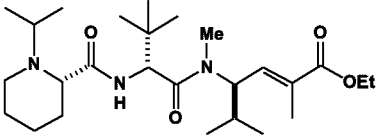
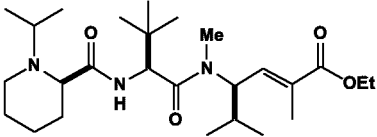
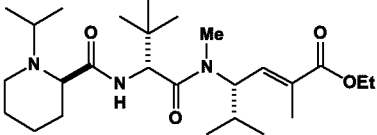
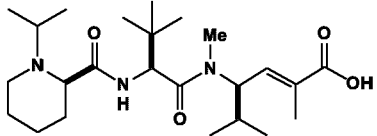
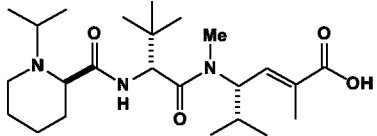
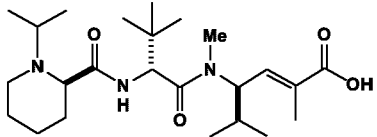
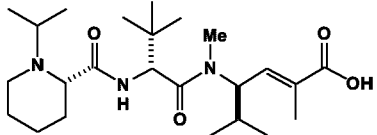
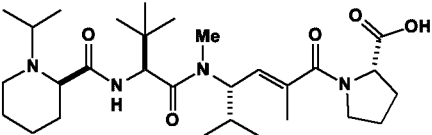
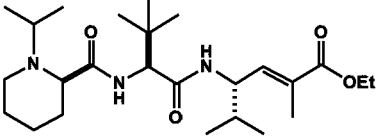
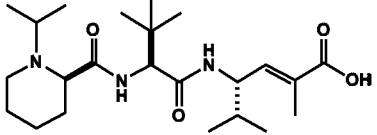
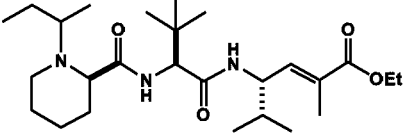
10 Utgangsmaterialene, intermediatene og forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan isoleres og renses ved anvendelse av konvensjonelle teknikker, innbefattet filtrering, destillering, krystallisering, kromatografi og lignende. De kan karakteriseres ved anvendelse av konvensjonelle fremgangsmåter, innbefattet bestemmelse av fysiske konstanter og spektraldata.

15 Visse eksempelvis forbindelser ifølge oppfinnelsen er opplistet nedenfor og vises til ved et forbindelsesnummer som angitt.

Forbindelse	Struktur
ER-807078 isolert diastereomer	
ER-807079	
ER-807101	
ER-807102	
ER-807352	

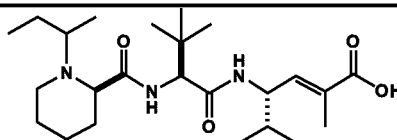
ER-807353	
ER-807354	
ER-807355	
ER-807800	
ER-807911	
ER-807961	
ER-807974	
ER-808032	
ER-808035	
ER-808141	
ER-808147	

ER-808248	
ER-808249	
ER-808357 isolert diastereomer	
ER-808358 isolert diastereomer	
ER-808367	
ER-808368	
ER-808479	
ER-808495	
ER-808609	
ER-808610	
ER-808693	

ER-808694	
ER-808695	
ER-808696	
ER-808697	
ER-808698	
ER-808699	
ER-808700	
ER-809240	
ER-809638	
ER-809640	
ER-809641 isolert diastereomer	

ER-809642

isolert diastereomer



Generelle reaksjonsfremgangsmåter

Dersom ikke annet spesifikt er angitt, ble reaksjonsblandingene omrørt ved anvendelse av en magnetdrevet rørepinne. En inert atmosfære viser til enten vannfritt argon eller vannfritt nitrogen. Reaksjonene ble fulgt enten ved tynnsjiktskromatografi (TLC), ved

5 proton-kjernemagnetisk resonans eller ved høytrykksvæskekromatografi (HPLC) av en på egnet vis opparbeidet prøve av reaksjonsblandingen.

Opplistet nedenfor, er forkortelser som benyttes for noen vanlige organiske reagenser som det vises til her:

10	BOC eller BOC ₂ O:	Di-tert.-butyldikarbonat
	CMC:	1-sykloheksyl-3-(2-morfolinoetyl)-karbodiimid-meto-p-toluensulfonat
	DCM:	Diklormetan
	DEPC:	Dietylfosforylcyanid (dietylcyanfosfonat)
15	DIBAL:	Diisobutylaluminiumhydrid
	DIEA:	Diisopropyletylamin
	DMF:	N,N-dimetylformamid
	DMSO:	Dimetylsulfoksid
	Eter:	Dietyleter
20	HBTU:	O-(1-H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetrametyluronium-heksafluorofosfat
	HOAt:	1-hydrokso-7-azabenzotriazol
	LAH:	Litiumaluminiumhydrid
	MSA:	Metansulfonsyre
25	NMM:	N-metylmorfolin
	TBME:	Tert.-butylmetyleter
	TFA:	Trifluoreddiksyre
	THF:	Tetrahydrofuran
	TMEDA:	Tetrametyletyldiamin

30

Generelle opparbeidelsesfremgangsmåter

Dersom ikke annet spesifikt er angitt, ble reaksjonsblandingene avkjølt til romtemperatur eller under dette når reaksjonen om nødvendig ble stanset med enten vann eller en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid. De ønskede produkter ble ekstrahert ved

35 fordeling mellom vann og et egnet løsemiddel som ikke er blandbart med vann (f.eks.

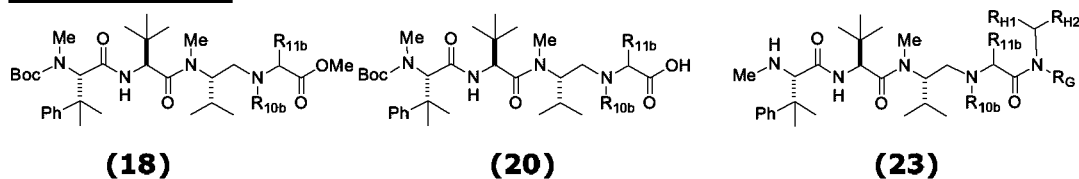
etylacetat, diklormetan, dietyleter). Ekstrakter som inneholdt det ønskede produkt, ble vasket på egnet vis med vann, fulgt av en mettet saltlake. I de tilfeller hvor den produktholdige ekstrakt ble vurdert til å inneholde rester av oksidanter, ble ekstrakten vasket med en 10 % løsning av natriumtiosulfat i en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning før den ovenfor nevnte vaskefremgangsmåte. I de tilfeller hvor den produktholdige ekstrakt ble vurdert til å inneholde rester av syrer, ble ekstrakten vasket med en mettet, vandig natriumbikarbonatløsning før den ovenfor nevnte vaskefremgangsmåte (bortsett fra i de tilfeller hvor det ønskede produkt selv hadde syreegenskaper). I de tilfeller hvor den produktholdige ekstrakt ble vurdert til å inneholde rester av baser, ble ekstrakten vasket med 10 % vandig sitronsyreløsning før den ovenfor nevnte vaskefremgangsmåte (bortsett fra i de tilfeller hvor det ønskede produkt selv hadde basiske egenskaper). Etter vasking ble ekstraktene som inneholdt det ønskede produkt, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og så filtrert. Råproduktene ble så isolert ved å fjerne løsemidler ved avdamping under rotering og redusert trykk ved en egnet temperatur (generelt under 45 °C).

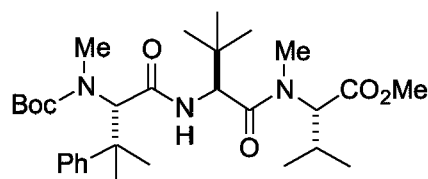
I de tilfeller hvor trifenyfosfinoksid var et hovedbiprodukt i reaksjonen, ble reaksjonsblandingen direkte tilsatt til et stort volum heksan under grundig omrøring. Den resulterende utfelling av trifenyfosfinoksid ble fjernet ved filtrering og filtratet viderebehandlet på vanlig måte.

Generelle rensefremgangsmåter

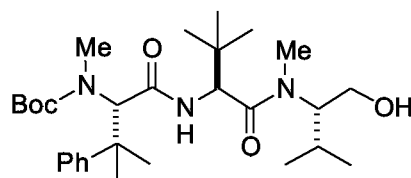
Kromatografisk rensing viser enten til "flash"-kolonnekromatografi på kiselgel ved anvendelse av et enkelt løsemiddel eller en blanding av løsemidler som elueringsmiddel, eller HPLC på en C18-kolonne. Eluerte fraksjoner som inneholdt det ønskede produkt i egnet renhet, ble slått sammen og oppkonsentrert under redusert trykk ved en egnet temperatur (generelt under 45 °C) til konstant masse. De endelige forbindelser ble fremstilt for biologisk analyse ved enten a) oppløsning i 50 % vandig acetonitril, filtrering og overføring til ampuller, fulgt av frysetørking under høyvakuum, eller b) oppløsning i metanol, filtrering og overføring til ampuller, og så oppkonsentrering til tørrhet ved anvendelse av en sentrifugebasert vakuum-evaporator.

Sammenligningseksempel 1: Fremstilling av aminoesterne **18**, aminosyrene **20** og aminamidene **23**

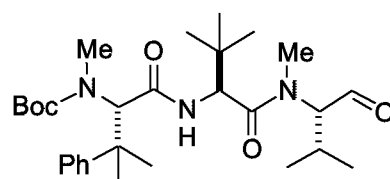


Fremstilling av forbindelse **13****(13)**

En løsning av forbindelse **12** (205 mg) i DMF (3,8 ml) ved romtemperatur ble
 5 tilsatt (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (**6**) (140 mg), NMM (0,30 ml), HOAt (0,124 g) og CMC (1,16 g). Reaksjonsblandingen ble omrisset ved romtemperatur i 24 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av rensing ved kromatografi ga forbindelse **13** (153 mg, 61 %).

Fremstilling av forbindelse **14****(14)**

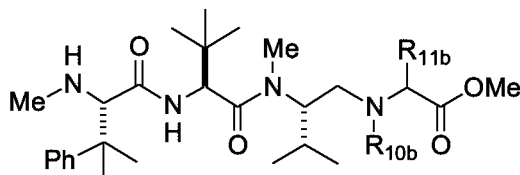
En løsning av forbindelse **13** (153 mg) i metanol (20 ml) ved 0 °C ble porsjonsvis
 tilsatt natriumborhydrid (3,18 g) under omristing over et tidsrom på 3 dager. Temperaturen
 i reaksjonsblandingen ble holdt mellom 0 °C og 5 °C. Når reaksjonsblandingen gikk over til
 15 en fast masse, ble THF tilsatt for å bidra til omristingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet
 til romtemperatur, og så igjen avkjølt til 0 °C og opparbeidet på den vanlige måte for
 erholdelse av forbindelse **14** (140 mg, 96 %).

Fremstilling av forbindelse **15****(15)**

En løsning av forbindelse **14** (50 mg) i THF (3 ml) ved romtemperatur ble tilsatt Dess Martin-perjodinan (204 mg) i én porsjon. Den resulterende suspensjon ble omrørt kraftig i 4,5 timer. Vandig opparbeidelse ga uren forbindelse **15** (50 mg) som umiddelbart ble anvendt i neste trinn uten rensing.

5

Generell fremgangsmåte for fremstilling av aminoestere **18**

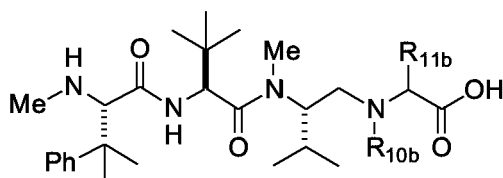


(18)

En løsning av forbindelse **15** (1 ekvivalent) i et egnet volum av 1,2-dikloretan ved romtemperatur ble tilsatt 4 Å molekylsil (knust og tørket) (den samme masse som massen av amin-hydrokloridet). Et på egnet vis utvalgt amin-hydroklorid (**16**) (10 ekvivalenter) ble tilsatt under kraftig omrøring, fulgt av natriumtriacetoksyborhydrid (1,5 ekvivalenter). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved en passende temperatur (20 °C-50 °C) inntil forbindelse **15** var forbrukt i en tilfredsstillende grad. Vandig opparbeidelse fulgt av rensing ved kromatografi ga den tilsvarende N-Boc-aminoester **17**. Avspalting av N-Boc-resten under egnede betingelser vil gi det tilsvarende N-terminalt frie amin **18**.

15

Generell fremgangsmåte for fremstilling av aminosyrer **20**



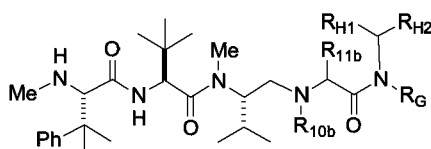
(20)

En løsning av N-Boc-aminoesteren **17** i en egnet blanding av THF og metanol ble tilsatt 1 M litiumhydroksidløsning (10-50 ekvivalenter). Etter at N-Boc-aminoesteren **17** var hydrolysert i tilfredsstillende grad, ble reaksjonsblandingen gitt en vandig opparbeidelse. N-Boc-aminosyren **19** ble rensert kromatografisk. Avspalting av N-Boc-resten under egnede betingelser vil gi det tilsvarende N-terminalt frie amin **20**.

20

25

Generell fremgangsmåte for fremstilling av aminamider **23**

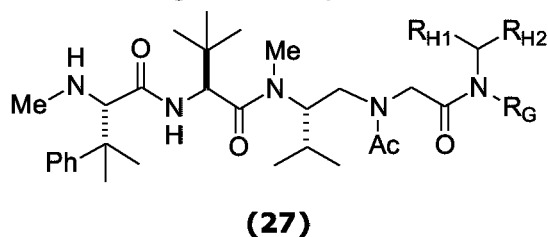


(23)

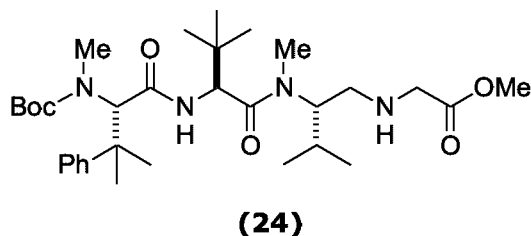
30

En løsning av N-Boc-aminosyren **19** i DMF ved romtemperatur ble tilsatt NMM (20 ekvivalenter). Et på egnet vis utvalgt amin-hydroklorid (**21**) (20 ekvivalenter) ble tilsatt, fulgt av DEPC (20 ekvivalenter). Etter at N-Boc-aminosyren **19** var forbrukt i tilfredsstillende grad, ble N-Boc-aminamidet **22** isolert, enten ved direkte kromatografisk rensing av reaksjonsblandingens eller ved vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing. Avspaltning av N-Boc-resten under egnede betingelser vil gi det tilsvarende N-terminalt frie amin **23**.

Sammenligningseksempel 2: Fremstilling av N-acetylamidamider **27**

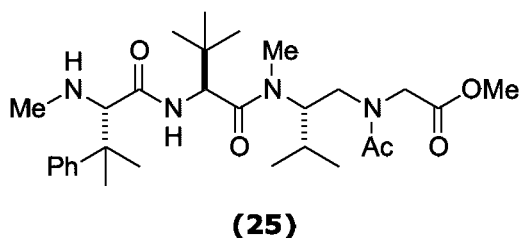


Fremstilling av forbindelse **24**



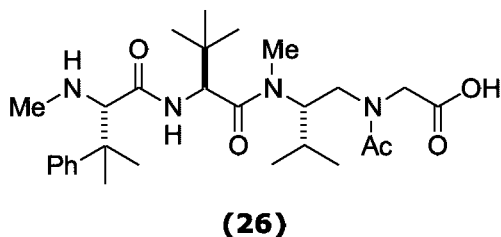
En løsning av aldehyd **13** (50 mg) i 1,2-diklorethan (2 ml) ved romtemperatur ble tilsatt 4 Å molekylsil (knust og tørket) (50 mg). Glysinmetylester-hydroklorid (120 mg) ble tilsatt under kraftig omrøring, fulgt av natriumtriacetoksyborhydrid (205 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40 °C i 2 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga forbindelse **24** (31 mg, 46 %).

Fremstilling av forbindelse **25**



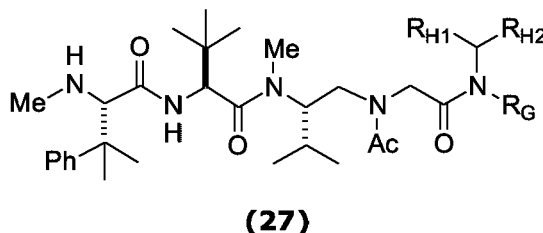
En løsning av forbindelse **24** (5,5 mg) i DMF (0,4 ml) ved romtemperatur ble tilsatt pyridin (0,006 ml) fulgt av eddiksyreanhydrid (0,004 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur og så oppkonsentrert til tørrhet under vakuum. Restmaterialet ble løst i mettet HCl i metanol og inkubert ved romtemperatur i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av forbindelse **25** (4 mg, 90 %).

Fremstilling av forbindelse 26



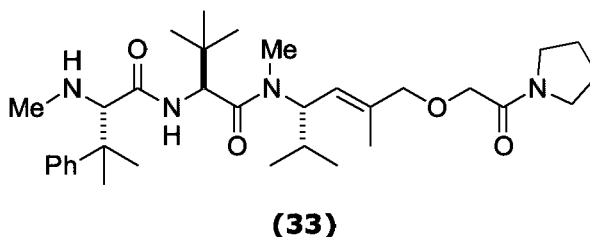
En løsning av forbindelse **25** (3,35 mg) i metanol (0,2 ml) ble tilsatt 1 M litiumhydroksidløsning (0,118 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Kromatografisk rensing fulgt av behandling med metanolisk HCl ga hydrokloridsaltet av forbindelse **26** (1,95 mg, 61 %).

Generell fremgangsmåte for fremstilling av N-acetylaminamider 27

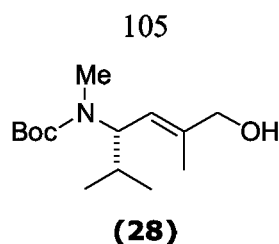


En løsning av forbindelse **26** (1 ekvivalent) i DMF ved romtemperatur ble tilsatt NMM (20 ekvivalenter). Et på egnet vis utvalgt amin-hydroklorid (**21**) (20 ekvivalenter) ble tilsatt, fulgt av DEPC (20 ekvivalenter). Etter at forbindelse **26** var forbrukt i tilfredsstillende grad, ble N-acetylaminamidet (**27**) isolert ved direkte kromatografisk rensing av reaksjonsblandingen.

Sammenligningseksempel 3: Fremstilling av forbindelse 33

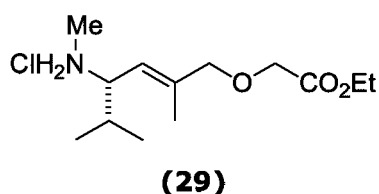


Fremstilling av forbindelse 28



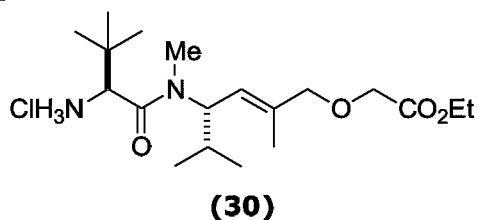
En løsning av forbindelse **3b** (1,94 g) i vannfritt DCM (20 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble dråpevis tilsatt en 1 M løsning av DIBAL (32 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 2,5 timer, hvorefter metanol (4,4 ml) ble tilsatt dråpevis, fulgt av en mettet løsning av ammoniumklorid (8,8 ml). DCM (200 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 30 minutter. Filtrering fulgt av oppkonsentrering under vakuum ga den urene forbindelse **28** (1,08 g, 65 %).

10 Fremstilling av forbindelse 29



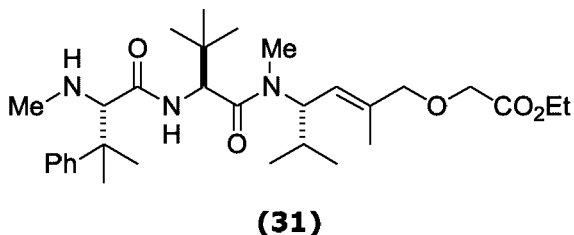
En løsning av forbindelse **28** (207 mg) i THF (5 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble porsjonsvis tilsatt en 60 % dispersjon av natriumhydrid i mineralolje, 160 mg. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 45 minutter og så behandlet med etylbromacetat (0,47 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (185 mg, 67 %). Den intermediære Boc-forbindelse (139 mg) ble løst i etanol (2 ml) og behandlet med mettet HCl i etanol (2 ml). Reaksjonsblandingen ble inkubert ved romtemperatur i 10 minutter og så oppkonsentrert under vakuum til tørrhet for erholdelse av forbindelse **29** (114 mg).

Fremstilling av forbindelse 30



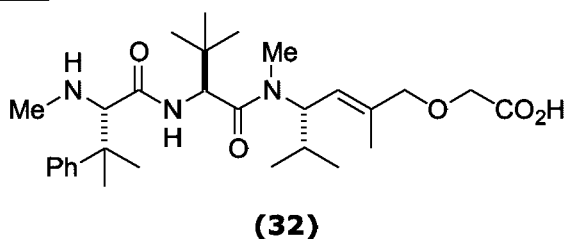
En løsning av forbindelse **29** (114 mg) i DMF (1,8 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (S)-N-Boc-tert.-leucin (**4**) (283 mg), NMM (0,135 ml), HOAt (56 mg) og CMC (518 mg). Reaksjonsblandingen ble ristet ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (42 mg, 22 %). Den intermediære Boc-forbindelse (42 mg) ble løst i mettet HCl i etanol (5 ml) og inkubert ved romtemperatur i 10 minutter. Oppkonsentrering under vakuum ga forbindelse **30** (37 mg).

Fremstilling av forbindelse **31**



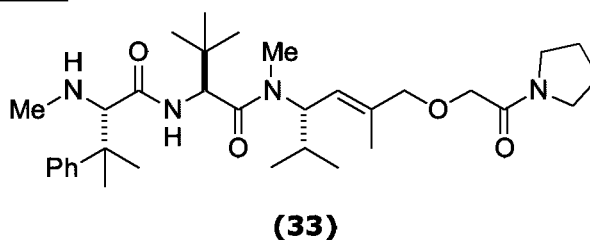
En løsning av forbindelse **30** (24 mg) i DMF (0,26 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (**6**) (38 mg), NMM (0,014 ml), HOAt (8,3 mg) og CMC (52 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (38 mg, 64 %). Den intermediære Boc-forbindelse (38 mg) ble løst i mettet HCl i etanol (5 ml) og inkubert ved romtemperatur i 10 minutter. Oppkonsentrering under vakuum ga forbindelse **31** som HCl-saltet.

Fremstilling av forbindelse **32**



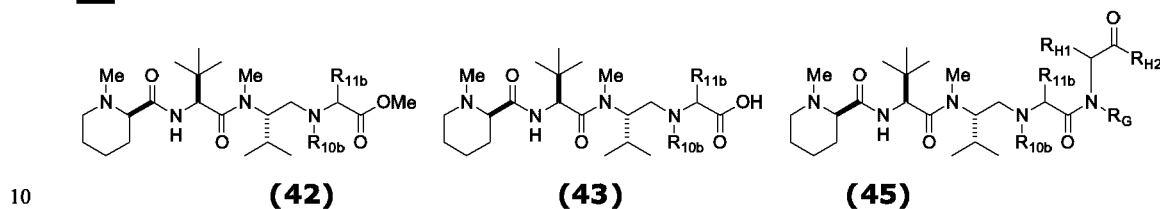
En løsning av forbindelse **31** (4 mg) i etanol (2 ml) ble behandlet med 1 M litiumhydroksid (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga forbindelse **32** (2,9 mg, 76 %).

Fremstilling av forbindelse **33**

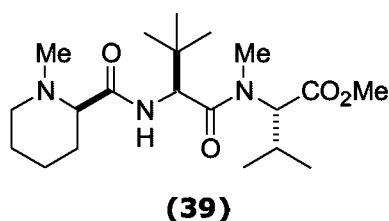


En løsning av forbindelse **32** (1,9 mg) i DMF (70 μ l) ved romtemperatur ble tilsatt NMM (3,8 μ l), pyrrolidin (2,8 μ l) og DEPC (5,2 μ l). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble renset kromatografisk for erholdelse av
 5 forbindelse **33** (1,2 mg, 58 %).

Sammenligningseksempel 4: Fremstilling av aminoestere **42**, aminosyrer **43** og aminamider **45**

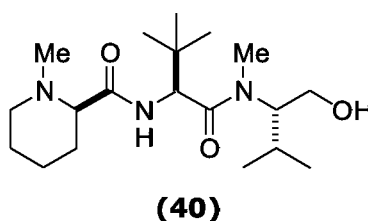


Fremstilling av forbindelse **39**



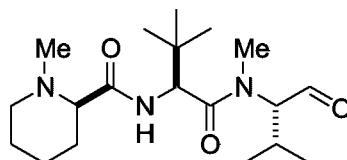
15 En løsning av forbindelse **12** (1,25 g) i DMF (21 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (R)-N-metylpipekolin-hydroklorid (**38**) (0,38 g), NMM (1,4 ml), HOAt (0,575 g) og CMC (5,37 g). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Vandig opparbeidelse ga forbindelse **39** (0,511 g, 63 %).

20 Fremstilling av forbindelse **40**



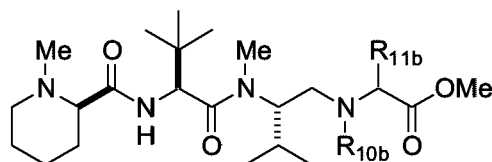
En løsning av forbindelse **39** (0,8 g) i metanol (8 ml) ved 0 °C ble porsjonsvis tilsatt natriumborhydrid (7,9 g) over et tidsrom på 3 dager. Temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt mellom 0 °C og 5 °C. Når reaksjonsblandingen dannet en fast masse, ble THF tilsatt for å bidra til omrustingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og så igjen avkjølt til 0 °C og reaksjonen stanset med mettet natriumbikarbonatløsning. Vandig opparbeidelse ga forbindelse **40**.

Fremstilling av forbindelse **41**



(41) En løsning av forbindelse **40** (50 mg) i THF (3 ml) ved romtemperatur ble tilsatt Dess Martin-perjodinan (225 mg) i én porsjon. Den resulterende suspensjon ble omrørt kraftig i 4 timer. Vandig opparbeidelse ga den urene forbindelse **41** (55 mg) som ble anvendt umiddelbart i neste trinn uten rensing.

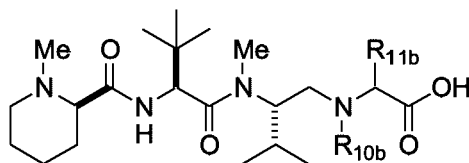
Generell fremgangsmåte for fremstilling av N-terminalt N-heterosykliske aminoestere **42**



(42)

En løsning av forbindelse **41** (300 mg) i 1,2-dikloretan (10 ml) ved romtemperatur ble tilsatt 4 Å molekylsil (knust og tørket) (1,5 g). Aminosyreester-hydrokloridet (**16**) (10 ekvivalenter) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i ~ 10 minutter. Natriumtriacetoksyborhydrid (290 mg) ble tilsatt i én porsjon, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur. Etter at forbindelse **41** var forbrukt i tilfredsstillende grad, ble reaksjonsblandingen gitt en vandig opparbeidelse. Den N-terminalt N-heterosykliske aminoester **42** ble rensset kromatografisk, bortsett fra i de tilfeller hvor dette ble ansett som unødvendig.

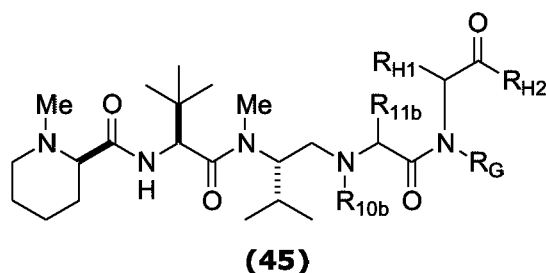
Generell fremgangsmåte for fremstilling av N-terminalt N-heterosykliske aminosyrer **43**



(43)

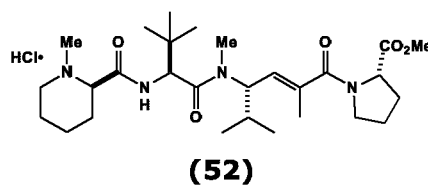
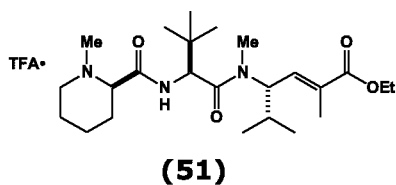
En løsning av de N-terminalt N-heterosykliske aminoestere (**42**) i en egnet blanding av THF og metanol ble tilsatt 1 M litiumhydroksidløsning (10-50 ekvivalenter). Etter at de N-terminalt N-heterosykliske aminoestere **42** var hydrolysert i tilfredsstillende grad, ble reaksjonsblandingen gitt en vandig opparbeidelse. Den N-terminalt N-heterosykliske aminosyre **43** ble rensset kromatografisk, bortsett fra i de tilfeller hvor dette ble ansett som unødvendig.

Generell fremgangsmåte for fremstilling av N-terminalt N-heterosykliske aminamider **45**

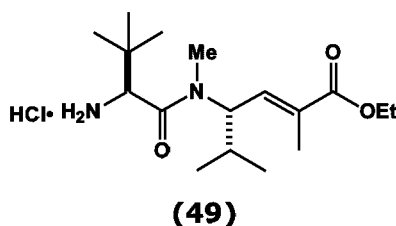


En løsning av den N-terminalt N-heterosykliske aminosyre **43** i DMF ved romtemperatur ble tilsatt NMM (20 ekvivalenter). Et på egnet vis utvalgt amin-hydroklorid (**44**) (20 ekvivalenter) ble tilsatt, fulgt av DEPC (20 ekvivalenter). Etter at den N-terminalt N-heterosykliske aminosyre **43** var forbrukt i tilfredsstillende grad, ble det N-terminalt N-heterosykliske aminamid **45** isolert, enten ved direkte kromatografisk rensing av reaksjonsblandingen eller ved vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing.

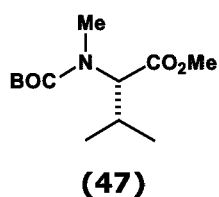
Eksempel 5: Fremstilling av forbindelsene **51** og **52**



Trinn 1: Fremstilling av forbindelse **49**

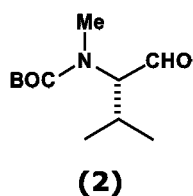


110

Fremstilling av forbindelse 47

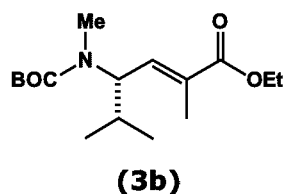
Fremgangsmåte a.

- 5 Forbindelse **46** (1,0405 g, 4,4984 mmol) ble løst i DMF (8,0 ml). K_2CO_3 (0,6258 g, 4,5279 mmol) ble tilsatt. Metyljodid (0,6 ml, 9,6379 mmol) ble tilsatt. Den melkeaktige suspensjon ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 3 dager. Standard vandig opparbeidelse ga ester **47** som en fargeløs olje (1,0590 g, 96 %).

10 Fremstilling av forbindelse 2

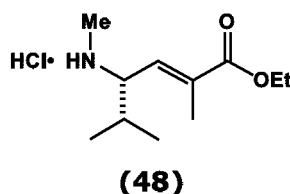
Forbindelse **47** (0,9447 g, 3,8509 mmol) ble løst i toluen (15 ml), og løsningen ble avkjølt til -78°C under nitrogen. DIBAL (6,0 ml, 6,00 mmol, 1,0 M i heksaner) ble tilsatt via en sprøyte over et tidsrom på 5 minutter. Løsningen ble omrørt i 1 time og reaksjonen stanset med MeOH (1,0 ml) ved -78°C . Kjølebadet ble fjernet, og 5,0 ml mettet kaliumnatrium-tartratløsning ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i tilnærmet 1 time og filtrert gjennom Celite. Filtratet ble vasket med H_2O og saltlake, tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet for erholdelse av forbindelse **2** (0,8413 g, 101 %) i tilstrekkelig renhet for neste trinn.

10 Fremstilling av forbindelse **3b**



Forbindelse **2** (0,8413 g, 3,8509 mmol) ble løst i CH_2Cl_2 (5,0 ml), og (karbetoksy-etyliden)trifenylfosforan (1,8212 g, 5,0254 mmol) ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen over natten. Løsningen ble inndampet, og restmaterialet ble fortynnet med EtOAc (70 ml), vasket med H_2O (2 x 25 ml) og saltlake (25 ml), tørket over Na_2SO_4 , filtrert og inndampet for erholdelse av en olje. Rensing ved "flash"-kromatografi på kiselgel (FC) ga ren forbindelse **3b** (0,7863 g, 68 %).

20 Fremstilling av forbindelse **48**

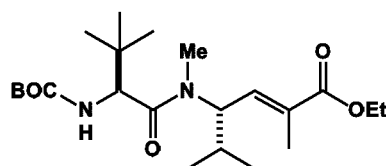


Forbindelse **3b** (0,7863 g, 2,6262 mmol) ble løst i CH_2Cl_2 (1,0 ml) og trietylsilan (0,460 ml, 2,880 mmol) ble tilsatt. Trifluoreddiksyre (TFA) (2,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur. Etter 30 minutter (fullstendig reaksjon vurdert ved HPLC) ble løsningen inndampet for erholdelse av et fast stoff (1,1307 g). Dette faste stoff ble løst i CH_3CN (ca. 10 ml), og 5,5 N HCl (2,4 ml, 13,2 mmol) ble tilsatt. Inndamping ga HCl-saltet, forbindelse **48** (0,618 g, 100 %).

30

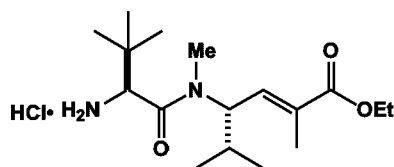
Fremstilling av forbindelse **5b**

112

**(5b)**

Forbindelse **48** (0,390 g, 1,6543 mmol), L-N-BOC-t-butylglysin (1,0106 g, 4,3694 mmol), CMC (1,9704 g, 4,6518 mmol), HOAt (0,5905 g, 4,3384 mmol), og NMM (0,490 ml, 4,4567 mmol) ble sammenblandet, og DMF (4,0 ml) ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 25 timer. Løsningen ble fortynnet med EtOAc (70 ml) og ble vasket med H₂O (2 x 25 ml), vandig fosfatbuffer pH 7,2 (25 ml), H₂O (25 ml) og saltlake (25 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet for erholdelse av et fast stoff som ble renset ved FC for erholdelse av forbindelse **5b** (0,4239 g, 62 %).

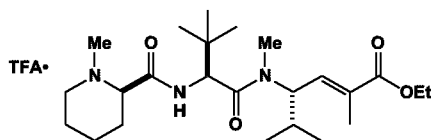
Fremstilling av forbindelse 49

**(49)**

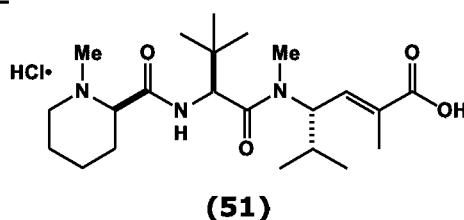
Forbindelse **5b** (0,1159 g, 0,2809 mmol) ble løst i CH₂Cl₂ (3,0 ml), og trietylsilan (0,050 ml, 0,3130 mmol) ble tilsatt. Trifluoreddiksyre (TFA) (2,5 ml) ble tilsatt ved romtemperatur. Etter 30 minutter (fullstendig reaksjon vurdert ved HPLC) ble løsningen inndampet for erholdelse av et fast stoff. Dette faste stoff ble løst i CH₃CN (tilnærmet 5 ml), og 5,5 N HCl ble tilsatt (0,3 ml, 1,65 mmol). Inndamping ga HCl-saltet, forbindelse **49** (0,0662 g, 100 %).

Trinn 2: Fremstilling av forbindelse 51

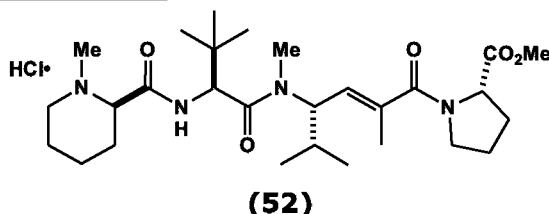
Fremstilling av forbindelse 50

**(50)**

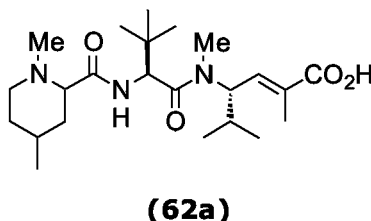
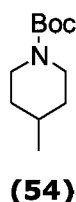
Forbindelse **49** (0,0774 g, 0,2219 mmol), (R)-N-metylpipékolsyre (0,0705 g, 0,3925 mmol), CMC (0,1752 g, 0,4136 mmol), HOAt (0,0344 g, 0,2527 mmol), og NMM (0,063 ml, 0,5730 mmol) ble sammenblandet, og DMF (2,0 ml) ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 20 timer. Løsningen ble renset direkte ved RP HPLC for erholdelse av forbindelse **50** (0,0989 g, 81 %).

Fremstilling av forbindelse **51**

Forbindelse **50** (0,0989 g, 0,2086 mmol) ble løst i 1:1 H₂O/MeOH (14 ml) ved rom-
 5 temperatur. LiOH (0,0537 g, 2,2422 mmol) ble tilsatt. Suspensjonen ble omrørt ved rom-
 temperatur i 19 timer. Løsningen ble surgjort med 5,5 N HCl (0,50 ml) og renset ved RP
 HPLC for erholdelse av TFA-saltet av **11** (0,0978 g, 90 %). Dette ble løst i CH₃CN (ca. 5 ml)
 og behandlet med 5,5 N HCl (ca. 1 ml, 5,5 mmol) og inndampet for erholdelse av HCl-saltet
 av forbindelse **51** (0,0667 g, 72 %).

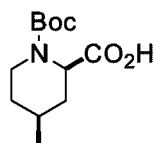
Trinn 2: Fremstilling av forbindelse **52**

Forbindelse **51** (0,0062 g, 0,0139 mmol) og L-prolinmetylester-hydroklorid (0,0263
 15 g, 0,1588 mmol) ble løst i DMF (1,0 ml) ved romtemperatur under nitrogen. DEPC (0,017 ml,
 0,1120 mmol) ble tilsatt via en sprøyte. NMM (0,025 ml, 0,2274 mmol) ble tilsatt via en
 sprøyte. Løsningen ble omrørt over natten, tilsatt H₂O (1,0 ml) og renset ved RP HPLC for
 erholdelse av TFA-saltet av forbindelse **52**. Dette ble løst i CH₃CN (ca. 3 ml) og behandlet
 med 5,5 N HCl (0,10 ml, 0,55 mmol) og inndampet for erholdelse av HCl-saltet av
 20 forbindelse **52** (0,0078 g, 100 %).

Sammenligningseksempel 6: Fremstilling av forbindelse **62a**Fremstilling av forbindelse **54**

En løsning av 4-metylpiperidin (**53**) (600 μ l, 5,0 mmol) i MeOH (20 ml) ble tilsatt Et₃N (770 μ l, 5,5 mmol) fulgt av Boc₂O (1,2 g, 5,5 mmol) ved 0 °C. Etter 15 minutter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Reaksjonsløsningen ble så fortynnet med H₂O og ekstrahert flere ganger med eter. Eterekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg₂SO₄, filtrert og oppkonsentrert for kvantitativ erholdelse av forbindelse **54** (926,5 mg) som en fargeløs olje.

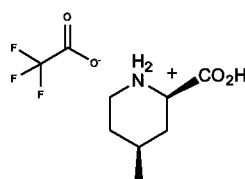
Fremstilling av forbindelse 55



(**55**)

En løsning av forbindelse **54** (926,5 mg, 5,0 mmol) i Et₂O (10,5 ml) ble avkjølt til -78 °C og behandlet med TMEDA (755 μ l, 5,0 mmol), fulgt av langsom tilsetning av en 1,3 M løsning i sykloheksan av sek.-butyllitium (4,6 ml, 6,0 mmol) over et tidsrom på 30 minutter. Reaksjonsløsningen ble så oppvarmet til -20 °C og inkubert ved denne temperatur i 30 minutter, hvorefter løsningen igjen ble avkjølt til -78 °C og gjennomboblet med karbondioksid på gassform i 15 minutter. Reaksjonsløsningen ble så langsomt oppvarmet til 0 °C og uthelt i en tofaseblanding av 1 N HCl (100 ml) og EtOAc (50 ml). Reaksjonsløsningen ble så ekstrahert flere ganger med EtOAc. EtOAc-ekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg₂SO₄, filtrert og oppkonsentrert for erholdelse av forbindelse **55** (1,07 g) i 89 % utbytte som en fargeløs olje (en blanding av to cis-enantiomerer).

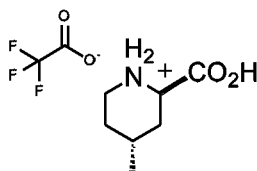
Fremstilling av forbindelse 59a



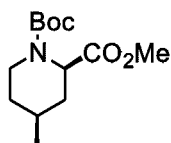
(**59a**)

En løsning av forbindelse **55** (292 mg, 1,2 mmol) i CH₂Cl₂ (2,4 ml) ved 0 °C ble tilsatt TFA (2,4 ml). Etter 15 minutter ble reaksjonsløsningen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så oppkonsentrert under vakuum for kvantitativ erholdelse av forbindelse **59a** (309 mg) som en lysegul olje.

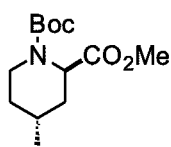
Fremstilling av forbindelse 59b



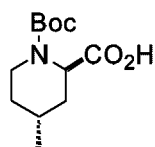
115

(59b)Trinn 1: Fremstilling av forbindelse **56****(56)**

- 5 En løsning av forbindelse **55** (780 mg, 3,2 mmol) i DMF (6,4 ml) ble tilsatt K_2CO_3 (663 mg, 4,8 mmol), fulgt av MeI (300 μ l, 4,8 mmol). Reaksjonsløsningen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med H_2O og ekstrahert flere ganger med eter. Eter-ekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg_2SO_4 , filtrert og oppkonsentrert under vakuum. Rensing av restmaterialet ved kiselgelkromatografi (4 % EtOAc i heksaner) ga 535 mg (65 %) av forbindelse **56** som en fargeløs olje.

Trinn 2: Fremstilling av forbindelse **57****(57)**

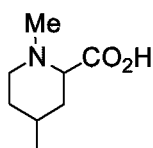
- 15 En løsning av forbindelse **56** (463 mg, 1,8 mmol) i MeOH (2,6 ml) ble tilsatt en 25 % (vekt/vekt) løsning av NaOMe i MeOH (100 μ l). Løsningen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med H_2O og ekstrahert flere ganger med eter. Eterekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg_2SO_4 , filtrert og oppkonsentrert under vakuum. Rensing av restmaterialet ved kiselgelkromatografi (4 % EtOAc i heksaner) ga 363,6 mg (79 %) av racemisk forbindelse **57** som en fargeløs olje.

Trinn 3: Fremstilling av forbindelse **58****(58)**

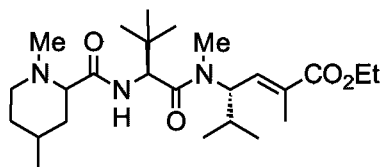
- 25 En løsning av forbindelse **57** (360 mg, 1,4 mmol) i en 2:1 blanding av H_2O (2,75 ml) og EtOH (5,50 ml) ble tilsatt KOH-kuler (786 mg, 14 mmol), og reaksjonsløsningen ble omrørt ved romtemperatur inntil reaksjonen ble vurdert som fullstendig ved TLC. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med H_2O og ekstrahert flere ganger med eter. Eterekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg_2SO_4 , filtrert og oppkonsentrert for kvantitativ erholdelse av forbindelse **58** (341 mg) som et hvitt, fast stoff.

Trinn 4: Fremstilling av forbindelse **59b**

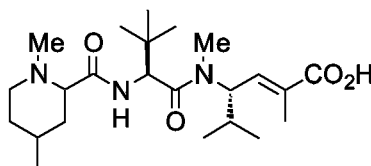
En løsning av forbindelse **58** (292 mg, 1,2 mmol) i CH_2Cl_2 (2,4 ml) ved 0 °C ble tilsatt TFA (2,4 ml). Etter 15 minutter ble reaksjonsløsningen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble så oppkonsentrert under vakuum for kvantitativ erholdelse av forbindelse **59b** (309 mg) som en lysegul olje.

Fremstilling av forbindelsene **60a** og **60b****(60a og 60b)**

En løsning av forbindelse **59a** (eller **59b**) (283 mg, 1,1 mmol) i MeOH (5 ml) ble tilsatt $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (75 mg) fulgt av en 37 % (vekt/vekt) løsning av formaldehyd i H_2O (300 μl). H_2 på gassform (ballongtrykk) ble tilført, og reaksjonsblandingen ble omrørt under H_2 -atmosfære over natten. Reaksjonsløsningen ble så filtrert gjennom en celite-pute og oppkonsentrert for kvantitativ erholdelse av forbindelse **60a** (eller **60b**) (173 mg) som et hvitt, fast stoff.

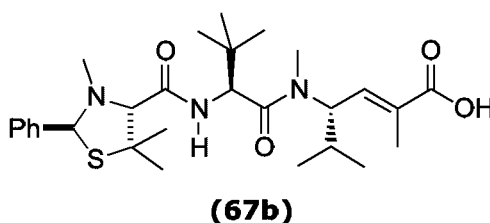
Fremstilling av forbindelsene **61a** og **61b****(61a og 61b)**

En løsning av forbindelse **60a** og **60b** (11,0 mg, 0,07 mmol) i CH_2Cl_2 (350 μl) ble tilsatt HBTU (40 mg, 0,11 mmol) og DIEA (37 μl , 0,21 mmol). Etter 5 minutter ble amin **49** (22,0 mg, 0,07 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, filtrert og oppkonsentrert. Rensing av restmaterialet ved kiselgelkromatografi (2 % EtOH i CH_2Cl_2) ga 15,1 mg (96 %) av hver av diastereomerene **61a** og **61b** som fargeløse oljer.

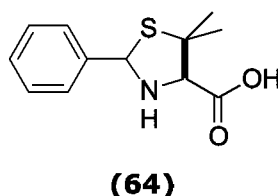
Fremstilling av forbindelse **62a****(62a)**

En løsning av diastereomer **61a** (9,0 mg, 0,02 mmol) i en 2:1 blanding av H₂O (80 µl) og EtOH (160 µl) ble tilsatt LiOH·H₂O (840 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsløsningen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble så surgjort med 1 N HCl inntil pH = 6,00. Løsningen ble så ekstrahert flere ganger med CH₂Cl₂. CH₂Cl₂-ekstraktene ble slått sammen, tørket over Mg₂SO₄, filtrert og oppkonsentrert for kvantitativ erholdelse av forbindelse **62a** (8,4 mg) som et hvitt, fast stoff.

Sammenligningseksempel 7: Fremstilling av forbindelse **67b**

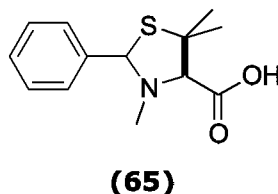


Fremstilling av forbindelse **64**



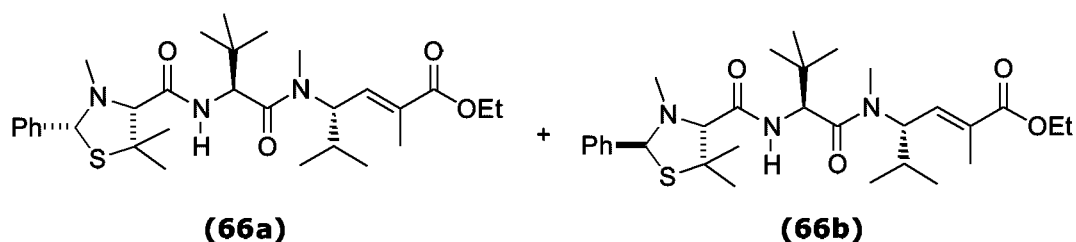
En suspensjon av L-penicillamin (**63**) (300 mg, 2,0 mmol) i metanol (10 ml) ble tilsatt benzaldehyd (233 mg, 2,2 mmol), fulgt av natriumbikarbonat (336 mg, 4,0 mmol). Blandingen ble oppvarmet til reflux under omrøring i 16 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble den surgjort til pH 5 med 1 N HCl og ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den organiske fase ble oppkonsentrert for erholdelse av råproduktet **64** (469 mg, 99 %) som et gult, fast stoff.

Fremstilling av forbindelse **65**



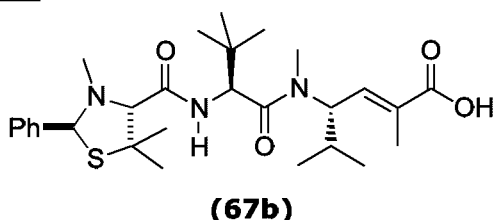
En løsning av uren **64** (47 mg, 0,2 mmol) i THF (1 ml) ble tilsatt en vandig 37 % formaldehydløsning (49 µl, 0,6 mmol), fulgt av NaBH₄ (38 mg, 0,6 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Etter surgjøring til pH 5 og ekstraksjon med etylacetat ble den organiske fase tørket og oppkonsentrert for erholdelse av råproduktet **65** (67 mg, >100 %).

Fremstilling av forbindelsene **66a** og **66b**



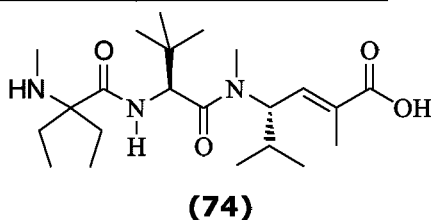
En blanding av **65** (29 mg, 0,115 mmol), amin-HCl-salt **49** (15 mg, 0,043 mmol), CMC (55 mg, 0,129 mmol) og HOAt (3 mg, 0,022 mmol) ble tilsatt DMF (0,5 ml), fulgt av NMM (6 ml, 0,055 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av vann (0,5 ml) og metanol (0,5 ml). Produktene **66a** (32 %) og **66b** (75 %) ble erholdt etter separasjon ved RP HPLC (0-100 % B over et tidsrom på 30 minutter. A: 5 % MeCN+0,15 % TFA i H₂O, B: 0,15 % TFA i MeCN) og frysetørking.

Fremstilling av forbindelse **67b**

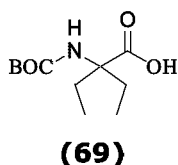


En løsning av **66b** (4 mg, 0,0073 mmol) i metanol (0,5 ml) ble tilsatt vandig LiOH (1 M, 0,5 ml). Blandingen ble omrørt i 16 timer og surgjort med 1 N HCl. Produkt **67b** (2,79 mg, 74 %) ble erholdt etter RP HPLC-rensing og frysetørking.

Sammenligningseksempel 8: Fremstilling av forbindelse 74

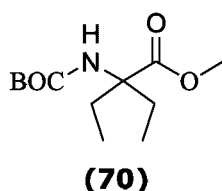


Fremstilling av forbindelse 69

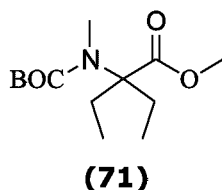


En løsning av dietylglysin (**68**) (131 mg, 1,0 mmol) i 1 N NaOH (1,5 ml) ble tilsatt en løsning av di-*t*-butyldikarbonat (436 mg, 2,0 mmol) i dioksan (1,0 ml). Blandingen ble omrørt i 16 timer, surgjort til pH 3 med 1 N HCl og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De organiske faser ble slått sammen, tørket og oppkonsentrert for erholdelse av råproduktet **69** (135 mg, 58 %).

119

Fremstilling av forbindelse **70**

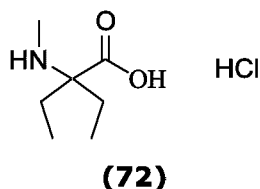
En løsning av uren **69** (135 mg, 0,58 mmol) i MeOH (0,5 ml) og THF (0,5 ml) ble tilsatt trimetylsilyldiazometan (2 M i heksaner, 2,0 mmol). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Inndamping ga råproduktet **70** (0,58 mmol).

Fremstilling av forbindelse **71**

10

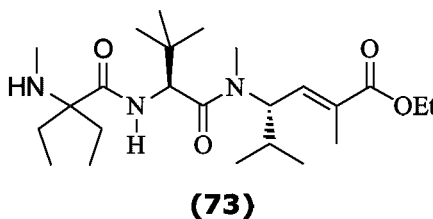
En blanding av natriumhydrid (160 mg 60 %, 4 mmol) i DMF (1 ml) ble tilsatt en løsning av forbindelse **70** (0,58 mmol) i DMF (1 ml), fulgt av metyljodid (188 μ l, 3 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Vann ble tilsatt for å stanse reaksjonen. Produktet **71** (118 mg, 78 % over 2 trinn) ble ekstrahert med etylacetat og renset ved "flash"-kolonnekromatografi (kiselgel, etylacetat/heksaner).

15

Fremstilling av forbindelse **72**

20

En løsning av forbindelse **71** (118 mg, 0,46 mmol) i konsentrert HCl (1 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Produkt **72** ble erholdt etter avdamping av flyktige stoffer.

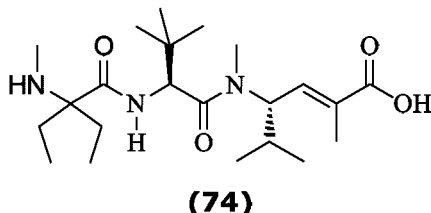
Fremstilling av forbindelse **73**

25

En blanding av forbindelse **72** (30 mg, 0,166 mmol), amin **49** HCL-salt (39 mg, 0,166 mmol), CMC (141 mg, 0,332 mmol) og HOAt (14 mg, 0,103 mmol) ble tilsatt DMF (1,5 ml), fulgt av NMM (6 ml, 0,128 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer.

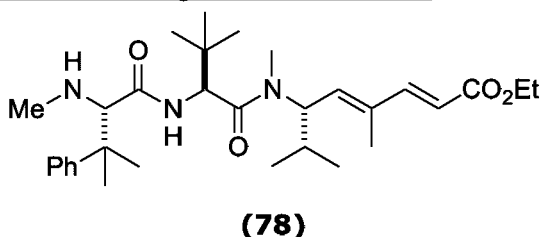
Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av vann (0,5 ml) og metanol (0,5 ml). Produkt **73** (27 mg, 34 %) ble erholdt etter separasjon ved RP HPLC (0-100 % B over et tidsrom på 30 minutter. A: 5 % MeCN + 0,15 % TFA i H₂O, B: 0,15 % TFA i MeCN) og frysetørking.

5 Fremstilling av forbindelse **74**

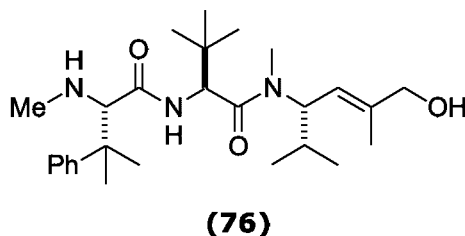


En løsning av forbindelse **73** (18 mg) i metanol (0,5 ml) ble tilsatt vandig LiOH (1 M, 0,5 ml). Blandingen ble omrørt i 16 timer og så surgjort med 1 N HCl. Produkt **74** (12,3 mg, 73 %) ble erholdt etter RP HPLC-rensing og frysetørking.

Sammenligningseksempel 9: Fremstilling av forbindelse **78**

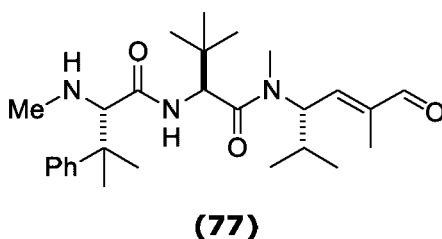


15 Fremstilling av forbindelse **76**



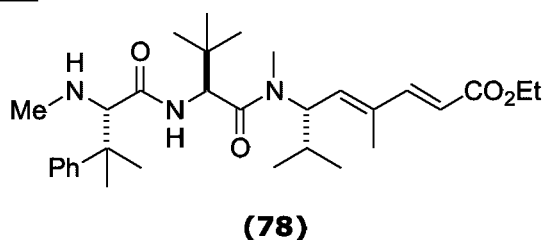
En løsning av forbindelse **75** (123 mg) i vannfritt DCM (1 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble dråpevis tilsatt en 1 M løsning av DIBAL (1,6 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer og så oppvarmet til 10 °C, og deretter igjen avkjølt til 0 °C. Metanol (0,22 ml) ble tilsatt dråpevis, fulgt av en mettet løsning av ammoniumklorid (0,44 ml). DCM (20 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 30 minutter. Filtrering fulgt av oppkonsentrering under vakuum ga forbindelse **76** (73 mg, 65 %).

25 Fremstilling av forbindelse **77**



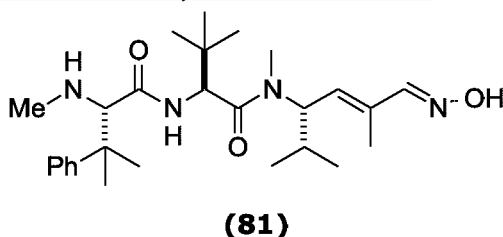
En løsning av forbindelse **76** (3 mg) i acetonitril (0,6 ml) ble tilsatt Dess Martin-perjodinan (3,1 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og så fortynnet med dietyler (2 ml). Den resulterende suspensjon ble filtrert gjennom et 0,25 µm PTFE-sprøytefilter og oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av den urene forbindelse **77** (4 mg).

Fremstilling av forbindelse **78**

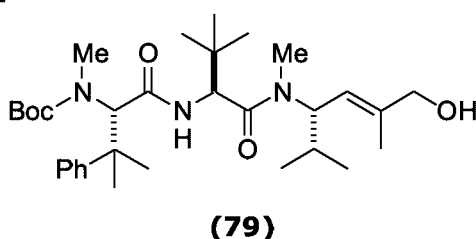


En løsning av forbindelse **77** (3 mg) i DCM (0,5 ml) ved romtemperatur ble tilsatt etylkarbetoksymetylidentrifenyfosforan (21 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer og så oppkonsentrert under vakuum til tørrhet. Kromatografisk rensing ga forbindelse **78** (1,48 mg, 44 %).

Sammenligningseksempel 10: Fremstilling av forbindelse **81**

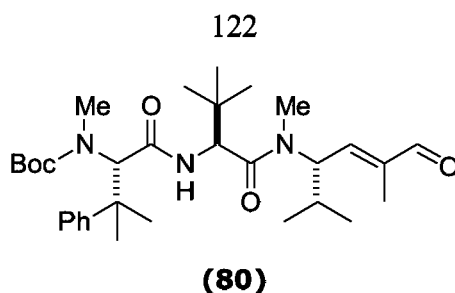


Fremstilling av forbindelse **79**



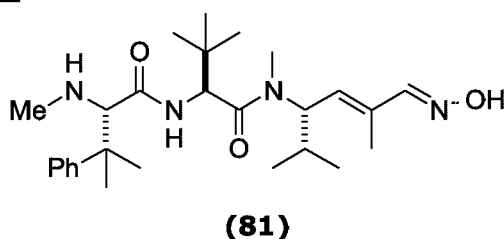
En løsning av forbindelse **7b** (10 mg) i vannfritt DCM (0,5 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble dråpevis tilsatt en 1 M løsning av DIBAL (0,085 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1,5 time, hvorefter metanol (0,012 ml) ble tilsatt dråpevis, fulgt av en mettet løsning av ammoniumklorid (0,024 ml). DCM (5 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur i 20 minutter. Filtrering fulgt av oppkonsentrering under vakuum ga den urene forbindelse **79** (9 mg, 95 %).

Fremstilling av forbindelse **80**



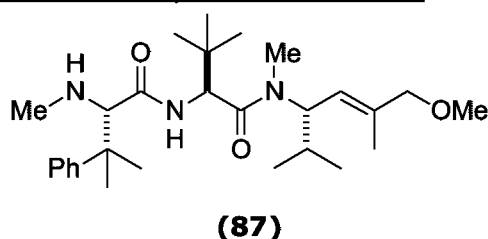
En løsning av forbindelse **79** (5 mg) i THF (0,5 ml) ble tilsatt natriumbikarbonat (3,6 mg) og Dess Martin-perjodinan (7,2 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av den urene forbindelse **80**.

Fremstilling av forbindelse **81**

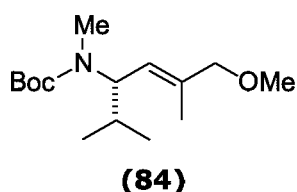


En løsning av forbindelse **80** (4,8 mg) i etanol (0,5 ml) ved romtemperatur ble tilsatt hydroksylamin-hydroklorid (4 mg) og natriumacetat (6 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 40 °C i 1,5 time og så oppkonsentrert til tørrhet. Restmaterialet ble løst i DCM (0,2 ml) og behandlet med TFA (0,2 ml) og inkubert ved romtemperatur i 10 minutter. Oppkonsentrering under vakuum til tørrhet fulgt av kromatografisk rensing ga forbindelse **81** (2,04 mg).

Sammenligningseksempel 11: Fremstilling av forbindelse **87**

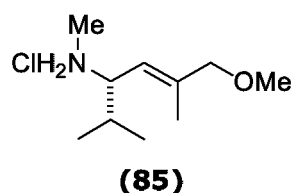


Fremstilling av forbindelse **84**

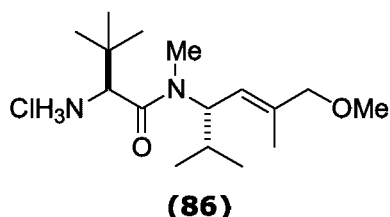


En løsning av forbindelse **28** (335 mg) i THF (10 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble tilsatt natriumhydrid (65 % dispersjon i mineralolje, 144 mg) porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og så behandlet med metyljodid (0,405 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga forbindelse **84** (254 mg, 72 %).

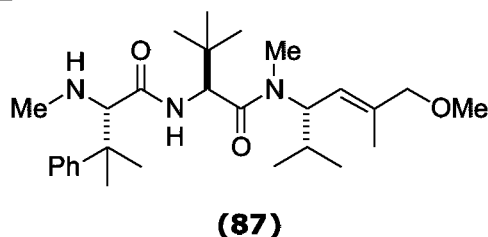
123

Fremstilling av forbindelse **85**

Forbindelse **84** (189 mg) ble behandlet med mettet HCl i metanol (5 ml). Reaksjons-
 5 blandingen ble inkubert ved romtemperatur i 2 timer og så oppkonsentrert til tørrhet under
 vakuum for erholdelse av forbindelse **85** (145 mg).

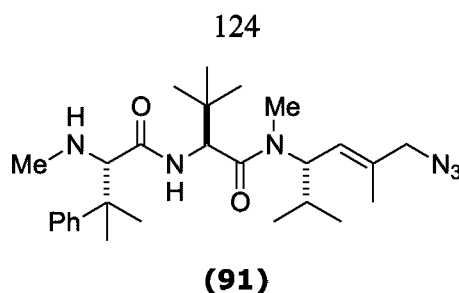
Fremstilling av forbindelse **86**

En løsning av forbindelse **85** (145 mg) i DMF (3 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (S)-
 N-Boc-tert.-leucin (483 mg), NMM (0,230 ml), HOAt (95 mg) og CMC (884 mg). Reaksjons-
 blandingen ble omrisset ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromato-
 grafisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (249 mg, 93 %). Den intermediære Boc-
 15 forbindelse (60 mg) ble løst i metanol (1 ml) og behandlet med mettet HCl i metanol (3 ml) og
 inkubert ved romtemperatur i 30 minutter. Oppkonsentrering under vakuum ga forbindelse **86**
 (49 mg).

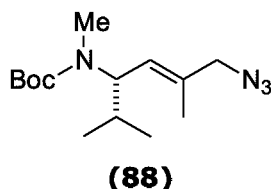
Fremstilling av forbindelse **87**

En løsning av forbindelse **86** (49 mg) i DMF (0,44 ml) ved romtemperatur ble tilsatt
 (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (94 mg), NMM (34 µl), HOAt (21 mg) og CMC (130 mg). Reaksjons-
 blandingen ble omrisset ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromato-
 25 grafisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (41 mg, 47 %). Den intermediære Boc-
 forbindelse (5,5 mg) ble løst i DCM (1 ml) og behandlet med TFA (1 ml). Reaksjonsblanding
 ble inkubert ved romtemperatur i 30 minutter og så oppkonsentrert til tørrhet under vakuum.
 Restmaterialet ble løst i mettet HCl i metanol (1 ml) og inkubert ved romtemperatur og så
 oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av forbindelse **87** (4,39 mg, 89 %).

Sammenligningseksempel 12: Fremstilling av forbindelse **91**



Fremstilling av forbindelse **88**

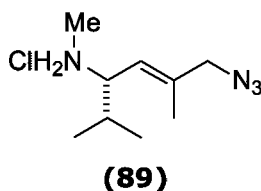


5

En løsning av forbindelse **28** (344 mg) i 0,5 M Hünigs base i DCM (8 ml) ved 0 °C under en inert atmosfære ble dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (0,207 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1,5 time og så gitt en vandig opparbeidelse, fulgt av kromatografisk rensing for erholdelse av et intermediært mesylat (444 mg). Det intermediære mesylat ble løst i DMSO (2 ml) og behandlet med natriumazid (258 mg). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 40 °C i 6 timer. Vandig opparbeidelse ga forbindelse **88** (306 mg, 82 %).

10

Fremstilling av forbindelse **89**

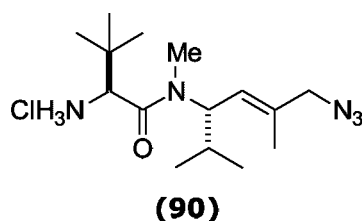


15

Forbindelse **88** (140 mg) ble løst i DCM (1 ml) og behandlet med TFA (1 ml). Reaksjonsblandingen ble inkubert ved romtemperatur i 30 minutter og så oppkonsentrert til tørrhet under vakuum. Restmaterialet ble løst i mettet HCl i metanol (1 ml), inkubert ved romtemperatur og så oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av forbindelse **89** (109 mg).

20

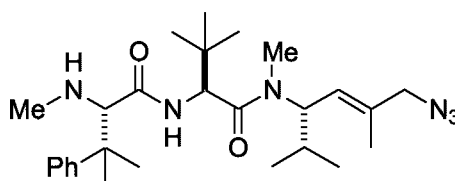
Fremstilling av forbindelse **90**



25

En løsning av forbindelse **89** (109 mg) i DMF (2 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (S)-N-Boc-tert.-leucin (347 mg), NMM (0,165 ml), HOAt (68 mg) og CMC (635 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (173 mg, 87 %). Den intermediære Boc-forbindelse (51 mg) ble løst i metanol (1 ml), behandlet med mettet HCl i metanol (3 ml) og inkubert ved romtemperatur i 30 minutter. Oppkonsentrering under vakuum ga forbindelse **90** (43 mg).

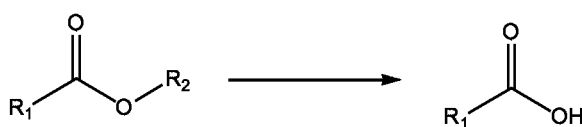
Fremstilling av forbindelse **91**



(91)

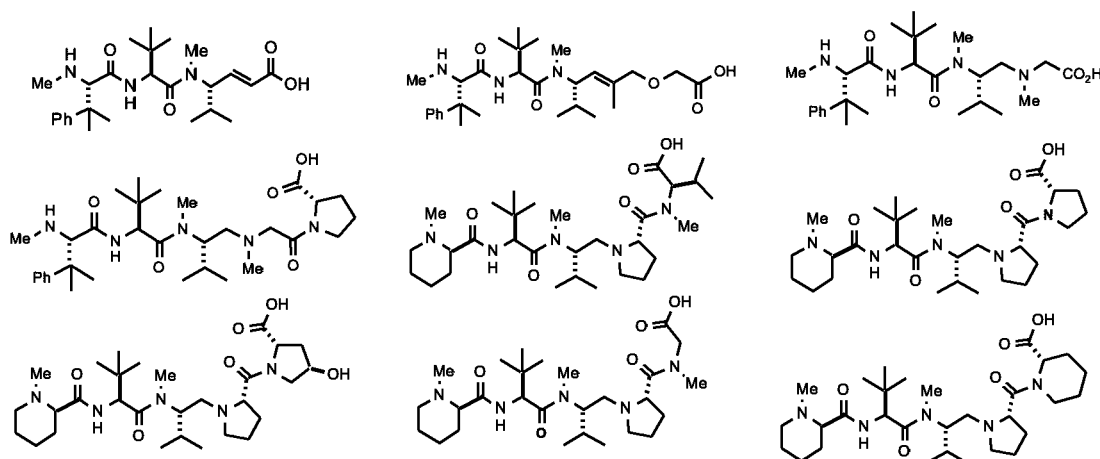
En løsning av forbindelse **90** (42 mg) i DMF (0,37 ml) ved romtemperatur ble tilsatt (S)-N-Boc-neo-fenylalanin (79 mg), NMM (28 μ l), HOAt (17 mg) og CMC (108 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vandig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga en intermediær Boc-forbindelse (88 mg). Den intermediære Boc-forbindelse (88 mg) ble løst i mettet HCl i metanol (5 ml), inkubert ved romtemperatur i 30 minutter og så oppkonsentrert under vakuum for erholdelse av forbindelse **91** (70 mg, 89 %).

Sammenligningseksempel 13: Generell fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med en C-terminal syregruppe



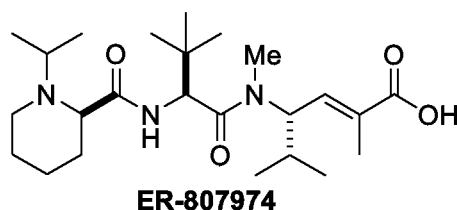
R_2 = Me eller Et

R_1 = se eksempler nedenfor

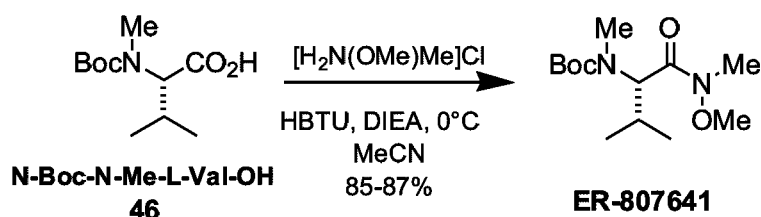


En løsning av den tilsvarende metyl- eller etylester (f.eks. forbindelse **7b**) i en egnet blanding av metanol og tetrahydrofuran ved romtemperatur ble tilsatt vandig 1 M litiumhydroksid (10-50 ekvivalenter). Reaksjonsblandingen ble omrørt eller omristet eller inkubert ved romtemperatur inntil utgangsesteren var hydrolysert i tilfredsstillende grad. Vanlig opparbeidelse fulgt av kromatografisk rensing ga den ønskede forbindelse med en C-terminal syregruppe (f.eks. forbindelse **82**).

Eksempel 14: Fremstilling av forbindelse **ER-807974**



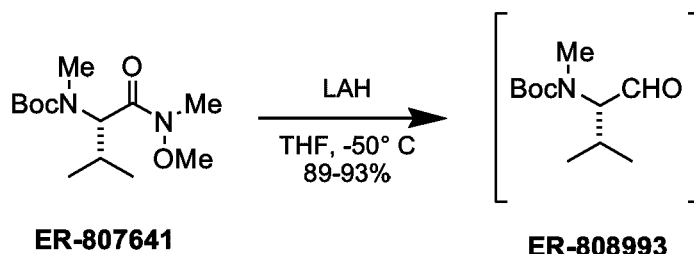
Fremstilling av forbindelse **ER-807641**



En omrørt løsning av N-Boc-N-Me-L-valin (200 g, 0,86 mol), N,O-demetylhydroksylamin (92,8 g, 0,95 mol, 1,1 ekv.) og DIEA (316,3 ml, 1,82 mol, 2,1 ekv.) i CH₃CN (2 l) ved 0 °C ble tilsatt HBTU (360,7 g, 0,95 mol, 1,1 ekv.) porsjonsvis. Løsningen ble omrørt ved 0 °C i ytterligere 15 minutter og så i 1 time ved 25 °C. Reaksjonen ble fulgt ved TLC (heptan/EtOAc 1:1) og ansett som fullstendig når intet **46** kunne observeres. Løsningen ble oppkonsentrert ved inndamping under rotasjon og så fortynnet med TBME (1 l). Den organiske løsning ble vasket med HCl (1 N, 500 ml), vann (250 ml), NaHCO₃ (mettet, 250 ml) og saltlake (250 ml).

Den organiske løsning ble tørket over MgSO_4 (~120 g). Løsningen ble filtrert gjennom en kiselgelpute (~200 g) og oppkonsentrert. Det urene amid ER-807641 ble anvendt uten ytterligere rensing.

5 Fremstilling av forbindelse ER-808993

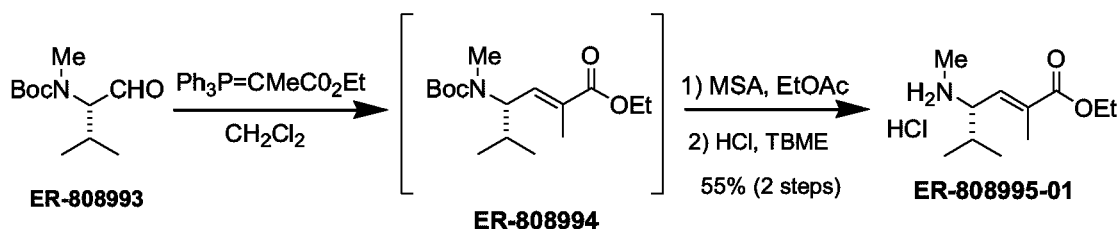


En omrørt løsning av amid ER-807641 (207 g, 755 mmol, 1 ekv.) i vannfritt THF (2070 ml) ved -78°C ble tilsatt en løsning av LiAlH_4 (1,0 M/THF, 754 ml, 755 mmol, 1,0 ekv.).

10 Løsningen ble omrørt ved -78°C i 1 time. Reaksjonen ble stanset ved -78°C ved å tilsette reaksjonsløsningen til en suspensjon av $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (243 g) i TBME (1,5 l). Suspensjonen ble oppvarmet til $\sim 15^\circ \text{C}$ og så filtrert gjennom en Celite-pute. Filtratet ble oppkonsentrert, og det urene aldehyd ER-808993 ble erholdt som en klar olje og anvendt uten ytterligere rensing.: 157,9 g (97 %).

15

Fremstilling av forbindelse ER-808995-01



Del A

20 En omrørt løsning av aldehyd ER-808993 (138 g, 641 mmol, 1 ekv.) i vannfritt THF (1,4 l) ved 25°C ble tilsatt $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMeCO}_2\text{Et}$ (256 g, 705,1 mmol, 1,1 ekv.). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen var ikke fullstendig etter dette. Løsningen ble oppvarmet ved reflux i 5 timer, hvorefter TLC viste intet gjenværende aldehyd. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur, og heptan (1,5 l) ble tilsatt. Utfelling av biproduktet $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ ble observert. Blandingen ble filtrert gjennom en kiselgelpute (200 g). Filtratet ble oppkonsentrert til et minimalt volum (~50 ml), og restmaterialet ble løst i EtOAc (800 ml).

25

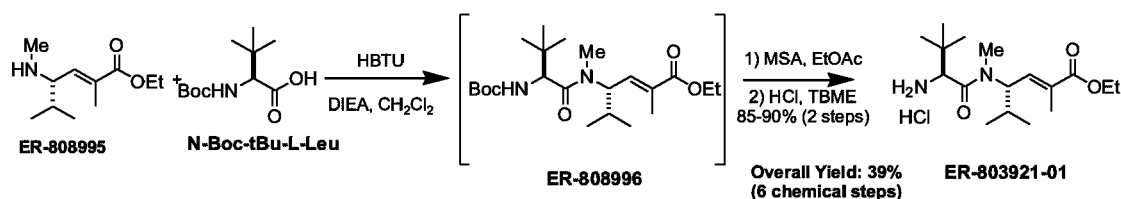
Del B

En omrørt løsning av urent ER-808994 i EtOAc (800 ml) ble tilsatt MSA (80 ml).

30 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 45 minutter (inntil reaksjonen ble ansett som

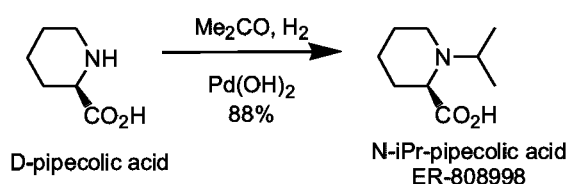
fullstendig ved TLC). Aminoester-MSA-saltet ble ekstrahert fra den organiske løsning med vann (2 x 300 ml). Det vandige sjikt ble nøytralisert til pH 7-8 med mettet NaHCO₃ (300 ml). Den resulterende løsning ble ekstrahert med EtOAc (2 x 400 ml), vasket med saltlake (300 ml), tørket over MgSO₄ og filtrert. EtOAc-løsningen av den frie aminoester ble gjennomboblet med HCl (gass), og HCl-saltet av ER-808995 ble utfelt og oppsamlet ved filtrering under N₂.

Fremstilling av forbindelse **ER-803921-01**



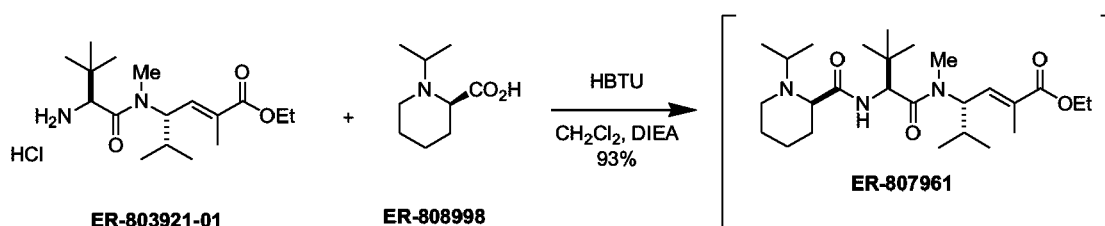
En omrørt løsning av ER-808995 (61,2 g, 259,6 mmol, 1 ekv.), N-Boc-tBu-Gly-OH (90,1 g, 389,4 mmol, 1,5 ekv.) og DIEA (158 ml, 906,6 mmol, 3,5 ekv.) i vannfritt DCM (612 ml) ved 25 °C ble tilsatt HBTU (147,7 g, 389,4 mmol, 1,5 ekv.). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Etter oppkonsentrering ble det faste restmateriale suspendert i TBME (250 ml). Blandingen ble filtrert gjennom en kiselgelpute (~120 g), og filtratet ble vasket med en løsning av vandig HCl (1 N, 200 ml), vann (200 ml) og NaHCO₃ (mettet, 200 ml). Det organiske sjikt ble tørket over MgSO₄, filtrert og oppkonsentrert. N-Boc-aminoesteren ER-808996 ble isolert som en olje. Dette intermediat ble løst i EtOAc (120 ml), og MSA (75 ml) ble tilsatt. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter reaksjonen ble anslått å være fullstendig ved TLC. Aminoester-MSA-saltet ble ekstrahert med vann (2 x 250 ml), fulgt av nøytralisering med en NaOH-løsning (tilnærmet 50 %, 300 ml) til pH ~8-9. Det frie amin ble ekstrahert med TBME (2 x 30 ml). De sammenslåtte, organiske ekstrakter ble vasket med vann (200 ml) og saltlake (200 ml). Etter tørking over MgSO₄ og filtrering ble HCl (gass) gjennomboblet for erholdelse av hydrokloridsaltet av ER-803921 som et hvitt, fast stoff som ble oppsamlet ved filtrering ved tilnærmet 5 °C.

Fremstilling av forbindelse **ER-808998**



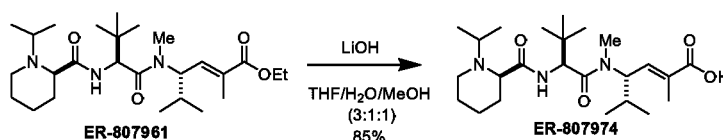
En omrørt suspensjon av D-pipekolsyre (100,0 g, 0,77 mol, 1 ekv.) og Pd(OH)₂ (20 % (vekt/vekt) Pd, 10 g) i en blanding av MeOH og aceton (2:1 (vol/vol), 1,5 l) ble hydrogenert (H₂, 414 kPa) i 24 timer. Reaksjonen ble fulgt ved TLC (etanol og ansett som fullstendig når D-pipekolsyre ikke lenger kunne observeres. Blandingen ble filtrert gjennom en Celite-pute (~50 g). Det klare filtrat ble oppkonsentrert til tilnærmet 100 ml, og TBME (50 ml) ble tilsatt. ER-808998 ble frafiltrert som et hvitt, krystallinsk, fast stoff i et utbytte på 88 %.

Fremstilling av forbindelse **ER-807961**

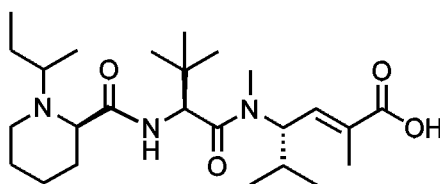


En omrørt løsning av dipeptid ER-803921 (5,0 g, 16,8 mmol, 1 ekv.), N-iPr-pipekolsyre ER-808998 (3,7 g, 21,8 mmol, 1,3 ekv.) og HBTU (8,3 g, 21,8 mmol, 1,3 ekv.) i 50 ml DCM ble dråpevis tilsatt DIEA (7,3 ml, 41,9 mmol, 2,5 ekv.) ved 25 °C. Blandingen ble omrørt i 18 timer (over natten), hvorefter reaksjonen ble vurdert til å være fullstendig ved TLC (heptan/EtOAc 1:1). Blandingen ble oppkonsentrert under vakuum, og TBME (50 ml) ble tilsatt. Den resulterende tykke olje ble separert fra eterløsningen ved filtrering gjennom en Celite-pute. Filtratet ble vasket med vandig HCl (1 M, 3 x 25 ml). De sammenslåtte, vandige sjikt ble nøytralisert med NH₄OH til pH 8-9 i nærvær av EtOAc (25 ml). Det vandige sjikt ble separert og ekstrahert med TBME (25 ml). De sammenslåtte, organiske faser ble vasket med saltlake og tørket over MgSO₄, filtrert og oppkonsentrert for erholdelse av tripeptid-aminoester ER-807961 i et utbytte på 93 %.

Fremstilling av forbindelse **ER-807974**



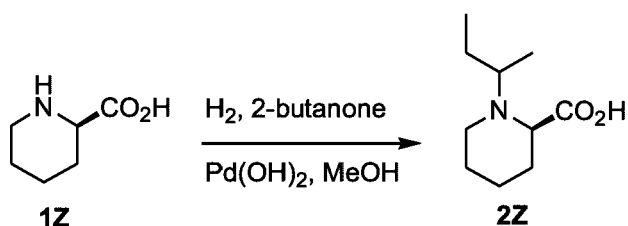
En omrørt løsning av ester ER-807961 (5,0 g, 16,8 mmol) i 5:1 THF/H₂O (50 ml) ble tilsatt LiOH (3,50 g, 83,8 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonen ble fulgt ved TLC (etanol) og anslått til å være fullstendig når intet ER-807961 kunne observeres. Suspensjonen ble surgjort med H₂SO₄ (~0,50 ml) til pH 7. Blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). De sammenslåtte, organiske ekstrakter ble vasket med saltlake (20 ml), tørket over MgSO₄, filtrert og oppkonsentrert. Restmaterialet ble triturerert med TBME: 1,8 g (83 %) av den frie base ER-807974 ble erholdt som en tykk olje.

Eksempel 15: Fremstilling av forbindelse ER-808367

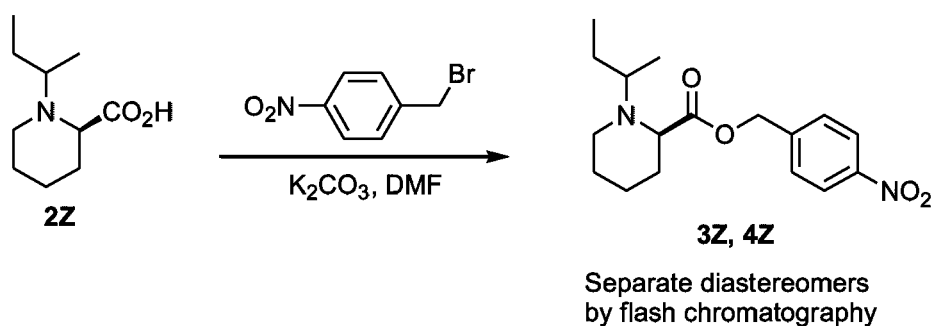
ER-808367

Fremstilling av forbindelse 2Z

5



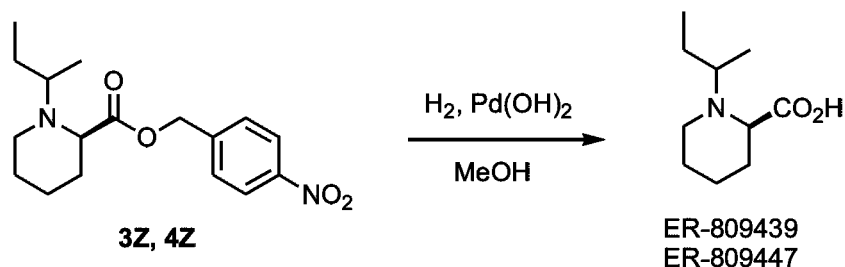
En suspensjon av D-pipecolsyre **1Z** (750 mg, 5,81 mmol) i MeOH (23,2 ml) og 2-butanon (11,6 ml) ble tilsatt Pd(OH)₂ (175 mg). H₂ på gassform (ballongtrykk) ble tilført, og reaksjonsblandingen ble omrørt under H₂-atmosfære over natten. Reaksjonsløsningen ble så
 10 filtrert gjennom en Celite-pute og oppkonsentrert for erholdelse av et urent, hvitt, fast stoff. Råproduktet ble renset ved "flash"-kromatografi (SiO₂) og eluering med 100 % EtOH. Dette ga forbindelse **2Z** (721 mg, hvitt, fast stoff) som en blanding av diastereomerer i et utbytte på 67 %.

15 Fremstilling av forbindelsene 3Z og 4Z

En løsning av **2Z** (650 mg, 3,51 mmol) i DMF (8,8 ml) ble tilsatt K₂CO₃ (728 mg, 5,27
 20 mmol) og p-nitrobenzylbromid (1,1 g, 5,27 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med vann og ekstrahert flere ganger med dietyleter. Eterekstraktene ble slått sammen og vasket med vann og saltlake. Løsningen ble tørket over MgSO₄, filtrert og oppkonsentrert under vakuum. Den urene blanding av diastereomerer ble så separert ved "flash"-kromatografi og eluering med 8 % EtOAc i heksaner for erholdelse av hver

diastereomer som en lysegul olje. Forbindelse **3Z** (360 mg) ble erholdt i et utbytte på 32 % med en $R_f = 0,590$ (SiO_2) med 30 % EtOAc i heksaner. Forbindelse **4Z** (652 mg) ble erholdt i et utbytte på 58 % med en $R_f = 0,482$ (SiO_2) med 30 % EtOAc i heksaner.

5 Fremstilling av forbindelse **ER-809439**

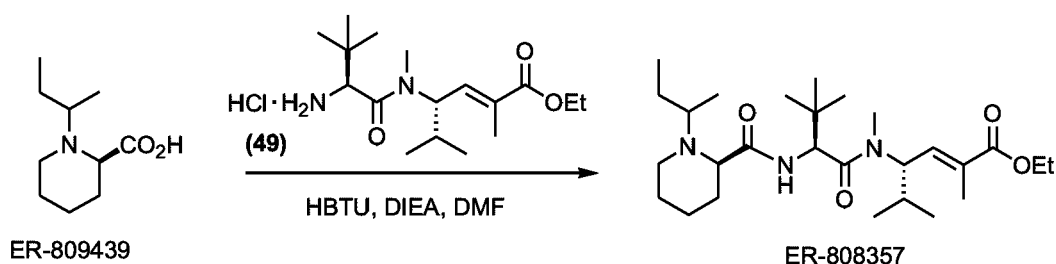


En løsning av forbindelse **3Z** (320 mg, 1,0 mmol) i MeOH (10 ml) ble tilsatt Pd(OH)_2 (50 mg). H_2 på gassform (ballongtrykk) ble tilført, og reaksjonsblandingen ble omrørt under H_2 -atmosfære i 3 timer. Reaksjonsløsningen ble så filtrert gjennom en Celite-pute og oppkonsentrert for kvantitativ erholdelse av forbindelse ER-809439 (185 mg) som et hvitt, fast stoff. Forbindelse ER-809439, $R_f = (\text{SiO}_2, 0,292, 100\% \text{ EtOH})$.

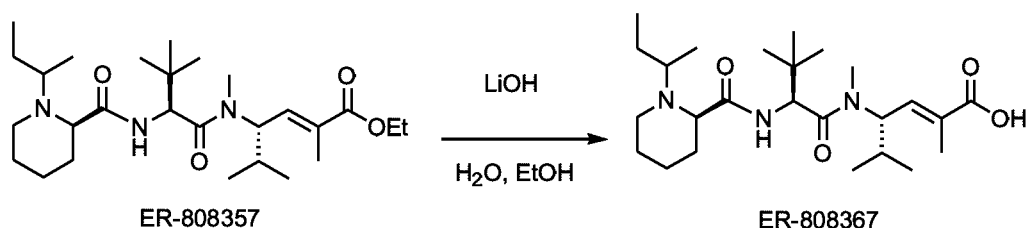
15 Fremstilling av forbindelse **ER-809447**

En fremgangsmåte som tilsvarer den anvendt for fremstilling av forbindelse ER-809439, ble benyttet. Forbindelse ER-809447, $R_f = (\text{SiO}_2, 0,292, 100\% \text{ EtOH})$.

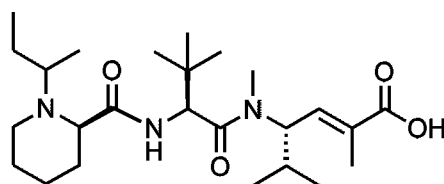
20 Fremstilling av forbindelse **ER-808357**



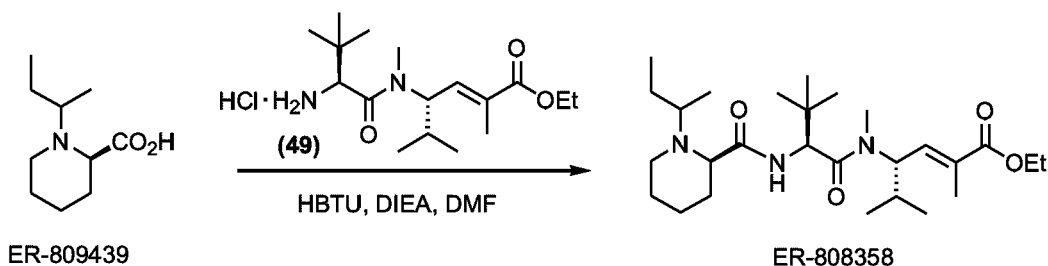
Forbindelse **49** (9,6 mg, 0,031 mmol), N-sek.-butylpipekolsyre **ER-809439** (5,2 mg, 0,028 mmol) og HBTU (12,9 mg, 0,034 mmol) ble sammenblandet. DMF (0,28 ml) ble tilsatt, fulgt av DIEA (14,9 ml, 0,084 mmol). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 20 timer. Løsningen ble rensset direkte ved RP HPLC for erholdelse av TFA-saltet av forbindelse **ER-808357** (13,6 mg, 82 %).

Fremstilling av forbindelse **ER-808367**

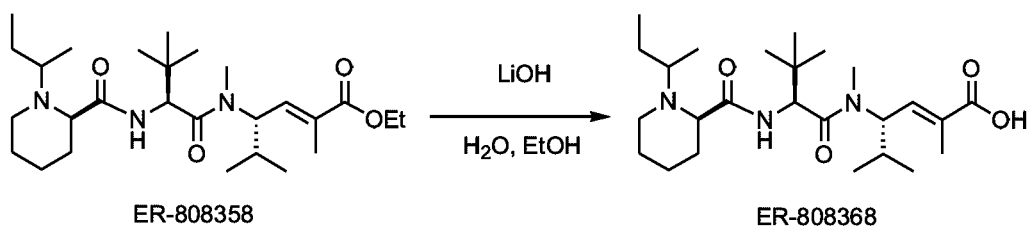
TFA-saltet av forbindelse **ER-088357** (10,4 mg, 0,018 mmol) ble løst i 1:2 H₂O/EtOH (0,072 ml/0,144 ml) ved romtemperatur. LiOH (7,5 g, 0,18 mmol) ble tilsatt. Suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 19 timer. Løsningen ble rensert direkte ved RP HPLC for erholdelse av TFA-saltet av forbindelse **ER-808367** (10,1 mg, kvantitativt).

Eksempel 16: Fremstilling av forbindelse **ER-808368**

ER-808368

Fremstilling av forbindelse **ER-808358**

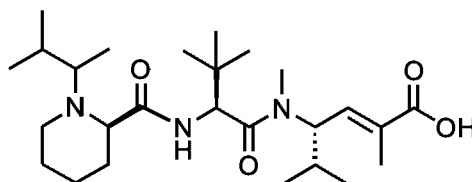
En fremgangsmåte som tilsvarer den benyttet for fremstilling av forbindelse ER-808357, ble anvendt.

Fremstilling av forbindelse **ER-808368**

En fremgangsmåte som tilsvarer den anvendt for fremstilling av forbindelse ER-808367, ble benyttet.

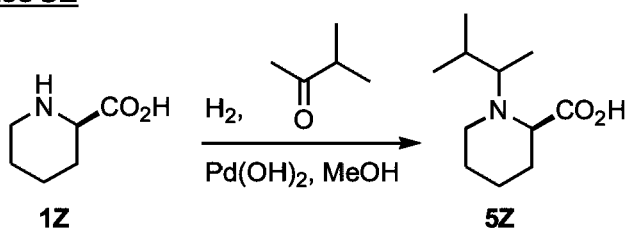
Eksempel 17: Fremstilling av forbindelse **ER-808662**

5



ER-808662

Fremstilling av forbindelse **5Z**

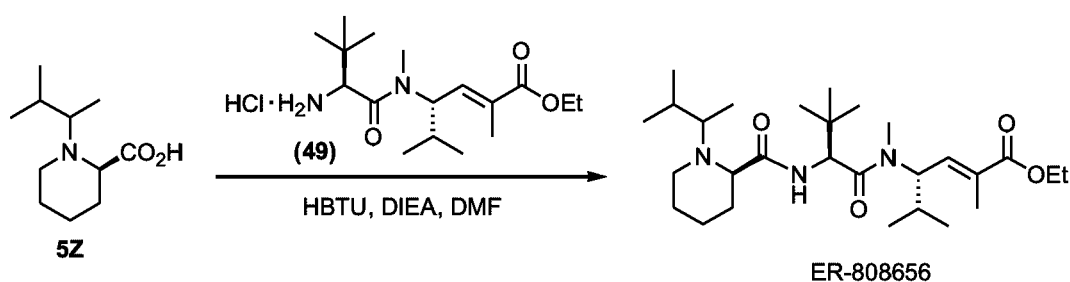


En suspensjon av D-pipecolsyre **1Z** (1,00 g, 7,74 mmol) i MeOH (31 ml) og 3-metyl-2-butanon (15,5 ml) ble tilsatt Et₃N (1,1 ml) og Pd(OH)₂ (250 mg). H₂ på gassform (ballongtrykk) ble tilført, og reaksjonsblandingen ble omrørt under H₂-atmosfære over natten. Reaksjons-

løsningen ble så filtrert gjennom en Celite-pute og oppkonsentrert for erholdelse av et urent, hvitt, fast stoff. Råproduktet ble rensed ved "flash"-kromatografi (SiO₂) og eluering med 100 % EtOH. Dette ga forbindelse **5Z** (377,9 mg, hvitt, fast stoff) som en enkelt diastereomer i et

utbytte på 24,5 %. R_f = (SiO₂, 0,280, 100 % EtOH).

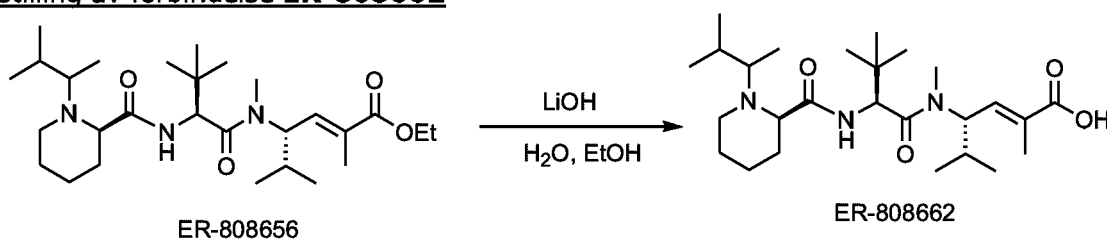
Fremstilling av forbindelse **ER-808656**



20

En fremgangsmåte som tilsvarer den som ble anvendt for fremstilling av forbindelse ER-808357, ble benyttet.

25

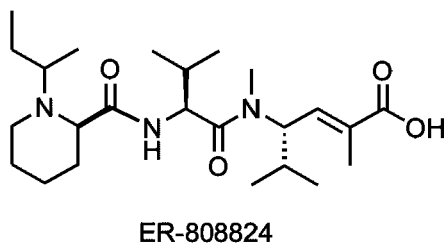
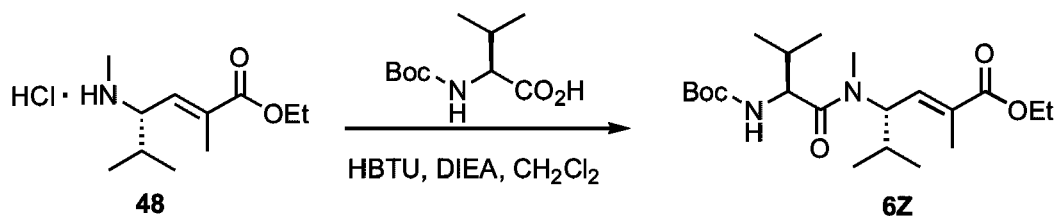
Fremstilling av forbindelse **ER-808662**

En fremgangsmåte som tilsvarer den som ble anvendt for fremstilling av forbindelse ER-808367, ble benyttet.

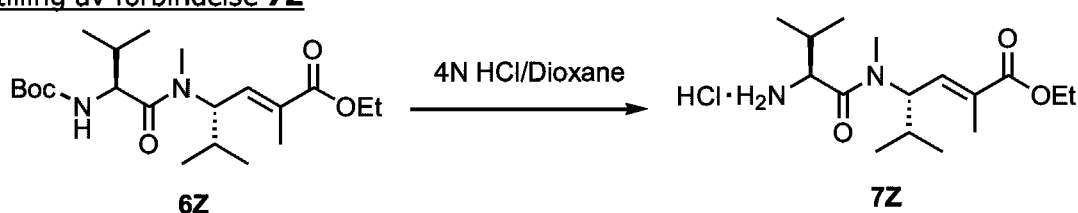
- 5 Forbindelsene ER-809638 til ER-809650 ble fremstilt ifølge fremgangsmåtene for ER-808368 eller ER-808662 med én endring: N-BOC-L-valin ble anvendt i stedet for N-BOC-N-metyl-L-valin (**46**). Forbindelsene ER-808998, ER-809439 og **5Z** ble anvendt etter behov.

Sammenligningseksempel 18: Fremstilling av forbindelse **ER-808824**

10

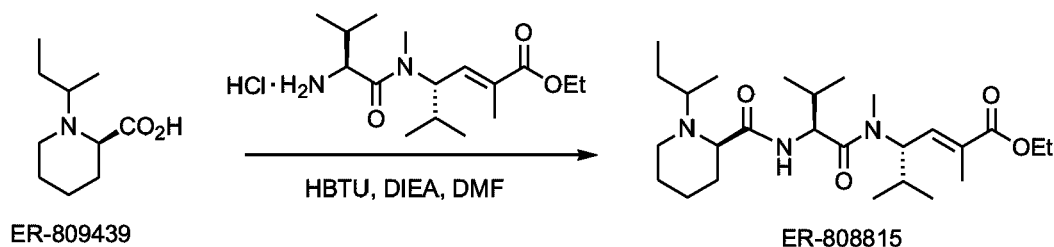
Fremstilling av forbindelse **6Z**

- 15 Forbindelse **48** (325,5 mg, 1,38 mmol), L-N-BOC-valin (300,0 mg, 1,38 mmol) og HBTU (628,3 mg, 1,66 mmol) ble sammenblandet. CH₂Cl₂ (7 ml) ble tilsatt, fulgt av DIEA (0,72 ml, 4,14 mmol). Løsningen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 1 time. Løsningen ble oppkonsentrert under vakuum, og råproduktet ble rensed ved "flash"-kromatografi (SiO₂) og eluering med 4 % EtOAc i heksaner. Dette ga forbindelse **6Z** (476,8 mg) som en fargeløs
- 20 olje i et utbytte på 86,7 %.

Fremstilling av forbindelse **7Z**

Forbindelse **6Z** (450 mg, 1,13 mmol) ble løst direkte i 4 N HCl/dioksan (2,8 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten og så oppkonsentrert under vakuum for kvantitativ erholdelse av forbindelse **7Z** (374,8 mg) som et hvitt, fast stoff.

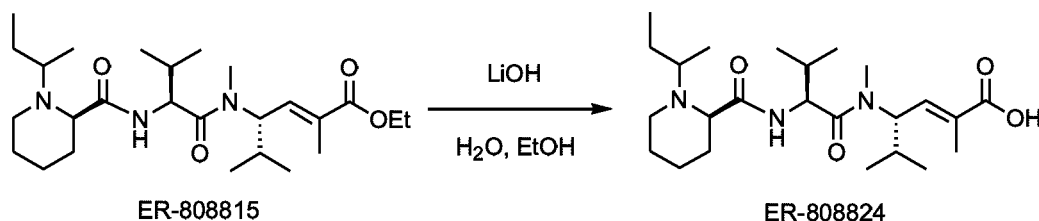
5 Fremstilling av forbindelse **ER-808815**



En fremgangsmåte som tilsvarer den anvendt for fremstilling av forbindelse ER-808357, ble benyttet.

10

Fremstilling av forbindelse **ER-808824**



En fremgangsmåte som tilsvarer den anvendt for fremstilling av forbindelse ER-808367, ble benyttet.

15

Eksempel 19: Biologiske analyser

I visse utførelser ble forbindelser ifølge oppfinnelsen analysert for aktivitet *in vitro* og *in vivo*. Analysefremgangsmåtene omfattet standard *in vitro* cellevekstinhiberingsanalyser ved benyttelse av et sett av humane kreftcellelinjer, en mitoseblokkreversibilitetsanalyse med celletlinjen U937 (ATCC aksesjonsbetegnelse CRL 1593), analyse av stabilitet i museserum, MDR-analyse og cytotoxissitetsanalyse. I visse andre utførelser ble forbindelser ifølge oppfinnelsen evaluert i *in vivo* vekstinhiberingsanalyser av tumor-xenotransplantater.

20

Aktiviteten *in vitro* ble bestemt i MDA-MB-435-cellevekstinhiberingsanalysen, og aktive forbindelser ($IC_{50} < 20$ nM) ble evaluert i reversibilitetsanalysen, MDR-analysen og analyse av stabilitet i museserum. I tillegg ble de aktive forbindelser analysert i IMR-90-cytotoxissitetsanalysen og i ytterligere cellevekstinhiberingsanalyser i et sett av humane kreftcellelinjer, både faste og ikke-faste tumorer.

25

Cellevekstinhiberingsanalyse

Dyrkede, humane kreftceller (innbefattet brystkreft, prostatakreft, colonkreft, lungekreft, leukemi, lymfom og andre) ble utsådd i 96-brønners plater og dyrket i kontinuerlig nærvær av analyseforbindelser i 72 eller 96 timer. De humane cellerlinjene som ble benyttet i denne cellevekstinhiberingsanalysen, omfatter, følgende faste tumorcellerlinjer og ikke-faste tumorcellerlinjer: kreftcellerlinjen DLD-1 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-221), prostatakreftcellerlinjen DU 145 (ATCC aksesjonsbetegnelse HTB-81), småcelle-lungekreftlinjen H460, colonkreftcellerlinjen HCT-15 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-225), erytroleukemicellerlinjen HEL, den promyelocytiske leukemicellerlinje HL-60 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-240), leukemicellerlinjen K562 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-243), melanomlinjen LOX, brystkreftcellerlinjen MDA-MB-435, lymfomcellerlinjen U937 (ATCC aksesjonsbetegnelse CRL 1593), bukspyttkjertelkreftcellerlinjen PANC-1 (ATCC aksesjonsbetegnelse CRL-1469), colonkreftcellerlinjen HCC-2998 (NCI-Frederick Cancer DCTD tumor/cellerlinjedepot), colonkreftcellerlinjen HCT 116 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-247), colonkreftcellerlinjen HT-29 (ATCC aksesjonsbetegnelse HTB-38), colonkreftcellerlinjen LoVo (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-229), colonkreftcellerlinjen SW-480 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-228), colonkreftcellerlinjen SW-620 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-227) og colonkreftcellerlinjen COLO-205 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-222). For éncellelagsskulturer ble veksten anslått ved å benytte modifikasjoner (Amin et al., Cancer Res., 47: 6040-6045, 1987) av en metylenblått-basert mikrodyrkingsanalyse (Finlay et al., Anal. Biochem., 139: 272-277, 1984). Absorbansen ved 620 og 405 nm ble målt i en Titertek Multiscan MCC/340 plateleser, og absorbansen ved 405 nm ble subtrahert fra absorbansen ved 620 nm. For suspensjonsskulturer ble veksten anslått ved anvendelse av en 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid-basert analyse (Mosmann et al., J. Immunol. Methods, 65: 55-63, 1983), modifisert som følger: etter 4 dagers inkubering med analyseforbindelsene ble sterilfiltrert 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid tilsatt til hver brønn (sluttkonsentrasjon, 0,5 mg/ml), og platene ble inkubert ved 37 °C i 4 timer. Syre-isopropanol (0,1 N HCl i isopropanol, 150 ml) ble så tilsatt til hver brønn, og de resulterende formazankrystaller ble oppløst ved forsiktig sammenblanding. Absorbansen ved 540 nm ble målt i en Titertek Multiscan MCC/340 plateleser.

Mitoseblokkreversibilitetsanalysen ble utført som beskrevet (se US patentskrift nr. 6 214 865 B1, av B. Littelfield et al., 4/10/01).

Kort beskrevet, ble U937 (ATCC aksesjonsbetegnelse CRP 1593) behandlet med forskjellige konsentrasjoner av forbindelser i 12 timer. Forbindelsene ble vasket bort, og cellene ble dyrket videre i ytterligere 10 timer. Cellene ble oppsamlet ved sentrifugering og fiksert over natten i 70 % etanol. Cellene ble vasket med PBS, inkubert med RNase A og farget med propidiumjodid. Énkanals "flow"-cytometri ble utført i en Becton Dickinson FACScan, oppsamling og analyse av resultater ble utført ved anvendelse av programvaren Becton Dickinson

CELLQuest. Dublettforekomster ble fjernet fra analysen ved egnet sortering basert på FL2-W/FL2-A-primær plot før histogramanalyse av DNA-innhold (målt som FL2-A).

Bestemmelse av aktivitet *in vitro* ved benyttelse av MDR-analysen

5 Dette er en modifikasjon av de standard cellevekstinhiberingsanalysene som beskrives ovenfor. To dyrkede, humane kreftcellelinjer ble benyttet: de MDR-negative, humane uterus-sarkomceller MES-SA (ATCC aksesjonsbetegnelse CRL-1976) og de MDR-positive, humane uterussarkomceller MES-SA/Dx5 (ATCC aksesjonsbetegnelse CRL-1977). Cellene ble utsådd i 96-brønners mikrotiterplater med en tetthet på 7 500 celler/brønn. Cellene ble inkubert i 10 nærvær eller fravær av analyseforbindelser i 96 timer. Celleveksten ble anslått ved anvendelse av modifikasjoner (Amin et al., Cancer Res., 47: 6040-6045, 1987) av en metylenblått-basert mikrodyrkingsanalyse (Finlay et al., Anal. Biochem., 139: 272-277, 1984). Absorbansen ved 620 og 405 nm ble målt i en Titertek Multiscan MCC/340 plateleser, og absorbansen ved 405 nm ble subtrahert fra absorbansen ved 620 nm. Forholdet mellom konsentrasjoner av 15 forbindelsene som inhiberte veksten av cellene med 50 %, ble beregnet og anvendt for å anslå forbindelsenes følsomhet overfor MDR (multimedikamentresistens eller P-glykoproteinformidlet medikamenteffluks). I noen tilfeller ble et annet par av cellelinjer benyttet: de MDR-negative museleukemicellene P388/S og de MDR-positive museleukemicellene P388/VMDRC.04. Cellene ble utsådd i 96-brønners mikrotiterplater ved en tetthet på 4 000 celler/brønn. Cellene ble 20 inkubert i nærvær eller fravær av analyseforbindelser i 72 timer. Celleveksten ble anslått ved anvendelse av en 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid-basert analyse (Mosmann et al., J. Immunol. Methods, 65: 55-63, 1983) modifisert som følger: etter 3 dagers inkubering med analyseforbindelser ble sterilfiltrert 3-(4,5-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid tilsatt til hver brønn (sluttkonsentrasjon, 0,5 mg/ml), og platene ble inkubert ved 25 37 °C i 4 timer. Syre-isopropanol (0,1 N HCl i isopropanol, 150 ml) ble så tilsatt til hver brønn, og de resulterende formazankrystaller ble oppløst ved forsiktig sammenblanding. Absorbansen ved 540 nm ble målt i en Titertek Multiscan MCC/340 plateleser.

Stabiliteten overfor esterasedegradering ble bestemt ved analyse av stabiliteten i museserum

30 Den enzymatiske aktivitet i museserum kan føre til inaktivering av forbindelser *in vivo* trass i deres lovende *in vitro*-aktivitet. En modifisering av de standard cellevekstinhiberingsanalysene som beskrives ovenfor, ble anvendt for å bestemme stabiliteten av analyseforbindelsene overfor esterasedegradering. Den humane brystkarsinomcellelinje MDA-MB-435 eller den humane prostatakarsinomcellelinje DU 145 ble anvendt. Cellene ble utsådd i 96-brønners mikrotiterplater ved en tetthet på 7 500 celler/brønn. Før tilsetning av analyseforbindelsene til cellene i cellevekstinhiberingsanalysen ble analyseforbindelsene inkubert i 35 100 % museserum eller normalt dyrkingsmedium i 6 timer ved 37 °C. Etter dette ble analyseforbindelsene tilsatt til de celleholdige 96-brønners mikrotiterplater. Cellene ble inkubert i nærvær eller fravær av analyseforbindelser i 96 timer. Celleveksten ble anslått ved

anvendelse av modifikasjoner (Amin et al., Cancer Res., 47: 6040-6045, 1987) av en metylenblått-basert mikrodyrkingsanalyse (Finlay et al., Anal. Biochem., 139: 272-277, 1984). Absorbansen ved 620 og 405 nm ble målt i en Titertek Multiscan MCC/340. Analyseforbindelsenes evne til å inhibere celleveksten etter eksponering overfor esteraser i muse-
 5 serum, ble anslått.

Cytotoksisitetsanalyse

For å bestemme forbindelsers toksisitet overfor normale celler som ikke deler seg, ble hvilende, normale humanfibroblaster IMR-90 (ATCC aksesjonsbetegnelse CCL-186) anvendt.
 10 IMR-90-celler ble utsådd i et 96-brønners mikrotiterplateformat og dyrket til konfluens (i 72 timer). Etter vekst i 72 timer ble cellene vasket og normalmedium inneholdende 10 % føtalt, bovint serum erstattet med medium som inneholdt lav konsentrasjon av serum (0,1 %). Cellene ble gjort hvilende ved inkubering i 0,1 % serumholdig dyrkingsmedium i ytterligere 72 timer. Cellene ble inkubert med analyseforbindelsene i 24 timer. ATP-nivået i cellene ble målt
 15 ved anvendelse av et ViaLight HS-sett (LumiTech Ltd.). En cytotoksisk forbindelse, karbonylcyanid, ble anvendt i alle analyser som positiv kontroll for cytotoksisitet.

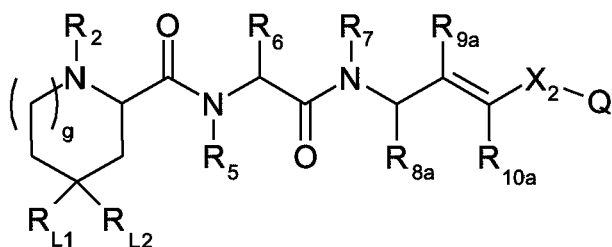
Bestemmelse av antitumoraktivitet *in vivo* i mus

In vivo-tumor-xenotransplantatundersøkelser ble utført i immunkompromitterte
 20 (nakne) mus. Musene (Ncr-hunnmus, atymiske) ble implantert subkutant med humane tumor-xenotransplantater (innbefattet brystkreftcellelinjen MDA-MB-435, colonkreftcellelinjen COLO-205, HCT-15, HCT-116, HCC-2998, HT-29, SW-620, DLD-1, LoVo, melanom LOX, lungekreftcellelinjen H522, bukspyttkjertelkreftcellelinjen PANC-1). Etter at xenotransplantatene hadde nådd en gjennomsnittsstørrelse på 75-200 mm³ eller 400-600 mm³, ble dyrene veid og tilfeldig
 25 fordelt i grupper på 8-10 dyr på den første dag med tilførsel av forbindelse. Analyseforbindelsene ble tilført intravenøst eller intraperitonealt. Vekten av tumoren og kroppsvekten ble bestemt to ganger ukentlig.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
karakteriseret ved at den har strukturen:

5



eller et farmasøytisk aksepterbart salt, ester eller salt av en ester derav,
hvor g er 1;

X₂ er C(=O);

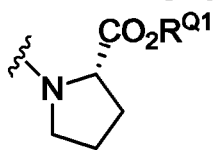
10

R₂ er metyl, etyl, propyl, iso-propyl, or butyl; og,

R₅ og **R_{9a}** er alle hydrogen, **R₆** er *tert-butyl*, **R₇** og **R_{10a}** er hver metyl, og **R_{8a}** er *iso-propyl*;

R_{L1} og **R_{L2}** er begge hydrogen; og

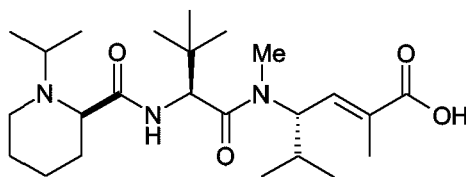
Q er OR^{Q'}, hvor R^{Q'} er H eller C₁-C₆ alkyl eller **Q** er



15

hvor R^{Q1} er H eller metyl.

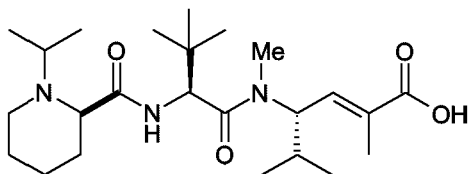
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen har strukturen



eller et farmasøytisk aksepterbart salt, ester eller salt av en ester derav.

20

3. Forbindelse ifølge krav 2, hvor forbindelsen har strukturen



4. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-3, et farmasøytisk aksepterbart bærerstoff eller fortynningsmiddel og om ønskelig videre omfatter nok et terapeutisk middel.

- 5 5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 4, hvor forbindelsen foreligger i en mengde som effektivt gir tumorregresjon *in vivo*.
6. Farmasøytisk preparat ifølge ethvert av kravene 1-3, og et farmasøytisk aksepterbart bærerstoff eller fortynningsmiddel, anvendes for behandling av kreft.
- 10 7. Anvendelse av en forbindelse ifølge et av kravene 1-3, for fremstilling av et medikament for behandling av kreft, hvor behandlingen innbefatter administrering til et individ som trenger det av en terapeutisk effektiv mengde av forbindelsen, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel, og eventuelt en ytterligere
- 15 terapeutisk middel.
8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor den anvendes for behandling av kreft i prostata, bryst, colon, urinblære, cervix, hud, testikler, nyre, ovarie, mage, hjerne, lever, pankreas eller spiserør, eller lymfom, leukemi eller multippelt myelom.