



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2280973 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07H 19/23 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.04.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.11.28
(86)	Europeisk søknadsnr	09735162.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.02.09
(30)	Prioritet	2008.04.23, US, 47263 2008.12.19, US, 139449
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Oppfinner	CHO, Aesop, 1656 Notre Dame Drive, Mountain ViewCA 94040, USA KIM, Choung, U., 1750 Elizabeth Street, San CarlosCA 94070, USA PARRISH, Jay, 760 Bair Island Rd., 100, Redwood CityCA 94063, USA XU, Jie, 812 Rigel Lane, Foster CityCA 94404, USA
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Karbanukleoside analoger for antiviral behandling
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-00/56734 WO-A-02/057287 WO-A-2008/005542 WO-A-2008/089105 WO-A-2008/141079

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår generelt to forbindelser med antiviral aktivitet, mer spesielt nukleosider som er aktive mot *Flaviviridae*-infeksjoner og mest spesielt mot inhibitorer for hepatitt C-virus RNA-avhengig RNA polymerase.

5

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Virus omfattende *Flaviviridae*-familien omfatter minst tre adskilte arter innbefattende pestivirus, flavivirus og hepacivirus (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mens *pestivirus* forårsaker mange økonomisk viktige dyresykdommer så som bovin viralt diare-virus (BVDV), klassisk svinefeber-firus (CSFV, svinekolera) og grensesykdom hos sau (BDV), er deres viktighet hos mennesker mindre godt karakterisert (Moennig V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). *Flavivirus* er ansvarlig for viktige humane sykdommer så som denguefeber og gulfeber, mens *hepacivirus* forårsaker hepatitt C virusinfeksjoner hos mennesker. Andre viktige virale infeksjoner forårsaket av *Flaviviridae*-familien innbefatter Vestnil-virus (WNV), japansk encefalittvirus (JEV), flått-båret encefalittvirus, Junjin-virus, Murray Valey encefalitt, St. Louis encefalitt, Omsk blødningsfebvirus og Zika-virus. Kkombinert forårsaker infeksjoner fra *Flaviviridae* virusfamilien stor dødelighet, morbiditet og økonomisk tap over hele verden. Følgelig finnes det et behov for å utvikle effektive behandlinger for *flaviviridae* virusinfeksjoner.

Hepatitt C-virus (HCV) er den ledende årsak til kronisk leversykdom verden over (Boyer, N. et al., J. Hepatol. 32: 98-112, 2000), så et vesentlig fokus for pågående antiviral forskning er rettet mot utviklingen av forbedrede behandlingsmetoder for kroniske HCV-infeksjoner i mennesker (Di Besceglie, A. M. og Bacon, B.R., Scientific American, Okt.: 80-85 (1999), Gordon, C.P. et al., Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D. et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Et antall behandlinger for HCV er ått gjeoom av Bymock et al. i Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11: 2, 79-95 (2000).

RNA-avhengig RNA polymerase (RdRp) er et av de best studerte mål for utviklingen av nye HCV terapeutiske midler. NS5B polymerasen er et mål for inhibitorer i tidligere kliniske menneskeforsøk (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US

2004/006002 A1). Disse enzymer har blitt utstrakt karakterisert på det biokjemiske og strukturelle nivå med utvelgelsesassay for å identifisere selektive inhibitorer (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297: 1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22: 73-89). Biokjemiske mål så som NS5B er viktige I
 5 utvikling av HCV-behandlinger siden HCV ikke replikerer i laboratoriet og det er vanskeligheter ved å utvikle celle-baserte assays og prekliniske dyre-systemer.

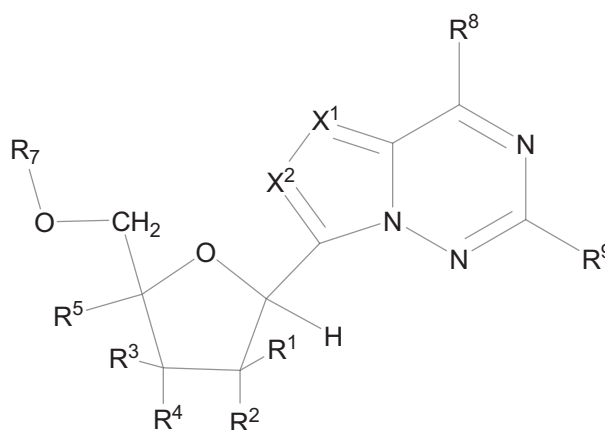
For tiden finnes det primært to antivirale forbindelser, ribavirin som er en nukleosid-analog, og interferon alfa (α) (IFN), som blir brukt til å behandle kroniske HCV-infeksjoner i mennesker. Ribavirin alene er ikke effektiv til å redusere virale
 10 RNA-nivåer, har signifikant toksisitet og er kjent for å indusere anemi. Kombinasjonen av IFN og ribavirin har blitt rapportert å være effektiv ved håndtering av kronisk hepatitt C (Scott, L. J. et al., Drugs 2002, 62, 507-556), men mindre enn halvparten av pasientene som er gitt denne behandlingen, viser en vedvarende gunstig virkning. Andre pasient-applikasjoner beskriver bruken av
 15 nukleosid-analoger til å behandle hepatitt C-virus, innbefatter WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920 og WO 02/18404, men ytterligere behandlinger for HCV-infeksjoner har enda ikke blitt tilgjengelige for pasienter. Følgelig er det et kraftig behov for medikamenter som har forbedrete antivirale og farmakokinetiske egenskaper med øket aktivitet mot utvikling av HCV-
 20 resistens, forbedret oral biotilgjengelighet, større effekt, færre uønskede bieffekter og forlenget effektiv halveringstid *in vivo* (De Francesco, R. et al., (2003) Antiviral Research 58: 11-16).

Visse ribosider av nukleobasene [1,2-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin og [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazin har blitt
 25 beskrevet i Carbohydrate Research 2001, 331(1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles (1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. J. 1985,3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. J 1984, 2, 299-38; WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trns. J. 1999, 20, 2929-2936
 30 og J. Med. Chem., 1986, 29(11), 2231-5. Imidlertid har disse forbindelser ikke blitt beskrevet som anvendelige til behandling av HCV. Barbu, Y.S., WO2008/089105 og WO2008/41079 beskriver ribosider av pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin nukleobaser med antiviral, anti-HCV og anti-RdPd-aktivitet. WO2008/005542 beskriver også antivirale, spesielt anti-HCV, modifiserte nukleosider.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSN

Foreliggende oppfinnelse fremskaffer forbindelser som inhiberer virus av *Flaviviridae*-familien. Oppfinnelsen omfatter også forbindelser som inhiberer virale nukleinsyrepolymeraser, spesielt HCV RNA-avhengig RNA polymerase (RdPd) heller enn cellulære nukleinsyrepolymeraser. Følgelig er forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendelige til å behandle *Flaviviridae*-infeksjoner hos mennesker og andre dyr.

I et aspekt fremskaffer foreliggende oppfinnelse en forbindelse av formel I:



Formel I

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ;

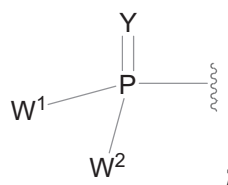
hvor:

minst en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, haogen, C_1 - C_8)alkyl, (C_4-C_8) karbocykloalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, $(C_2$ -
 15 $C_8)$ substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl(C_1 -
 $C_8)$ alkyl og hver gjenværende R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er uavhengig av hverandre H,
 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl,
 (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl,
 (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl($C_1-C_8)$ alkyl eller enhver to R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5
 20 på tilstøtende karbonatomer, når tatt sammen, er $-O(CO)O-$ eller når tatt sammen
 med ringkarbonatomene til hvilke de er bundet, danner en dobbeltbinding;

hver n er uavhengig 0, 1 eller 2;

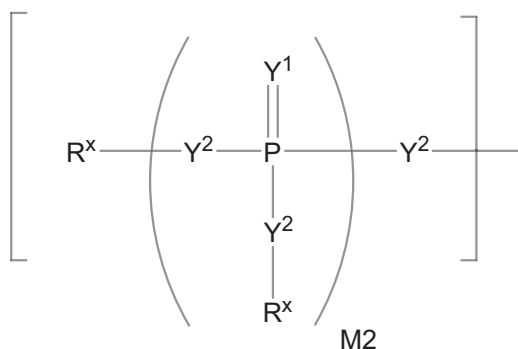
hver R^a er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $S(O)_2(OR^{11})$ eller $-SO_2NR^{11}R^{12}$,

R^7 er H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$,
 5 $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, eller



hver Y eller Y^1 er uavhengig, O, S, NR, $^+N(O)^\oplus$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ eller N-NR₂;

W^1 og W^2 er, når tatt sammen, $-Y^3(CR^Y)_2Y^3-$ eller en av W^1 eller W^2 , sammen med R^3 eller R^4 er $-Y^3-$ og den andre av W^1 eller W^2 er Formel 1a; eller W^1 og W^2 er hver,
 10 uavhengig, en gruppe av Formel Ia:



Formel Ia

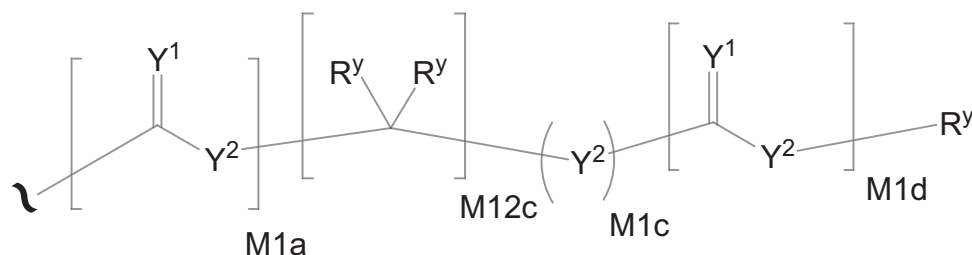
hvor:

hver Y^2 er uavhengig en binding, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂,
 15 S, S-S, S(O) eller S(O)₂;

hver Y^3 er uavhengig O, S eller NR;

M2 er 0, 1 eller 2;

hver R^x er uavhengig R^y eller formelen



hvor:

hver M1a, M1c og M1d er uavhengig 0 eller 1;

M12c er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12;

- 5 hver R^y er uavhengig H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $.C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_3$, $-SR$, $.S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ eller W^3 ; eller når tatt sammen danner to R^y på samme karbonatom en karbocyklisk ring på 3 til 7 karbonatomer;

- 10 hver R er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} substituert aryl, C_2-C_{20} heterocyklyl, C_2-C_{20} substituert heterocyklyl, arylalkyl eller substituert arylalkyl;

- 15 W^3 er W^4 eller W^5 ; W^4 er R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ eller $-SO_2W^5$; og W^5 er en karbocykel eller en heterocykel hvori W^5 uavhengig er substituert med 0 til 3 R^y -grupper;

hver X^1 eller X^2 er uavhengig $C-R^{10}$ eller N hvori minst en av X^1 eller X^2 er N;

- 20 hver R^8 er uavhengig halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl, OR^{11} eller SR^{11} ;

- 25 hver R^9 eller R^{10} er uavhengig H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} ;

hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) karbocykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl eller R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvori
 5 ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^a-$;

hvori hvert (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl av hver R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} er uavhengig eventuelt substituert med en eller flere halogen, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a , og hvor en eller flere av de ikke-
 10 terminale karbonatomer av hver av nevnte (C_1-C_8) alkyl kan eventuelt være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^a-$.

I et annet aspekt innbefatter foreliggende oppfinnelse forbindelser av Formel I samt farmasøytisk akseptable salter derav og alle rasemater, enantiomerer, diastereomerer, tautomerer, polymorfer, pseudopolymorfer og amorfe former
 15 derav.

I et annet aspekt fremskaffer foreliggende oppfinnelse nye forbindelser av Formel I med aktivitet mot infeksjonsdyktige *Flaviviridae*-virus. Uten å ønske å være bundet av teori kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhibere viralt RNA-avhengig RNA polymerase og således inhibere replikasjonen av viruset. De er anvendelige til
 20 behandling av menneskepasienter smittet med et humant virus så som hepatitt C.

I et annet aspekt fremskaffer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende en effektiv mengde av en Formel I forbindelse eller t farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiddel eller bæremiddel.

25 I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende et farmasøytisk kombinasjonsmiddel omfattende:

a) en første farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse av Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller ester derav, og

- b) en andre farmasøytisk sammensetning omfattende minst et ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a inhibitorer, alfa-glukosidase 1 inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepato-beskyttende midler, ikke-nukleosid inhibitorer av HCV og andre medikamenter for behandling av HCV.

I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for inhibering av HCV polymerase omfattende å sette en celle som er infisert med HCV i kontakt med en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I eller farmasøytisk akseptable salter, solvat og/eller ester derav.

- 10 I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for inhibering av HCV polymerase omfattende å sette en celle som er infisert med HCV i kontakt med en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I eller farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav, og minst et ytterligere terapeutisk middel.

- 15 I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandling av en sykdom forårsaket av en viral infeksjon hvor den virale infeksjon er forårsaket av et virus valgt fra gruppen bestående av dengue virus, gulfebervirus, vestnil-virus, japansk encefalitt-virus, flått-båret encefalitt-virus, Junjin-virus, Murray Valley encefalitt-virus, St. Louis encefalit-virus, Omsk
20 blødningsfeber-virus, Zika-virus og hepatitt C-virus, ved å administrere til et individ som har behov for dette, en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad en fremgangsmåte for behandling av HCV i en pasient omfattende å administrere til nevnte pasient en
25 farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse av Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav.

- I en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad en fremgangsmåte for behandling av HCV i en pasient omfattende å administrere til nevnte pasient en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av Formel I eller et farmasøytisk
30 akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav, og minst et ytterligere terapeutisk middel.

Et annet aspekt av oppfinnelsen fremskaffer en fremgangsmåte for behandling eller forebygning av symptomene eller effektene av en HCV-infeksjon i et smittet dyr som omfatter å administrere til, dvs. behandle, nevnte dyr med en farmasøytisk kombinasjonssammensetning av en formulering omfattende en effektiv mengde av
 5 en Formel I-forbindelse og en andre forbindelse som har anti-HCV-egenskaper.

I et annet aspekt fremskaffer oppfinnelsen også en fremgangsmåte for inhibering av HCV omfattende å administrere til et pattedyr som er smittet med HCV en mengde av en Formel I forbindelse som er effektiv til å inhibere replikasjonen av HCV i infiserte celler av nevnte pattedyr.

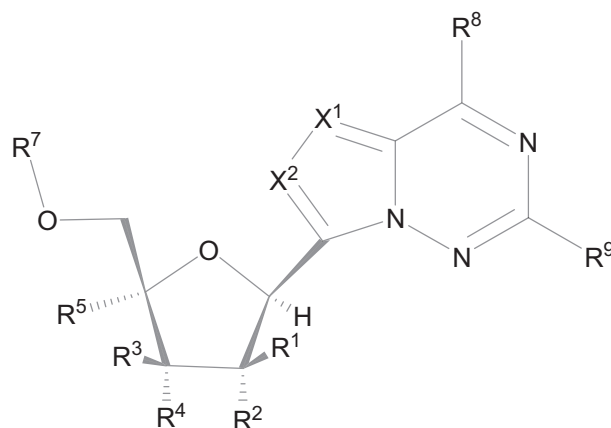
10 I et annet aspekt fremskaffer oppfinnelsen også fremgangsmåter og nye intermediater beskrevet heri som er anvendelige for fremstilling av Formel I forbindelser ifølge oppfinnelsen.

I andre aspekter er nye fremgangsmåter for syntese, analyse, separasjon, isolering, opprenskning, karakterisering og testing av forbindelsene ifølge
 15 foreliggende oppfinnelse fremskaffet.

DETALJERT BESKRIVELSE AV EKSEMPELWISE UTFØRELSESFORMER

Det vil nå bli referert i detalj til visse utførelsesformer av oppfinnelsen, eksempler av hvilken er illustrert i den medfølgende beskrivelse, strukturer og formler. Selv om oppfinnelsen vil bli beskrevet i forbindelse med de nummererte
 20 utførelsesformer, vil det bli forstått at de ikke er ment å begrense oppfinnelsen til disse utførelsesformer. Tvert imot er oppfinnelsen ment å dekke alle alternativer, modifikasjoner og ekvivalenter som kan bli innbefattet i omfanget av foreliggende oppfinnelse.

I et annet aspekt er forbindelser av Formel I representert av Formel II:



Formel II

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

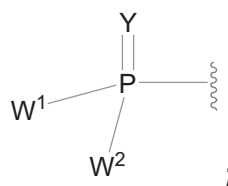
hvor:

- 5 minst en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, haogen, C_1 - C_8 alkyl, (C_4-C_8) karbocykloalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl og hver gjenværende R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er uavhengig av hverandre H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl,
- 10 (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl eller enhver to R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 på tilstøtende karbonatomer, når tatt sammen, er $-O(CO)O-$ eller når tatt sammen med ringkarbonatomene til hvilke de er bundet, danner en dobbeltbinding;

hver n er uavhengig 0, 1 eller 2;

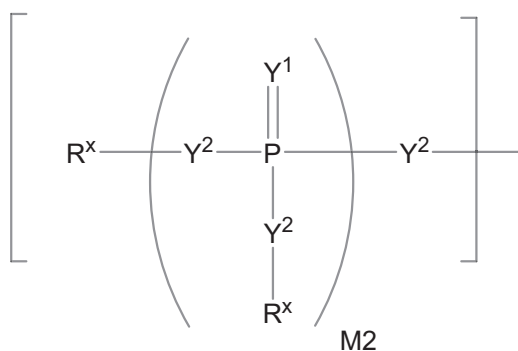
- 15 hver R^a er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$,

R^7 er H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2-NR^{11}R^{12}$, eller



hver Y eller Y¹ er uavhengig, O, S, NR, ⁺N(O)®, N(OR), ⁺N(O)(OR) eller N-NR₂;

W¹ og W² er, når tatt sammen, -Y³(CR^Y)₂)₃Y³- eller en av W¹ eller W², sammen med R³ eller R⁴ er -Y³- og den andre av W¹ eller W² er Formel 1a; eller W¹ og W² er hver, uavhengig, en gruppe av Formel Ia:



Formel Ia

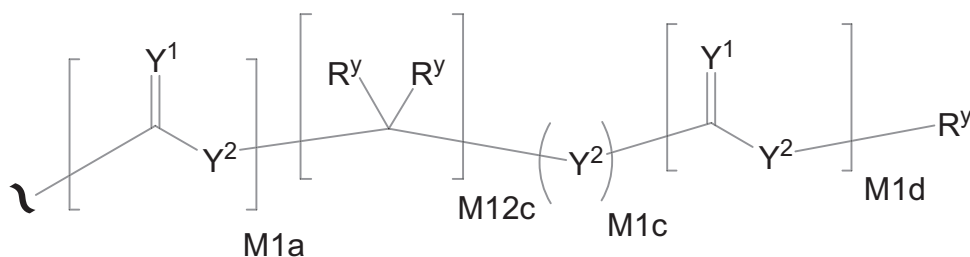
hvor:

hver Y² er uavhengig en binding, O, CR₂, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) eller S(O)₂;

hver Y³ er uavhengig O, S eller NR;

M2 er 0, 1 eller 2;

hver R^x er uavhengig R^y eller formelen



hvor:

hver M1a, M1c og M1d er uavhengig 0 eller 1;

M12c er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12;

5 hver R^y er uavhengig H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, .C(=Y¹)N(R)₂, -
⁺N(R)₃, -SR, .S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -
 OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)N(R)₂, -N(R)C(=Y¹)R,
 N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR eller W³; eller når
 tatt sammen danner to R^y på samme karbonatom en karbocyklisk ring på 3 til 7
 karbonatomer;

10 hver R er uavhengig H, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-
 C₈) substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈) substituert alkynyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-
 C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₂-C₂₀substituert heterocyklyl, arylalkyl
 eller substituert arylalkyl;

15 W³ er W⁴ eller W⁵; W⁴ er R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y eller -SO₂W⁵; og W⁵ er en
 karbocykel eller en heterocykel hvori W⁵ uavhengig er substituert med 0 til 3 R^y-
 grupper;

hver X¹ eller X² er uavhengig C-R¹⁰ eller N hvori minst en av X¹ eller X² er N;

20 hver R⁸ er uavhengig halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂,
 CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹²,
 C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-
 C₈)karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, -
 C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl, OR¹¹ eller SR¹¹;

25 hver R⁹ eller R¹⁰ er uavhengig H, halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃,
 NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -
 C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ eller SR¹¹;

hver R¹¹ eller R¹² er uavhengig H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-
 C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbocykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert
 heteroaryl, -C(=O)(C₁-C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl; eller R¹¹ og
 R¹² tatt sammen med nitrogenet til hvilket de er bundet danner en 3- til 7-leddet

heterocyklisk ring hvori ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^a-$;

hvor i hvert (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl av hver R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} er uavhengig eventuelt substituert med en eller flere
 5 halogen, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a , og hvor en eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hver av nevnte (C_1-C_8) alkyl kan eventuelt være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^a-$.

I en utførelsesform av Formel II er R^1 (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I en annen utførelsesform er R^1 (C_1-C_8) alkyl. I en annen utførelsesform
 10 er R^1 metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl. I en foretrukket utførelsesform er R^1 metyl. I en annen foretrukket utførelsesform er R^1 H.

I en utførelsesform av Formel II er R^2 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller (C_2-C_8) substituert alkynyl. I et annet aspekt av denne
 15 utførelsesformen er R^2 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a eller halogen. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 H, OH, NH_2 , N_3 , CN eller halogen. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OR^a eller halogen og R^1 er (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OR^a eller F og R^1 er metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl. I et foretrukket aspekt
 20 av denne utførelsesformen er R^2 OH og R^1 er metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl, eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OH, R^1 er H og minst en av R^3 eller R^5 er ikke H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 F og R^1 er metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OR^a og R^1 er metyl. I et
 25 spesielt foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OH og R^1 er metyl.

I en utførelsesform av Formel II er R^3 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H eller F. I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H, R^2 er OR^a eller
 30 halogen og R^1 er (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H, R^2 er OR^a eller F og R^1 er metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H, R^2 er OR^a

og R^1 er metyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H, R^2 er OH og R^1 er metyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 og R^1 H, R^2 er OH og R^5 er ikke H.

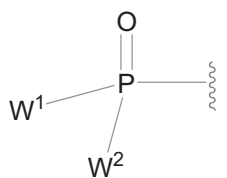
I en utførelsesform av Formel II er R^4 H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl eller (C₂-C₈)alkynyl. I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a , R^2 er OR^a eller halogen og R^1 er (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl eller (C₂-C₈)alkynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a , R^2 er OR^a eller halogen, R^1 er H og R^5 er ikke H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a , R^2 er OR^a eller halogen, R^3 er H og R^1 er (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl eller (C₂-C₈)alkynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a , R^2 er OR^a eller F og R^1 er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 OR^a , R^2 er OR^a eller F, R^3 er H og R^1 er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 uavhengig av hverandre OR^a og R^1 er metyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 uavhengig av hverandre OR^a , R^3 er H og R^1 er metyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er en av R^4 eller R^2 OR^a og den andre av R^4 eller R^2 er OH. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er en av R^4 eller R^2 OR^a hvor R^a ikke er H og den andre av R^4 eller R^2 er OH, R^3 er H og R^1 er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 OH, R^3 er H og R^1 er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 , tatt sammen, -O(CO)O-, R^3 er H og R^1 er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl.

I en utførelsesform av Formel II er R^2 og R^4 begge OR^a og minst en av R^1 , R^3 eller R^5 er ikke H. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a og R^1 er (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl((C₁-C₈)alkyl). I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a og R^3 er (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a og R^5 er OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO₂, S(O)_nR^a,

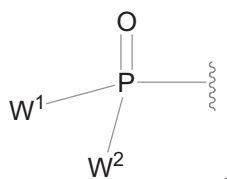
halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl.

I en annen utførelsesform av Formel II er R¹ og R² begge H; en av R³ eller R⁴ er OR^a og den andre av R³ eller R⁴ er (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er en av R³ eller R⁴ OH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R⁵ OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)substituert alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)substituert alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₂-C₈)substituert alkynyl eller aryl(C₁-C₈)alkyl.

10 I en utførelsesform av Formel II er R⁷ H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, C(=O)SR¹¹ eller



I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R⁷ H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R⁷ -C(=O)R¹¹ hvor R¹¹ er (C₁-C₈)alkyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R⁷



15

I en utførelsesform av Formel II er X¹ N eller CR¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ CR¹⁰ og R¹⁰ er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ CH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver X¹ og X² N. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N og X² er CR¹⁰. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N og X² er CR¹⁰ hvor R¹⁰ er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N og X² er CR¹⁰ hvor R¹⁰ er H eller F. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N og X² er CH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X¹ N; X² er CH; R¹ er metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl

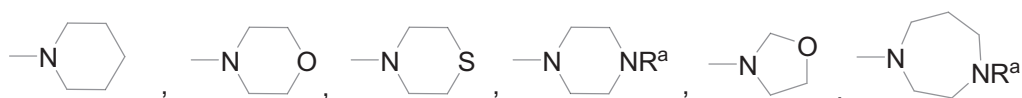
20

eller etynyl; R^3 er H og R^2 og R^4 er OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N; X^2 er CH; R^1 er metyl, CH_2OH , CH_2F , etenyl eller etynyl; hver R^3 og R^5 er H og hver R^2 og R^4 er OR^a .

I en annen utførelsesform av Formel II er X^2 N eller CR^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CR^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CR^{10} hvor R^{10} er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CR^{10} hvor R^{10} er H eller F. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CH.

I en annen utførelsesform av Formel II er hver R^8 uavhengig halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver R^{10} H, halogen, CN eller eventuelt substituert heteroaryl.

I en utførelsesform av Formel II er R^{11} eller R^{12} uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl. I en annen utførelsesform danner R^{11} og R^{12} tatt sammen med nitrogenet til hvilket de begge er bundet, en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller NR^a . Følgelig som eksempel og ikke som begrensning, kan enheten $-NR^{11}R^{12}$ være representert av heterocyklene:



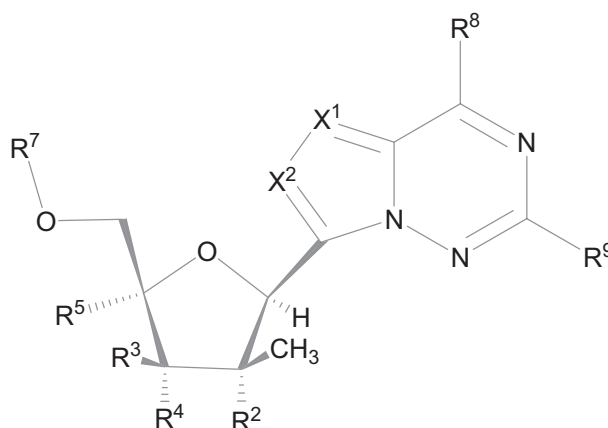
og liknende.

I en annen utførelsesform av Formel II er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} uavhengig av hverandre (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl, hvor nevnte (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl er, uavhengig av hverandre, eventuelt substituert med en eller flere halogen, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, eller OR^a . Følgelig kan, som eksempel og ikke som begrensning, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} representere enheter så som –

$\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{N}_3)\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$ og liknende.

I en annen utførelsesform av Formel II er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R_5 , R^{11} eller R^{12} (C_1 - C_8)alkyl hvor et eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hver nevnte (C_1 - C_8)alkyl eventuelt kan være erstattet med $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ eller NR^a . Følgelig kan som
 5 eksempel og ikke som begrensning, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R_5 , R^{11} eller R^{12} representere enheter så som $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)_2$ og liknende.

I et annet aspekt er forbindelser av Formel I representert av Formel III:



10

Formel III

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav hvor alle variabler er definert som for Formel I.

I en utførelsesform av Formel III er R^2 H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$,
 15 halogen, (C_1 - C_8)alkyl, (C_1 - C_8)substituert alkyl, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)substituert alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, (C_2 - C_8)substituert alkynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen re R^2 H, OR^a , $\text{N}(\text{R}^a)_2$, N_3 , CN, SR^a eller halogen. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 H, OH, NH_3 , N_3 , CN eller halogen. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OR^a eller halogen. I et foretrukket aspekt
 20 av denne utførelsesformen er R^2 OH. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 OH og minst en av R^3 eller R_5 er ikke H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^2 F. I et annet foretrukket

aspekt av denne utførelsesformen er $R^2 OR^a$. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^2 OH$.

I en utførelsesform av Formel III er $R^3 H$, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$ eller F . I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$ og R^2 er OR^a eller halogen. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$ og R^2 er OR^a eller F . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$ og R^2 er OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$ og R^2 er OH . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^3 H$, R^2 er OH og R^5 er ikke H .

I en utførelsesform av Formel III er $R^4 H$, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , SR^a , halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$ og R^2 er OR^a eller halogen. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$, R^2 er OR^a eller halogen og R^5 er ikke H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$, R^2 er OR^a eller halogen og R^5 er ikke H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$ og R^2 er OR^a eller F . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^4 OR^a$, R^2 er OR^a eller F og R^3 er H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 uavhengig av hverandre OR^a , I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 , uavhengig av hverandre, OR^a og R^3 er H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er en av R^4 eller R^2 OR^a og den andre av R^4 eller R^2 er OH . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er en av R^4 eller R^2 OR^a , hvor R^a ikke er H og den andre av R^4 eller R^2 er OH og R^3 er H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 OH og R^3 er H . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 og R^2 , tatt sammen, $-O(CO)O-$ og R^3 er H .

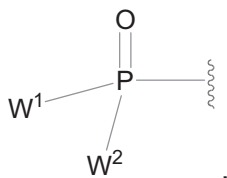
I en utførelsesform av Formel III er $R^5 H$, OR^a , $N(R^a)_2$, CN , SR^a , halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^5 H$, N_3 , CN , (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl eller (C_2-C_8) alkynyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^5 H$, N_3 , CN , metyl, CH_2OH , etenyl eller etynyl, R^4 er OR^a og R^3 er H . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $R^5 H$ eller N_3 , R^4 er OR^a , R^3 er H og R^2 er F eller OR^a . I et annet aspekt av denne

utførelsesformen er R^5 H eller N_3 , R^4 er OR^a , R^3 er H og R^2 er OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 og R^5 H og R^2 og R^4 er, uavhengig av hverandre, OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 og R^5 H og R^2 og R^4 er OH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^3 H, R^2 og R^4 er, uavhengig av hverandre, OR^a og R^5 er N_3 . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^4 o R^2 , tatt sammen, $-O(CO)O-$ og R^3 er H.

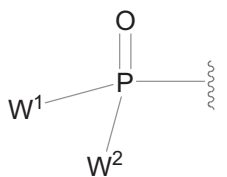
I en utførelsesform av Formel III er R^2 og R^4 begge OR^a og minst en av R^3 eller R^5 er ikke H. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a og R^3 er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^2 og R^4 begge OR^a og R^5 er OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl.

I en annen utførelsesform av Formel III er R^2 H, en av R^3 eller R^4 er OR^a o den andre av R^3 eller R^4 er (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er en av R^3 eller R^4 OH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er R^5 OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl (C_1-C_8) alkyl.

I en utførelsesform av Formel III er R^7 H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ eller



I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^7 H. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er $R^7 -C(=O)R^{11}$ hvor R^{11} er (C_1-C_8) alkyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^7



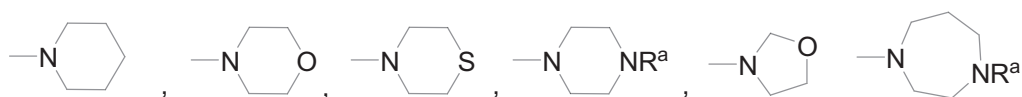
I en utførelsesform av Formel III er X^1 N eller CR^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $X^1 CR^{10}$. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $X^1 CR^{10}$ og R^{10} er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $X^1 CR^{10}$ og R^{10} er H eller F. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er $X^1 CH$. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver X^1 og X^2 N. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N og X^2 er CR^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N og X^2 er CR^{10} hvor R^{10} er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N og X^2 er CR^{10} hvor R^{10} er H eller F. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N og X^2 er CH. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N; X^2 er H og hver R^2 og R^4 er OR^a . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^1 N; X^3 er CH; hver R^3 og R^5 er H og hver R^2 og R^4 er OR^a .

I en annen utførelsesform av Formel III er X^2 N eller CR^{10} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CR^{10} hvor R^{10} er H, halogen eller CN. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CR^{10} hvor R^{10} er H eller F. I et annet aspekt av denne utførelsesformen er X^2 N og X^1 er CH.

I en annen utførelsesform av Formel III er hver R^8 uavhengig halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, OR^{11} eller SR^{11} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver R^8 uavhengig halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} eller SR^{11} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver R^8 uavhengig halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} eller SR^{11} og R^{11} er H, halogen eller $NR^{11}R^{12}$. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^8 NH_2 og R^9 er H eller halogen. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^8 og R^9 hver NH_2 . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^8 OH og R^9 er NH_2 .

I en annen utførelsesform av Formel III er hver R^{10} uavhengig H, hlogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} . I et annet aspekt av denne utførelsesformen er hver R^{10} H, halogen, CN eller eventuelt substituert heteroaryl.

I en utførelsesform av Formel III er R^{11} eller R^{12} uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) karbocykloalkyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteoaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl. I en annen utførelsesform danner R^{11} og R^{12} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet, en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med $-O-$, $-S-$ eller $-NR^a-$. Følgelig kan, som eksempel og ikke begrensning, enheten $-NR^{11}R^{12}$ være representert av heterocyklene:

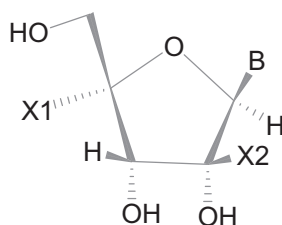


og liknende.

I en annen utførelsesform av Formel III er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} uavhengig (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl, hvor nevnte (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl er uavhengig eventuelt substituert med en eller flere halogen, hydroksy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a . Følgelig kan, som eksempel og ikke som begrensning, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} representere enheter så som $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ og liknende.

I en annen utførelsesform av Formel III er R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} (C_1-C_8) alkyl, hvor en eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hver nevnte (C_1-C_8) alkyl eventuelt kan ære erstattet med $-O-$, $-S-$, eller $-NR^a-$. Følgelig kan, m eksempel og ikke som begrensning, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} representere enheter så som $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ og liknende.

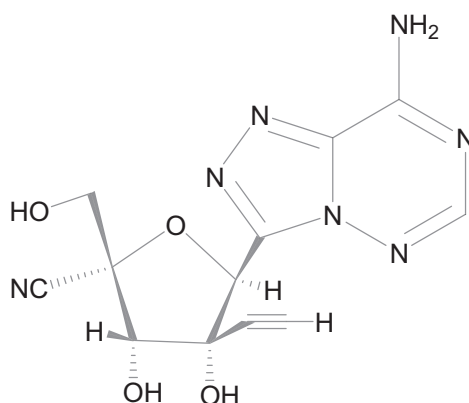
I enda en annen utførelsesform er forbindelsene av Formel I, Formel II eller Formel III nevnt nedenfor i tabellformat (Tabell 6) som forbindelser av gnell Formel IV:



Formel IV

5 hvor X1 og X2 representerer substituer bundet til tetrahydrofuranylringen som
 definert i Tabell 1-2 nednfor; B er et purin som definert i Tabell 4 nedenfor og X3
 representerer et ringelement av purinbasen B som beskrevet i Tabell 3 nedenfor.

10 Bindingspunktet av kjernestruktur ribosen er indikert i hver av strukturene av X1,
 X2 og B. Bindingspunktet av kjernestruktur purinet er indikert i hver av
 strukturene X3. Hver struktur i Tabell 1-4 er representert ved en alfanumerisk
 "kode". Hver struktur av en forbindelse av Formel IV kan således bli betegnet i
 tabellform ved å kombinere "koden" som rprenterer hver strukturenhhet, ved å
 bruke den følgende syntakse: X1.X2.X3.B. Således representerer for eksempel
 X1a.X2c.X3a.B1 den følgende struktur:



Tabell 1: X1-Strukturer

Kode	Struktur
X1a	CN
X1b	H
X1c	N ₃
X1d	CH ₂ OH

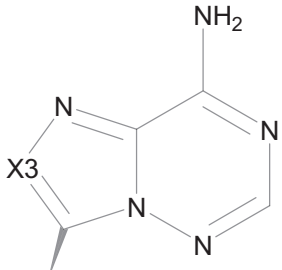
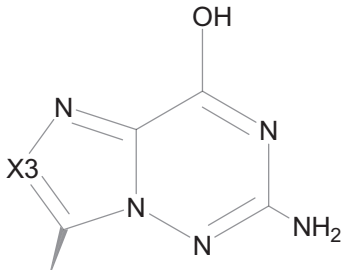
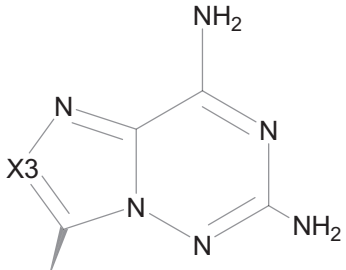
Tabell 2: X2-strukturer

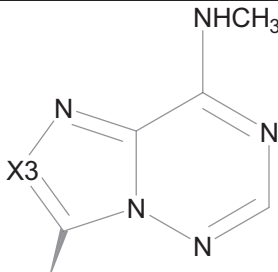
Kode	Struktur
X2a	H
X2b	CH ₃
X2c	$\equiv$ -H

5 Tabell 3: X3-strukturer

Kode	Struktur
X3a	-N=
X3b	-CH=
X3c	-CF=

5 Tabell 4: B Strukturer

Kode	Struktur
B1	
B2	
B3	

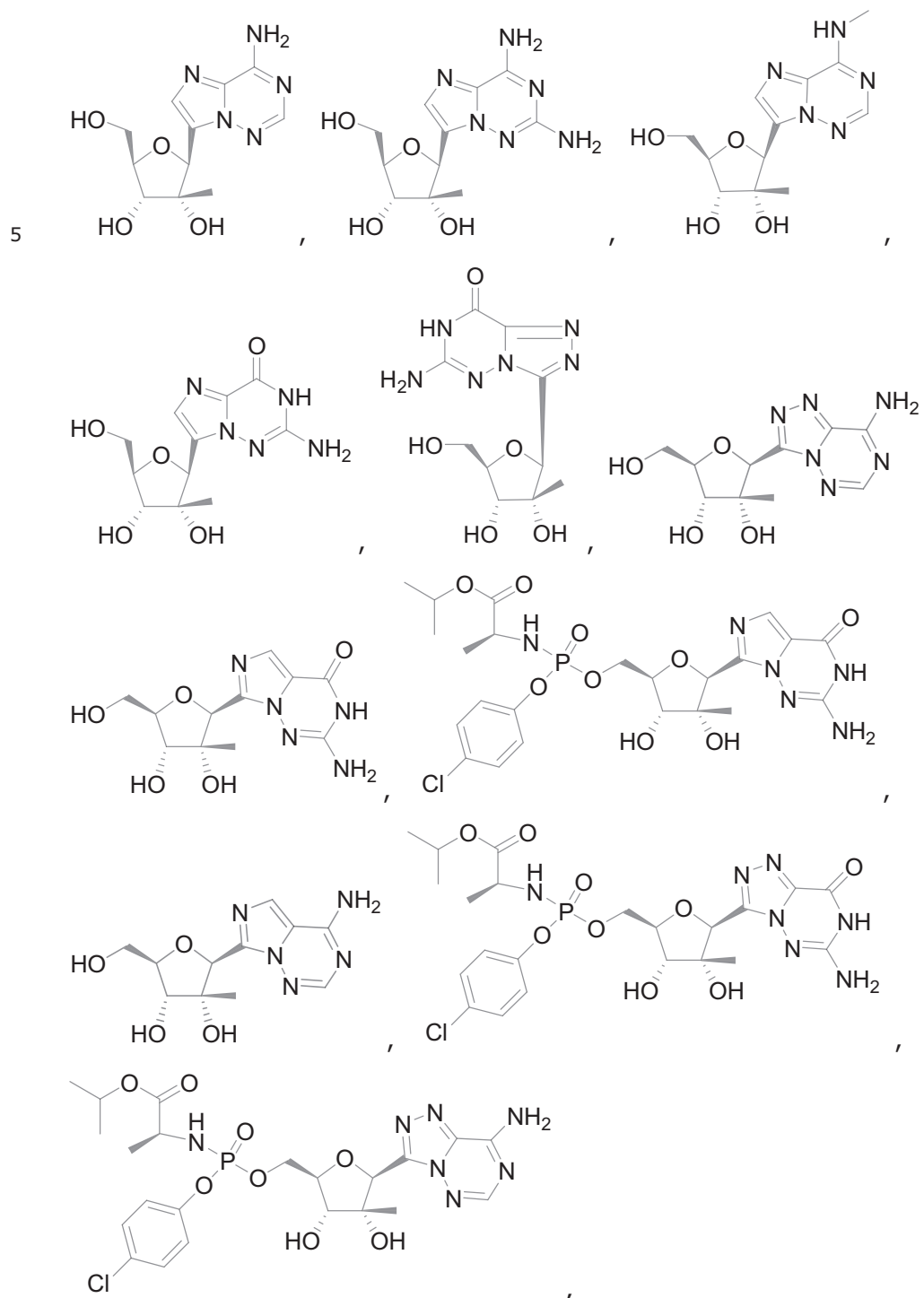
Kode	Struktur
B4	

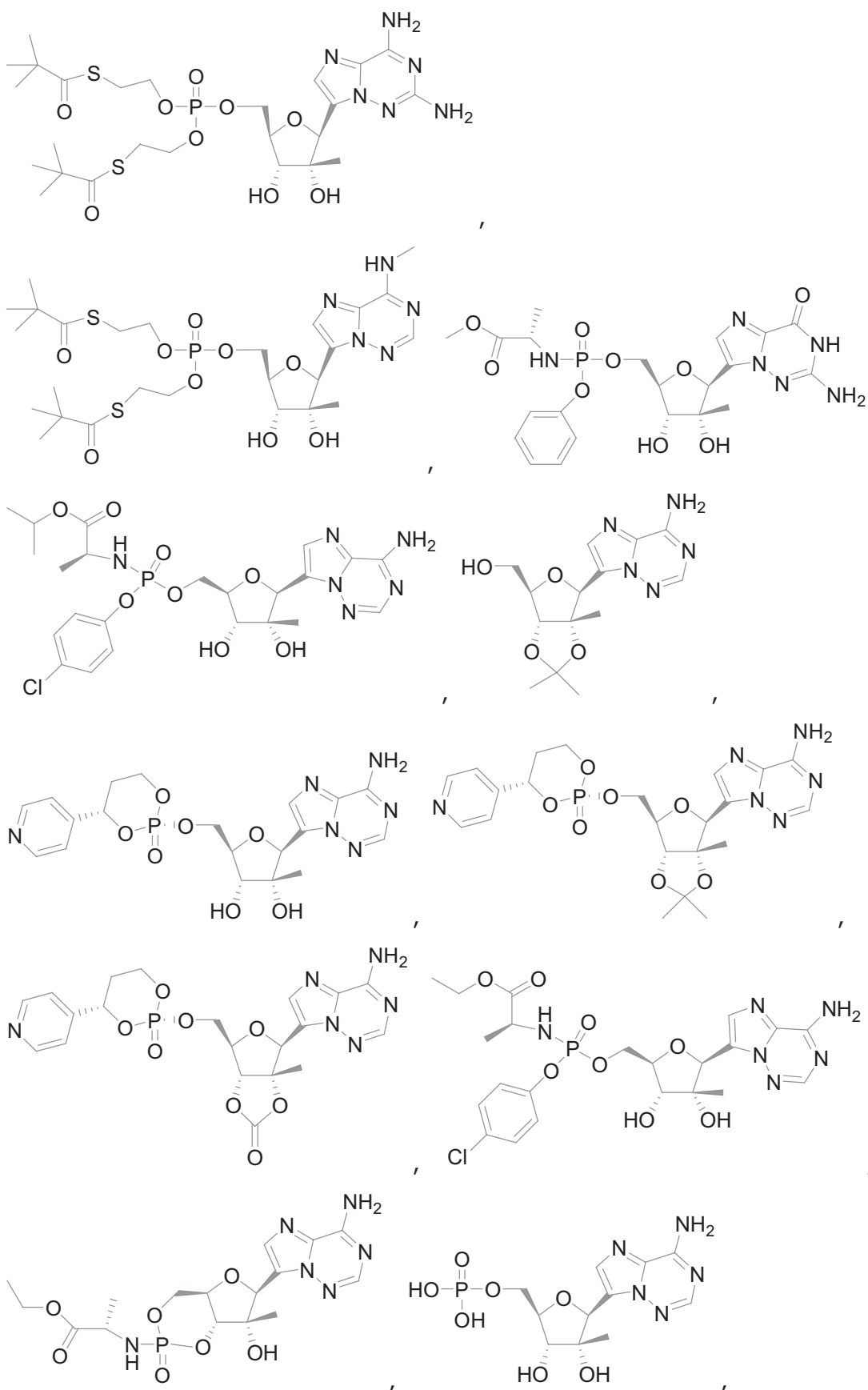
Tabell 6: Liste av forbindelser av Foml IV

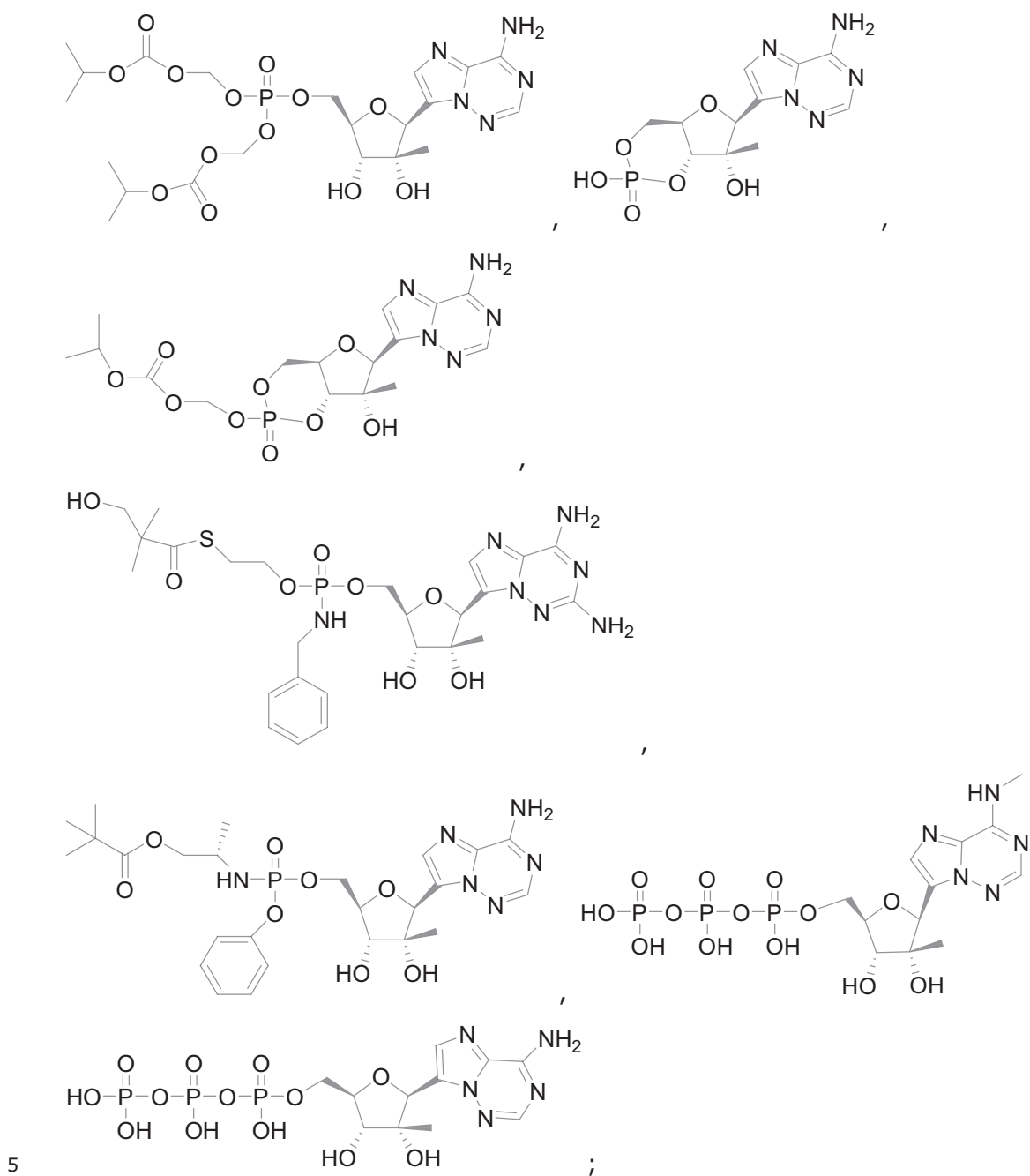
X1a.X2b.X3a.B1, X1a.X2b.X3a.B2, X1a.X2b.X3a.B3, X1a.X2b.X3a.B4,
 X1a.X2b.X3b.B1, X1a.X2b.X3b.B2, X1a.X2b.X3b.B3, X1a.X2b.X3b.B4,
 5 X1a.X2b.X3c.B1, X1a.X2b.X3c.B2, X1a.X2b.X3c.B3, X1a.X2b.X3c.B4,
 X1a.X2c.X3a.B1, X1a.X2c.X3a.B2, X1a.X2c.X3a.B3, X1a.X2c.X3a.B4,
 X1a.X2c.X3b.B1, X1a.X2c.X3b.B2, X1a.X2c.X3b.B3, X1a.X2c.X3b.B4,
 X1a.X2c.X3c.B1, X1a.X2c.X3c.B2, X1a.X2c.X3c.B3, X1a.X2c.X3c.B4,
 X1b.X2b.X3a.B1, X1b.X2b.X3a.B2, X1b.X2b.X3a.B3, X1b.X2b.X3a.B4,
 10 X1b.X2b.X3b.B1, X1b.X2b.X3b.B2, X1b.X2b.X3b.B3, X1b.X2b.X3b.B4,
 X1b.X2b.X3c.B1, X1b.X2b.X3c.B2, X1b.X2b.X3c.B3, X1b.X2b.X3c.B4,
 X1b.X2c.X3a.B1, X1b.X2c.X3a.B2, X1b.X2c.X3a.B3, X1b.X2c.X3a.B4,
 X1b.X2c.X3b.B1, X1b.X2c.X3b.B2, X1b.X2c.X3b.B3, X1b.X2c.X3b.B4,
 X1b.X2c.X3c.B1, X1b.X2c.X3c.B2, X1b.X2c.X3c.B3, X1b.X2c.X3c.B4,
 15 X1c.X2a.X3a.B1, X1c.X2a.X3a.B2, X1c.X2a.X3a.B3, X1c.X2a.X3a.B4,
 X1c.X2a.X3b.B1, X1c.X2a.X3b.B2, X1c.X2a.X3b.B3, X1c.X2a.X3b.B4,
 X1c.X2a.X3c.B1, X1c.X2a.X3c.B2, X1c.X2a.X3c.B3, X1c.X2a.X3c.B4,
 X1c.X2b.X3a.B1, X1c.X2b.X3a.B2, X1c.X2b.X3a.B3, X1c.X2b.X3a.B4,
 X1c.X2b.X3b.B1, X1c.X2b.X3b.B2, X1c.X2b.X3b.B3, X1c.X2b.X3b.B4,
 20 X1c.X2b.X3c.B1, X1c.X2b.X3c.B2, X1c.X2b.X3c.B3, X1c.X2b.X3c.B4,
 X1c.X2c.X3a.B1, X1c.X2c.X3a.B2, X1c.X2c.X3a.B3, X1c.X2c.X3a.B4,
 X1c.X2c.X3b.B1, X1c.X2c.X3b.B2, X1c.X2c.X3b.B3, X1c.X2c.X3b.B4,
 X1c.X2c.X3c.B1, X1c.X2c.X3c.B2, X1c.X2c.X3c.B3, X1c.X2c.X3c.B4,
 X1d.X2a.X3a.B1, X1d.X2a.X3a.B2, X1d.X2a.X3a.B3, X1d.X2a.X3a.B4,

X1d.X2a.X3b.B1, X1d.X2a.X3b.B2, X1d.X2a.X3b.B3, X1d.X2a.X3b.B4,
X1d.X2a.X3c.B1, X1d.X2a.X3c.B2, X1d.X2a.X3c.B3, X1d.X2a.X3c.B4.

I en annen utførelsesform er Formel I-III en forbindelse valgt fra gruppen bestående av







5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

DEFINISJONER

Med mindre annet er angitt er de følgende ord og uttrykk som benyttet heri, ment å ha d følgende betydninger:

Når varemerker blir brukt heri, har søkerne til hensikt å uavhengig innbefatte varemerkeproduktet og den/de aktiv(e) farmasøytisk(e) ingrediens(er) av varemerkeproduktet.

Som benyttet heri betyr "en forbindelse ifølge oppfinnelsen" eller "en forbindelse av Formel I" en forbindelse av Formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv. 5 På liknende måte, med hensyn til isolerbare intermediater, betyr uttrykket "en forbindelse av Formel (tall)" en forbindelse av denne formel og farmasøytisk akseptable salter deriv.

"Alkyl" er hydrokarbon-inneholdende normale, sekundære, tertiære eller 10 cykliske karbonatomer. For eksempel kan en alkylgruppe ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C₁-C₂₀ alkyl), 1 til 8 karbonatomer (dvs. C₁-C₈ alkyl) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆ alkyl). Eksempler på egnete alkylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til metyl (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (n-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl 20 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heksyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-heksyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-heksyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl (-CH(CH₃)C(CH₃)₃ og oktyl (-CH₂)₇CH₃). 25

"Alkoksy" betyr en gruppe som har formelen -O-alkyl hvor en alkylgruppe, som definert ovenfor, er bundet til opphavsmolekylet via et oksygenatom. Alkyldelen av en alkoksygruppe kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C₁-C₂₀ alkoksy), 1 til 12 karbonatomer (dvs. C₁-C₁₂ alkoksy) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆ alkoksy). 30 Eksempler på passende alkoksygrupper innbefatter, men er ikke begrenset til metoksy (-O-CH₃ eller -Ome), etoksy (-OCH₂CH₃ eller -Oet), t-butoksy (-O-C(CH₃)₃ eller -OtBu) og liknende.

"Haloalkyl" er en alkylgruppe, som definert ovenfor, hvor et eller flere hydrogenatomer av alkylgruppen er erstattet med et halogenatom. Alkyldelen av haloalkylgruppen kan ha 1 til 20 karbonatomer (dvs. C₁-C₂₀ haloalkyl), 1 til 12 karbonatomer (dvs. C₁-C₁₂ haloalkyl) eller 1 til 6 karbonatomer (dvs. C₁-C₆ alkyl).
 5 Eksempler på passende haloalkylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til -CF₃, CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ og liknende.

"Alkenyl" er et hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære eller cycliske karbonatomer med minst tumettet sete dvs. en karbon-karbon sp² dobbeltbinding. For eksempel kan en alkenylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C₂-C₂₀ alkenyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C₂-C₈ alkenyl eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C₂-C₆ alkenyl). Eksempler på passende alkenylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til etylen eller vinyl (-CH=CH₂), allyl (-CH₂CH=CH₂), cyklopentenyl (-C₅H₇) og 5-heksenyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).
 10

"Alkynyl" er et hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære eller cycliske karbonatomer med minst et umettet sete, dvs. en karbon-karbon, sp trippelbinding. For eksempel kan en alkynylgruppe ha 2 til 20 karbonatomer (dvs. C₂-C₂₀ alkynyl), 2 til 8 karbonatomer (dvs. C₂-C₈ alkyn) eller 2 til 6 karbonatomer (dvs. C₂-C₆ alkynyl). Eksempler på passende alkynylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til acetylen (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH) og liknende.
 15

«Alkylen» refererer til et mettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyclisk hydrokarbonradikal med to monovalente radikal-sentere avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra samme eller to forskjellige karbonatomer av et opphavlig alkan. For eksempel kan en alkylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkylenradikaler innbefatter, men er ikke begrenset til metylen (-CH₂-), 1,1-etyl 8-CH(CH₃)-, 1,2-etyl (-CH₂CH₂-),
 20 1,1-propyl (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propyl (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propyl (-CH₂CH₂CH₂-),
 25 1,4-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) og liknende.

«Alkenylen» refererer til et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyclisk hydrokarbonradikal med to monovalente radikalsentere avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra det samme eller to forskjellige karbonatomer av et opphavlig alken. For eksempel kan en alkenylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkenylenradikaler innbefatter,
 30

men er ikke begrenset til 1,2-etylen ($-\text{CH}=\text{CH}-$)

“Alkynylen” refererer til en et umettet, forgrenet eller rettkjedet eller cyklisk hydrokarbonradikal med to monovalente radikalsentere avledet ved fjerning av to hydrogenatomer fra same eller to forskjellige karbonatomer av et opphavelig alkyn. For eksempel kan en alkynylengruppe ha 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. Typiske alkynylenradikaler innbefatter, men er ikke begrenset til acetylen ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargyl ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) og 4-pentynyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

10

“Amino” refererer generelt til et nitrogenradikal som kan bli betraktet som et derivat av ammoniakk av formel $-\text{N}(\text{X})_2$, hvor hver “X” er uavhengig H, substituert eller usubstituert alkyl, substituert eller usubstituert karbocyklyl, substituert eller usubstituert heterocyklyl, etc. Hybridiseringen av nitrogenet er omtrentlig sp^3 . Ikke-begrensede eksempler innbefatter $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{karbocyklyl})_2$, $-\text{NH}(\text{karbocyklyl})$, $-\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, $-\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, $-\text{N}(\text{aryl})_2$, $-\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$, $-\text{N}(\text{karbocyklyl})(\text{heterocyklyl})$, $-\text{N}(\text{aryl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ etc. Uttrykket “alkylamino” refererer til en aminogruppe som er substituert med minst en alkylgruppe. Ikke-begrensede eksempler på aminogrupper innbefatter $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenyl})$, $-\text{N}(\text{fenyl})_2$, $-\text{NH}(\text{benzyl})$, $-\text{N}(\text{benzyl})_2$ etc. Substituert alkylamino refererer generelt til alkylaminogrupper som definert ovenfor, hvor minst et substituert alkyl, som definert heri, er bundet til amino nitrogenatomet. Ikke-begrensede eksempler på substituert alkylamino innbefatter $-\text{NH}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alkylen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alkyl})_2$ etc.

25

«Aryl» betyr et aromatisk hydrokarbonradikal avledet ved å fjerne et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et opphavelig aromatisk ringsystem. For eksempel kan en arylgruppe ha 6 til 20 karbonatomer, 6 til 14 karbonatomer eller 6 til 12 karbonatomer. Typiske arylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til radikaler avledet fra benzen (f.eks. fenyl), substituert benzen, naftalen, antracen, bifenyl og liknende.

30

«Arylalkyl» refererer til et acyklisk alkylradikal hvor et av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Typiske arylalkyl-grupper innbefatter, men er ikke begrenset til benzyl, 2-fenyletan-1-yl, naftylmetyl, 2-naftyletan-1-yl, naftobenzyl,

35

2-naftofenyletan-1-yl og liknende. Arylalkylgruppen kan omfatte 6 til 20 karbonatomer, f.eks. er alkylenheden 1 til 6 karbonatomer og alylenheten er 6 til 14 karbonatomer.

5 «Arylalkenyl» refererer til et acyklisk alkenylradikal hvor et av karbonatomene bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 karbonatom, men også et sp^2 karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Aryl-delen av arylalkenylet kan innbefatte for eksempel enhver av alkenylgruppene som er beskrevet heri. Arylalkenylgruppen kan innbefatte 6 til 20 karbonatomer, f.eks. er alkenylenheten 1
10 til 6 karbonatomer og alylenheten er 6 til 14 karbonatomer.

«Arylalkynyl» refererer til et acyklisk alkynylradikal hvor et av hydrogenatomene som er bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 karbonatom, men også et sp karbonatom, er erstattet med et arylradikal. Aryldelen av arylalkynylet
15 kan f.eks. innbefatte enhver av arylgruppene som er beskrevet heri, og alkynyldelen av arylalkynylet kan f.eks. innbefatte enhver av alkynylgruppene som er beskrevet heri. Arylalkynylgruppen kan omfatte 6 til 20 karbonatomer, f.eks. er alkynylenheten 1 til 6 karbonatomer og alylenheten er 6 til 14 karbonatomer.

20 Uttrykket «substituert» med hensyn til alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, alkoksy, heterocyklyl, heteroaryl, karbocyklyl etc., f.eks. «substituert alkyl», «Substituert alkylen», «substituert aryl», «substituert arylalkyl», «substituert heterocyklyl» og «substituert karbocyklyl» betyr henholdsvis alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heterocyklyl, karbocyklyl hvor et eller flere hydrogenatomer hvert uavhengig er
25 erstattet med en ikke-hydrogen substituent. Typiske substituenten innbefater, men er ikke begrenset til $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$,
30 $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$ hvor hver X uavhengig er et halogen: F, Cl, Br eller I; og hver R^b er uavhengig H, alkyl, aryl, arylalkyl, en heterocykel eller en beskyttende gruppe eller prodroge-enhet. Alkylen-, alkenylen-, og alkynylen-grupper kan også være liknende substituert. Med mindre
35 annet er indikert, når uttrykket «substituert» blir brukt i forbindelse med grupper så

som arylalkyl, som har to eller flere enheter som er i stand til substitusjon, kan substituentene være bundet til aryl-enheten, alkyl-enheten eller begge deler.

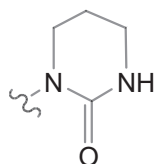
Uttrykket «prodroke» som benyttet heri, refererer til enhver forbindelse som, n år administrert til et biologisk system, genererer medikamentsubstansen dvs. aktiv bestanddel, som et resultat spontan(e) kjemisk(e) reaksjon(er), enzymkatalysert(e) kjemisk(e) reaksjon(er), fotolyse og/eller metabolsk(e) kjemisk(e) reaksjon(er). En prodroke er således en kovalent modifisert analog eller en latent form av en terapeutisk aktiv forbindelse.

Fagpersonen vil forstå at substituenten og andre enheter av forbindelsene av Formel I-III bør bli valgt for å gi en forbindelse som er tilstrekkelig stabil til å fremskaffe en farmasøytisk anvendelig forbindelse som kan bli formulert til en akseptabelt stabil farmasøytisk sammensetning. Forbindelser av Formel I-III som har slik stabilitet, er påtenkt som å falle innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

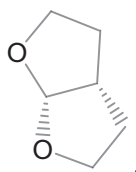
«Heteroalkyl» refererer til en alkylgruppe hvor et eller flere karbonatomer har blitt erstattet med et heteroatom så som O, N eller S. For eksempel dersom karbonatomet av alkylgruppen som er bundet til opphavsmolekylet, blir erstattet med et heteroatom (f.eks. O, N eller S), er de resulterende heteroalkylgrupper henholdsvis en alkoksygruppe (f.eks. $-\text{OCH}_3$, etc.), et amin (f.eks. $-\text{NHCH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ etc.) eller en tioalkylgruppe (f.eks. $-\text{SCH}_3$). Dersom et ikke-terminalt karbonatom av alkylgruppen som ikke er bundet til opphavsmolekylet, blir erstattet med et heteroatom (f.eks. O, N eller S), blir de resulterende heteroalkylgrupper henholdsvis en alkyleter (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), et alkylamin (f.eks. $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.) eller en tioalkyleter (f.eks. $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Dersom et terminalt karbonatom av alkylgruppen blir erstattet med et heteroatom (f.eks. O, N eller S) blir de resulterende heteroalkylgrupper henholdsvis en hydroksyalkylgruppe (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), en aminoalkylgruppe (f.eks. $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) eller en alkyltiolgruppe (f.eks. $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). En heteroalkylgruppe kan ha f.eks. 1 til 20 karbonatomer, 1 til 10 karbonatomer eller 1 til 6 karbonatomer. En C_1 - C_6 heteroalkylgruppe betyr en heteroalkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer.

«Heterocyklel» eller «heterocyklyl» som anvendt heri, innbefatter som eksempel og ikke som begrensning, slike heterocykler som er beskrevet i in Paquette, Leo A.;

Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapittel 1, 3, 4, 6, 7, og 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 til i dag), spesielt Volumer 13, 14, 16, 19, og 28; samt *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. I en spesiell utførelsesform av oppfinnelsen innbefatter "heterocykel" en "karbocykel" som definerer heri, hvor et eller flere (f.eks. 1, 2, 3 eller 4) karbonatomer har blitt erstattet med et heteroatom (f.eks. O, N eller S). Uttrykket «heterocykel» eller «heterocyklyl» innbefatter mettede ringer, delvis umettede ringer samt aromatiske ringer (dvs. heteroaromatiske ringer). Substituerte heterocykler innbefatter for eksempel heterocykliske ringer som er substituert med enhver av substituentene som er beskrevet heri innbefattende karbonylgrupper. Et ikke-begrensende eksempel på en karbonyl-substituert heterocyklyl er



Eksempler på heterocykler innbefatter som eksempel og ikke som begrensning pyridyl, dihydroypyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), tiazolyl, tetrahydrothiofenyl, svovel-oksydert tetrahydrotiofenyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, tianaftalenyl, indolyl, indolenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, dekahydroquinolinyl, oktahydroisoquinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, tienyl, tianthrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xantenyl, fenoksatiny, 2H-pyrrolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, ftalazinyl, naftyridinyl, quinoksalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-karbazolyl, karbazolyl, β -karbolinyl, fenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, furazanyl, fenoksazinyl, isokromanyl, kromanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuklidinyl, morfolinyl, oksazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, oksindolyl, benzoksazolinyl, isatinoyl, og bis-tetrahydrofuranyl:



- Som eksempel og ikke som begrensning blir karbonbundne heterocykler bundet ved posisjon 2, 3, 4, 5 eller 6 av et pyridin, posisjon 3, 4, 5, eller 6 av et pyridazine, posisjon 2, 4, 5, eller 6 av et pyrimidine, posisjon 2, 3, 5, eller 6 av et pyrazine, posisjon 2, 3, 4, eller 5 av et furan, tetrahydrofuran, tiofuran, tiofen, pyrrol eller tetrahydropyrrol, posisjon 2, 4, eller 5 av et oksazol, imidazol eller tiazol, posisjon 3, 4, eller 5 av et isoksazol, pyrazol, eller isotiazol, posisjon 2 eller 3 av et aziridin, posisjon 2, 3, eller 4 av et azetidin, posisjon 2, 3, 4, 5, 6, 7, eller 8 av et quinolin eller posisjon 1, 3, 4, 5, 6, 7, eller 8 av et isoquinolin. Enda mer typisk innbefatter karbonbundne heterocykler 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-tiazolyl, 4-tiazolyl eller 5-tiazolyl.
- Som eksempel og ikke begrensning er nitrogenbundne heterocykler bundet ved posisjon 1 av et aziridin, azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidine, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, posisjon 2 av et isoindol eller isoindolin, posisjon 4 av et morfolin og posisjon 9 av et karbazol eller β -carbolin.
- Enda mer typisk innbefatter nitrogenbundne heterocykler 1-aziridyl, 1-azetedy, 1-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl og 1-piperidiny.

- «Heterocyklylalkyl» refererer til et acyklisk alkylradikal hvor et av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 karbonatom, er erstattet med et heterocyklyl-radikal (dvs. en heterocyklyl-alkylen-enhet). Typiske heterocyklylalkylgrupper innbefatter, men er ikke begrenset til heterocyklyl- CH_2 -, 2-(heterocyklyl)etan-1-yl og liknende, hvor «heterocyklyl»-delen innbefatter enhver av heterocyklylgruppene beskrevet ovenfor innbefattende dem beskrevet i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Fagpersonen vil også forstå at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkylidenen av heterocyklylalkylet ved hjelp av en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den resulterende gruppen er kjemisk stabil. Heterocyklylalkyl-

gruppen omfatter 6 til 20 karbonatomer, f.eks. er alkylidenen av arylalkylgruppen 1 til 6 karbonatomer og heterocyklylenheten er 5 til 14 karbonatomer. Eksempler på heterocyklylalkyler innbefatter som eksempel og ikke begrensning, 5-leddet svovel-, oksygen- og/eller nitrogen-inneholdende heterocykler så som tiazolylmetyl, 2-tiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oksazolylmetyl, tiadiazolylmetyl, etc., 6-leddet svovel-, oksygen- og/eller nitrogen-inneholdende heterocykler så som piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morfolinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizylmetyl, pyrimidylmetyl, pyrazinylmetyl, etc.

«Heterocyklylalkenyl» refererer til et acyklisk alkenylradikal hvor et av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et sp^3 karbonatom, men også et sp^2 karbonatom, er erstattet med et heterocyklyl-radikal (for eksempel heterocyklylalkenyl-enhet). Heterocyklyl-delen av heterocyklylalkenylgruppen innbefatter enhver av heterocyklylgruppene beskrevet heri innbefattende dem beskrevet i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, og alkenyl-delen av heterocyklylalkenylgruppen innbefatter enhver av alkenylgruppene beskrevet heri. Fagpersonen vil forstå at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkenyldelen av heterocyklylalkenylet ved hjelp av en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den resulterende gruppen er kjemisk stabil. Heterocyklylalkenylgruppen omfatter 6 til 20 karbonatomer, for eksempel er alkenyldelen av heterocyklylalkenylgruppen 1 til 6 karbonatomer og heterocyklyl-enheten er 5 til 14 karbonatomer.

“heterocyklylalkynyl” refererer til et acyklisk alkynylradikal hvor et av hydrogenatomene bundet til et karbonatom, typisk et terminalt eller sp^3 karbonatom, men også et sp karbonatom, er erstattet med et heterocyklyl-radikal (dvs. en heterocyklylalkynyl-enhet). Heterocyklyl-delen av heterocyklylalkynylgruppen innbefatter enhver av heterocyklylgruppene beskrevet heri, innbefattende dem beskrevet i Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, og alkynyl-delen av heterocyklylalkynylgruppen innbefatter enhver av alkynylgruppene beskrevet heri. Fagpersonen vil også forstå at heterocyklylgruppen kan være bundet til alkynyldelen av heterocyklylalkynylet ved hjelp av en karbon-karbon-binding eller en karbon-heteroatom-binding, med det forbehold at den resulterende gruppe er kjemisk stabil. Heterocyklylalkynylgruppen omfatter 6 til 20 karbonatomer, for eksempel er alkynyl-delen av heterocyklylalkynylgruppen 1 til 6 karbonatomer og heterocyklyl-enheten er 5 til 14 karbonatomer.

"Heteroaryl" refererer til en aromatosk heterocyklyl som har minst et heteroatom i ringen. Ikke-begrensede eksempler på passende heteroatomer som kan være innbefattet i en aromatiske ringen inkluderer oksygen, svovel og nitrogen. Ikke begrensede eksempler på heteroaryl-ringer innbefatter alle av dem
 5 som er opplistet i definisjonen av "heterocyklyl", inkludert pyridinyl, pyrrolyl, oxazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl, etc.

"Karbocyklus" eller "karbocyklyl" refererer til en mettet (dvs. cykloalkyl),
 10 delvis umettet (for eksempel cykloalkenyl, cykloalkadienyl, etc.) eller aromatisk ring med 3 til 7 karbonatomer som en monocyklus, 7 til 12 karbonatomer som en bicyklus og opp til omkring 20 karbonatomer som en polycyklus. Monocykliske karbocykler har 3 til 6 ringatomer, enda mer typisk 5 til 6 ringatomer. Bicykliske karbocykler har 7 til 12 ringatomer, for eksempel arrangert som et bicyklo [4,5],
 15 [5,5], [5,6] eller [6,6]-system, eller 9 eller 10 ringatomer arrangert som et bicyklo[5,6] eller [6,6]-system, eller spiro-kondenserte ringer. Ikke-begrensede eksempler på monocykliske karbocykler innbefatter cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, 1-cyklopent-1-enyl, 1-cyklopent-2-enyl, 1-cyklopent-3-enyl, cykloheksyl, 1-cyklohek-1-enyl, 1-cykloheks-2-enyl, 1-cykloheks-3-enyl og fenyl.
 20 Ikke-begrensede eksempler på bicyklo-karbocykler innbefatter naftyl.

"Karbocyklylalkyl" refererer til et acyklisk alkyl-radikal hvor et av hydrogenatomene bundet til et karbonatom er erstattet med et karbocyklyl-radikal som beskrevet heri. Typiske, men ikke begrensede eksempler på
 karbocyklylalkyl-grupper innbefatter cyklopropylmetyl, cyklopropyletyl,
 25 cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl og cykloheksylmetyl.

"Arylheteroalkyl" refererer til et heteroalkyl som definert heri, hvor et hydrogenatom (som kan være bundet enten til et karbonatom eller et heteroatom) har blitt erstattet med en aryl-gruppe som definert heri. Aryl-gruppene kan være bundet til et karbonatom av heteroalkylgruppen eller til et heteroatom av
 30 heteroalkyl-gruppen, forutsatt at den resulterende arylheteroalkyl-gruppen gir en kjemisk stabil enhet. For eksempel kan en arylheteroalkyl-gruppe ha den generelle formel -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl, etc. I tillegg kan enhver av

alkylen-enhetene i den generelle formel ovenfor være ytterligere substituert med enhver av substituentene som er definert eller eksemplifisert heri.

"Hetroalkylaryl" refererer til en alkylgruppe, som definert heri, hvor et hydrogenatom har blitt erstattet med en heteroaryl-gruppe som definert heri.

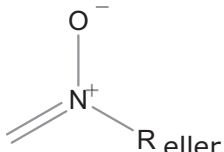
- 5 Ikke-begrensede eksempler på heteroaryl-alkyl
 innbefatter -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrrolyl, -CH₂-oksazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanyl, -CH₂-tienyl, -CH₂-benzofuranyl, -CH₂-benzotiofenyl, -CH₂-karbazolyl, -CH₂-imidazolyl, -CH₂-tiazolyl, -CH₂-isoksazolyl, -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-isotiazolyl, -CH₂-quinolyl, -CH₂-isoquinolyl, -CH₂-pyridazyl, -CH₂-pyrimidyl, -CH₂-pyrazyl, -CH(CH₃)-pyridinyl, -CH(CH₃)-pyrrolyl, -CH(CH₃)-oxazolyl, -CH(CH₃)-indolyl, -CH(CH₃)-isoindolyl, -CH(CH₃)-purinyl, -CH(CH₃)-furanyl, -CH(CH₃)-tienyl, -CH(CH₃)-benzofuranyl, -CH(CH₃)-benzotiofenyl, -CH(CH₃)-karbazolyl, -CH(CH₃)-imidazolyl, -CH(CH₃)-tiazolyl, -CH(CH₃)-isoksazolyl, -CH(CH₃)-pyrazolyl, -CH(CH₃)-isotiazolyl, -CH(CH₃)-quinolyl, -CH(CH₃)-isoquinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl, etc.

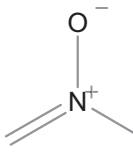
- Uttrykket "eventuelt substituert" under referanse til en spesiell enhet av forbindelsen av Formel I-III (for eksempel en eventuelt substituert aryl-gruppe) refererer til en enhet hvor alle substituenten er hydrogen eller hvor et eller flere av hydrogenene av enheten kan være erstattet med substituenten så som dem opplistet under definisjonen av "substituert".

- Uttrykket "eventuelt erstattet" under referanse til en spesiell enhet av forbindelsen av Formel I-III (for eksempel karbonatomene av nevnte (C₁-C₈)alkyl kan eventuelt være erstattet av -O-, -S- eller -NR^a-) betyr at en eller flere av metylengruppene av (C₁-C₈)alkylet kan være erstattet med 0, 1, 2 eller flere av gruppene som er angitt (for eksempel -O-, -S- eller -NR^a-).

- Uttrykket "ikke-terminat(e) karbonatom(er)" under referanse til en alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkylen-, alkenylen- eller alkynylen-enhet, refererer til karbonatomene i enheten som ligger mellom det første karbonatom av enheten og det siste karbonatom i enheten. Følgelig vil, som eksempel og ikke begrensning, i alkylenheten -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ eller alkylen-enheten -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- C^{*}-atomene bli regnet for å være de ikke-terminale karbonatomer.

Visse Y- og Y¹-alternativer er nitrogenoksyder så som ⁺N(O)(R) eller ⁺N(O)(OR). Disse nitrogenoksyder, her vist som bundet til et karbonatom, kan også bli

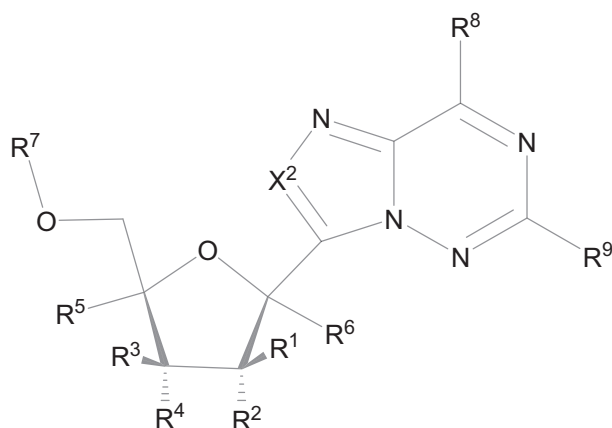
representert ved ladningsseparerte grupper så som henholdsvis  R eller

 OR, og er ment å være ekvivalent med de tidligere nevnte representasjoner for formålene med å beskrive foreliggende oppfinnelse.

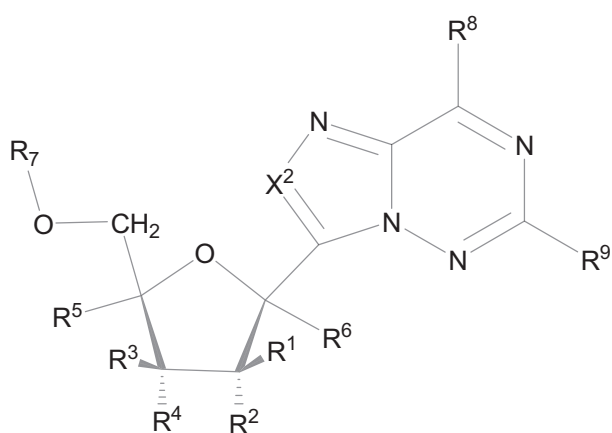
5 "Linker" eller "forbindelsesgruppe" betyr en kjemisk enhet omfattende en kovalent binding eller en kjede av atomer. Linkere innbefatter gjentakende enheter av alkyloksy (for eksempel polyetylenoksy, PEG, polymetylenoksy) og alkylamino (for eksempel polyetylenamino, JeffamineTM) og disyreester og amider innbefattende succinat, succinamid, diglykolat, malonat og kaproamid.

10 Uttrykkene så som "oksygen-bundet", "nitrogen-bundet", "karbon-bundet", "svovel-bundet" eller "fosfor-bundet" betyr at dersom en binding mellom to enheter kan bli dannet ved å bruke mer enn en type atom i enheten, er bindingen mellom enhetene er det angitte atom. For eksempel ville en nitrogenbundet aminosyre være bundet via et nitrogenatom av aminosyren i stedet for via et oksygenatom eller karbonatom av aminosyren.

15 Med mindre noe annet er angitt er karbonatomene av foreliggende oppfinnelse også ment å ha valensen fire. I enkelte kjemiske struktur-representasjoner hvor karbonatomer ikke har et tilstrekkelig antall variabler bundet til å gi en valens på fire, skal de gjenværende karbonsubstituenten som er nødvendig for å gi en valens på fire, bli antatt å være hydrogen. For eksempel har



samme betydning som



“Beskyttende gruppe” refererer til en enhet av en forbindelse som blokkerer eller endrer egenskapene av en funksjonell gruppe eller egenskapene av forbindelsen som et hele. Den kjemiske struktur av en beskyttende gruppe varierer meget. En funksjon av en beskyttende gruppe er å virke som et intermediat i syntesen av den opphavelige medikamentsubstans. Kjemiske beskyttende grupper og strategier for beskyttelse/deblokkering er velkjent innen faget. Se “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc. New York, 1991).

- Beskyttende grupper blir ofte anvendt for å maskere reaktiviteten av visse funksjonelle grupper for å assistere i effektiviteten av ønskede kjemiske reaksjoner, for eksempel å danne og bryte kjemiske bindinger på en ordnet og planlagt måte. Beskyttelse av funksjonelle grupper av en forbindelse endrer andre fysiske egenskaper ved siden av reaktiviteten av den beskyttede funksjonelle gruppe, så som polariteten, lipofilisiteteten (hydrofilisiteteten) og andre egenskaper som kan bli målt med vanlige analyseverktøy. Kjemisk beskyttede intermediater kan i seg selv være biologisk aktive eller inaktive.

Beskyttede forbindelser kan også oppvise endrete, og i enkelte tilfeller optimaliserte egenskaper *in vitro* og *in vivo*, så som passasje gjennom cellemembraner og motstad mot enzymatisk nedbrytning eller oppdeling. I denne rolle kan beskyttede forbindelser med tiltenkt terapeutisk effekt bli referert til som prodroger. En annn
 5 funksjon av en beskyttende gruppe er å omdanne det opphavelige medikament til en prodroge, hvorved det opphavelige medikament blir frigjort ved omdannelse av prodrogen *in vivo*. Fordi aktive prodroger kan bli absorbert mer effektivt enn det opphavelige medikament, kan prodroger ha større effekt *in vivo* enn det opprinnelig medikament. Beskyttende grupper blir fjernet enten *in vitro* i tilfelle med kjemiske
 10 intermediater, eller *in vivo* i tilfellet med prodroger. Med kjemiske intermediater er det ikke spesielt viktig at de resulterende produkter etter deblokkering er fysiologisk akseptable, selv om det generelt er mer ønsket om produktene er farmakologisk ufarlige.

"Prodroge-enhet" betyr en labil funksjonell gruppe som separerer seg fra den aktive
 15 inhibitoriske forbindelsen under metabolisme, systemisk, inne i en celle, enzymatisk spaltning eller ved andre prosesser (Bundgaard, Hans, "Design and Application of Prodrugs" i Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen og H. Bundgaard, Eds. Harwood Acadmic Publishers, s. 113-191). Enzymer som er i stand til en enzymatisk aktiveringsmekanisme med fosfonat prodroge-
 20 forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter, men er ikke begrenset til amidaser, esteraser, mikrobiologiske enzymer, fosfolipaser, cholinesteraser og fosfaser. Prodroge-enheter kan virke til å øke oppløselighet, absorpsjon og lipofilisitet for å optimalisere medikamentavlevering, biotilgjengelighet og effektivitet.

En prodroge-enhet kan innbefatte en aktiv metabollitt eller drogen i seg selv.

25 Eksempelvis prodroge-enheter innbefatter de hydrolytisk sensitive eller labile aculoksymetyl-estere $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ og acyloksymetyl-karbonater $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ hvor R^{30} er $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ substituert alkyl, $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ aryl eller $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ substituert aryl. Acyloksyalkyl-esteren ble anvendt som en prodroge-strategi for karboksylsyrer og så anvendt på fosfater og fosfonater av Farquhar et al (1983)
 30 *J. Pharm. Sci.* 72: 324; også US Patent nr. 4816570, 4968788, 5663159 og 5792756. I visse forbindelser ifølge oppfinnelsen er en prodroge-enhet en del av en fosfatgruppe. Acyloksyalkyl-esteren kan bli brukt til å avlevere fosforsyrer over cellemembraner og for å øke oral biotilgjengelighet. En nær variant av

acyloksyalkyl-esteren, alkoksykarbonyloksyalkyl-esteren (karbonat) kan også øke oral biotilgjengelighet som en prodroge-enhet i forbindelsene av kombinasjonene ifølge oppfinnelsen. En eksempelvis acyloksymetyl-ester er pivaloyloksymetoksy (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. En eksempelvis acyloksymetylkarbonat prodroge-
 5 enhet er pivaloyloksymetylkarbonat (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Fosfatgruppen kan være en fosfat prodroge-enhet. Prodroge-enheten kan være følsom for hydrolyse så som, men ikke begrenset til den omfattende en pivaloyloksymetyl-karbonat- (POC) eller POM-gruppe. Alternativt kan prodroge-enheten være følsom overfor enzymatisk forsterket spaltning så som en laktat-
 10 ester eller en fosfonamiat-ester-gruppe.

Aryl-estere av fosfor-grupper, spesielt fenyl-estere, er rapportert å øke oral biotilgjengelighet (DeLambert et al (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Fenyl-estere inneholdende en karboksylisk ester orto til fosfatet, har også blitt beskrevet (Khamni og Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-415). Benzyl-estere er
 15 rapportert å generere den opprinnelige fosfonsyre. I enkelte tilfeller kan substituenten ved orto- eller para-posisjonen akselerere hydrolysen. Benzyl-analoger med en acylert fenol eller en alkylert fenol kan generere den fenoliske forbindelse via virkningen av enzymer, for eksempel esteraser, oksidaser, etc., hvilke i sin tur undergår spaltning ved den benzylliske C-O-binding for å danne
 20 fosforsyren og quinon-metid-intermediatet. Eksempler på denne klasse av prodroger er beskrevet av Mitchell et al (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook et al WO 91/1972. Atter andre benzylliske prodroger har blitt beskrevet inneholdende en karboksylisk ester-inneholdende gruppe bundet til det benzylliske metylen (Glazier et al WO 91/19721). Tio-inneholdende prodroger er rapportert å
 25 være anvendelige for intracellulær avlevering av fosfonat-medikamenter. Disse proestere inneholder en etyl-tio-gruppe hvori tiolgruppen enten blir esterifisert med en acylgruppe eller kombinert med en annen tiol-gruppe for å danne et disulfid. Deesterifisering eller reduksjon av disulfidet genererer det frie tio-intermediat som etterfølgende bryter ned til fosforsyren og episulfidet (Puech et al (1993) *Antiviral*
 30 *Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). Cykliske fosfonat-estere har også blitt beskrevet som prodroger av fosfor-inneholdende forbindelser (Erion et al, US Patent nr. 6312662)

Det bør observeres at all enantiomerer, diastereomerer og rasemiske blandinger, tautomerer, polymorfer, pseudopolymorfer av forbindelser innenfor omfanget av Formel I, Formel II eller Formel III samt farmasøytisk akseptable salter derav er omfattet av foreliggende oppfinnelse. Alle blandinger av slike enantiomerer og diastereomerer ligger innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

En forbindelse av Formel I-III og dens farmasøytisk akseptable salter kan eksistere som forskjellige polymorfer eller pseudopolymorfer. Som benyttet heri betyr krystallinske polymorfer egenskapen hos en krystallinsk forbindelse å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Den krystallinske polymorfi kan stamme fra forskjeller i krystallpakking (pakkings-polymorfi) eller forskjeller i pakking mellom forskjellige konformerer av samme molekyl (konformasjonell polymorfi). Som benyttet heri, betyr krystallinsk pseudopolymorfi egenskapen hos et hydrat eller solvat av en forbindelse å eksistere i forskjellige krystallstrukturer. Pseudopolymorfene av foreliggende oppfinnelse kan eksistere grunnet forskjeller i krystallpakking (pakkings-pseudopolymorfi) eller grunnet forskjeller i pakking mellom forskjellige konformerer av samme molekyl (konformasjonell pseudopolymorfi). Foreliggende oppfinnelse omfatter alle polymorfer og pseudopolymorfer av forbindelsene av Formel I-III samt deres farmasøytisk akseptable salter.

En forbindelse av Formel I-III og dens farmasøytisk akseptable salter kan også eksistere som et amorft fast stoff. Som benyttet heri, er et amorft fast stoff et fast stoff hvor det ikke er noen langtrekkede orden av posisjonene av atomene i faststoffet. Denne definisjonen gjelder også når krystallstørrelsen er tonanometer eller mindre. Additiver innbefattende oppløsningsmidler, kan bli brukt for å danne de amorfe former ifølge foreliggende oppfinnelse. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle amorfe former av forbindelsene av Formel I-III samt deres farmasøytisk akseptable salter.

Utvalgte substituenten omfattende forbindelsene av Formel I-III er til stede i gjentakende grad. I denne sammenheng betyr "gjentakende grad" at en substituent kan styre en annen opptreden av seg selv. På grunn av den rekursive natur av slike substituenten kan teoretisk et stort antall forbindelser være til stede i en gitt utførelsesform. For eksempel R^x omfatter en R^y -substituent. R^y kan være R. R kan være W^3 . W^3 kan være W^4 og W^4 kan være R eller omfatte substituenten

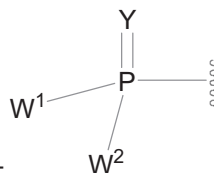
omfattende R^Y . Fagpersonen innen medisinsk kjemi forstår at det totale antall av slike substituenten re rimelig begrenset av de ønskede egenskaper av den aktuelle forbindelsen. Slike egenskaper innbefatter, som eksempel og ikke som begrensning, fysiske egenskaper så som molekylvekt, oppløselighet eller log P, anvendelsesegenskaper så som aktivitet mot det tiltenkte mål samt praktiske egenskaper så som letthet ved syntese.

Som eksempel og ikke som begrensning er W^3 og R^Y rekursive substituenten i visse utførelsesformer. Typisk kan hver rekursive substituent uavhengig opptre 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 eller 0 ganger i en gitt utførelsesform. Mer typisk kan hver rekursive substituent uavhengig opptre 12 eller færre ganger i en gitt utførelsesform. Enda mer typisk kan hver rekursive substituent uavhengig opptre 3 eller færre ganger i en gitt utførelsesform. For eksempel vil W^3 opptre 0 til 8 ganger, R^Y vil opptre 0 til 6 ganger i en gitt utførelsesform. Enda mer typisk vil W^3 opptre 0 til 6 ganger og R^Y vil opptre 0 til 4 ganger i en gitt utførelsesform.

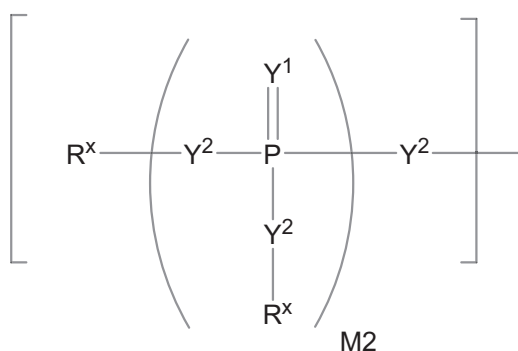
Rekursive substituenten er et tiltenkt aspekt av oppfinnelsen. Fagpersonen innen medisinsk kjemi forstår nytten av slike substituenten. I den grad at rekursive substituenten er til stede i en utførelsesform av oppfinnelsen, vil det totale antall bli bestemt som angitt ovenfor.

Det modifierende uttrykk "omkring" benyttet i forbindelse med en mengde, er inklusive den angitte verdi og har betydningen diktert av sammenhengen (for eksempel innbefattet feilgraden assosiert med målinger av den spesielle størrelse).

Forbindelsene av Formel I-III kan omfate en fosfatgruppe som R^7 ,



som kan være en prodroge-enhet hvor hver Y eller Y^1 er, uavhengig av hverandre, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ eller $N-NR_2$; W^1 og W^2 er, når tatt sammen, $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; eller en av W^1 eller W^2 sammen med hver av R^3 eller R^4 er $-Y^3-$ og den andre av W^1 eller W^2 er Formel Ia; eller W^1 og W^2 er hver, uavhengig av hverandre, en gruppe av Formel Ia:



hvor:

hver Y^2 er uavhengig en binding, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), eller $S(O)_2$;

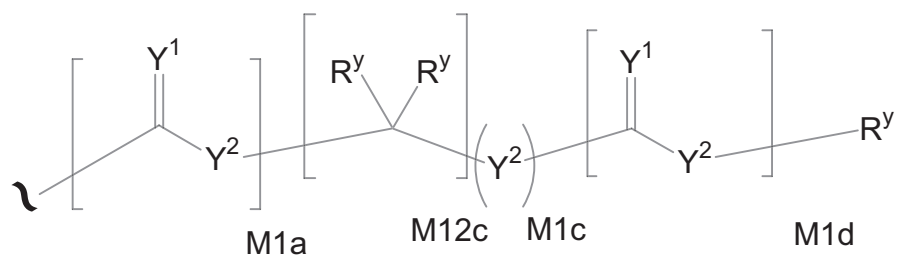
5 hver Y^3 er uavhengig O, S eller NR;

M2 er 0, 1 eller 2;

hver R^y er uavhengig H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, or $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, en beskyttende gruppe eller W^3 ; eller, når tatt sammen danner to R^y på same karbonatom en karbocyklisk ring på 3 til 7 karbonatomer;

10

hver R^x er uavhengig R^y , en beskyttende gruppe eller formelen:



15 hvor:

M1a, M1c og M1d er uavhengig 0 eller 1;

M12c er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12;

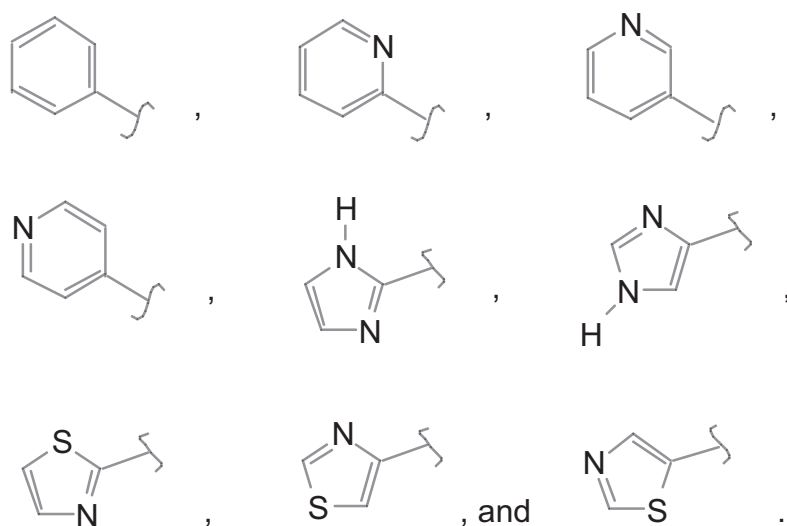
hver R er H, halogen, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, (C₂-C₈) alkenyl, (C₂-C₈) substituert alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₂-C₈) substituert alkynyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterocyklus, C₂-C₂₀ substituert heterocyklyl, arylalkyl, substituret arylalkyl eller en beskyttende gruppe;

W³ is W⁴ or W⁵; W⁴ er R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, or -SO₂W⁵; og W⁵ er en karbocyklus eller en heterocyklus hvori W⁵ er uavhengig substituert med 0 til 3 R^y - grupper.

W⁵ karbocykler og W⁵ heterocykler kan uavhengig være substituert med 0 til 3 R^y -grupper. W⁵ kan være en mettet, umettet eller aromatisk ring omfattende en mono- eller bicyklisk karbocyklus eller heterocyklus. W⁵ kan ha 3 til 10 ringatomer, for eksempel 3 til 7 ringatomer. W⁵ -ringene er mettet når inneholdende 3 ringatomer, mettet eller mono-umettet når inneholdende 4 ringatomer, mettet eller mono- eller di-umettet når inneholdende 5 ringatomer og mettet, mono- eller di-umettet eller aromatisk når inneholdende 6 ringatomer.

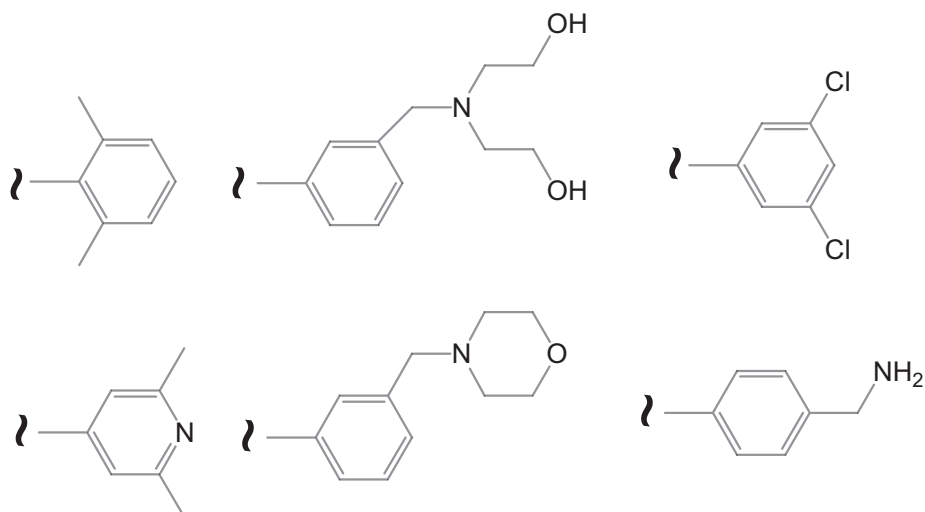
En W⁵ heterocyklus kan være en monocykus med 3 til 7 ringelementer (2 til 6 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller en bicyklus med 7 til 10 ringelementer (4 til 9 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S). W⁵ heterocykliske monocykler kan ha 3 til 6 ringatomer (2 til 5 karbonatomer og 1 til 2 heteroatomer valgt fra N, O og S); eller 5 eller 6 ringatomer (3 til 5 karbonatomer og 1 til 2 heteroatomer valgt fra N og S). W⁵ heterocykliske bicykler har 7 til 10 ringatomer (6 til 9 karbonatomer og 1 til 2 heteroatomer valgt fra N, O og S) arranger som et bicyklo [4,5]-, [5,5]-, [5,6]- eller [6,6]-system; eller 9 til 10 ringatomer (8 til 9 karbonatomer og 1 til 2 heteroatomer valgt fra N og S) arrangert som et bicyklo [5,6]- eller [6,6]-system. Heterocyklusen W⁵ kan være bundet til Y² via et karbon-, nitrogen-, svovel eller annet atom med en stabil kovalent binding.

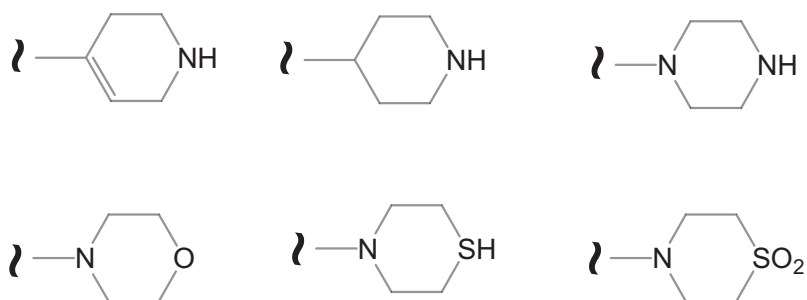
W⁵ heterocykler innbefatter for eksempel pyridyl, dihydropyridyl-isomerer, piperidine, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, s-triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, furanyl, tiofuranyl, tienyl, og pyrrolyl. W⁵ innbefatter også, men er ikke begrenset til eksempler så som:



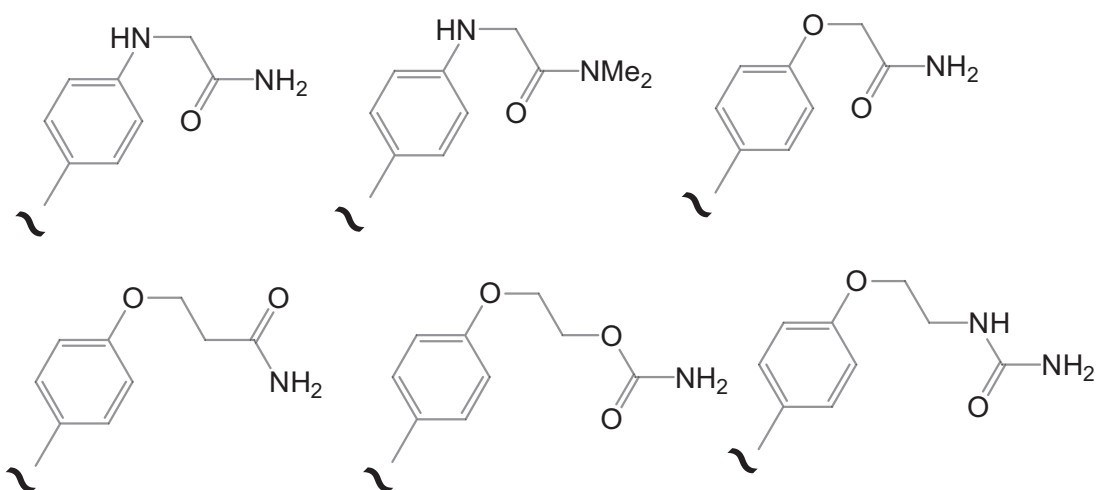
W^5 karbocykler og heterocykler kan være uafhængig substitueret med 0 til 3 R-groups som defineret ovenfor. For eksempel innbefatter substituerte W^5

5 karbocykler:

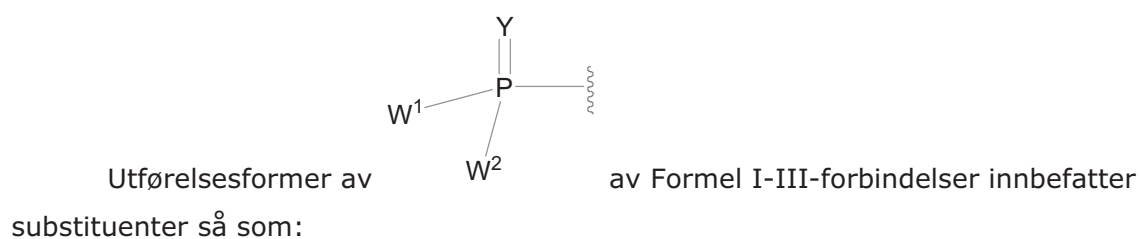


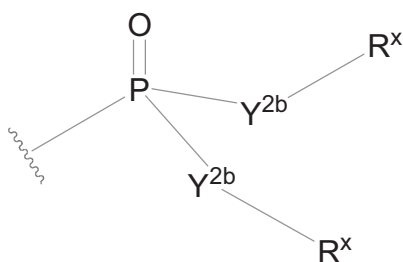


Eksempler på substituerte fenyl karbocykler innbefatter:

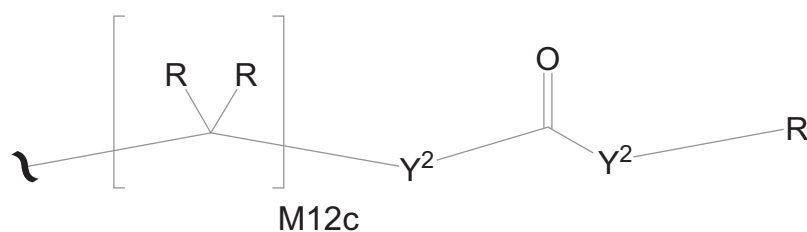


5

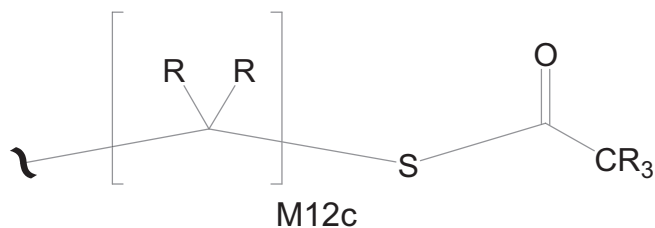




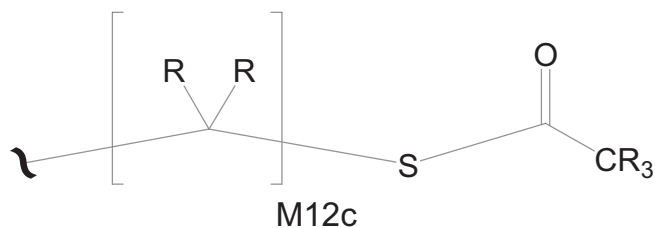
Hvori hver Y^{2b} uavhengig er O eller N(R). I et foretrukket aspect av denne utførelsesformen er hver Y^{2b} O og hver R^x er uavhengig:



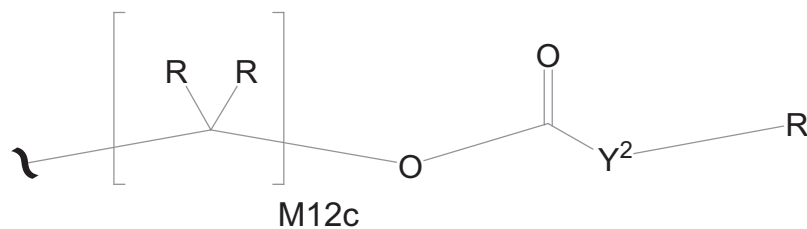
- 5 hvori M12c er 1, 2 eller 3 og hver Y^2 er uavhengig en binding, O, CR_2 eller S. I et annet foretrukket aspect av denne utførelsesformen er en $Y^{2b}-R^x$ NH(R) og den andre $Y^{2b}-R^x$ er O- R^x hvori R^x er:



- 10 hvori M12c er 2. I et annet fortrukket aspect av denne utførelsesformen er hver Y^{2b} O og hver R^x er uavhengig:

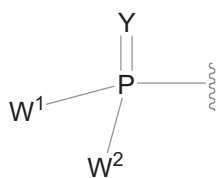


hvor M12c er 2. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er hver Y^{2b} O og hver R^x er uavhengig:

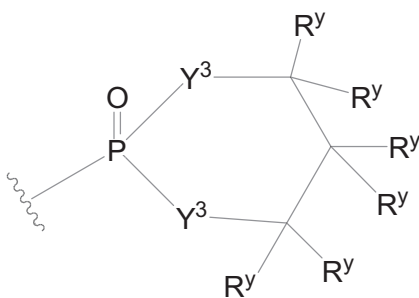


hvor M12c er 1 og Y^2 er en binding, O eller CR_2 .

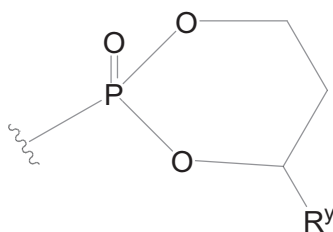
5



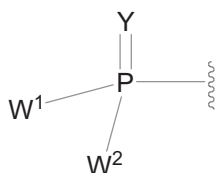
Andre utførelsesformer av av Formel I-III-forbindelser innbefatter strukturer så som:



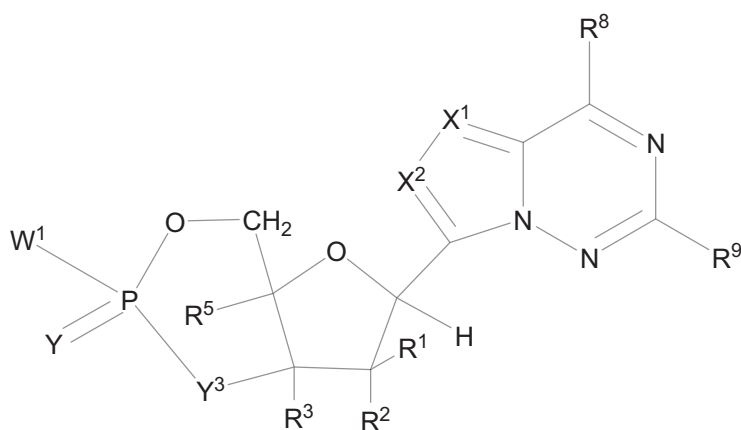
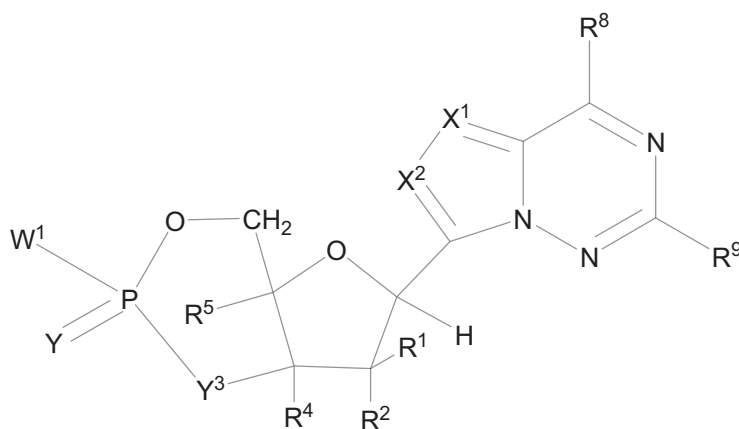
10 hvor hver Y^3 er uavhengig O eller $N(R)$. I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er hver Y^3 O. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er strukturen:



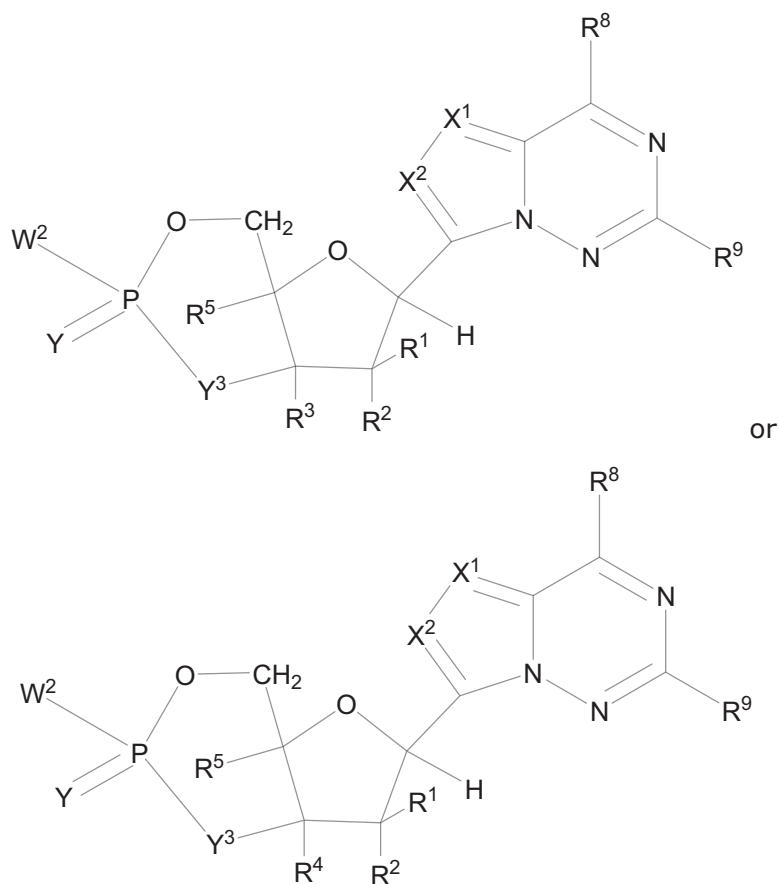
hvor R^Y er W^5 som definer heri.



En annen utførelsesform av av Formel I-III-forbindelser innbefatter substrukturer hvor en av W^1 eller W^2 sammen med enten R^3 eller R^4 er
 5 $-Y^3-$ og den andre av W^1 eller W^2 er Formel Ia. En slik utførelsesform er representert av en forbindelse av Formel Ib valgt fra:

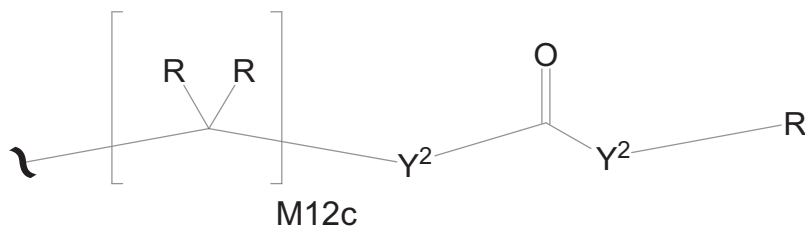


51

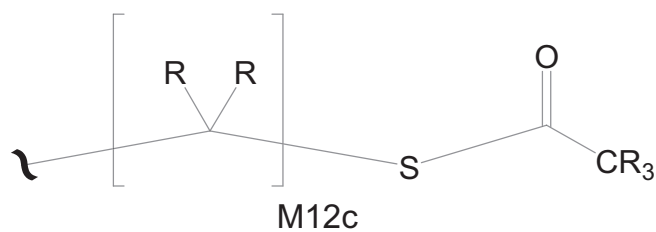


Formel Ib

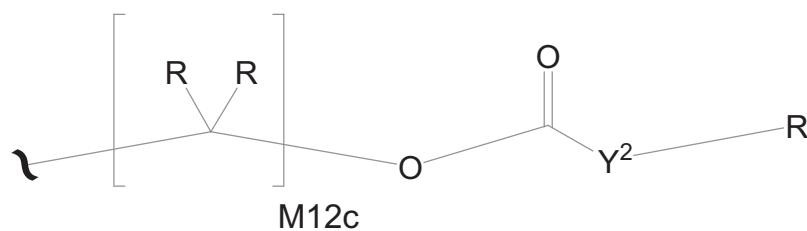
I t foretrukket aspekt av denne utførelsesformen av Formel Ib, er hver Y og Y³ O. I
 5 et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen av Formel Ib, er W¹ eller W²
 Y^{2b}-R^x; hver Y, Y³ og Y^{2b} er O og R^x er:



hvor M12c er 1, 2 eller 3 og hver Y² er uavhengig en binding, O, CR₂, eller S. I et
 annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen av Formel Ib, er W¹ eller W²
 10 Y^{2b}-R^x; hver Y, Y³ og Y^{2b} er O og R^x er:

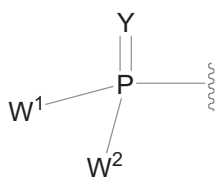


hvor M12c er 2. I et annet fortrukket aspekt av denne utførelsesformen av Formel Ib, er W^1 eller W^2 Y^{2b} - R^x ; hver Y , Y^3 og Y^{2b} er O og R^x er:



5

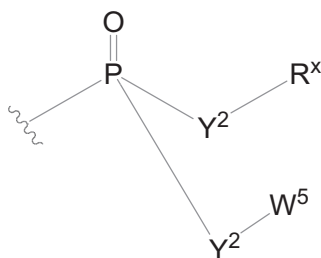
hvor M12c er 1 og Y^2 er en binding, O, eller CR_2 .



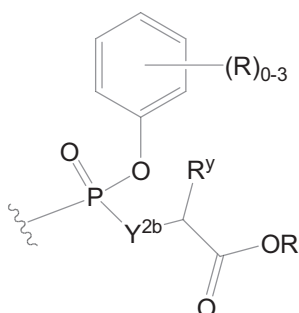
En annen utførelsesform av

av Formel I-III-forbindelser

10 innbefatter en substruktur:

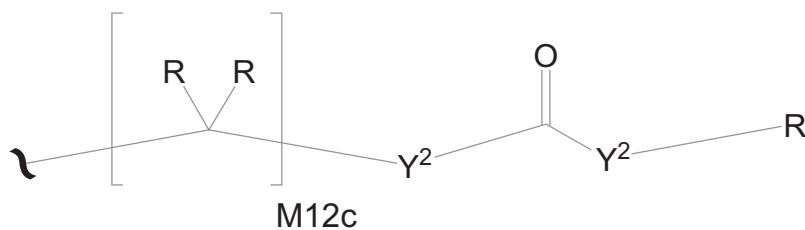


hvor W^5 er en karbocyklus så som fenyl eller substituert fenyl. I et annet aspekt av denne utførelsesfomen er substrukturen:

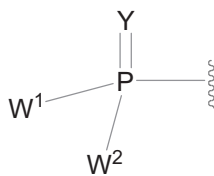


hvor Y^{2b} er O eller N(R) og fenyl karbocyklusn er substituert med 0 til 3 R-grupper.

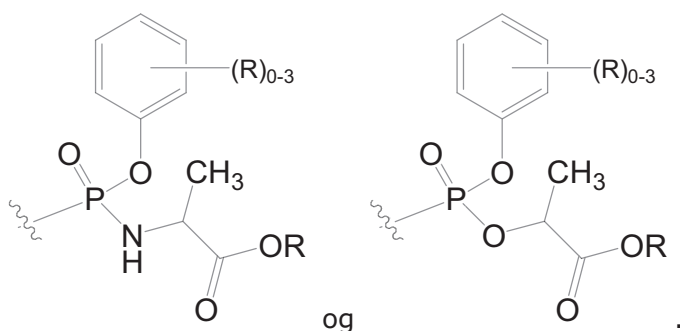
5 I et annet aspekt av denne utførelsesformen av substrukturen er R^x :



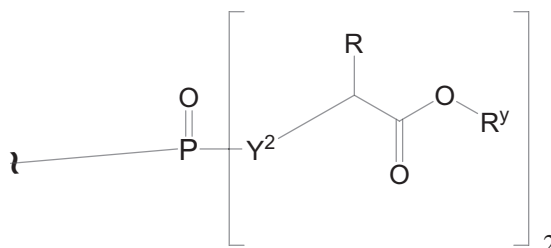
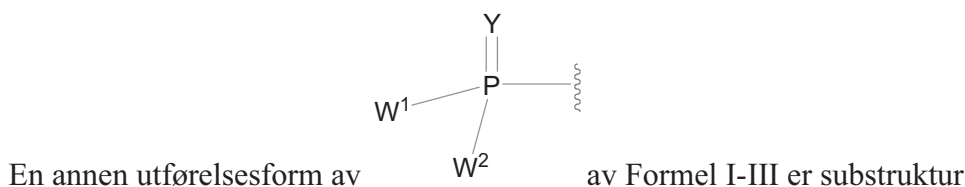
hvor $M12c$ er 1, 2 eller 3 og hver Y^2 er uavhengig en binding, O, CR_2 eller S.



10 En annen utførelsesform av substrukturen: av Formel I-III innbefatter

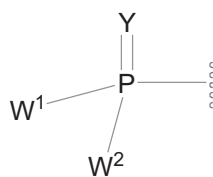


Det chirale karbon av aminosyre- og laktat-ehetene kan være i enten R- eller S-konfigurasjon eller den rasemiske blanding.

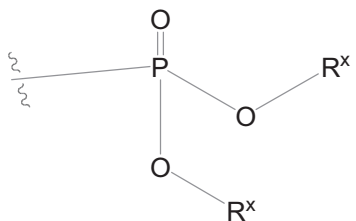


5

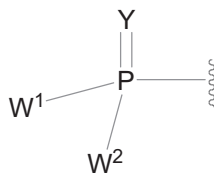
hvor hver Y^2 er uavhengig $-O-$ eller $-NH-$. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^y (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller (C_2-C_8) substituert alkynyl. I et anet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^y (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller (C_2-C_8) substituert alkynyl; og R er CH_3 . I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er R^y (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl eller (C_2-C_8) substituert alkynyl; R er CH_3 ; og hver Y^2 er $-NH-$. I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er W^1 og W^2 uavhengig nitrogen-bundne, naturlig forekommende aminosyrer eller naturlig forekommende aminosyreestere. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er W^1 og W^2 uavhengig naturlig forekommende 2-hydroksy karboksylsyrer eller naturlig forekommende 2-hydroksy karboksylsyreestere hvor syren eller esteren er bundt til P via 2-hydroksy-gruppen.



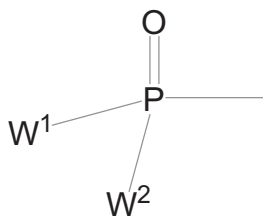
En annen utførelsesform av av Formel I, Formel II eller Formel III er substruktur:



I et foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er hver R^x uavhengig (C_1 - C_8) alkyl. I et annet foretrukket aspekt av denne utførelsesformen er hver R^x uavhengig C_6 - C_{20} aryl eller C_6 - C_{20} substituert aryl.



En annen utførelsesform av av Formler I-III er



hvor W^1 og W^2 er uavhengig valgt fra en av formlene i Tabeller 20.1-20.37 og Tabell 30.1 nedenfor. Variablene benyttet i Tabeller 20.1-20.37 (f.eks. W^{23} , R^{21} , etc.) gjelder kun Tabeller 20.1-20.37, med mindre annet er indikert.

Variablene benyttet i Tabeller 20.1 til 20.37 har de følgende definisjoner:

hver R^{21} er uavhengig H eller (C_1 - C_8)alkyl;

hver R^{22} er uavhengig H, R^{21} , R^{23} eller R^{24} hvor hver R^{24} er uavhengig substituert med 0 til 3 R^{23} ;

hver R^{23} er uavhengig R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} eller R^{23d} , forutsatt at når R^{23} er bundet til et heteroatom, så er R^{23} R^{23c} eller R^{23d} ;

hver R^{23a} er uavhengig F, Cl, Br, I, -CN, N_3 eller $-NO_2$;

hver R^{23b} er uavhengig Y^{21} ;

5 hver R^{23c} er uavhengig $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, eller $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

10 hver R^{23d} er uavhengig $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ eller $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

hver R^{2x} er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl, heteroaryl; eller to R^{2x} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de begge er bundet danner en 3- til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med -O-, -S- eller $-NR^{21-}$; og hvor
15 et eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av hver nevnte (C_1-C_8) alkyl eventuelt kan være erstattet med -O-, -S- or $-NR^{21-}$;

hver R^{24} er uavhengig (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, eller (C_2-C_8) alkynyl;

hver R^{25} er uavhengig R^{24} hvor hver R^{24} er substituert med 0 til 3 R^{23} - grupper;

20 hver R^{25a} er uavhengig (C_1-C_8) alkylen, (C_2-C_8) alkenylen eller (C_2-C_8) alkynylen hvor enhver av nevnte (C_1-C_8) alkylen, (C_2-C_8) alkenylen eller (C_2-C_8) alkynylen er substituert med 0-3 R^{23} -grupper;

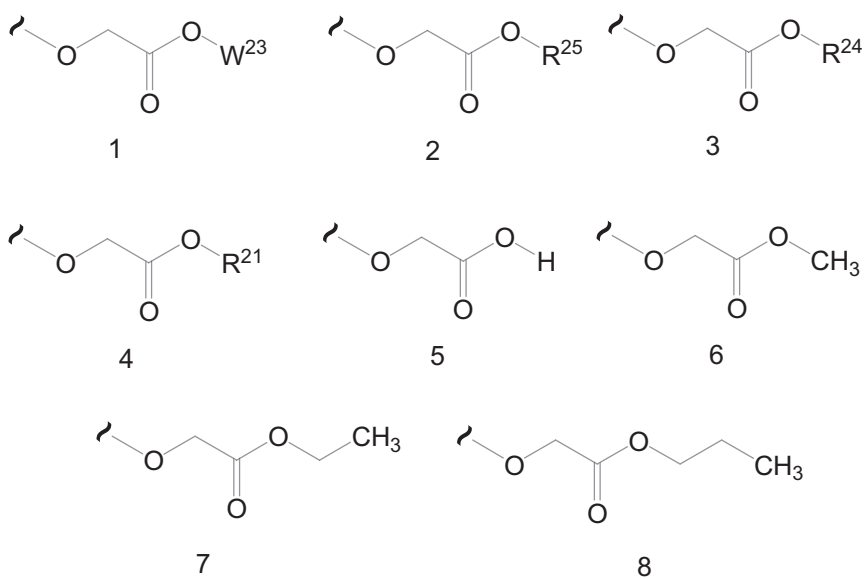
hver W^{23} er uavhengig W^{24} eller W^{25} ;

hver W^{24} er uavhengig R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ eller $-SO_2W^{25}$;

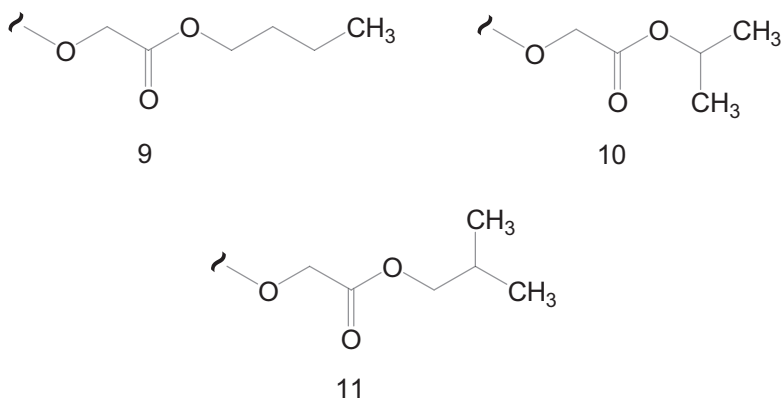
hver W^{25} er uafhængig en karbocyklus eller heterocyklus hvor W^{25} uafhængig er substitueret med 0 til 3 R^{22} -grupper; og

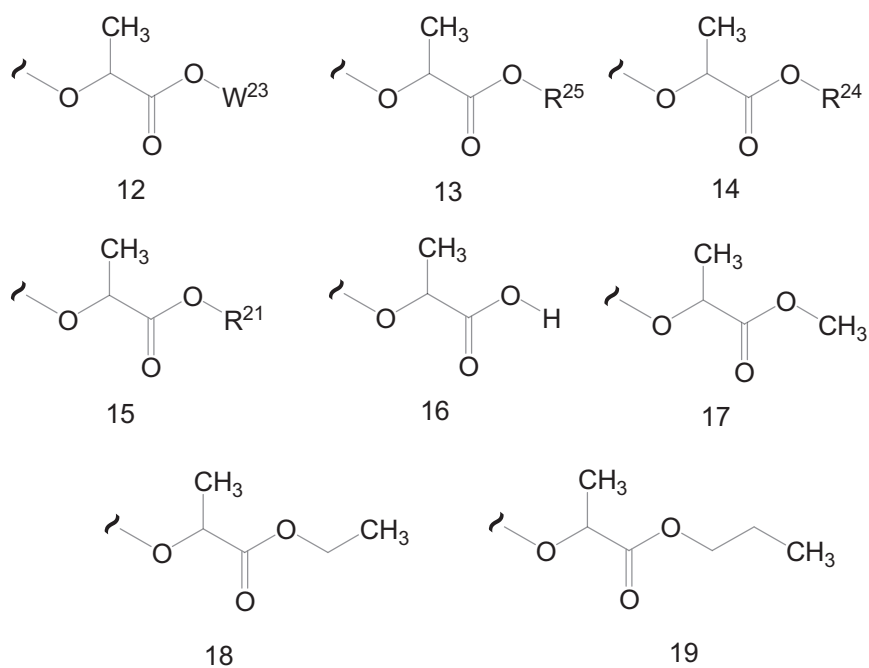
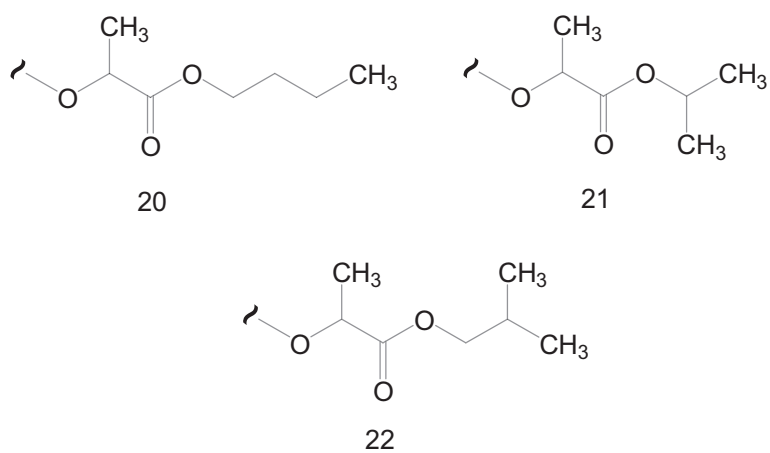
hver Y^{21} er uafhængig O eller S.

5 Tabell 20.1

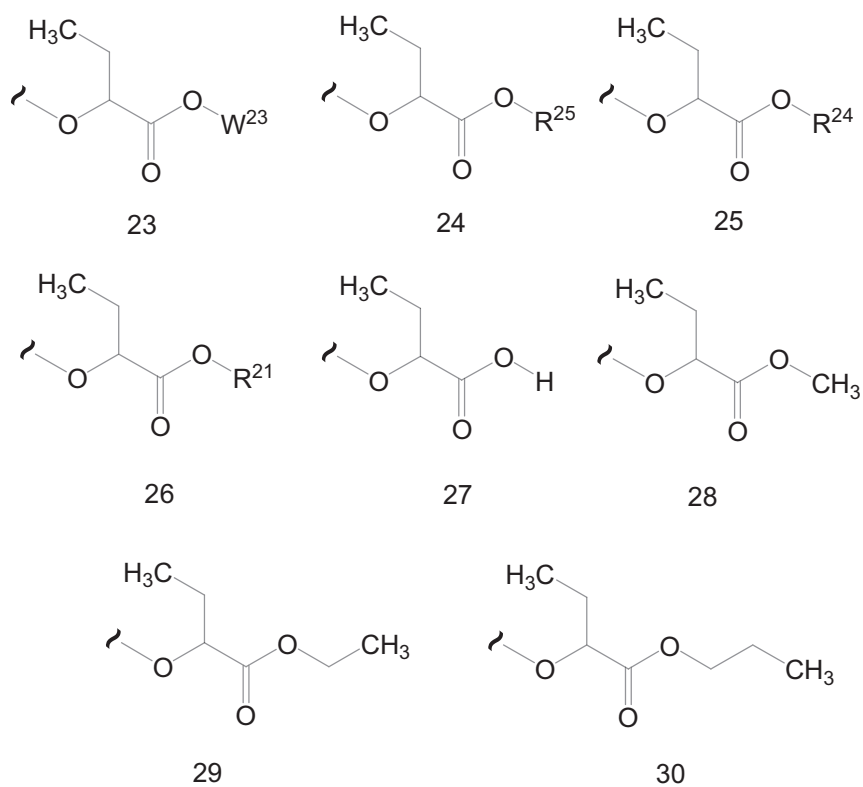


Tabell 20.2

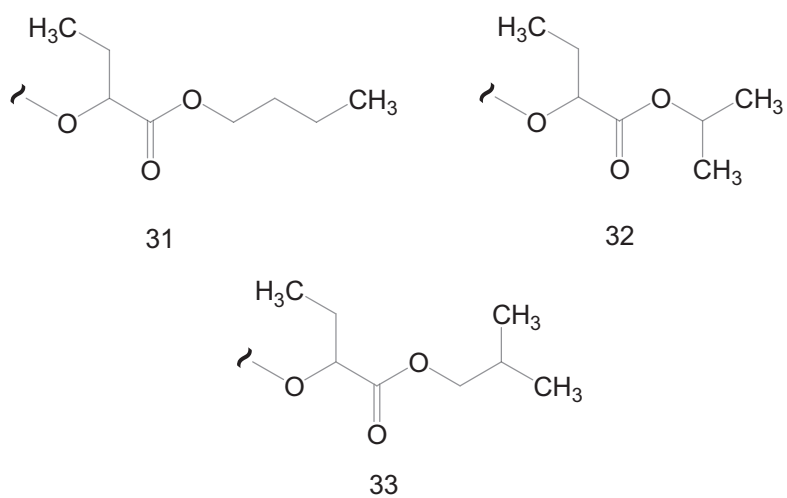


Tabell 20.35 Tabell 20.4

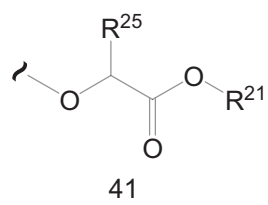
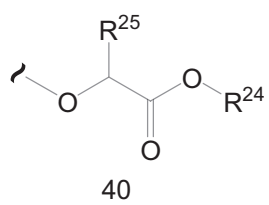
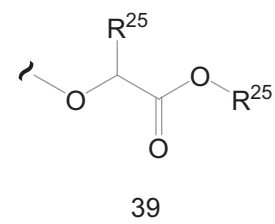
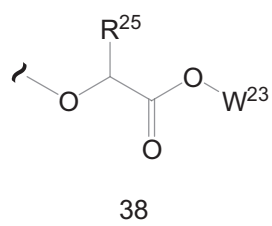
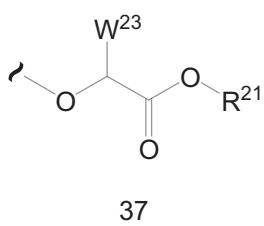
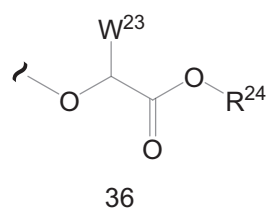
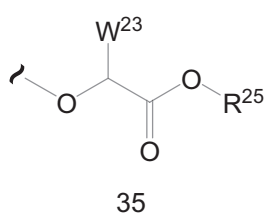
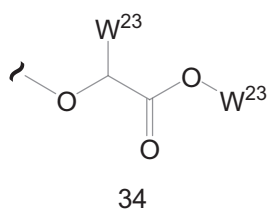
Tabell 20.5



Tabell 20.6

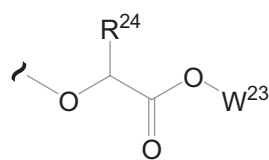


Tabell 20.7

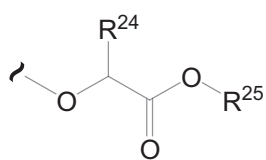


61

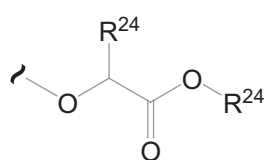
Tabell 20.8



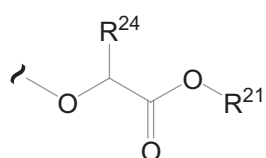
42



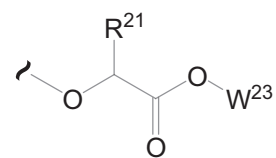
43



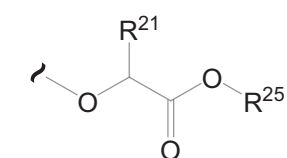
44



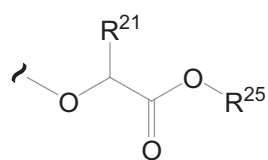
45



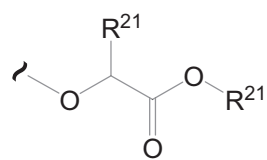
46



47

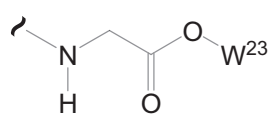


48

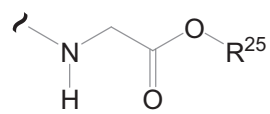


49

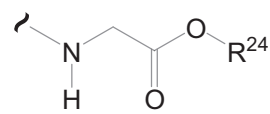
Tabell 20.9



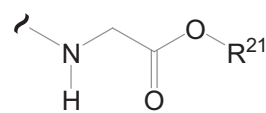
50



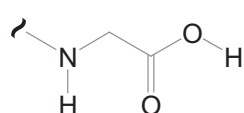
51



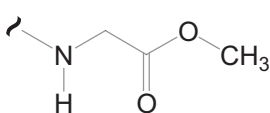
52



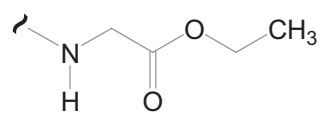
53



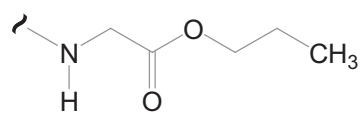
54



55

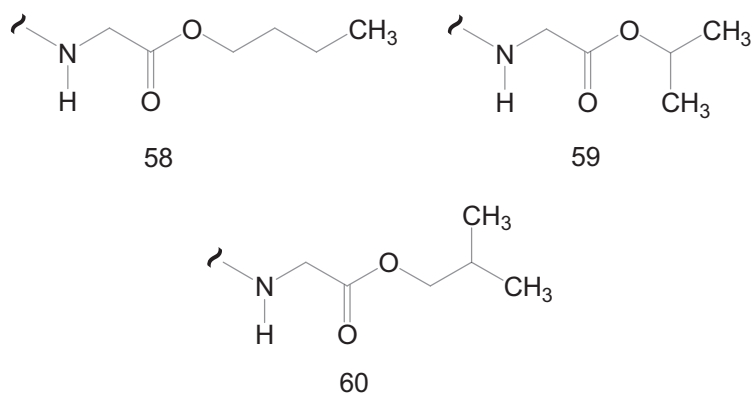


56

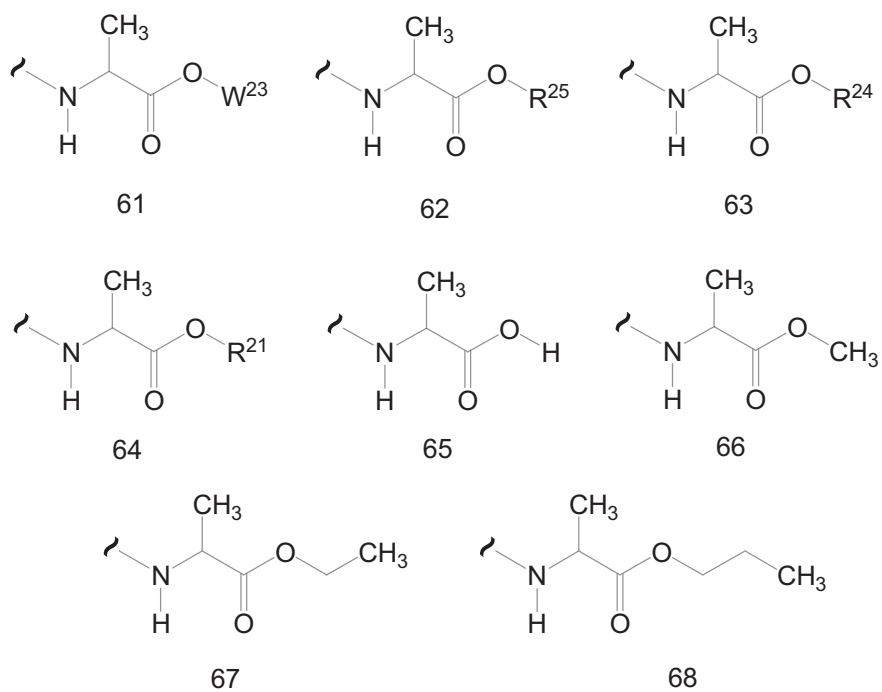


57

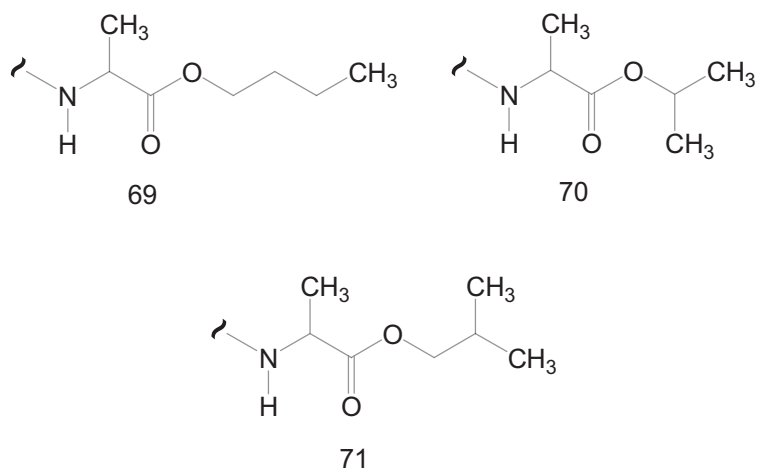
Tabell 20.10



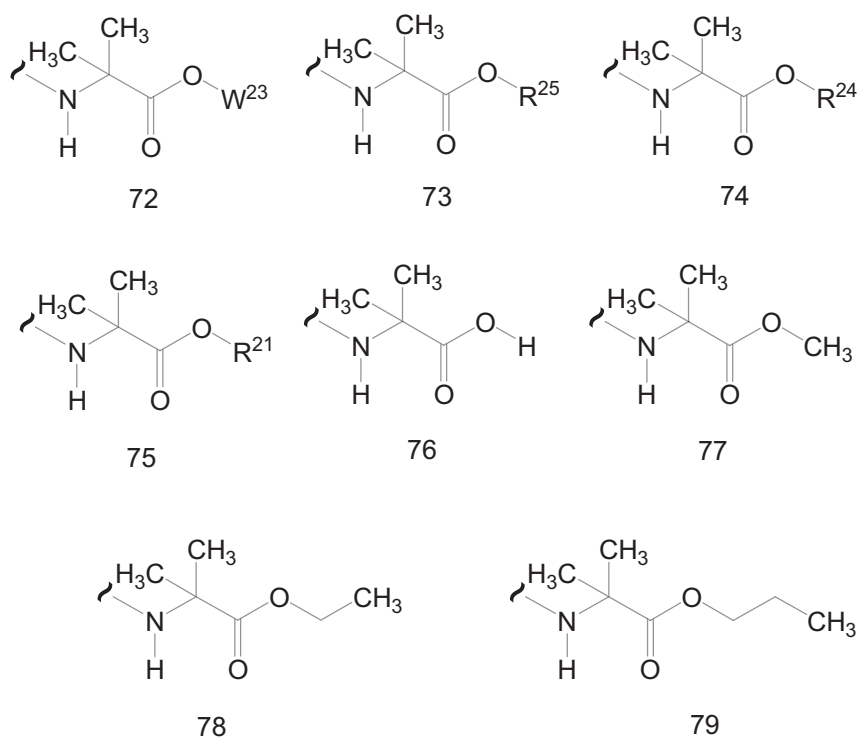
5 Tabell 20.11



Tabell 20.12

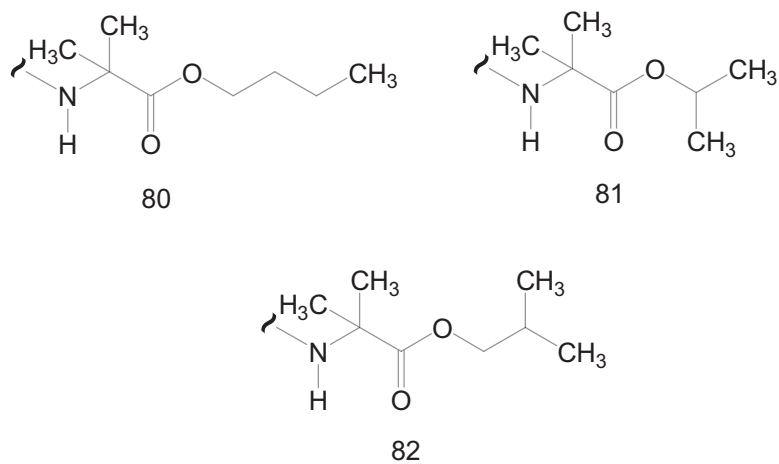


Tabell 20.13

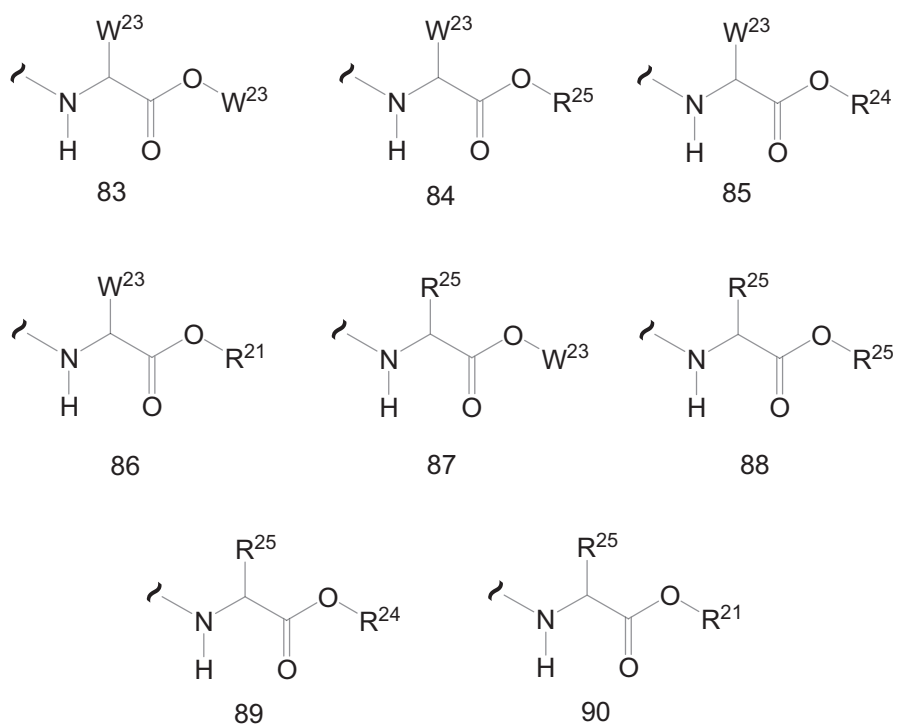


64

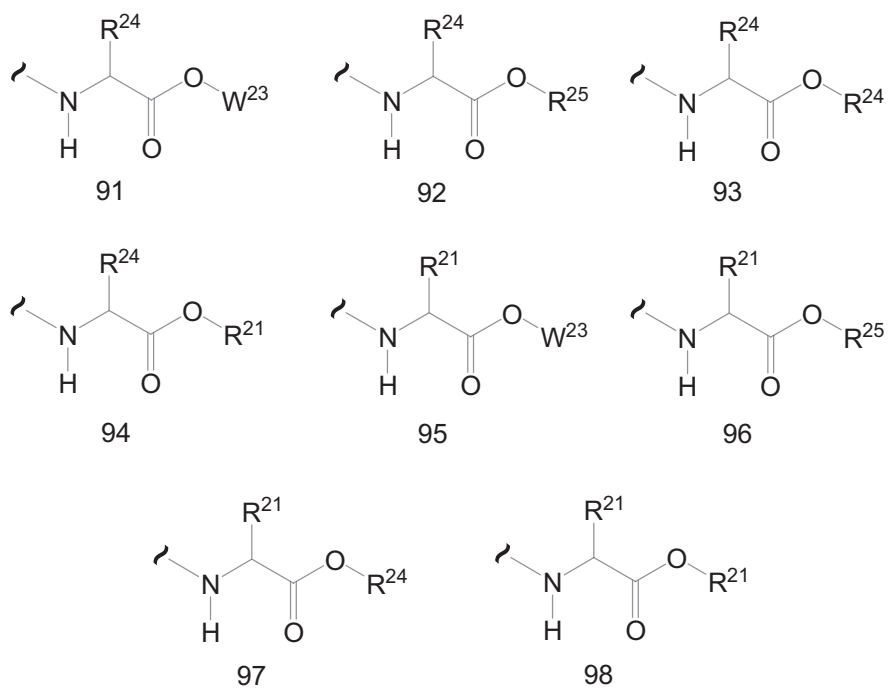
Tabell 20.14



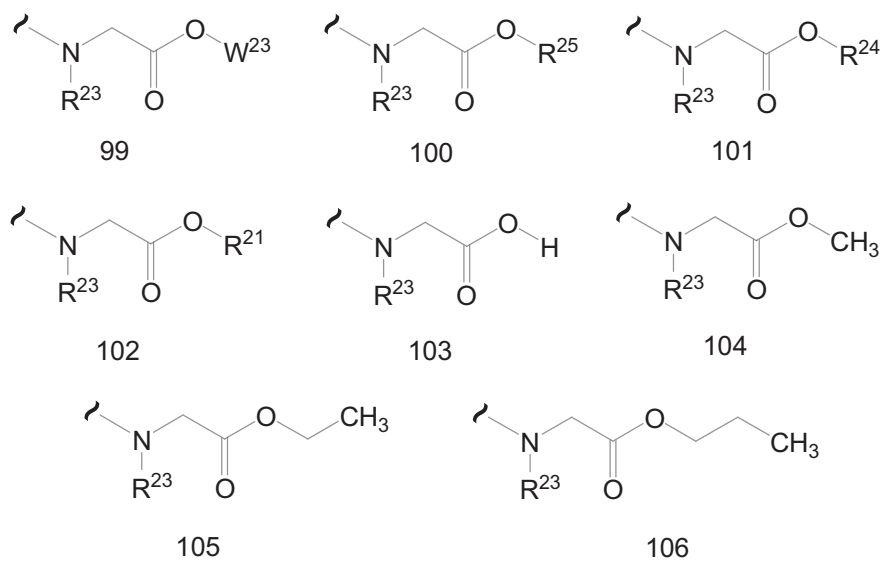
Tabell 20.15

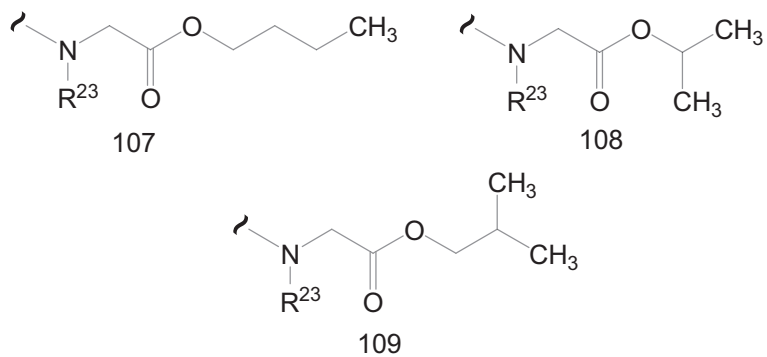
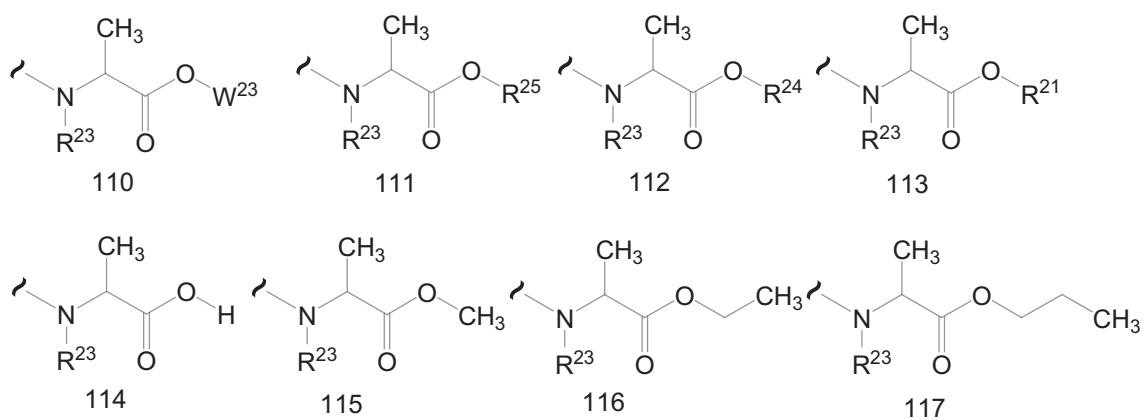


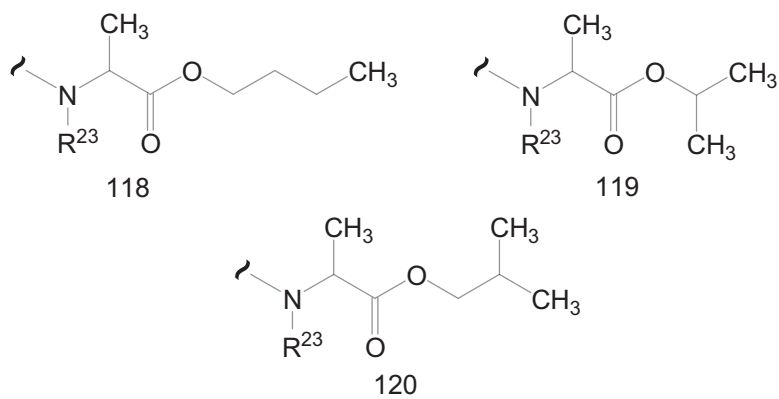
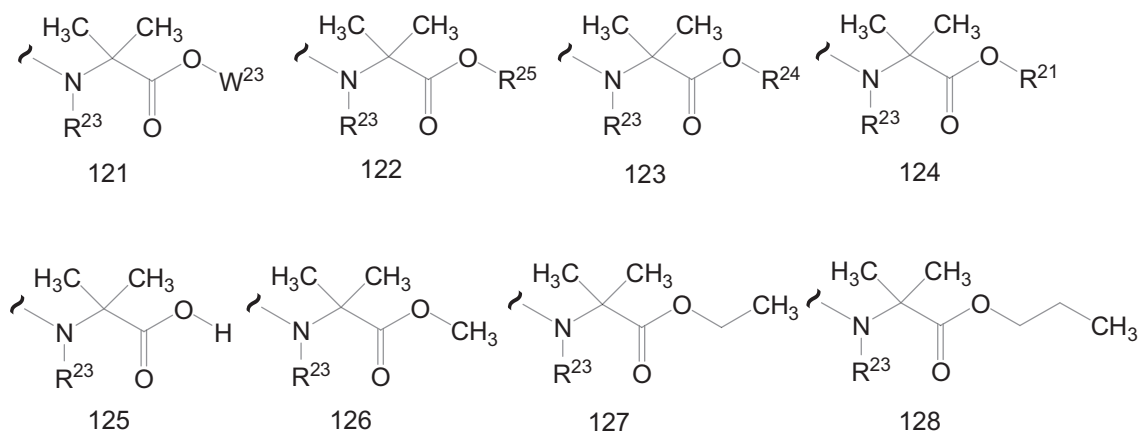
Tabell 20.16



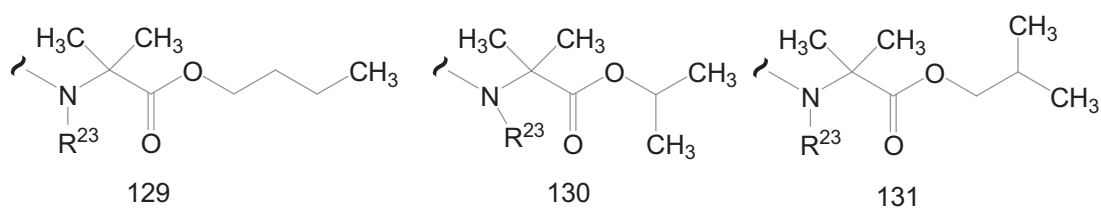
Tabell 20.17



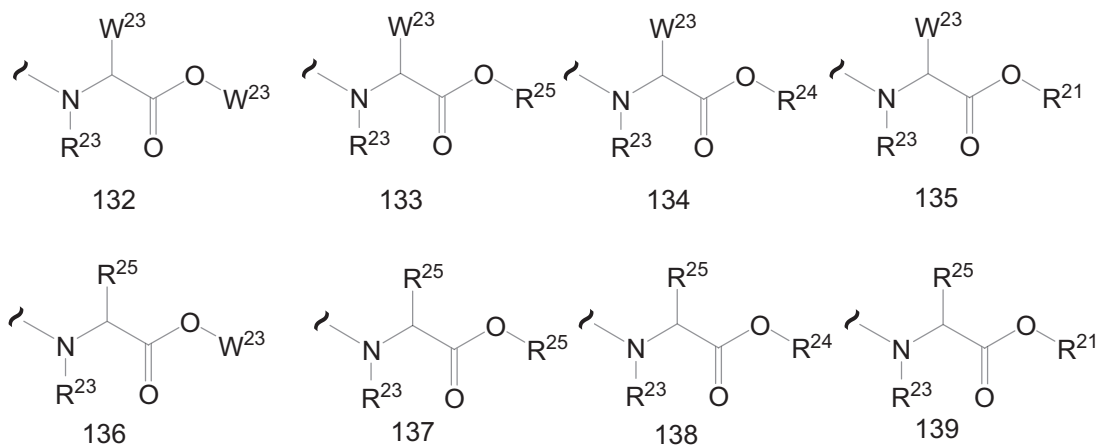
Tabell 20.18Tabell 20.19

Tabell 20.20Tabell 20.21

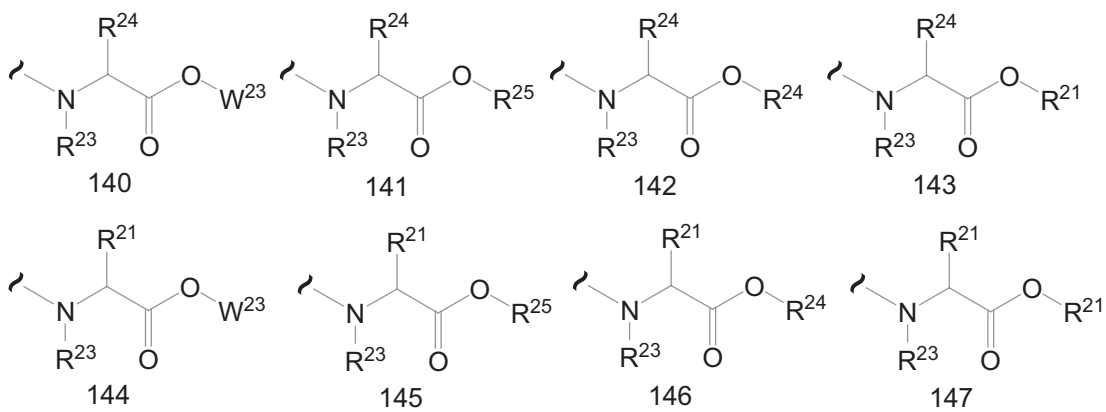
5

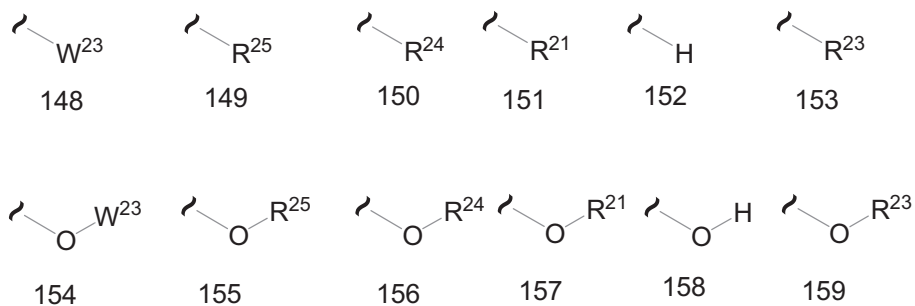
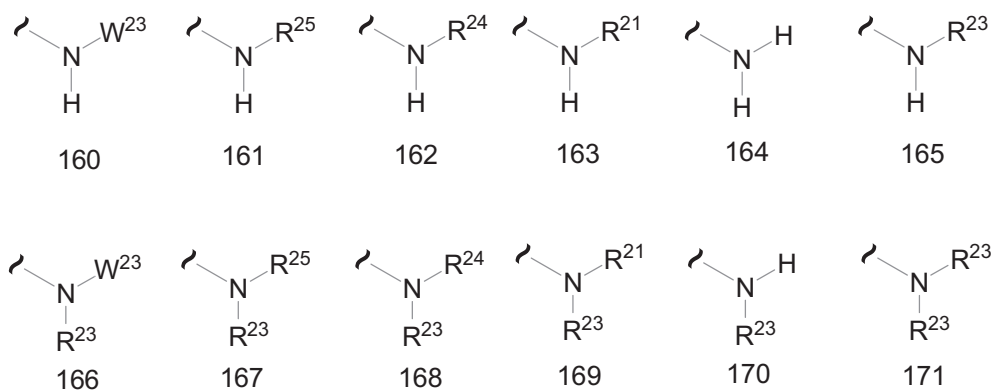
Tabell 20.22

Tabell 20.23

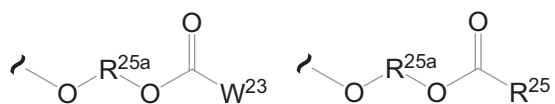


5 Tabell 20.24

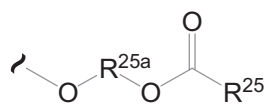


Tabell 20.25Tabell 20.26

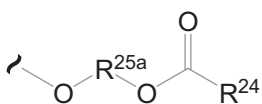
Tabell 20.27



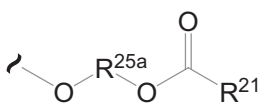
172



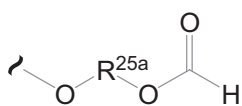
173



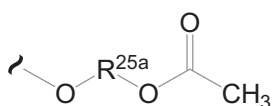
174



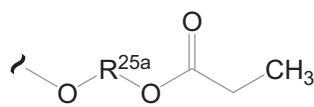
175



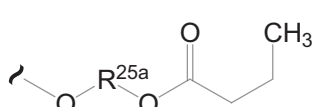
176



177

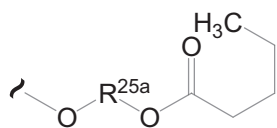


178

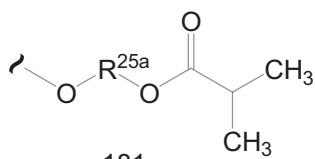


179

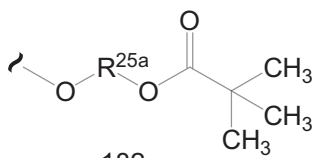
Tabell 20.28



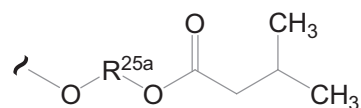
180



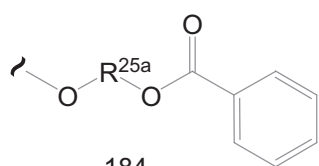
181



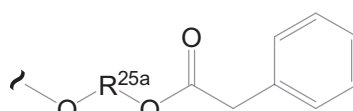
182



183

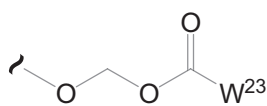


184

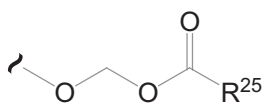


185

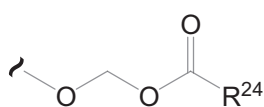
Tabell 20.29



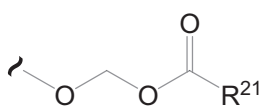
186



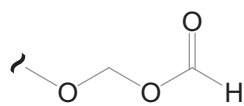
187



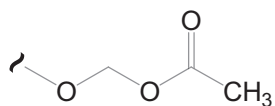
188



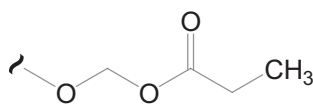
189



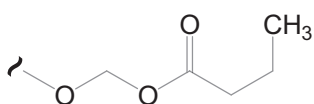
190



191

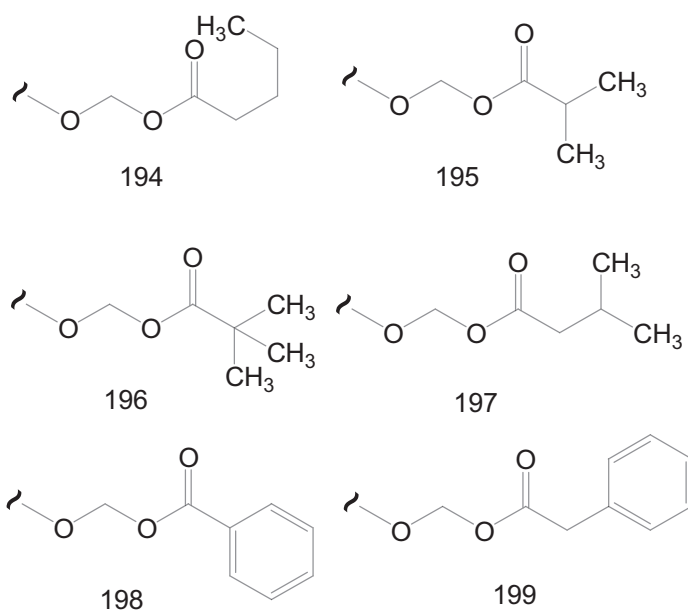


192

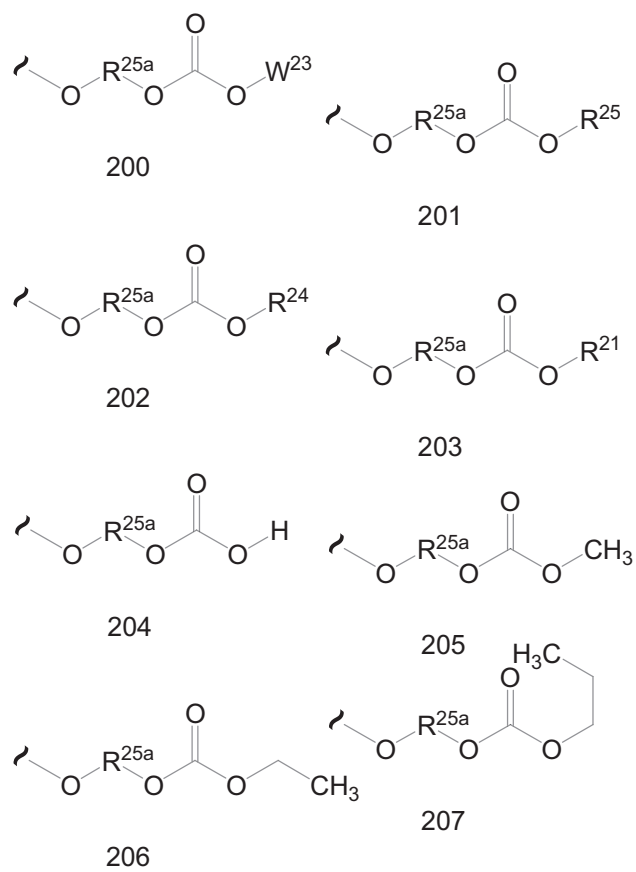


193

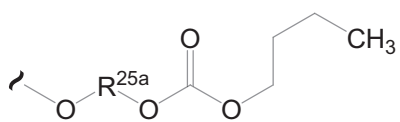
Tabell 20.30



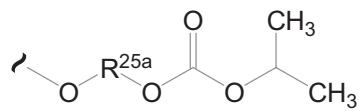
Tabell 20.31



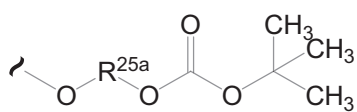
Tabell 20.32



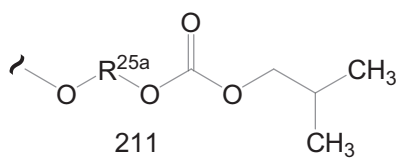
208



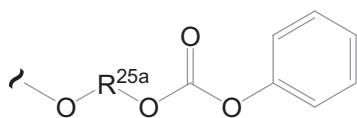
209



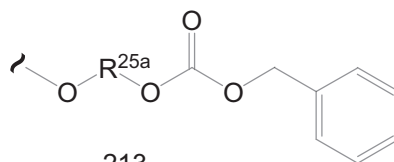
210



211

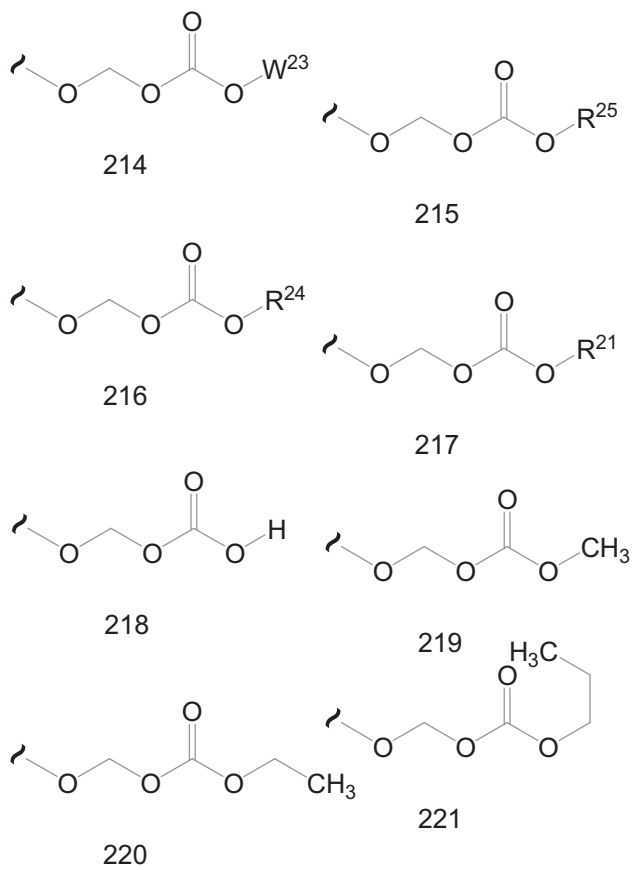


212



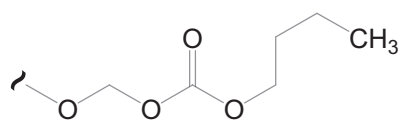
213

Tabell 20.33

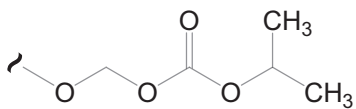


75

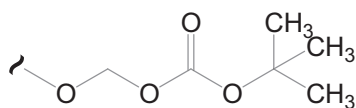
Tabell 20.34



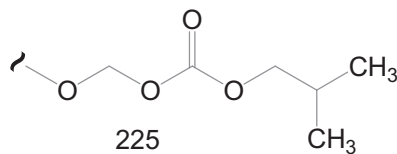
222



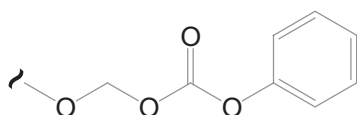
223



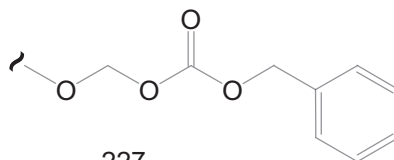
224



225

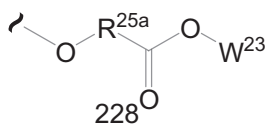


226

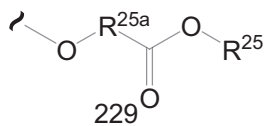


227

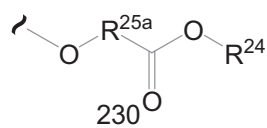
Tabell 20.35



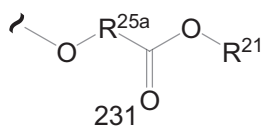
228



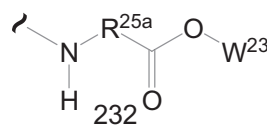
229



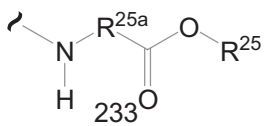
230



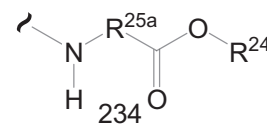
231



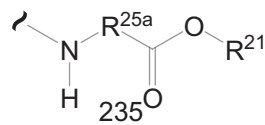
232



233

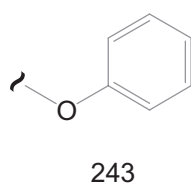
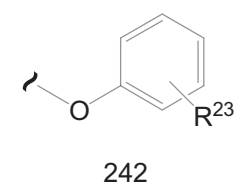
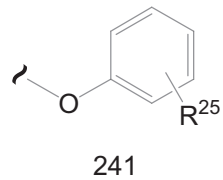
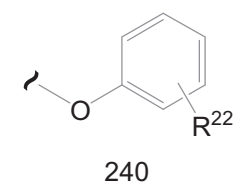
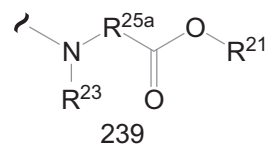
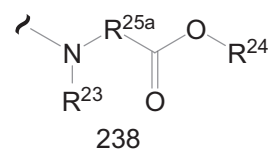
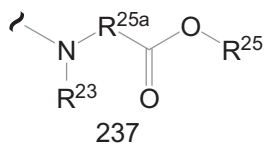
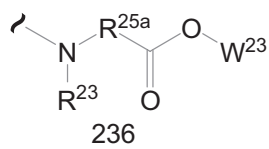


234

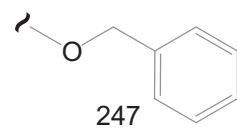
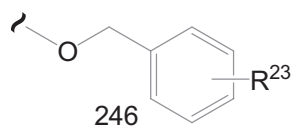
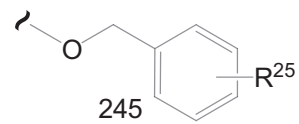
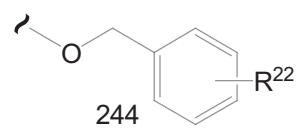


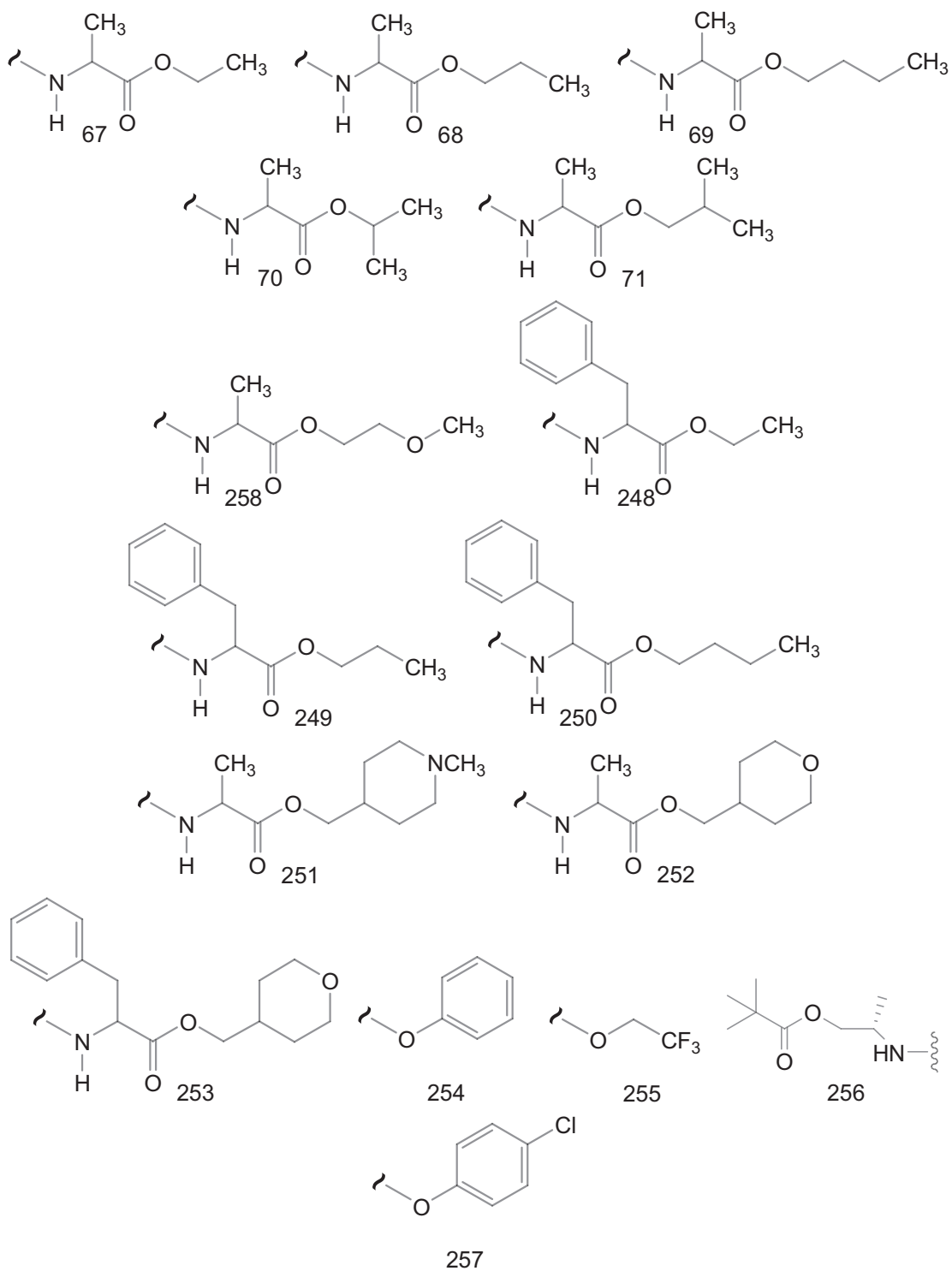
235

Tabell 20.36



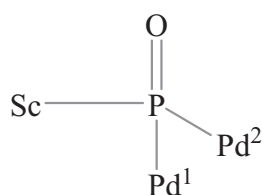
Tabell 20.37



Tabell 30.1

Fosfat-utførelsesformer av Forbindelser av Formel I-III

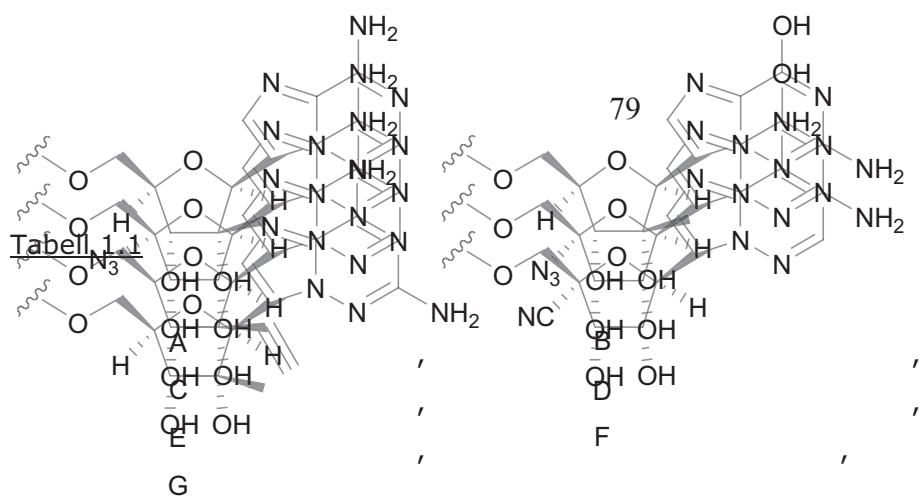
Som eksempel og ikke som begrensning, kan fosfat-utførelsesformene av Formel I-III bli representert av den generelle formel "MBF":



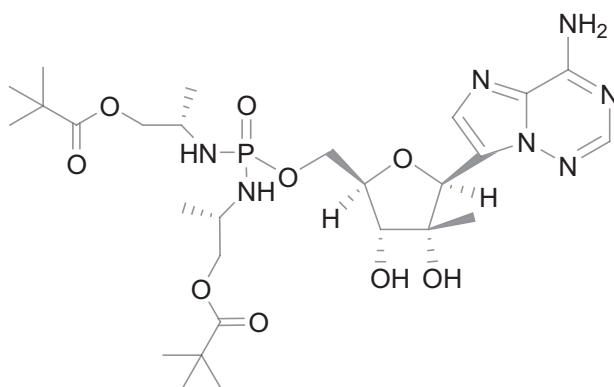
MBF

5

Hver utførelsesform av MBF er vist som en substituert kjerne (Sc). Sc er beskrevet i formel **A-G** av Tabell 1.1 nedenfor, hvor Sc er en generisk formel for en forbindelse av Formel I, Formel II eller Formel III og bindingspunktet til –
 10 P(O)Pd¹Pd² er angitt med en bølget linje.



Kombinasjoner av "Sc" og Pd¹ og Pd², uavhengig valgt fra Tabell 30.1, kan bli uttrykt i form av Sc.Pd¹.Pd², hvor Sc er representert av de respektive bokstaver A-G fra Tabell 1.1 og Pd¹ og Pd² er representert av de respektive tall fra Tabell 30.1. Således representerer A.256.256 den følgende forbindelse:



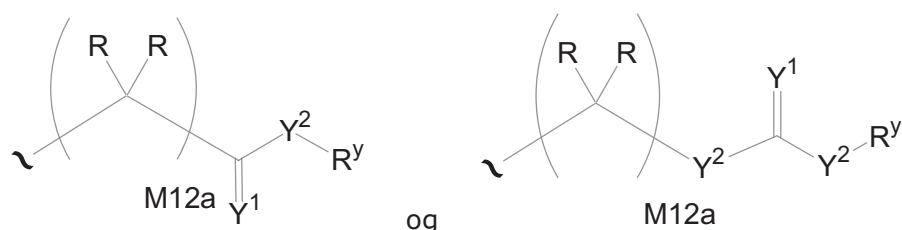
Ved dette opplyster Tabell 7 mange spesifikke eksempler på fosfat prodroger av Formel I-III.

Tabell 7: Liste av Forbindelser av MBF

- 15 A.254.67, A.254.68, A.254.69, A.254.70, A.254.71, A.254.258, A.254.248,
A.254.249, A.254.250, A.254.251, A.254.252, A.254.253, B.254.67, B.254.68,
B.254.69, B.254.70, B.254.71, B.254.258, B.254.248, B.254.249, B.254.250,
B.254.251, B.254.252, B.254.253, C.254.67, C.254.68, C.254.69, C.254.70,
C.254.71, C.254.258, C.254.248, C.254.249, C.254.250, C.254.251, C.254.252,
20 C.254.253, D.254.67, D.254.68, D.254.69, D.254.70, D.254.71, D.254.258,
D.254.248, D.254.249, D.254.250, D.254.251, D.254.252, D.254.253, E.254.67,
E.254.68, E.254.69, E.254.70, E.254.71, E.254.258, E.254.248, E.254.249,

E.254.250, E.254.251, E.254.252, E.254.253, F.254.67, F.254.68, F.254.69,
 F.254.70, F.254.71, F.254.258, F.254.248, F.254.249, F.254.250, F.254.251,
 F.254.252, F.254.253, G.254.67, G.254.68, G.254.69, G.254.70, G.254.71,
 G.254.258, G.254.248, G.254.249, G.254.250, G.254.251, G.254.252, G.254.253,
 5 A.255.67, A.255.68, A.255.69, A.255.70, A.255.71, A.255.258, A.255.248,
 A.255.249, A.255.250, A.255.251, A.255.252, A.255.253, B.255.67, B.255.68,
 B.255.69, B.255.70, B.255.71, B.255.258, B.255.248, B.255.249, B.255.250,
 B.255.251, B.255.252, B.255.253, C.255.67, C.255.68, C.255.69, C.255.70,
 C.255.71, C.255.258, C.255.248, C.255.249, C.255.250, C.255.251, C.255.252,
 10 C.255.253, D.255.67, D.255.68, D.255.69, D.255.70, D.255.71, D.255.258,
 D.255.248, D.255.249, D.255.250, D.255.251, D.255.252, D.255.253, E.255.67,
 E.255.68, E.255.69, E.255.70, E.255.71, E.255.258, E.255.248, E.255.249,
 E.255.250, E.255.251, E.255.252, E.255.253, F.255.67, F.255.68, F.255.69,
 F.255.70, F.255.71, F.255.258, F.255.248, F.255.249, F.255.250, F.255.251,
 15 F.255.252, F.255.253, G.255.67, G.255.68, G.255.69, G.255.70, G.255.71,
 G.255.258, G.255.248, G.255.249, G.255.250, G.255.251, G.255.252, G.255.253,
 A.67.67, A.68.68, A.69.69, A.70.70, A.71.71, A.258.258, A.248.248, A.249.249,
 A.250.250, A.251.251, A.252.252, A.253.253, B.67.67, B.68.68, B.69.69, B.70.70,
 B.71.71, B.258.258, B.248.248, B.249.249, B.250.250, B.251.251, B.252.252,
 20 B.253.253, C.67.67, C.68.68, C.69.69, C.70.70, C.71.71, C.258.258, C.248.248,
 C.249.249, C.250.250, C.251.251, C.252.252, C.253.253, D.67.67, D.68.68,
 D.69.69, D.70.70, D.71.71, D.258.258, D.248.248, D.249.249, D.250.250,
 D.251.251, D.252.252, D.253.253, E.67.67, E.68.68, E.69.69, E.70.70, E.71.71,
 E.258.258, E.248.248, E.249.249, E.250.250, E.251.251, E.252.252, E.253.253,
 25 F.67.67, F.68.68, F.69.69, F.70.70, F.71.71, F.258.258, F.248.248, F.249.249,
 F.250.250, F.251.251, F.252.252, F.253.253, G.67.67, G.68.68, G.69.69, G.70.70,
 G.71.71, G.258.258, G.248.248, G.249.249, G.250.250, G.251.251, G.252.252,
 G.253.253, A.256.257, B.256.257, C.256.257, D.256.257, E.256.257, F.256.257,
 G.256.257, A.256.254, B.256.254, C.256.254, D.256.254, E.256.254, F.256.254,
 30 G.256.254, A.256.250, B.256.250, C.256.250, D.256.250, E.256.250, F.256.250,
 G.256.250, A.256.69, B.256.69, C.256.69, D.256.69, E.256.69, F.256.69,
 G.256.69, A.256.71, B.256.71, C.256.71, D.256.71, E.256.71, F.256.71, G.256.71,
 A.256.255, B.256.255, C.256.255, D.256.255, E.256.255, F.256.255, G.256.255.

Utførelsesformer av R^x innbefatter estere, karbamater, karbonater,
 35 tioestere, amider, tioamider og urea-grupper:



Enhver referanse til forbindelsene beskrevet heri ifølge oppfinnelsen innbefatter også en referanse til et fysiologisk akseptabelt salt derav. Eksempler på fysiologisk akseptable salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter salter avledet fra en passende base så som et alkalimetall eller jordalkalimetall (for eksempel Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} og Mg^{2+}), ammonium og NX_4^+ (hvor X er C_1 - C_4 alkyl). Fysiologisk akseptable salter av et nitrogenatom eller en aminogruppe innbefatter (a) syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer, for eksempel saltsyre, bromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre, salpetersyre og liknende, (b) salter dannet med organisk syrer så som for eksempel eddiksyre, oksalsyre, tartarsyre, suksinsyre, eplesyre, fumarsyre, glukonsyre, sitronsyre, malinsyre, benzosyre, isetonsyre, garvesyre, palmitinsyre, algininsyre, polyglutaminsyre, naftalensulfonsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, benzensulfonsyre, naftalendisulfonsyre, polygalakturonsyre, malonsyre, sulfosalisylsyre, glykolsyre, 2-hydroksey-3-naftoat, pamoat, salisylsyre, stearinsyre, ftalsyre, mandelsyre, melkesyre, etansulfonsyre, lysin, arginin, glutaminsyre, glysin, serin, treonin, alanin, isoleusin, leusin og liknende, og (c) salter dannet av elementære anioner for eksempel klor, brom og jod. Fysiologisk akseptable salter av en forbindelse av en hydrokseygruppe innbefatter anionet av nevnte forbindelse i kombinasjon med et passende kation så som Na^+ og NH_4^+ (hvor X er uavhengig valgt fra H eller en C_1 - C_4 alkylgruppe).

For terapeutisk anvendelse vil salter av aktive ingredienser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen være fysiologisk akseptable, dvs. de vil være salter avledet fra en fysiologisk akseptabel syre eller base. Imidlertid kan salter av syrer eller baser som ikke er fysiologisk akseptable, også finne anvendelse for eksempel ved fremstilling eller opprensning av en fysiologisk akseptabel forbindelse. Alle salter, uansett om de er avledet fra en fysiologisk akseptabel syre eller base, ligger innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Endelig vil det bli forstått at sammensetningene heri omfatter forbindelser ifølge oppfinnelsen i sin ikke-ioniserte så vel som sin zwitterioniske form, samt kombinasjoner med støkiometriske mengder av vann som i hydrater.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eksemplifisert av Formel I-III, kan ha kirale sentere, for eksempel kirale karbon- eller fosforatomer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter således rasemiske blandinger av alle stereoisomerer innbefattende enantiomerer, diastereomerer og atropisomerer. I tillegg innbefatter forbindelsene ifølge oppfinnelsen anrikede eller adskilte optiske isomerer ved ethvert eller alle asymmetriske, kirale atomer. Med andre ord er de kirale sentere som går frem av figurene, gitt som de kirale isomere eller rasemiske blandinger. Både rasemiske og diastereomere blandinger, så vel som de individuelle optiske isomerer som er isolert eller syntetisert, i hovedsak fri for sine enantiomere eller diastereomere partnere, er alle innenfor omfanget av oppfinnelsen. De rasemiske blandinger blir separert i sine individuelle, i hovedsak optisk rene isomerer via velkjente teknikker så som for eksempel separasjonen av diastereomere salter som er dannet med optisk aktive adjunkter for eksempel syrer eller baser fulgt av omdannelse tilbake til de optisk aktive substanser. I de fleste tilfeller blir de ønskede optiske isomerer syntetisert ved hjelp av stereospesifikke reaksjoner som starter med den passende stereoisomer av det ønskede utgangsmateriale.

Uttrykket "kiral" refererer til molekyler som har egenskapen ikke-overleggbarhet av den speilvendte partner, mens uttrykket "akiral" refererer til molekyler som kan legge over sin speilvendte partner.

Uttrykket "stereoisomerer" refererer til forbindelser som har identisk kjemisk sammensetning, men som er forskjellige med hensyn til arrangementet av atomer eller grupper i rommet.

"Diastereomer" refererer til stereoisomerer med to eller flere sentere av kiralitet og hvis molekyler ikke er speilbilder av hverandre. Diastereomerer har forskjellige fysiske egenskaper for eksempel smeltepunkter, kokepunkter, spektralegenskaper og reaktiviteter. Blandinger av diastereomerer kan skilles under høy-resolusjons analytiske prosedyrer så som elektroforese og kromatografi.

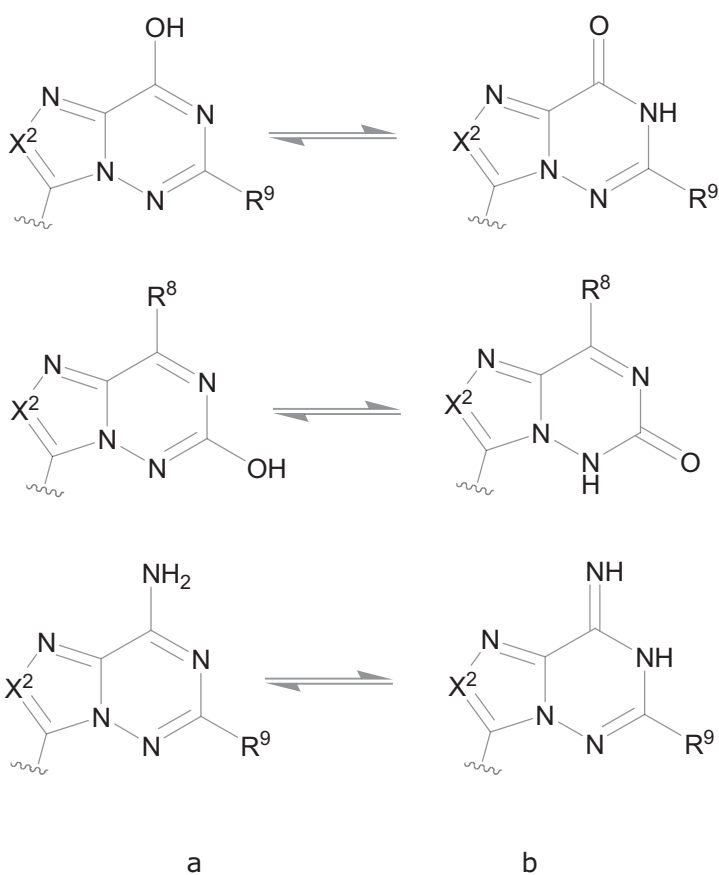
"Enantiomerer" refererer til to stereoisomerer av en forbindelse som er ikke-overleggbare speilbilder av hvreandre.

Stereokjemiske definisjoner og konvensjoner benyttet heri følger generelt S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; og Eliel, E. og Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Mange organiske forbindelser eksisterer i optisk aktive former, dvs. de har egenskapen å rotere planet av planpolarisert lys. Ved beskrivelse av en optisk aktiv forbindelse blir prefiksene D og L eller R og S brukt for å betegne den absolutte konfigurasjon av molekylet omkring sitt/sine kiral(e) senter(e). Prefiksene d og l, D og L eller (+) og (-) blir benyttet for å betegne rotasjonen av planpolarisert lys av forbindelsen, hvor S, (-) eller l betyr at forbindelsen er levorotatorisk mens en forbindelse med prefiksene R, (+) eller d er dekstrorotatoriske. For en gitt kjemisk struktur er disse stereoisomerer identiske bortsett fra at de er speilbilder av hverandre. En spesifikk stereoisomer kan også bli referert til som en enantiomer, og en blanding av slike isomerer blir ofte kalt en enantiomer blanding. En 50/50-blanding av enantiomerer blir referert til som en rasemisk blanding eller et rasemat, som kan oppstå hvor det ikke har vært noen stereoseleksjon eller stereospesifisitet i en kjemisk reaksjon eller prosess. Uttrykket "rasemisk blanding" og "rasemat" refererer til en ekvimolar blanding av to enantiomere forbindelser som ikke har optisk aktivitet.

Hvor enn en forbindelse beskrevet heri blir substituert med mer enn en av samme designerte gruppe, for eksempel "R" eller "R¹", vil det bli forstått at gruppene kan være like eller forskjellige, dvs. hver gruppe er uavhengig valgt. Bølgelinjer, , indikerer setet for kovalente bindinger til de tilstøtende substrukturer, grupper, enheter eller atomer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også eksistere som tautomeriske isomerer i visse tilfeller. Selv om kun en delokalisert resonansstruktur kan bli avbildet, er alle slike former ment å ligge innenfor omfanget av oppfinnelsen. For eksempel kan en-amin tautomerer eksistere for purin-, pyrimidin-, imidazol-, guanidin-, amidin- og tetrazol-systemer og alle deres mulige tautomere former ligger innenfor omfanget av oppfinnelsen.

Fagpersonen vil forstå at imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin, [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazin og imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin heterocykler kan eksistere i tautomere former. For eksempel, men ikke som begrensning, kan strukturer (a) og (b) ha ekvivalente tautomere former som vist nedenfor:



5

Alle mulige tautomere former av heterocyklene i alle utførelsesformene ligger innenfor omfanget av oppfinnelsen.

10 Metoder for inhibering av HCV polymerase

Et annet aspekt av oppfinnelsen angår metoder for inhibering av aktiviteten av HCV polymerase omfattende trinnet å behandle en prøve mistenkt for å inneholde HCV md en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan virke som inhibitorer for HCV polymerase, som intermediater for slike inhibitorer eller ha andre anvendelser som beskrevet nedenfor. Inhibitorerne vil binde til steder på overflaten eller i et hulrom av HCV polymerase som har en geometri som er enestående for HCV polymerase.

- 5 Sammensetninger som binder HCV polymerase, kan binde med varierende grader av reverserbarhet. De forbindelser som binder i hovedsak irreversibelt er reelle kandidater for anvendelse i denne fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Når de en gang er merket, er irreversibelt bindende sammensetninger anvendelige som prober for påvisningen av HCV polymerase. Følgelig angår oppfinnelsen
- 10 fremgangsmåter for påvisning av HCV polymerase i en prøve som er mistenkt for å inneholde HCV polymerase omfattende trinnene å behandle en prøve som er mistenkt for å inneholde HCV polymerase, med en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen bundet til en markør; og å observere effekten prøven på aktiviteten av markøren. Passende markører er velkjente innenfor det
- 15 diagnostiske felt og innbefatter stabile frie radikaler, fluoroforer, radioisotoper, enzymer, kjemiluminescente grupper og kromogener. Forbindelsene heri blir merket på konvensjonell måte ved å bruke funksjonelle grupper så som hydroksyl, karboksyl, sulfhydryl eller amino.

- Innenfor sammenhengen av oppfinnelsen innbefatter prøver som er mistenkt for å
- 20 inneholde HCV polymerase naturlige eller menneskelagde materialer så som levende organismer, vev eller cellekulturer, biologiske prøver så som prøver av biologisk materiale (blod, serum, urin, cerebrospinalvæske, tårer, spytt, sikkell, vevsprøver og liknende); laboratorieprøver, matvarer, vann- eller luftprøver, bioproduktprøver så som ekstrakter av celler, spesielt rekombinante celler som
- 25 syntetiserer et ønsket glykoprotein; og liknende. Typisk vil prøven bli mistenkt for å inneholde en organisme som produserer HCV polymerase, ofte en patogen organisme så som HCV. Prøver kan være inneholdt i ethvert medium innbefattende vann og organisk oppløsningsmiddel/vann-blandinger. Prøver innbefattende levende organismer så som mennesker samt menneskelagde materialer så som
- 30 cellekulturer.

Behandlingstrinnet ifølge oppfinnelsen omfatter å tilsette sammensetningen ifølge oppfinnelsen til prøven eller den omfatter å tilsette en prekursor for sammensetningen til prøven. Tilsetningstrinnet omfatter enhver tilførselsmetode som beskrevet ovenfor.

Om ønsket kan aktiviteten av HCV polymerase etter tilførsel av sammensetningen, bli observert ved enhver metode innbefattende direkte og indirekte metoder for påvisning av HCV polymerase-aktivitet. Kvantitative, kvalitative og semikvantitative metoder for bestemmelse av HCV polymeraseaktivitet er alle påtenkt. Typisk blir en av undersøkelsesmetodene beskrevet ovenfor anvendt, men enhver annen metode så som observasjon av de fysiologiske egenskaper hos en levende organisme, kan også anvendes.

Organismer som inneholder HCV polymerase innbefatter HCV-viruset. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige ved behandling eller profylakse av HCV-infeksjoner i dyr eller mennesker.

Imidlertid bør det, ved utvelgelse av forbindelser som er i stand til inhibere humane immunsviktvirus, bli holdt i tankene at resultatene av enzym-assayer ikke behøver å korrelere med cellekultur-assayer. Således bør et cellebasert assay være det primære utvelgelsesverktøy.

15 Utvelgelser for HCV polymerase-inhibitorer

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen blir undersøkt for inhibitorisk aktivitet mot HCV polymerase ved enhver av de konvensjonelle teknikker forvaluering av enzymaktivitet. Innenfor sammenheng med oppfinnelsen blir typiske sammensetninger først undersøkt for inhibering av HCV polymerase *in vitro* og sammensetninger som viser inhibitorisk aktivitet blir så undersøkt for aktivitet *in vivo*. Sammensetninger som har *in vitro* K_i (inhibitoriske konstanter) på mindre enn omkring 5×10^{-6} M, typisk mindre enn omkring 1×10^{-7} M og fortrinnsvis mindre enn omkring 5×10^{-8} M er foretrukket for *in vivo* anvendelse.

Nyttige *in vitro* utvelgelsesmetoder har blitt beskrevet i detalj og vil ikke bli utførende behandlet her. Imidlertid beskriver eksemplene passende *in vitro* assayer.

Farmasøytiske formuleringer

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir formulert med konvensjonelle bærere og eksipienter som vil bli valgt i samsvar med vanlig praksis. Tabletter vil

- inneholde eksipienter, glidemidler, fyllstoffer, bindemidler og liknende. Vandige formuleringer blir fremstilt i stril form og når tiltenkt for avlevering ved noe annet enn oral administrasjon, vil generelt være isotone. Alle formuleringer vil valgfritt inneholde eksipienter så som dem angitt i "Handbook of Pharmaceutical Excipients"
- 5 (1986). Eksipienter innbefatter askorbinsyre og andre antioksydanter, chelateringsmidler så som EDTA, karbohydrater så som dekstran, hydroksyalkylcellulose, hydroksyalkylmetylcellulose, stearinsyre og liknende. pH av formuleringene strekker seg fra omkring 3 til omkring 12, men er vanligvis omkring 7 til 10.
- 10 Selv om det er mulig for de aktive bestanddeler å bli administrert alene, kan det være foretrukket å presentere dem som farmasøytiske formuleringer. Formuleringene, både for veterinær og for human anvendelse, ifølge oppfinnelsen omfatter minsten aktiv ingrediens som definert ovenfor, sammen med et eller flere akseptable bæremidler for disse samt eventuelt andre terapeutiske ingredienser.
- 15 Bæremiddelet/ene må være "aksptabelt(e)" i betydningen av å være kompatibelt(e) med de andre bestanddeler av formuleringen og fysiologisk ufarlig for mottaker derav.

- Formuleringene innbefatter dem som er egnet for de forutgående administrasjonsruter. Formuleringene kan passende bli presentert i
- 20 enhetsdoseform og kan være fremstilt ved enhver av metodene som er velkjent innen farmasifaget. Teknikker og formuleringer r generelt å finne i Pharmaceutical Sciencs (Mack Publishing Co. Easton, PA). Slike metoder innbefatter trinnet å bringe i assosiasjon den aktive bestanddel med bæremiddelet som utgjør et eller flere tilleggsingredienser. Generelt blir formuleringene fremstilt ved uniformt og
- 25 intimt å bringe i assosiasjon den aktive bestanddel med flyende bæremidler eller finfordelte faste bærestoffer eller begge deler, og så om nødvendig forme produktet.

- Formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse som er egnet for oral administrasjon, kan bli presentert som diskrete enheter så som kapsler, puter eller tabletter hver
- 30 inneholdende en på forhånd bestemt mengde av den aktive bestanddel, som et pulver eller granuler, som en oppløsning eller en suspensjon i en vandig eller ikke-vandig væske eller som en olje-i-vann flytende emulsjon eller vann-i-olje flytende

emulsjon. Den aktive bestanddel kan også bli administrert som en bolus, elektuaritet eller pasta.

En tablett blir fremstilt ved komprimering eller støping med en eller flere tilleggsgredienser. Sammenpressede tabletter kan bli fremstilt ved komprimering
 5 i en egnet maskin av den aktive bestanddel i en frittflytende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med t bindemiddel, smørmiddel, inertfortynningsmiddel, preservativ, overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan bli dannet ved å støpe i en egnet maskin en blanding av den forpulvrede aktive bestanddel fuktet med et inrt flytende
 10 fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt bli belagt og risset og er eventuelt formulert for å gi sakte og kontrollert frigjøring av den aktive bestanddel fra disse.

For infeksjoner i øyet eller andre utvendige vev for eksempel munnnen og huden, blir formuleringene foretrukket påført som en topisk salve eller krem inneholdende den/de aktiv(e) bestanddel(er) i en mengde av for eksempel 0,075 til 20 % w/w
 15 (innbefattende aktiv(e) bestanddel(er) i et område mellom 0,1% og 20% i trinn på 0,1% så som 0,6% w/w, 0,7% w/w, etc.), fortrinnsvis 0,2 til 15% w/w og mest foretrukket 0,5 til 10% w/w. Når formulert i en salve, kan den aktive bestanddel bli anvendt en paraffinbasert eller vann-blandbar salvebase. Alternativt kan den/de aktiv(e) bestanddel(er) bli formulert i en krem med en olje-i-vann krembase.

20 Om ønsket kan den vandige fase av krembasen innbefatte for eksempel minst 30% w/w av en polyhydrisk alkohol, dvs. en alkohol som har to eller flere hydroksylgrupper så som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyserol og polyetylenglykol (innbefattende PEG 400) og blandinger derav. De topiske formuleringer kan ønsket innbefatte en forbindelse som øker absorpsjonen
 25 eller penetrasjonen av den aktive bestanddel gjennom huden eller andre angrepne områder. Eksempler på slik dermale penetrasjonsforsterkere innbefatter dimetylsulfoksyd og relaterte analoger.

Oljefasen av emulsjonen ifølge foreliggende oppfinnelse kan være sammensatt av kjente ingredienser på kjent måte. Mens fasen kan omfatte kun en emulgator
 30 (ellers kjent som en emulgent), omfatter den ønsket en blanding av minst n emulgator med en fett eller en olje eller med både en fett og en olje. Fortrukket blir en hydrofil emulgator innbefattet sammen med en lipofil emulgator som virker

som en stabilisator. Det er også foretrukket å inkludere både en olje og en fett. Sammen danner emulgatoren(e) med eller uten stabilisator(er) den såkalte emulgerende voks, og voksen sammen med oljen og fettene utgjør den såkalte emulgerende salvebase som danner den oljedispergerte fase av

5 kremformuleringene.

Emulgatorer og emulsjonsstabilisatorer som er egnet for anvendelse i formuleringen ifølge oppfinnelsen, innbefatter Tween® 60, Span® 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glyseryl mono-stearat og natriumlaurylsulfat.

10 Valget av passende oljer eller fett for formuleringen er basert på det å oppnå de ønskede kosmetiske egenskaper. Kremen bør fortrinnsvis være et ikke-fettaktig, ikke-fargende og vaskbart produkt med egnet konsistens for å unngå lekkasje fra tuber eller andre beholdere. Rett eller kjedeforgrenete mono- eller dibasiske alkylstere så som di-isoadipat, isocetylstearat, propylenglykol diester av kokosnøtt

15 fettsyrer, isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-etylheksylpalmitat eller en blanding av forgrenete kjedeestere kjent som Crodamol CAP kan bli brukt, hvor de siste tre foretrukket er estere. Disse kan bli brukt alene eller i kombinasjon avhengig av de ønskede egenskaper. Alternativt blir lipider med høyt smeltepunkt så som hvit myk parafin og/eller flytende parafin eller andre

20 mineraloljer brukt.

Farmasøytiske formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter en kombinasjon ifølge oppfinnelsen sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable bæreremidler eller eksipienter og eventuelt andre terapeutiske midler. Farmasøytiske formuleringer inneholdende den aktive bestanddel kan være i enhver form som er

25 egnet for den tiltenkte administrasjonsmetode. Når benyttet for oralt bruk for eksempel, kan tabletter, drasjeer, sugetabletter, vann- eller oljeemulsjoner, dispergerbare pulvere eller granuler, emulsjoner, harde eller myke kapsler, siruper eller eliksirer blir fremstilt. Sammensetninger ment for oralt bruk kan bli fremstilt i henhold til enhver kjent metode innen faget for fremstilling av farmasøytiske

30 sammensetninger og slike sammensetninger kan inneholde et eller flere midler innbefattende søtningsstoffer, smaksstoffer, fargestoffer og konserveringsmidler for å fremskaffe et smakelig preparat. Tabletter inneholdende den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable eksipienter som er egnet for

fremstilling av tabletter, er akseptable. Disse eksipienter kan for eksempel være inrete fortynningsmidler så som kalsium- eller natriumkarbonat, laktose, kalsium- eller natriumfosfat, granulerende og disintegrerende midler så som maisstivelse eller algininsyre; bindemidler så som stivelse, gelatin eller akasia og smøremidler
 5 så som magnesiumstearat, stearinsyre eller talk. Tabletter kan være ubelagt eller kan være belagt ved kjente teknikker innbefattende mikroinnkapsling for å forsinke disintegrasjon og absorpsjon i fordøyelseskanalen og derved gi en vedvarende virkning over en lengre periode. For eksempel kan en et tidsforsinkende materiale så som glycerylmonostearat eller glyceryldistearat alene eller med en voks bli
 10 benyttet.

Formuleringer for oralt bruk kan også bli presentert som harde gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med et inert fast fortynningsmiddel for eksempel kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvor den aktive bestanddel er blandet med vann eller et oljemedium så som peanøttolje, flytende parafin eller
 15 olivenolje.

Vandige suspensjoner ifølge oppfinnelsen inneholder de aktive materialer i blanding med eksipienter som er egnet for fremstilling av vandige suspensjoner. Slike eksipienter innbefatter et suspensjonsmiddel så som
 20 natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropyl metylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, tragakantgummi og akasiagummi og dispergerende eller fuktende midler så som et naturlig forekommende fosfatid (for eksempel lechitin), et kondenseringsprodukt av t alkyleneoksyd med en fettsyre (for eksempel polyoksyetylenstearat), et kondensasjonsprodukt av etylenoksyd med en langkjedet alifatisk alkohol (for eksempel heptadkaetylenoksysetanol), et
 25 kondensasjonsprodukt av etylenoksyd med en partiell ester avledet fra en fettsyre og et heksitolanhydrid (for eksempel polyoksyetylen sorbitanmonooleat). De vandige suspensjoner kan også inneholde et eller flere conserveringsmidler så som etyl eller n-propyl p-hydroksybenzoat, et eller flere fargestoffer, et eller flere smaksstoffer og et eller flere søtningsstoffer så som sukkrose eller sakkarin.

30 Oljesuspensjoner kan bli formulert ved å suspendere den aktive bestanddel i en vegetabilsk olje så som arachisolje, olivenolje, sesamolje eller kokosnøttolje, eller i en mineralolje så som flytende parafin. De orale suspensjoner kan inneholde et fortykningsmiddel så som bivoks, hard parafin eller cetylalkohol. Søtningsstoffer så

som dm angitt ovenfor o smaksstoffer kan bli tilsatt for å gi et smakelig preparat. Disse sammensetninger kan bli preservert ved tilsetning av en antioksydant så som askorbinsyre.

Dispergerbare pulvere og granuler ifølge oppfinnelsen som er egnet for fremstilling
5 av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerende eller fuktende middel, et suspenderende middel og et eller flere preservativer. Passende dispergerende eller fuktende midler og suspenderende midler er eksemplifisert ved dem beskrevet ovenfor. Ytterligere eksipienter, for eksempel søtende, smaksgivende og fargende midler, kan også
10 være til stede.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan også være i form av olje-i-vann-emulsjoner. Oljefasen kan være en vegetabilsk olje så som olivenolje eller arachisolje, en mineralolje så som flytende parafin eller en blanding av disse. Passende emulgeringsmidler innbefatter naturlig forekommende gummier så som
15 akasiagummi og tragakantgummi, naturlig forkommende fosfatider så som soyabønne-lecithin, estere eller partielle estere avledet fra fettsyrer og heksitol anhydrider så som sorbitanmonooleat samt kondensasjonsprodukter av disse partielle estere med etylenoksyd så som polyoksyetyle-sorbitan-monooleat. Emulsjonen kan også inneholde søtende og smaksgivende midler. Siruper og
20 eliksirer kan bli formulert med søtningsstoffer så som glyserol, sorbitol eller sukkrose. Slike formuleringer kan også inneholde et demulgeringsmiddel, et preserversmiddel, et smaksgivende eller et fargegivende middel.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan være i form av et sterilt injiserbart preparat så som en steril injiserbar vandig eller oljebasert suspensjon.
25 Suspensjonen kan bli formulert i henhold til den kjente teknikk ved å bruke de passende dispergerende eller fuktende midler so har blitt nevnt ovenfor. Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar oppløsning eller suspensjon i et ikke-toksisk farmasøytisk akseptabelt fortynningsmiiddel eller oppløsningsmiddel så som en oppløsning av 1,3-butandiol eller fremstilt som et frysetørket pulver.
30 Blant de akseptable vehikler og oppløsningsmidler som kan bli benyttet er vann, Ringers oppløsning og isoton natriumklorid-oppløsning. I tillegg kan sterile fikserte oljer passende bli benyttet som et oppløsningsmiddel eller suspenderende medium. For dette formålet kan enhver nøytral fiksert olje bli anvendt innbefattende

syntetiske mono- eller diglyserider. I tillegg kan fettsyrer så som oleinsyre likeledes bli brukt ved fremstilling av injiserbare preparater.

Mengden av aktiv bestanddel som kan bli kombinert med bærer materialet for å gi en enkelt doseringsform, vil variere avhengig av verten som behandles og den spesielle administrasjonsmetode. For eksempel kan en tidsfrigjørende formulering tiltenkt for oral administrasjon til mennesker, inneholde omkring 1 til 1000 mg av aktiv materialforbindelse med en riktig og passende mengde av bærer materiale som kan variere fra omkring 5 til omkring 95% av den totale sammensetning (vekt/vekt). Den farmasøytiske sammensetning kan bli fremstilt for å gi lett målbare mengder for administrasjon. For eksempel kan en vandig oppløsning tiltenkt intravenøs infusjon inneholde fra omkring 3 til 500 µg av den aktive bestanddel per milliliter av oppløsning slik at infusjon av et passende volum ved en hastighet på omkring 30 ml/time kan foregå.

Formuleringer som er egnet for topisk administrasjon til øyet innbefatter også øyedråper hvor den aktive bestanddel er oppløst eller suspendert i et passende bæremiddel, spesielt et vandig oppløsningsmiddel for den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel er fortrinnsvis til stede i slike formuleringer i en konsentrasjon på 0,5 til 20%, fordelaktig 0,5 til 10% og spesielt omkring 1,5% w/w.

Formuleringer som er egnet for topisk administrasjon i munnen, innbefatter sugetabletter omfattende den aktive bestanddel i en smakssatt basis, vanligvis sukkrose og akasia eller tragakant; pastiller omfattende den aktive bestanddel i en inert basis så som gelatin og glyserin, eller sukkrose og akasia; og munnskyll omfattende den aktive bestanddel i et passende flytende bæremiddel.

Formuleringer for rektal administrasjon kan bli presentert som et suppositorium med en passende base omfattende for eksempel kokossmør eller et salisylat.

Formuleringer som er egnet for intrapulmonal eller nasal administrasjon, har en partikkelstørrelse for eksempel i området 0,1 til 500 mikron, så som 0,5, 1, 30, 35 etc., hvilket blir administrert ved rask inhalering gjennom nesepassasjen eller ved inhalering gjennom munnen for å nå alveolesekkene. Passende formuleringer innbefatter vandige eller oljebaserte oppløsninger av den aktive bestanddel. Formuleringer som er egnet for aerosol eller tørrpulver-administrasjon, kan bli

fremstilt i henhold til konvensjonelle metoder og kan bli avlevert med andre terapeutiske midler så som forbindelser tidligere benyttet ved behandling eller profylakse av HCV-infeksjoner som beskrevet nedenfor.

5 Formuleringer som er egnet for vaginal administrasjon kan bli presentert som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer inneholdende i tillegg til den aktive bestanddel, slike bærere som er kjent innen faget til å være passende.

10 Formuleringer som er egnet for parenteral administrasjon innbefatter vandige og ikke-vandige sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholde antioksydanter, buffere, baktiostatika og oppløste materialer som gjør formuleringene isotone med blodet hos den tiltenkte mottaker, samt vandige og ikke-vandige sterile suspensjoner som kan innbefatte suspensjonsmidler og fortykningsmidler.

15 Formuleringene blir presentert i enhetsdose- eller multidose-beholdere, for eksempel forseglete ampuller eller perler, og kan bli lagret i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun krever tilsetning av den sterile flytende bærer, for eksempel vann for injeksjon, umiddelbart før bruk. Eksempelvis injeksjonsoppløsninger og suspensjoner blir fremstilt fra sterile pulvere, granuler og tabletter av den typen som er beskrevet tidligere. Foretrukne enhetsdoseformuleringer er slike som inneholder en daglig dose eller daglig
20 enhetsunderdose som heri forklart ovenfor, eller en passende del derav, av den aktive bestanddel.

25 Det vil bli forstått at i tillegg til ingrediensene som er spesielt nevnt ovenfor, kan formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatte andre midler som er konvensjonelle innen faget med hensyn til den aktuelle type av formulering, for eksempel kan dem som er egnet for oral administrasjon innbefatte smaksgivende midler.

Oppfinnelsen fremskaffer videre sammensetninger for veterinærbruk omfattende minst en aktiv bestanddel som definert ovenfor, sammen med et veterinærmedisinsk bæremiddel for denne.

Veterinærmedisinske bæremidler er materialer som er egnet for formålet å administrere sammensetningen og kan være faste, flytende eller gassformige materialer som ellers er inerte eller akseptable innen det veterinærmedisinske felt og er kompatible med den aktive bestanddel. Disse veterinærmedisinske sammensetninger kan bli administrert oralt, parenteralt eller via enhver annen ønskt rute.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er nyttige for å gi farmasøytiske kontrollerte frigjøringsformuleringer inneholdende som aktiv ingrediens, en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen («kontrollert frigjøringsformuleringer») hvor frigjøringen av den aktive ingrediens er kontrollert og regulert for å gi mindre hyppig dosering eller for å forbedre den farmakokinetiske eller toksisitetsprofilen av en gitt aktiv ingrediens.

Effektiv dose av aktiv ingrediens avhenger minst av naturen av tilstanden som behandles, toksisitet, hvor forbindelsen blir brukt profylaktisk (lavere doser) elelr mot en aktiv viral infeksjon, avleveringsmetoden og den farmasøytiske formulering, og vil bli bestemt av legen som anvender konvensjonelle doseøkingsstudier. Den kan bli forventet å være fra omkring 0,0001 til omkring 100 mg/kg kroppsvekt per dag, mer typiske fra omkring 0,1 til omkring 5 mg/kg kroppsvekt per dag, mest typisk fra omkring 0,05 til omkring 0,5 mg/kg kroppsvekt per dag. For eksempel vil den daglige kandidatdose for et voksent menneske på omkring 70 kg kroppsvekt ligge i området fra 1 mg til 1000 mg, foretrukket mellom 5 mg og 500 mg og kan ta form av enkle eller multiple doser.

Administrasjonsruter

En eller flere av forbindelsene ifølge oppfinnelsen (heri referert til som de aktive bestanddeler) blir administrert ved enhver rute som er passende for den tilstanden som behandles. Passende ruter innbefatter oral, rektal, nasal, topisk (innbefattende bukkal og sublingval), vaginal og parenteral (innbefattende subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, intratekal og epidural) og liknende. Det vil bli forstått at den foretrukne rute kan variere med for eksempel tilstanden hos mottaker. En fordel med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er at de er oralt biotilgjengelige og kan bli dosert oralt.

Kombinasjonsterapi

Sammensetninger ifølge oppfinnelsen blir også brukt i kombinasjon med andre aktive ingredienser. Foretrukket er de andre aktive terapeutiske ingredienser eller midler interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, 5 alfa-glukosidase 1-inhibitorer, hepatoprotektive midler, ikke-nukleosid-inhibitorer for HCV og andre medikamenter for behandling av HCV.

Kombinasjoner av forbindelser av Formel I-III blir typisk valgt ut basert på tilstanden som skal behandles, kryss-reaktiviteter av ingredienser og farmakoegenskaper av kombinasjonen. For eksempel når en infeksjon behandles (f.eks. 10 HCV), blir sammensetningene ifølge oppfinnelsen kombinert med andre aktive terapeutiske midler (så som dem beskrevet heri).

Passende aktive terapeutiske midler som kan bli kombinert med forbindelsene av Formel I-III kan innbefatte for eksempel interferons, f.eks. pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 15 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega med DUROS og albuferon; ribavirin-analoger, f.eks. rebetol, copegus, VX-497 og viramidin (taribavirin); NS5a-inhibitorer, f.eks. A-831, A-689 og BMS-790052; NS5b polymerase-inhibitorer, f.eks. NM-283, valopicitabine, 20 R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 og XTL-2125; NS3 protease-inhibitorer, f.eks. SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 og BILN-2065; alfa-glukosidase 1-inhibitorer, f.eks. MX-3253 (celgosivir) og UT-231B; hepatobeskyttende midler, f.eks. IDN-6556, ME 3738, MitoQ, og LB-84451; ikke-nukleosid inhibitorer av HCV, 25 f.eks. benzimidazol-derivater, benzo-1,2,4-tiadiazin-derivater og fenylalanin-derivater og andre medikamenter til behandling av HCV, f.eks. zadaxin, nitazoxanid (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 og 30 NIM811.

I enda en annen utførelsesform beskriver foreliggende søknad farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et

farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav, i kombinasjon med minst et ytterligere terapeutisk middel samt et farmasøytisk akseptable bæremiddel eller eksipient.

I henhold til foreliggende oppfinnelse kan det terapeutiske middel benyttet i
 5 kombinasjon med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse være ethvert middel som har en terapeutisk effekt når anvendt i kombinasjon med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel kan det terapeutiske middel benyttet i kombinasjon med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse være interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-
 10 inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV og andre medikament til behandling av HCV.

I en annen utførelsesform gir foreliggende søknad farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk
 15 akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav i kombinasjon med minst et ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega
 20 med DUROS, albuferon, rebetol, copegus, VX-497, viramidine (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 og BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, og LB-84451, benzimidazol-
 25 derivater, benzo-1,2,4-tiadiazin-derivater og fenylalanin-derivater, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 og NIM811 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel eller eksipient.

30

I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad en farmasøytisk kombinasjonsmiddel omfattende:

a) en første farmasøytisk sammensetning omfattende n forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller ester derav; og

b) en andre farmasøytisk sammensetning omfattende minst et
 5 ytterligere terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av HIV protease-inhiberende forbindelser, HIV ikke-nukleoside inhibitorer for revers transkriptase, HIV nukleoside inhibitorer for revers transkriptase, HIV nukleotide inhibitorer for revers transkriptase, HIV integrase-inhibitorer, gp41-inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-
 10 inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepato-beskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer for HCV samt andre medikamenter for behandling av HCV, og kombinasjoner derav.

Kombinasjoner av forbindelsene av Forlem I-III og ytterligere aktive terapeutiske midler kan bli valgt til å behandle pasienter infisert med HCV og andre
 15 tilstander så som HIV-infeksjoner. Følgelig kan forbindelsene av Formel I-III bli kombinert med et eller flere forbindelser som er anvendelige til behandling av HIV, f.eks. HIV protease-inhiberende forbindelser, HIV ikke-nukleoside inhibitorer av revers transkriptase, HIV nukleoside inhibitorer av revers transkriptase, HIV nukleotide inhibitorer av revers transkriptase, HIV integrase-inhibitorer, gp41-
 20 inhibitorer, CXCR4-inhibitorer, gp120-inhibitorer, CCR5-inhibitorer, interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV og andre medikamenter til behandling av HCV.

Mer spesielt kan en eller flere forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse bli
 25 kombinert med en eller flere forbindelser valgt fra gruppen bestående av 1) HIV protease-inhibitorer, f.eks. amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684,
 30 og GW640385X, DG17, PPL-100, 2) en HIV non-nukleosid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. capravirine, emivirine, delaviridine, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 og TMC-120, TMC-278 (rilpivirine), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061,

RDEA806, 3) en HIV nukleosid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabine, lamivudine, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabine, fosfazid, fozivudine tidoxil, fosalvudine tidoxil, apricitibine (AVX754), amdoxovir, KP-1461, 5 abacavir + lamivudine, abacavir + lamivudine + zidovudine, zidovudine + lamivudine, 4) en HIV nukleotid inhibitor av revers transkriptase, f.eks. tenofovir, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabine + efavirenz, og adefovir, 5) en HIV integrase inhibitor, f.eks. curcumin, derivater av curcumin, chicorinsyre, derivater av chicorinsyre, 3,5- 10 dikaffeoylquininsyre, derivater av 3,5-dikaffeoylquininsyre, aurintrikarboksylysyre, derivater av aurintrikarboksylysyre, kaffeinsyre fenetylester, derivater av kaffeinsyre fenetylester, tyrfostin, derivater av tyrfostin, quercetin, derivater av quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, og L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) en 15 gp41-inhibitor, f.eks. enfuvirtid, sifuvirtid, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, og REP 9, 7) en CXCR4-inhibitor, f.eks. AMD-070, 8) en inntrengningsinhibitor, f.eks. SP01A, TNX-355, 9) en gp120-inhibitor, f.eks. BMS-488043 og BlockAide/CR, 10) en G6PD- og NADH-oksydase-inhibitor, f.eks. immunitin, 10) en CCR5-inhibitor, f.eks. aplaviroc, vicriviroc, NCB9471, PRO-140, INCB15050, PF- 20 232798, CCR5mAb004 og maraviroc, 11) et interferon, f.eks. pegylert rIFN-alfa 2b, pegylert rIFN-alfa 2a, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, konsensus IFN alfa, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, pegylert IFN-beta, oral interferon alfa, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + aktimmun, IFN-omega med DUROS og albuferon, 12) ribavirin-analoger f.eks. rebetol, 25 copegus, VX-497 og viramidin (taribavirin) 13) NS5a-inhibitorer, f.eks. A-831, A-689 og BMS-790052, 14) NS5b polymerase-inhibitors, f.eks. NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 og XTL-2125, 15) NS3 protease-inhibitorer, f.eks. SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 og BILN- 30 2065, 16) alfa-glukosidase 1-inhibitorer, f.eks. MX-3253 (celgosivir) og UT-231B, 17) hepatobeskyttende midler f.eks. IDN-6556, ME 3738, MitoQ og LB-84451, 18) ikke-nukleoside inhibitorer av HCV, f.eks. benzimidazol-derivater, benzo-1,2,4-tiadiazin-derivater og fenylalanine-derivatives, 19) andre medikamenter til behandling av HCV, f.eks. zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), 35 DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-

6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 og NIM811, 19) farmakokinetiske forsterkere, f.eks. BAS-100 og SPI452, 20) RNase H-inhibitorer, f.eks. ODN-93 og ODN-112, 21) andre anti-HIV-midler, f.eks. VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, cytolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, 5 BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 og PA-1050040.

Det er også mulig å kombinere enhver forbindelse ifølge oppfinnelsen med et eller flere andre aktive terapeutiske midler i en enhetsdoseform for samtidig eller sekvensiell administrasjon til en pasient. Kombinasjonsterapien kan bli administrert som et samtidig eller sekvensielt regime. Når administrert sekvensielt, 10 kan kombinasjonen bli administrert i to eller flere administrasjoner.

Samtidig administrasjon av en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et eller flere andre aktive terapeutiske midler refererer generelt til samtidig eller sekvensiell administrasjon av forbindelsen og et eller flere andre aktive terapeutiske midler slik at de terapeutisk effektive mengder av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og et eller 15 flere andre aktive terapeutiske midler begge er til stede i kroppen hos pasienten.

Samtidig administrasjon innbefatter administrasjon av enhetsdoser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen før eller etter administrasjon av enhetsdoser av et eller flere andre aktive terapeutiske midler, f.eks. administrasjon av forbindelsene ifølge oppfinnelsen innen sekunder, minutter eller timer fra administrasjonen av et 20 eller flere andre aktive terapeutiske midler. For eksempel kan en enhetsdose av en forbindelse ifølge oppfinnelsen bli administrert først, fulgt innen sekunder eller minutter av administrasjon av en enhetsdose av et eller flere andre aktive terapeutiske midler. Alternativt kan en enhetsdose av et eller flere andre terapeutiske midler bli administrert først, fulgt av administrasjon av en enhetsdose 25 av en forbindelse ifølge oppfinnelsen innen sekunder eller minutter. I enkelte tilfeller kan det være ønskelig å administrere en enhetsdose av en forbindelse ifølge oppfinnelsen først, fulgt etter en periode på timer (f.eks. 1-12 timer) av administrasjon av en enhetsdose av et eller flere andre terapeutiske midler. I andre tilfeller kan det være ønskelig å administrere en enhetsdose av et eller flere 30 andre aktive terapeutiske midler først, fulgt etter en periode på timer (f.eks. 1-12 timer) av administrasjon av en enhetsdose av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

- Kombinasjonsterapien kan gi «synergi» og «synergistisk», dvs. effekten som blir oppnådd når de aktive bestanddeler brukes sammen, er større enn summen av effektene som stammer fra å bruke forbindelsene separat. En synergistisk effekt kan bli oppnådd når de aktive bestanddeler er: (1) formulert sammen og
- 5 administrert eller avlevert samtidig i en kombinert formulering; (2) avlevert ved alternering eller i parallell som separate formuleringer; eller (3) ved et annet regime. Når tilført i alternerende terapi, kan en synergistisk effekt bli oppnådd når forbindelsene blir administrert eller tilført sekvensielt, f.eks. i separate tabletter, piller eller kapsler, eller ved forskjellige injiseringer i separate sprøyter. Generelt
- 10 blir, under alternerende terapi, en effektiv dose av hver aktive bestanddel administrert sekvensielt, dvs. serielt, mens i kombinasjonsterapi blir effektive doser av to eller flere aktive bestanddeler administrert sammen. En synergistisk anti-viral effekt betegner en antiviral effekt som er større enn de forutsagte rent additive effekter av de individuelle forbindelser i kombinasjonen.
- 15 I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for inhibering av HCV polymerase i en celle, omfattende å kontakte en celle som er infisert med HCV, med en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav, hvorved HCV polymerase blir hemmet.
- 20 I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for inhibering av HCV polymerase i en celle, omfattende å kontakte en celle som er infisert med HCV, med en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav og minst et ytterligere aktivt terapeutisk middel, hvorved HCV polymerase blir hemmet.
- 25 I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for inhibering av HCV polymerase i en celle, omfattende å kontakte en celle som er infisert med HCV, med en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav og minst et ytterligere aktivt terapeutisk middel valgt fra gruppen
- 30 bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, cyklofilin-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV og andre medikamenter for behandling av HCV.

I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for behandling av HCV i en pasient, omfattende å administrere til pasienten en effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav.

- 5 I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for behandling av HCV i en pasient omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav og minst et ytterligere aktivt terapeutisk middel, hvorved HCV polymerase blir hemmet.

- 10 I enda en annen utførelsesform fremskaffer foreliggende søknad fremgangsmåter for å behandle HCV i en pasient, omfattende å administrere til pasienten en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse av Formel I-III eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat og/eller ester derav og minst et ytterligere aktivt terapeutisk middel valgt fra gruppen bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3 protease-inhibitorer, NS5a-inhibitorer, alfa-glukosidase 1-inhibitorer, 15 cyklofilin-inhibitorer, hepatobeskyttende midler, ikke-nukleoside inhibitorer av HCV og andre medikamenter for behandling av HCV.

- I enda en annen utførelsesform muliggjør foreliggende søknad anvendelse av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt, 20 solvat og/eller ester derav for fremstilling av et medikament til behandling av en HCV-infeksjon i en pasient.

Metabolitter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen

- Det faller også innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse *in vivo* metabolske produkter av forbindelsene beskrevet heri, i den grad slike produkter er nye og ikkek 25 innlysende i forhold til den tidligere teknikk. Slike produkter kan f.eks. stamme fra oksydasjonen, reduksjonen, hydrolysen, amideringen, esterifiseringen og liknende av den administrerte forbindelse, primært grunnet enzymatiske prosesser. Følgelig innbefatter oppfinnelsen nye og ikke innlysende forbindelser som er danne ved en prosess omfattende å sette en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i kontakt 30 med et pattedyr over en tidsperiode som er tilstrekkelig til å gi et metabolsk produkt derav. Slike produkter blir typisk identifisert ved å fremstille en

radiomerket (f.eks. ^{14}C eller ^3H) forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrere denne parenteralt i en detekterbar dose (f.eks. større enn omkring 0,5 mg/kg) til et dyr så som rotte, mus, marsvin, ape eller menneske, tillate tilstrekkelig tid for metabolisering å inntreffe (typisk omkring 30 sekunder til 30 timer) og isolere dets konverteringsprodukter fra urin, blod eller andre biologiske prøver. Disse produkter er lette å isolere siden de er merket (andre blir isolert ved anvendelse av antistoffer som er i stand til å binde epitoper som overlever i metabolitten).

Metabolittstrukturene blir bestemt på konvensjonell måte f.eks. ved MS- eller NMR-analyse. Generelt blir analyse av metabolitter foretatt på samme måte som konvensjonelle medikamentmetabolisme studier som er velkjent innen faget.

Omdannelsesproduktene, så lenge de ikke eller er funnet *in vivo*, er anvendelige i diagnostiske assays for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen selv om de ikke har noen HCV polymerase inhibitorisk aktivitet i seg selv.

Fremgangsmåter og metoder for bestemmelse av stabilitet av forbindelser i kunstige fordøyelseskanalsekreter er kjent. Forbindelser er definert heri som stabile i fordøyelseskanalen hvor mindre enn 50 molprosen av de beskyttede grupper er deblokkert i kunstig tarm- eller magesaft ved inkubering i 1 time ved 37°C . Enkelt fordi forbindelsene er stabile i fordøyelseskanalen betyr ikke at de ikke kan bli hydrolysert *in vivo*. Prodrogene ifølge oppfinnelsen vil typisk være stabile i fordøyelsessystemet, men kan i stor grad bli hydrolysert til det opphavelige medikament i fordøyelseslumen, lever eller annet metabolsk organ eller i celler generelt.

Eksempler

Visse forkortelser og akronymer blir brukt ved beskrivelse av forsøksdetaljene. Selv om de fleste av disse vil bli forstått av fagpersonen, inneholder Tabell 1 en liste av mange av disse forkortelsene og akronymene.

Tabell 1. Liste over forkortelser og akronymer.

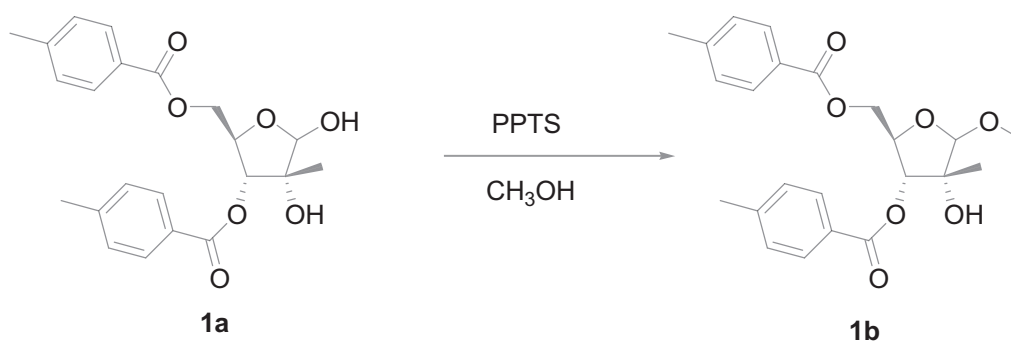
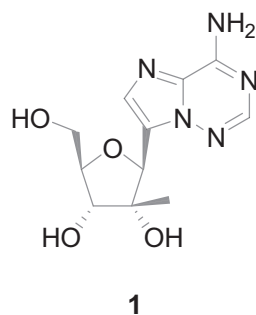
Forkortelse	Betydning
Ac_2O	Eddiksyreanhydrid

AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
Bn	Benzyl
BnBr	Benzylbromid
BSA	bis(trimetylsilyl)acetamid
BzCl	Benzoylchlorid
CDI	Karbonyldiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBN	1,5-diazabicyklo[4.3.0]nonen-5
DDQ	2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon
DBU	1,5-diazabicyklo[5.4.0]undecene-5
DCA	Dikloracetamid
DCC	Dicykloheksylkarbodiimid
DCM	Diklormetan
DMAP	4-dimetylamino-pyridin
DME	1,2-dimetoksyetan
DMTCI	Dimetoksytrytylchlorid
DMSO	Dimetylsulfoksyd
DMTr	4, 4'-dimetoksytrytyl

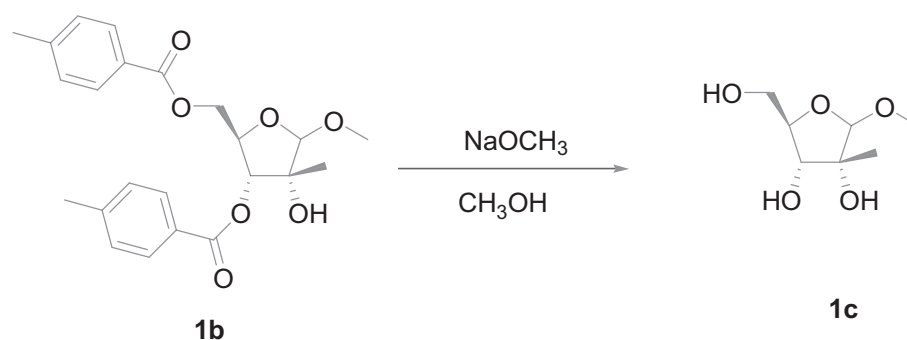
DMF	Dimetylformamid
EtOAc	Etylacetat
ESI	Elektrospray-ionisering
HMDS	Heksametyldisilazan
HPLC	Høytrykks væskechromatografi
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LRMS	Lavoppløsning massespektrum
MCPBA	meta-klorperbenzoesyre
MeCN	Acetonitril
MeOH	metanol
MMTC	Monometoksytritylklorid
m/z or m/e	Masse-til-ladnings-forhold
MH ⁺	masse pluss 1
MH ⁻	masse minus 1
MsOH	Metansulfonsyre
MS or ms	massespektrum
NBS	N-bromsuccinimid
rt eller r.t.	Romtemperatur

TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TMSCl	Klortrimetylsilan
TMSBr	Bromtrimetylsilan
TMSI	Iodtrimetylsilan
TEA	Trietylamin
TBA	Tributylamin
TBAP	Tributylammoniumpyrofosfat
TBSCl	t-butyldimetylsilylchlorid
TEAB	Trietylammoniumbikarbonat
TFA	Trifluoreddiksyre
TLC eller tlc	Tynnsjiktskromatografi
Tr	trifenylmetyl
Tol	4-metylbenzoyl
δ	deler per million nedfelts fra tetrametylsilan

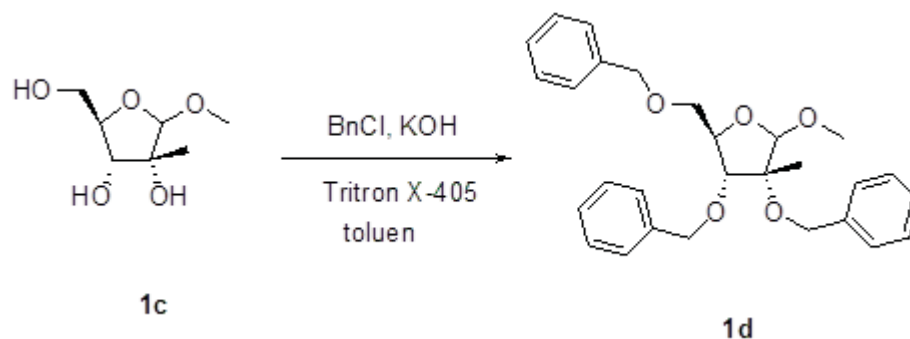
Fremstilling av forbindelser

Forbindelse 1

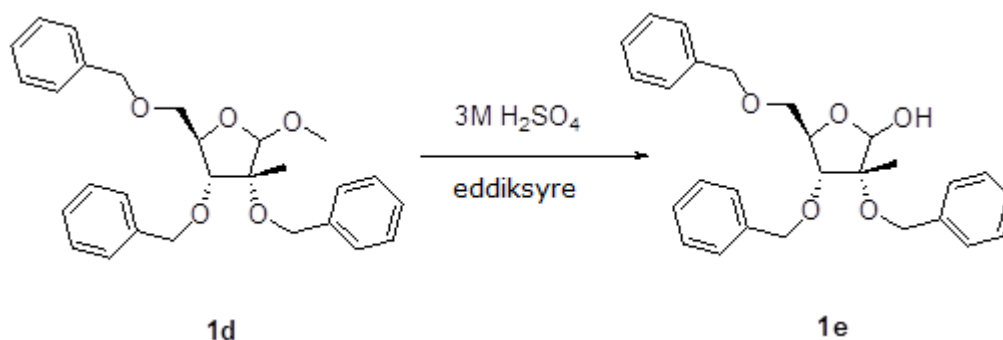
- Til en oppløsning av **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, fremnstilt I henhold til
- 5 fremgangsmåter beskrevet i *J.O.C.*, **2004**, 6257) i metanol (300 ml) ble det tilsatt dråpevis acetylklorid (22 ml) ved 0 °C ved å bruke en dråpetrakt over en periode på 30 min. og så omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingen ble konsentrert, oppløst på nytt i etylacetat (400 ml), vasket med iskald 2 N NaOH og konsentrert til tørrhet for å gi den grove metyleter **1b** som en olje. MS = 437.2 (M+Na⁺).



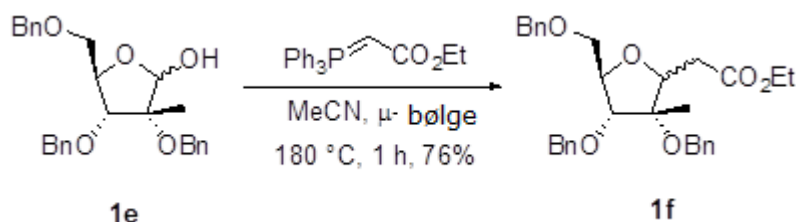
Til en oppløsning av **1b** (oppnådd fra det foregående trinn) i metanol (300 ml) ble det tilsatt 0.5 M natriummetoksydoppløsning i metanol (20 ml, 10 mmol) og omrørt i 16 tiemr ved romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med 4.0 N HCl-oppløsning i dioksan (2.5 ml, 10 mmol). Blandingen ble så konsentrert for å gi grovmaterialet **1c**. MS = 201.0 (M+Na⁺).



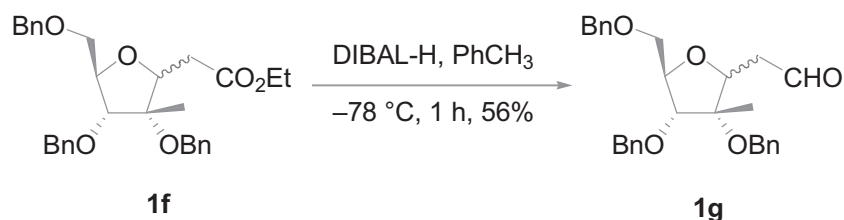
En blanding av **1c** (oppnådd fra det foregående trinn), Tritron X-405 (70% i vann, 6.0 g), 50% KOH (i vann, 85 g) i toluen (500 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp med en Dean-Stark-felle tilkoblet. Etter 1 time oppsamling ble ~25 ml vann, benzylklorid (33 g, 260 mmol) tilsatt og fortsatt ved tilbakeløp med omrøring i 16 timer. Blandingen ble så avkjølt og fordelt mellom etylacetat (400 ml) og vann (300ml). Det organiske lag ble vasket med vann (300 ml) og konsentrert. Residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi (~20% EtOAc / heksaner) for å gi metyleteren **1d** som en olje (22.0 g, 89% i tre trinn). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



Til en oppløsning av **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) i eddiksyre (110 mL) ble et tilsatt ~ 3 M svovelsyre (fremstilt ved å blande 4.8 g konsentrert svovelsyre med 24 ml vann) og omrørt ved 70 °C i 8 timer. Blandingen ble konsentrert til et volum på ~20 ml, og fordelt mellom etylacetat og iskald 2N NaOH. Etylacetatlaget ble konsentrert og rensert med silikagel kolonnekromatografi (~35% EtOAc / heksaner) for å gi **1e** som en olje (17.0 g, 80%). MS = 457.2 (M+Na⁺).

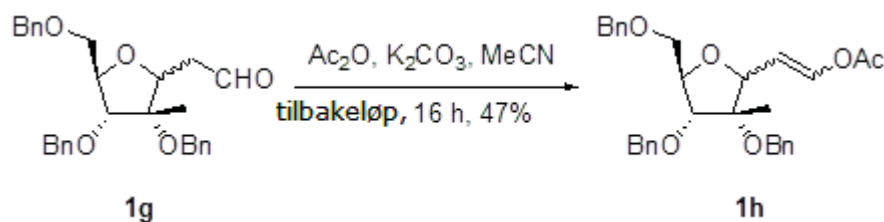


1e (4.58 g, 10.6 mmol) ble oppløst i MeCN (7 mL) og oppløsningen ble overført til et mikrobølgegerør. Røret ble tilført (karbetoksymetylen)trifenylfosforan (7.33 g, 21.2 mmol) og forseglet under Ar. Blandingen ble underkastet mikrobølgeoppvarming til 180 °C i 1 time. Oppløsningsmiddelet ble fjernet in vacuo og blandingen ble omrørt med Et₂O (50 mL) i 15 min. Det resulterende faststoff ble filtrert, vasket med Et₂O (3 × 10 ml) og oppløsningsmiddelet ble fjernet in vacuo. Blandingen ble behandlet til 120 g SiO₂ Combiflash kolonnekromatografi (0–30% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi **1f** (4.04 g, 76%) som en blanding av isomerer: klar olje; MS (ESI) *m/z* 527 [M + Na⁺].



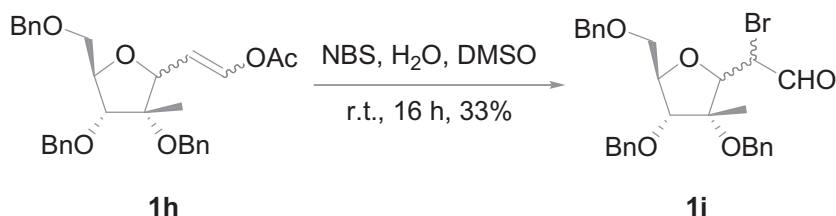
1f (69.18 g, 137 mmol) i PhCH₃ (540 ml) ble avkjølt til -78 °C og behandlet
 5 med DIBAL-H (1.0 M i heksaner, 151 mL, 151 mmol). Oppløsningen bl omrørt i 1
 time, MeOH (500 ml) ble tilsatt og oppløsningen ble varmet til romtemperatur.
 Blandingen ble filtrert gjennom Celitt og faststoffene ble vasket med and Et₂O (3 ×
 100 ml). Oppløsningsmiddelet ble fjernet in vacuo og blandingen ble filtrert
 gjennpom et grovt frittet glassfiler. Blandingn ble behandlet til 330 g SiO₂
 10 Combiflash kolonnekromatografi (0–30% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi to
 afford **1g** (35.46 g, 56%) som en blanding av isomerer (data for begge isomerer):
 klar olje; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.76 (s, 1/2H), 9.73 (s, 1/2H), 7.26 (br m,
 15H), 4.86 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 4.50 (m, 13H), 4.21 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 6.9 Hz,
 1H), 3.60 (m, 5H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.36 (s, 3/2H), 1.19 (s, 3/2H).

15



1g (20.0 g, 43.4 mmol) i MeCN (200 ml) ble behandlet med K₂CO₃ (24.0 g,
 173 mmol) og Ac₂O (16.4 ml, 173 mmol) og blandingen ble omrørt ved tilbakeløp I
 20 16 timer. Blandingen ble avkjølt og filtrert gjennom et grovt frittet glassfilter og
 faststoffene vasket med MeCN (3 × 25 ml). Oppløsningsmiddelet bl fjernet in

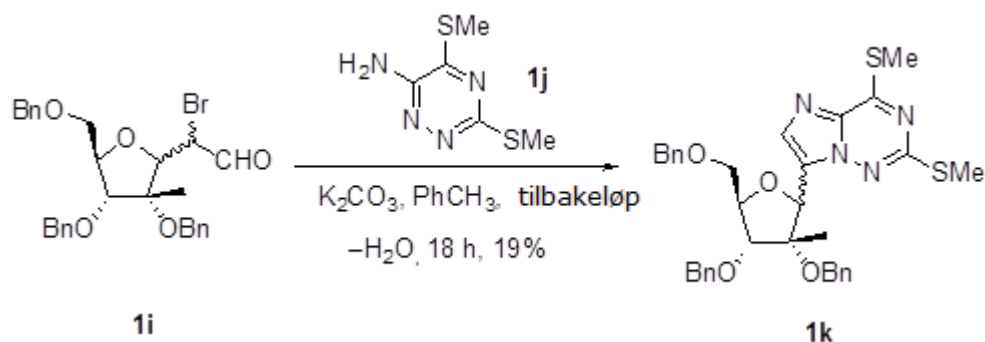
vacuo og blandingen ble suspendert i DCM (100 ml) og filtrert gjennom et middels frittet glassfilter. Blandingen ble behandlet til 330 g SiO₂ Combiflash kolonnekmatografi (0–30% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi **1h** (10.3 g, 47%) som en blanding av isomerer (data for alle isomerer): klar olje; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.30 (br m, 15H), 5.44 (m, 1H), 4.99 (br m, 1H), 4.60 (m, 7H), 4.21 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (2, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 501 [M – H][–].



10

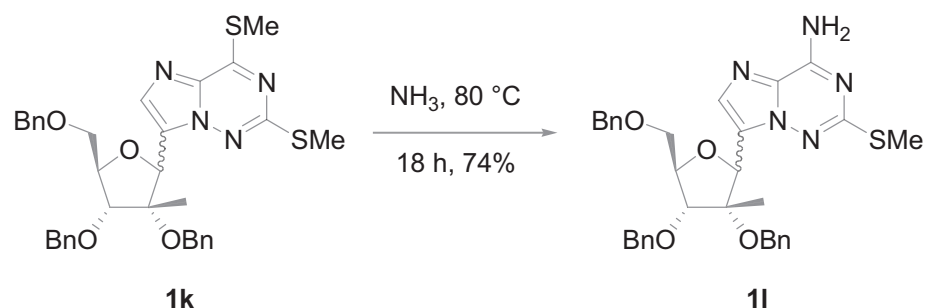
1h (12.6 g, 25.1 mmol) i DMSO (100 ml) ble behandlet med H₂O (904 µl, 50.2 mmol) og rekrystallisert NBS (8.93 g, 50.2 mmol), og blandingen ble omrørt i 16 timer. Blandingen ble behandlet med mettet NaHCO₃ (50 ml), og oppløsningsgele ekstrahert med EtOAc (250 ml). Det organiske laget ble vasket med H₂O (3 × 50 ml) og tørket over MgSO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet in vacuo og blandingen ble behandlet til 330 g SiO₂ Combiflash kolonnekromatografi (0–25% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi **1i** (4.53 g, 33%) som en blanding av isomerer (data for alle isomerer): gul olje; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1/2H), 9.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1/2H), 9.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 3.50–4.61 (complex m, 12H), 1.32 (s, 3/2H), 1.25 (s, 3/2H).

20



1i (4.5 g, 8.3 mmol) i PhCH₃ (250 ml) ble behandlet med **1j** (1.6 g, 8.3 mmol; fremstilt I henhold til fremgangsmåten funnet i *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2929–2936) og K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol) og blandingen ble omrørt ved tilbakekøp med fjerning vann i 16 timer. Blandingen ble avkjølt og filtrert gjennom et middles frittet glassfilter og faststoffene ble vasket med EtOAc (3 × 10 ml). Oppløsningsmidelet ble fjernet in vacuo og blandingen ble behandlet til 120 g SiO₂ Combiflash kolonnekromatografi (0–40% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi **1k** (1.0 g, 19%) som en blanding av isomerer (data for β-hovedisomer): lyst gult faststoff; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.78 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.71 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.59 (m, 4H), 4.35 (br m, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 629 [M + H]⁺.

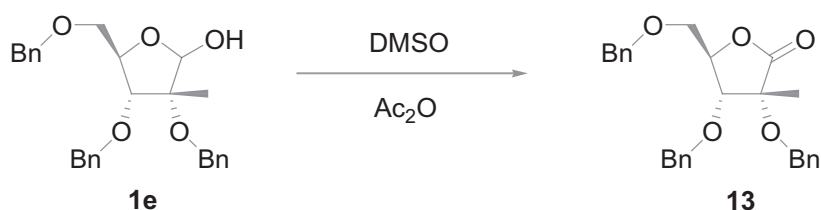
15



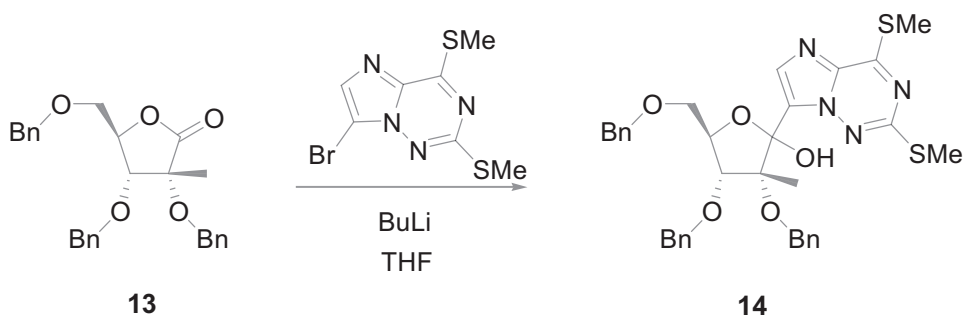
1k (1.0 g, 1.59 mmol) ble behandlet med flytende NH₃ (20 ml) og blandingen ble omrørt ved 80 °C i 16 timer i en stålbeholder. Blandingen ble avkjølt, NH₃ ble fjernet og blandingen ble behandlet til 120 g SiO₂ Combiflash

kolonnekromatografi (0–70% EtOAc–heksaner-gradient) for å gi **11** (707 mg, 74%) som en blanding av isomerer (data for β -hovedisomer): lyst gult fasstoff; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 7.81 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.71 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.58 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); MS (ESI) m/z 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

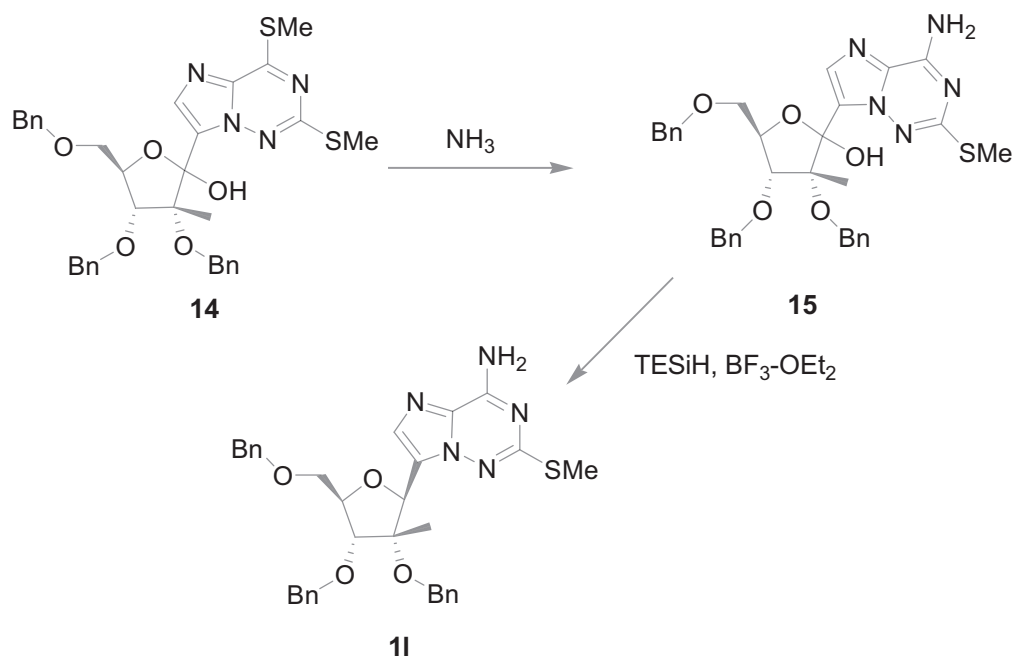
Alternativ Syntese av **11**



Til en tørr, argon-spylt rundbunnet flaske (100 ml) ble et tilsatt vannfri DMSO (6 ml) og vannfri eddiksyreanhydrid (4 mL, 42.4 mmol). Forbindelse **1e** (1.0 g, 2.3 mmol) ble så tilsatt og reaksjonsblandingen ble tillatt omrørt ved romtemperatur inntil fullstendig forsvinning av startmaterialet. Etter 17 timer ble flasken plassert i et isbad med mettet NaHCO_3 (6 ml) ble tilsatt for å nøytralisere reaksjonen. Det organsik materiale ble så ekstrahert ved å bruke EtOAc (3 x 10 ml) og de sammenslåtte organiske lag bl tørket ved å bruke MgSO_4 . Oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert rykk og grovmatreialet bl rensed ved å bruke flashkromatografi (heksaner / EtOAc). 955 mg (96 %) av det ønskede materiale **13** ble isolert. LC/MS = 433.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 15H), 4.80 (d, 1H), 4.64 (m, 6H), 4.06 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H).

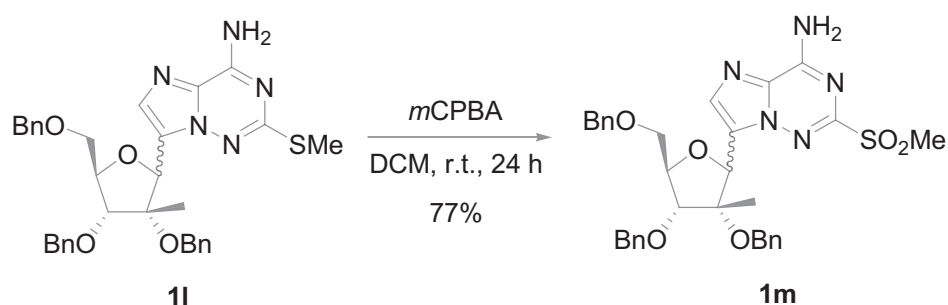


Til en suspensjon av 7-brom-2,4-bis-metylsulfanyl-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin (fremstilt I henhold til WO2008116064, 600 mg, 2.06 mmol) I vannfri THF (6 ml) ble dråpevis tilsatt BuLi (1.6 M i heksaner, 1.75 mL, 2.81 mmol) vd -78 °C. Suspensjonen ble en rødbrun oppløsning ettr 5 min, og derpå ble **13** (810 mg, 1.87 mmol) i THF (0.6 ml) tilsatt dråpevis til blandingen. Blandingen ble så tillatt å varme seg til opp til romtemperatur. Etter 30 min. ble mettet NH₄Cl tilsatt for å stoppe reaksjonen. Blandingen ble fortynnet med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med saltlake og konsentrert *in vacuo*. Rsiduet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi (~40% EtOAc / heksaner), for å gi **14** som en isomer blanding (0.77 g, 64%). MS = 645.2 (M + H⁺).

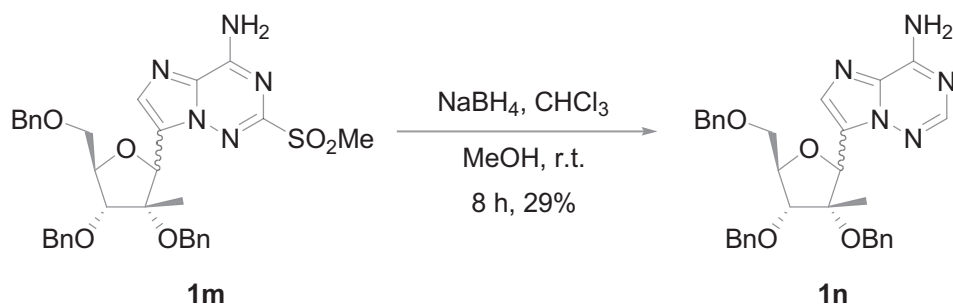


Forbindelse **14** (2.0 g, 3.10 mmol) bl overført til en stålbeholder-reaktor og kjølt ned -78 °C. Flytende ammoniakk (~20 ml) ble samlet opp ved -78 °C og tilsatt beholderreaktoren. Beholderreakstoren ble tett forsegleet og varmet opp til romtemperatur og så oppvarmet til 50 °C i 20 timer. Reaksjonen var fullstendig. Etter at gassen var fjernet ble residuet rensset med silikagel kolonnekromatografi (EtOAc / heksaner), for å gi **15** som et lyst gult faststoff (1.78 g, 94%). Til produktet i CH₂Cl₂ (15 ml) ved -78 °C ble det tilsatt bortrifluorid dietyleterat (2,2 ml, 17,4 mmol) and trietylsilan (2,8 ml, 17,4 mmol). Blandingen ble så omrørt ved 0 til 10 °C i 3 timer. Mettet vandig NaHCO₃ ble tilsatt sakte for å stanse reaksjonen, og så ble CH₂Cl₂ tilsatt for å fortynne blandingen. Det organiske lag

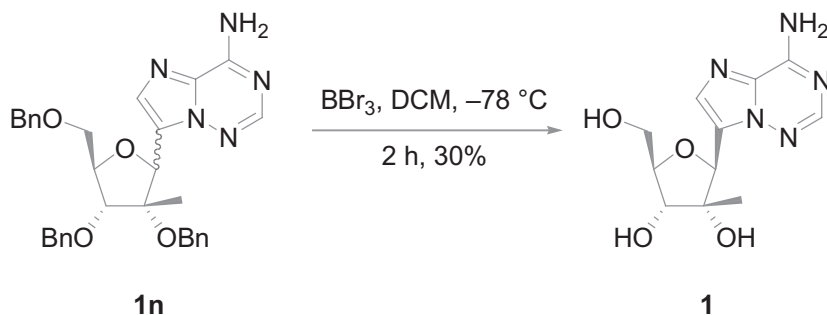
ble vasket med saltlake og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi (~50% EtOAc / heksaner), for å gi **1l** som et hvitt faststoff (0.81 g, 47%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.77 (s, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). MS = 598.3 (M + H⁺).



1l (707 mg, 1,18 mmol) i DCM (20 mL) ble behandlet med *m*CPBA (460 mg, 2,66 mmol) og blandingen ble omrørt i 16 timer. Ytterligere *m*CPBA (203 mg, 1,18 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 8 timer. Blandingen ble behandlet med mettet NaHCO₃ (10 ml) og oppløsningen ble ekstrahert med EtOAc (250 ml). Det organiske olag ble vasket med mettet NaHCO₃ (10 ml) og saltlake (10 ml) og tørket over MgSO₄. Oppløsningsmiddelet ble fjernet *in vacuo* og blandingen ble behandlet til 40 g SiO₂ Combiflash kolonnekromatografi (0–100% EtOAc–heksaner gradient) for å gi **1m** (571 mg, 77%) som en blanding av isomerer (data for β-hovedisomer): hvitt faststoff; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.77 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.61 (s, 1H), 4.59 (m, 6H), 4.35 (br m, 1H), 4.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 630 [M + H]⁺.

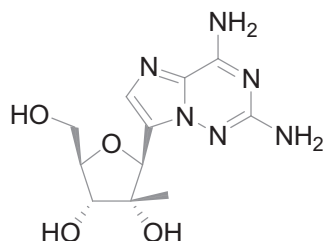
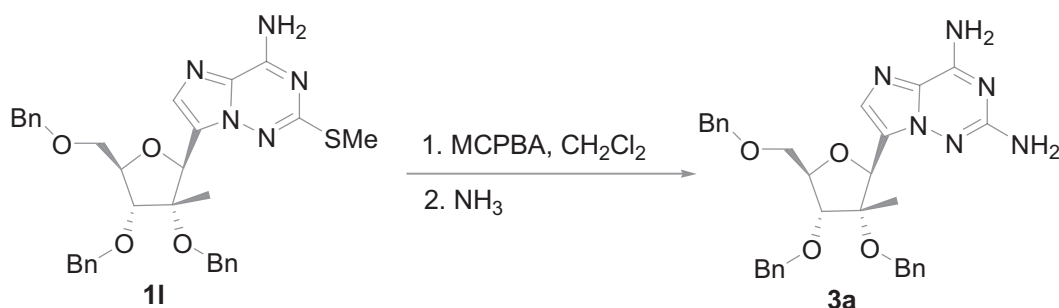


1m (565 mg, 0,90 mmol) i 1:1 MeOH-CHCl₃ (18 ml) ble behandlet med NaBH₄ (68 mg, 1,8 mmol) og blandingen ble omrørt i 1 time. Ytterligere NaBH₄ (170 mg, 4,5 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 2 timer. Ytterligere NaBH₄ (340 mg, 9,0 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble behandlet med H₂O (10 ml), og oppløsningen ble ekstarhert med EtOAc (100 ml). Det organiske lag ble vasket med mettet NaHCO₃ (10 ml) og saltlake (2 × 10 ml) og tørket over MgSO₄. Oppløsningsmiddelet ble fjernet in vacuo og blandingen ble behandlet til 40 g SiO₂ Combiflash kolonnekromatografi (0–100% EtOAc-heksaner-gradient) for å gi **1n** (144 mg, 29%) som en blanding av isomerer (data for β-hovedisomer): hvitt faststoff; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (br m, 15H), 5.63 (s, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.62 (m, 6H), 4.36 (br m, 1H), 4.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 552 [M + H]⁺.



1n (144 mg, 0,26 mmol) i DCM (5,2 ml) ble avkjølt til -78°C og behandlet med BBr_3 (1,0 M i DCM, 1,3 ml, 1,3 mmol) og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble behandlet med 4:1 MeOH-pyridin (500 μl) og oppløsningen ble varmet til romtemperatur. Oppløsningsmiddelet ble fjernet in vacuo og blandingen
5 ble behandlet med konsentrert NH_4OH (2 ml) fulgt av fjerning av oppløsningsmiddelet ($\times 3$). Blandingen ble behandlet til revers fase HPLC (0–95% MeCN– H_2O -gradient) for å gi **1** (21 mg, 30%): hvitt faststoff; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) 7.85 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H), 0.81 (s, 3H); MS (ESI) m/z 282 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

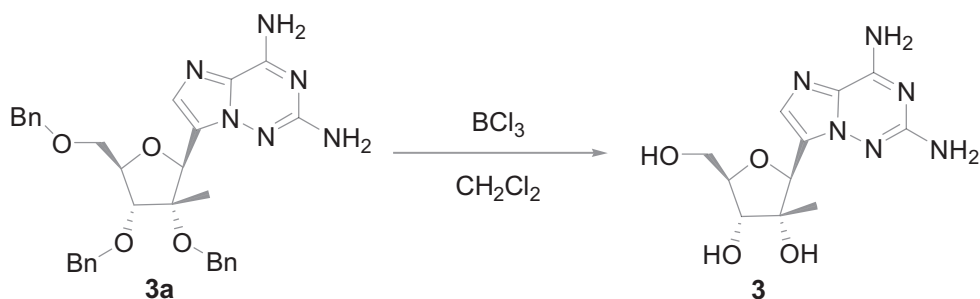
Forbindelse 3

**3**

5

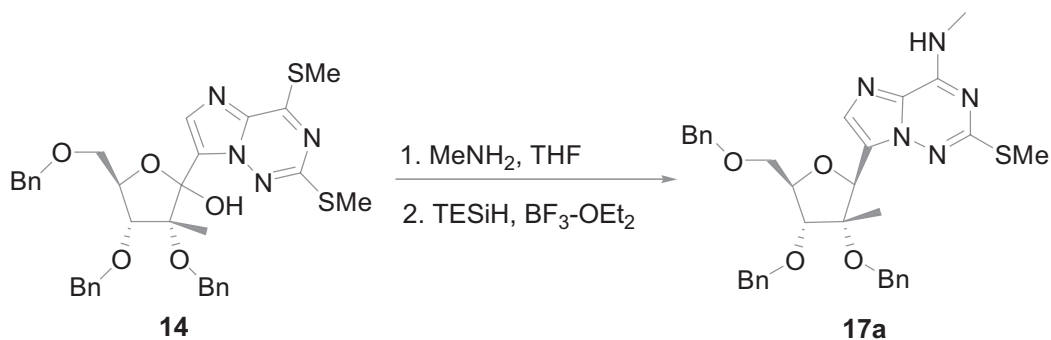
Til en oppløsning av **11** (0,81 g, 1,36 mmol) i CH_2Cl_2 (7 ml) ved 0 °C ble det tilsatt MCPBA (610 mg, 2,72 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 3 timer. 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ i H_2O (2 ml) ble tilsatt for å stoppe reaksjonen. Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min, ble et organisk lag vasket med mettet vandig Na_2CO_3 (10 ml x 2), saltlake, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble så overført til en stålbeholderreaktor og avkjølt til -78 °C. Flytende ammoniakk (~10 ml) ble samlet opp ved -78 °C og tilsatt beholderreaktoren. Beholderreaktoren ble tett forseglest og varmet opp til romtemperatur. Blandingen ble så varmet opp til 110 °C i 48 timer. Reaksjonen var fullstendig. Residuet ble rensert med silikagel kolonnekromatografi (100% EtOAc / heksaner), for å gi **3a** som et hvitt faststoff (0,63 g, 74%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.65 (s, 1H), 4.50-4.82 (m, 6H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H). MS = 567.3 (M + H^+).

15



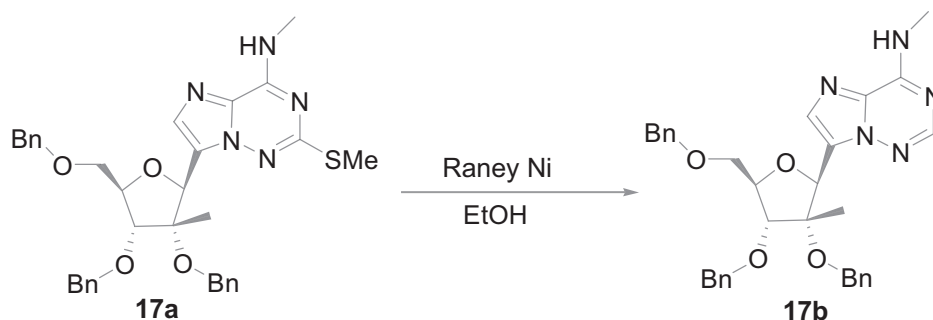
Til en oppløsning av **3a** (61 mg, 0,11 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ved -78°C ble det tilsatt bortriklorid (1 M i CH_2Cl_2 , 1,5 ml, 1,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 3 timer, og så stoppet ved tilsetning av pyridin / MeOH (1: 2, 14 ml). Blandingen ble så tilatt å varme seg til romtemperatur. Blandingen ble konsentrert for å fjerne alle oppløsningsmidler. Residuet ble så sam-inndampet med MeOH (5 ml x 3), og så med 27% vandig NH_4Cl (5 ml x 3). Grovproduktet ble rensset med RP-HPLC ($\text{MeCN-H}_2\text{O}$ -gradient) for å gi **Forbindelse 3** som et hvitt faststoff (16,8 mg). ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.31 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.82-3.88 (m, 3H), 3.68-3.71 (m, 1H), 0.89 (s, 3H). MS = 297.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Forbindelse 17



Til en oppløsning av **14** (120 mg, 0,186 mmol) i THF (0.5 ml) ble det tilsatt metylamin (2 M i THF, 0,46 ml, 0,92 mmol). Den forseglede reaksjonsblanding ble varmet til 45°C i 15 min. Blandingenn ble konsentrert *in vacuo* og videre tørket under høyt vakuum. Til grovproduktet i CH_2Cl_2 (1 ml) ved -78°C ble et tilsat bortrifluorid dietyleterat (136 μL , 1,086 mmol) go trietylsilan (174 μL , 1,086 mmol). Blandingen ble så omrørt ved 0 til 10°C i 3 timer. Mettet vandig NaHCO_3

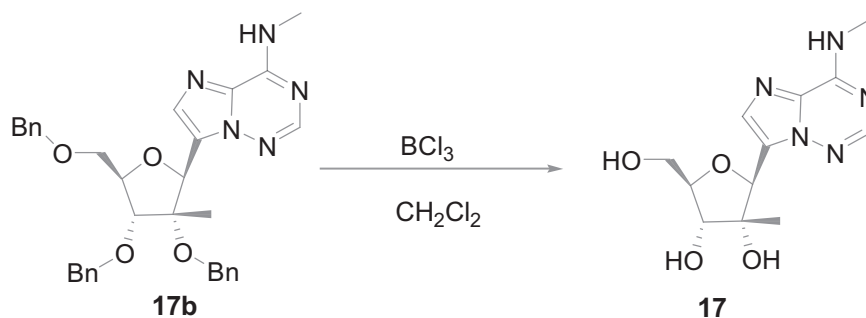
ble tilsatt sakte for å stanse reaksjonen, og så ble CH_2Cl_2 tilsatt for å fortynne blandingen. Det organiske lag ble vasket med saltlake og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert med silikagel kolonnekromatografi (~50% EtOAc / heksaner), for å gi **17a** som et hvitt faststoff (74 mg, 67% over 2 trinn). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (b, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.76 (s, 1H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.72 (m, 4H), 4.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). MS = 612.3 ($M + \text{H}^+$).



10

Til forbindelse **17a** (180 mg, 0,29 mmol) i etanol (10 ml) ble det tilsatt Raney Ni (~500 mg) som ble nøytralisert ved vasking med vann. Blandingen ble så varmet opp til 80 °C i 4 timer. Katalysatoren ble fjernet med filtrering og rensert med MeOH (5 ml x 6). Filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Residuet ble rensert med silikagel kolonnekromatografi (~50% EtOAc / heksaner), for å gi **17b** som et hvitt faststoff (118 mg, 71%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.45 (m, 15H), 5.69 (s, 1H), 4.54-4.80 (m, 6H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS = 566.3 ($M + \text{H}^+$).

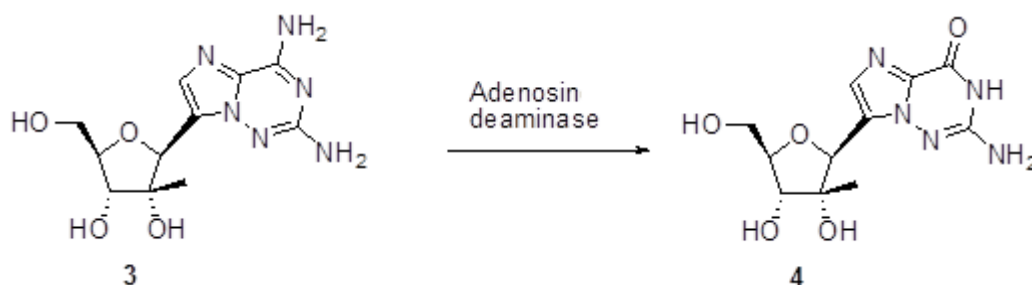
15



20

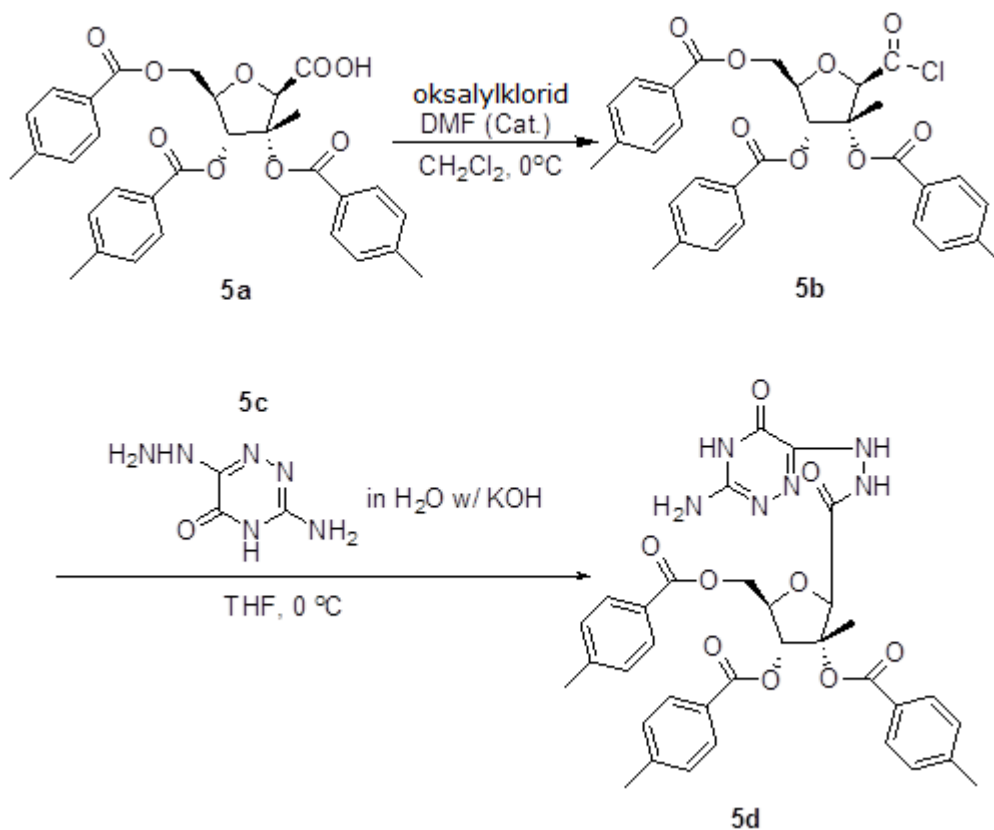
Til en oppløsning av **17b** (117 mg, 0,207 mmol) i CH_2Cl_2 (4 ml) ved -78°C ble det tilsatt bortriklorid (1 M i CH_2Cl_2 , 3,2 ml, 3.2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 3 timer, og så stanset ved tilsetning av pyridin / MeOH (1: 2, 20 ml). Blandingen ble så tillatt å varme seg til romtemperatur. Blandingen ble konsentrert for å fjerne alle oppløsningsmidler. Residuet ble så sam-inndampet med MeOH (10 ml x 3), og så med 27% vandig NH_4Cl (10 ml x 3). Grovmaterialet ble rensset med RP-HPLC (MeCN- H_2O -gradient) for å gi **Compound 17** som et hvitt faststoff (45 mg, 74%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.90-4.00 (m, 3H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). MS = 296.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Forbindelse 4

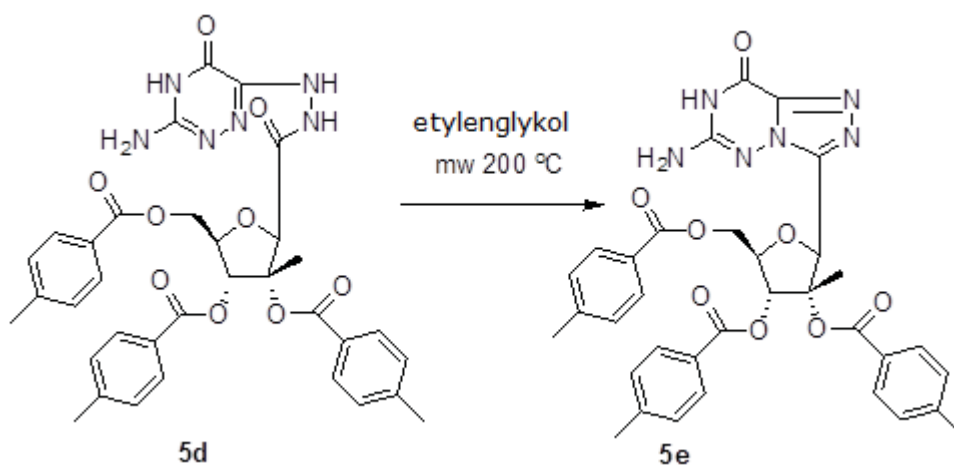


En oppløsning av **3** (220 mg) i omkring 1000 ml vann ble behandlet med brun milt type IX adenosindeaminase (0,125 enheter/ml, Sigma) ved 37°C i 4 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet rensset med RP-HPLC for å gi **Forbindelse 4** (152 mg). ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.34 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.70 (d, 1H), 0.93 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). MS = 298.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Forbindelse 5

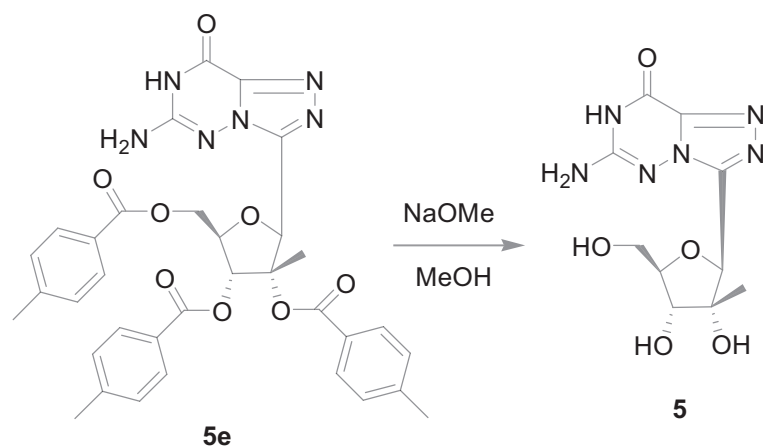


- Til en oppløsning av **5a** (1.27 g, 2.32 mmol, fremstilt i henhold til fremgangsmåter some er lik dem som dem som er beskrevet i *Synthetic Communications*, **1992**, 2815) i diklorometan (30 ml) ved 0°C ble det dråpevis tilsatt oksalylklorid (275 μl), fulgt av tilsetning av 3 dråper av DMF. Blandingen ble etterlatt omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Oppløsningsmidlene ble fjernet *in vacuo*. Residuet ble samindampet med toluen. Grovmaterialet **5b** ble oppløst i vannfri THF (43 ml) og tilsatt dråpevis til en avkjølt ($0-5^\circ\text{C}$) oppløsning av **5c** i vann (4.3 ml) inneholdende kaliumhydroksyd (278 mg, 4,2 mmol) over en periode på 30 min med omrøring. Kloroform ble tilsatt for å ekstrahere blandingen. Det organiske lag ble konsentrert *in vacuo*. Residuet ble renset med RP HPLC (actonitril/vann), for å gi **5d** (0,41 g, 34%) som et hvitt faststoff. MS = 671.5 ($\text{M} + \text{H}^+$).



En oppløsning av **5d** (200 mg, 0.30 mmol) i etylenglykol (5,5 ml) i et forseglet mikrobølgerør ble utastt for mikrobølger ved 200 °C i 2.5 timer. Blandignen ble fortynnet med MeOH og renset med RP HPLC (actonitril/vann), for å gi **5e** (80 mg, 41%) som et hvitt faststoff. NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). MS = 653.5 (M + H⁺).

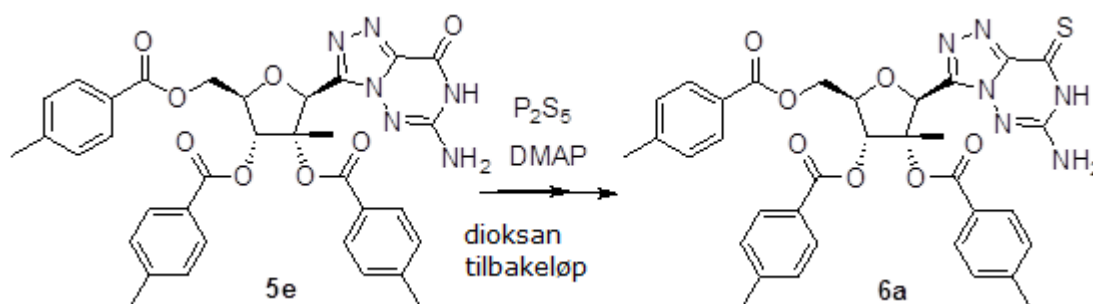
10



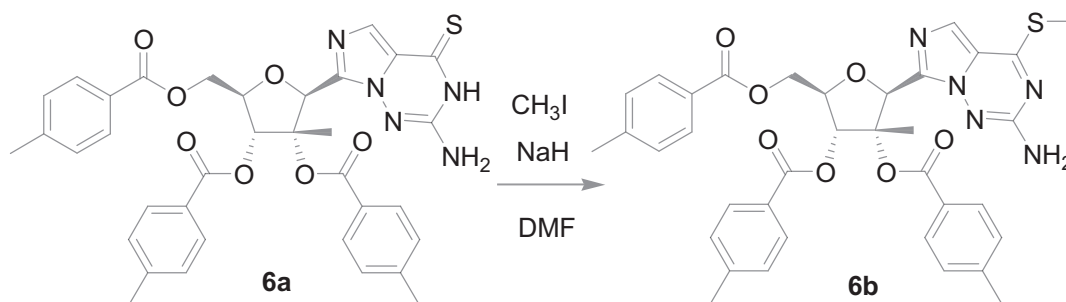
Til en oppløsning av **5e** (80 mg, 0,12 mmol) i vannfri metanol (4 mL) ble det tilsatt 1 M natrium metoksyd-oppløsning i metanol (150 µl), og omrørt i 18

timer ved romtemperatur. Vandig 1.0 N HCl-oppløsning ble tilsatt for å justere pH til 7. Bolandingen ble rensset med RP HPLC (actonitril/vann), for å gi **5** (30 mg, 84%) somk et hvitt faststoff. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.28 (s, 1H), 3.9-4.0 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 0.93 (s, 3H). MS = 299.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Forbindelse 6



Til en tørr, argonspylt rundbunnet kolbe (100 ml) blev et tilsatt **5e** (220 mg, 0.34 mmol) og vannfri dioksan (20 ml). P_2S_5 (200 mg, 0.44 mmol) og DMAP (28 mg, 0.23 mmol) ble så tilsatt til reaksjonsblandingen og reaksjonsblandningen ble oppvarmet til forsiktig tilbakeløp i 25 minutter. En annen del av P_2S_5 (200 mg, 0.44 mmol) ble tilsatt og reaksjonen oppvarmet til tilbakeløp i ytterligere 45 minutter. Reaksjonen ble så avkjølt til romtemperatur og helt opp i en Erlenmeyerflaske inneholdende isvann (10 ml). Det organiske materialet ble ekstrahert med kloroform etter metning av den vandige oppløsning med NaCl. De kombinerte organiske lag ble tørket ved å bruke MgSO_4 og oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Grovmaterialet ble rensset ved å bruke flashkromatografi (Heksaner / EtOAc). 200 mg (88 %) av de ønskede **6a** ble isolert. LC/MS = 669.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (m, 2H), 7.89 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.74 (s, 3H).

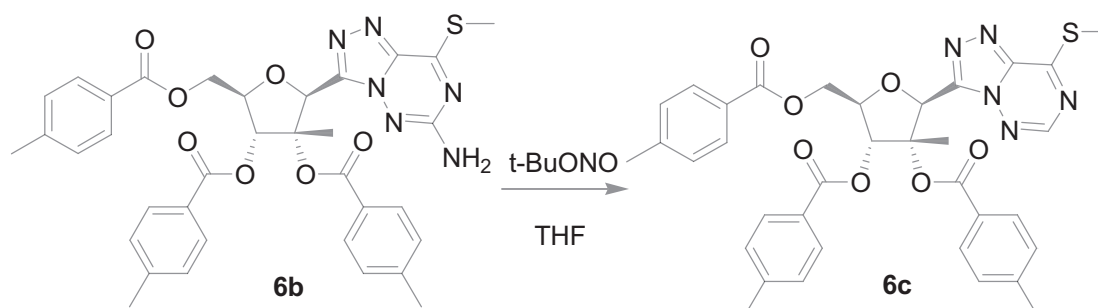


Til en tørr, argon-spylt rundbunnet kolbe (50 ml) ble et tilsatt **6a** (200 mg, 0,30 mmol), vannfri DMF (4 ml) og vannfri CH₂Cl₂ (4 ml). NaH (20 mg, 0.50 mmol, 60% i mineralolje) ble så tilsatt og den heterogene blandingen ble omrørt ved

5 romtemperatur i 30 min. MeI (60 mg, 0,42 mmol) ble tilsatt til kolben og reaksjonsblandingen fortsatt omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Kolben ble så plassert på et isbad og pH ble justert til 5 ved å bruke 1M HCl. De organiske forbindelser ble ekstrahert med EtOAc og de kombinerte lag ble tørket ved å bruke MgSO₄. Oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og grovmaterialet ble

10 rensert ved å bruke et Gilson Preparatory HPLC-system (acetonitril/vann). 150 mg (74 %) av det ønskede materiale **6b** ble isolert. LC/MS = 683.2 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (m, 2H), 7.89 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.74 (s, 3H).

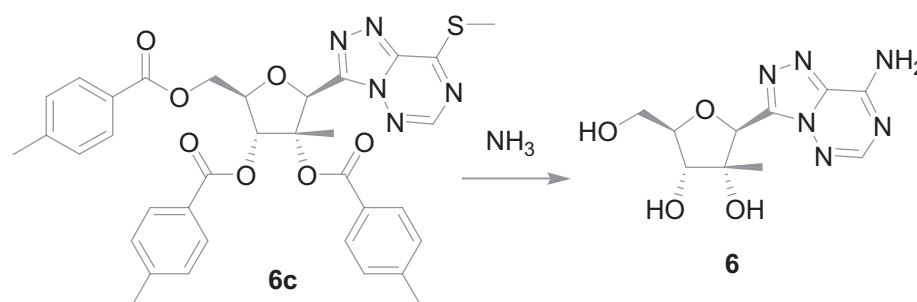
15



Til en tørr, argonspylt runbunnet kolbe (100 mL) ble et tilsatt **6b** (225 mg, 0.33 mmol) og vannfri THF (21 mL). *tert*-butylnitritt (0,30 mL, 2,32 mmol) ble så tilsatt og kolben ble plassert i et forvarmet oljebad satt til 50 °C. Etter 2,5 timers omrøring ble reaksjonsblandningen avkjølt til romtemperatur og

5 oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Kolben ble så plassert under høyt vakuum over natten og grovmateriaelt ble rensert ved å bruke et Gilson Preparatory HPLC-system (acetonitril/vann). 190 mg (86 %) av det ønskede materiale **6c** ble isolert. LC/MS = 668.2 ($M + H^+$). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (m, 3H), 7.89 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.16 (t, 4H), 6.31 (s, 1H), 5.13 (m,

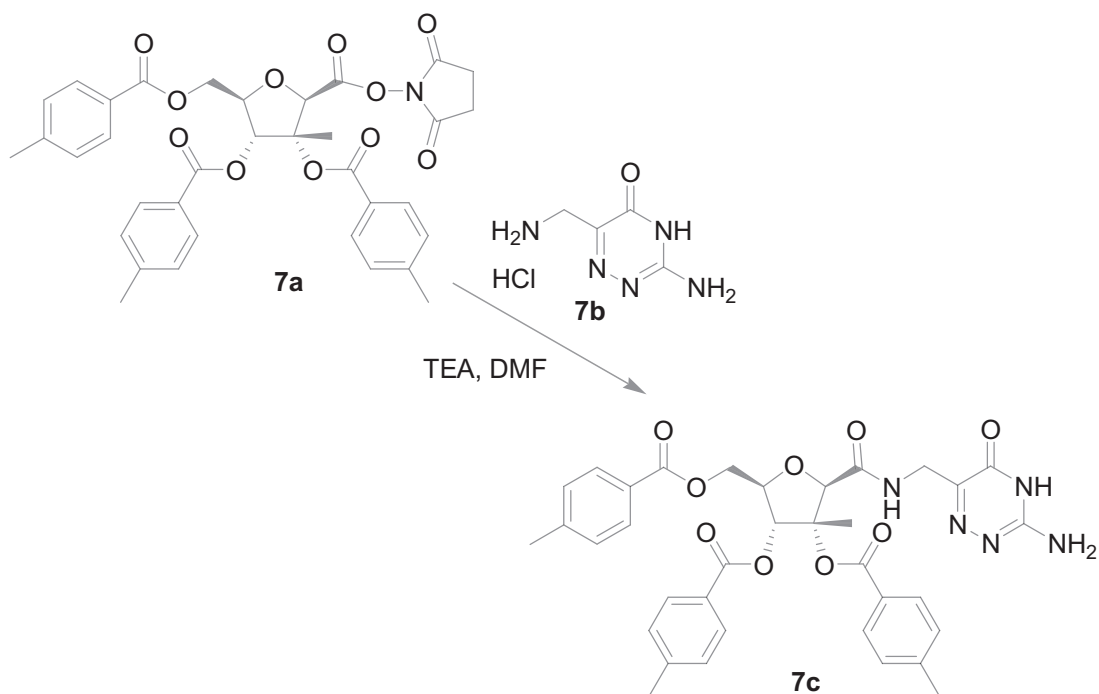
10 1H), 4.92 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).



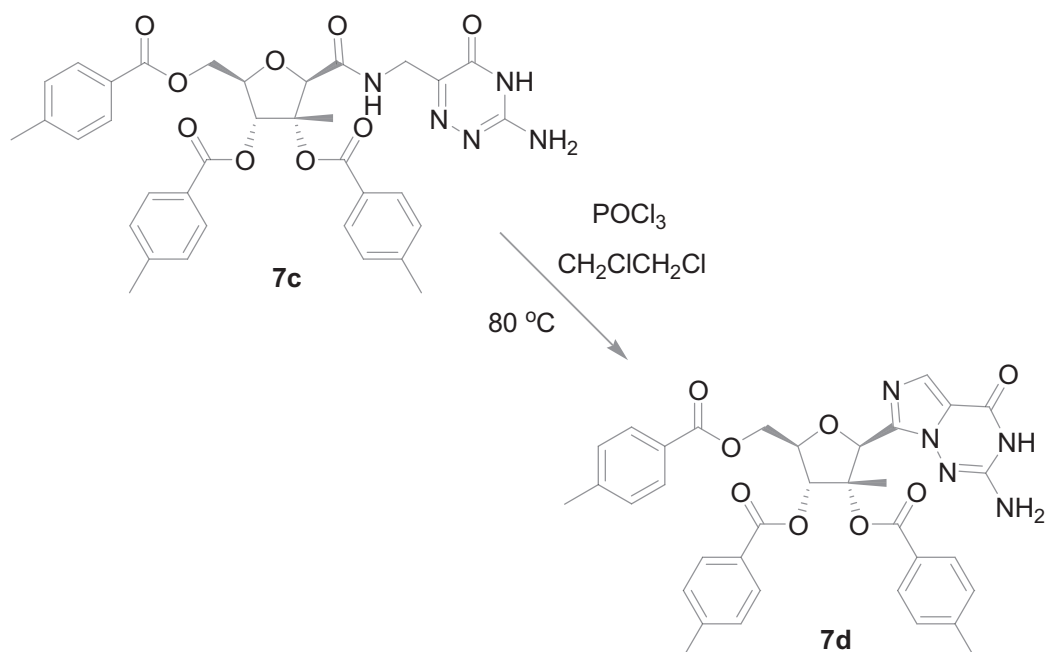
Til en tørr, argonspylt Parr-beholder ble et tilsatt **6c** (190 mg, 0,28 mmol).

15 $NH_3/MeOH$ (60ml, 7M oppløsning) ble så tilsatt og beholderen ble plassert på et forvarmet oljebad satt til 80 °C. Etter 8 timer ble beholderen avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Grovmaterialet ble rensert ved å bruke et Gilson Preparatory HPLC-system (acetonitril/vann) for å isolere 56 mg (70 %) av det ønskede produkt **6**. LC/MS =

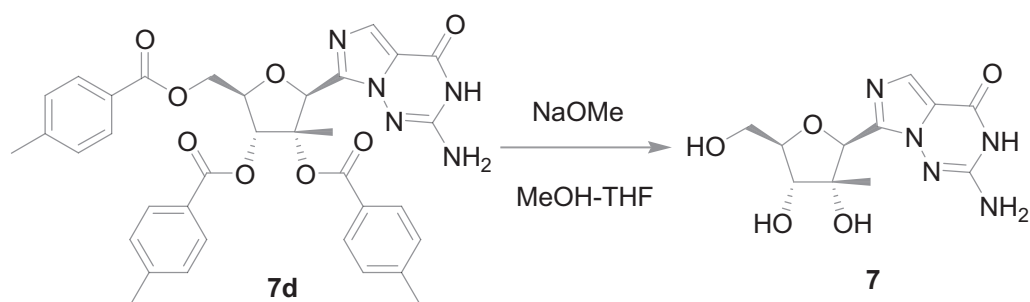
20 283.1 ($M + H^+$). 1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.09 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.01 (s, 3H).

Forbindelse 7

Til en suspensjonsblanding av **7a** (1.7 g, 2.64 mmol) og **7b** (0.516 g, 2.91 mmol, fremstilt i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i *J.Heterocycl.Chem*,
 5 **1984**, 21, 697) i DMF (10 ml) ble det tilsatt TEA (0,365 g, 3,61 mmol). Den resulterende blandningen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, derpå ved 45 °C i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandningen ble fortynt med etylacetat og vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Residuet ble rensert med kromatografi på silikagel, eluert med 15% metanol-
 10 etylacetat for å gi forbindelse **7c** (0.45 g, 26%) som et fargeløst faststoff. MS = 670.0 ($\text{M} + \text{H}^+$).



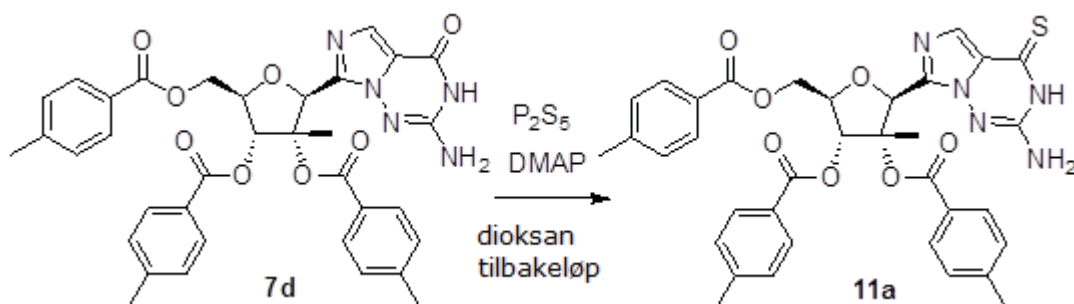
Til en suspensjon av **7c** (0,45 g, 0,67 mmol) i 1,2-diklorethan (50 ml) ble det tilsatt POCl_3 (0,56 g, 3,6 mmol). Reaksjonsblandningen ble omrørt ved 82 °C i 8 timer. Etter avkjøling ned til romtemperatur ble reaksjonsblandningen behandlet med NaHCO_3 (5 g) og vann (0.5 ml) i 3 timer og konsentrert. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble adskilt, tørket over MgSO_4 , filtrert og konsentrert. Residuet ble rensset med kromatografi på silikagel, eluert med etylacetat for å gi forbindelse **8d** (0,26 g, 59%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.85 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.33 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.6 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). MS = 652.1 (M + H^+).



Til en oppløsning av **7d** (0,26 g, 0,399 mmol) i MeOH (10 ml) og THF (10 ml) ved 0 °C ble det tilsatt NaOMe (0,1 mL, 4,3 M). Den resulterende blandign ble omrørt ved 0 °C i 0.5 timer og så ved romtemperatur i 2 timer.

- 5 Reaksjonsblandningen ble avkjølt til 0 °C, nøytralisert med HCl (1 ml, 0,5 N), behandlet med NaHCO₃ (0.1 g), og så konsentrert. Residuet ble rensert med C-18 HPLC for å gi forbindelse **7** (0,1 g, 84%). ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.63 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.70-3.95 (m, 4H), 0.88 (s, 3H). MS = 298.0 (M + H⁺).

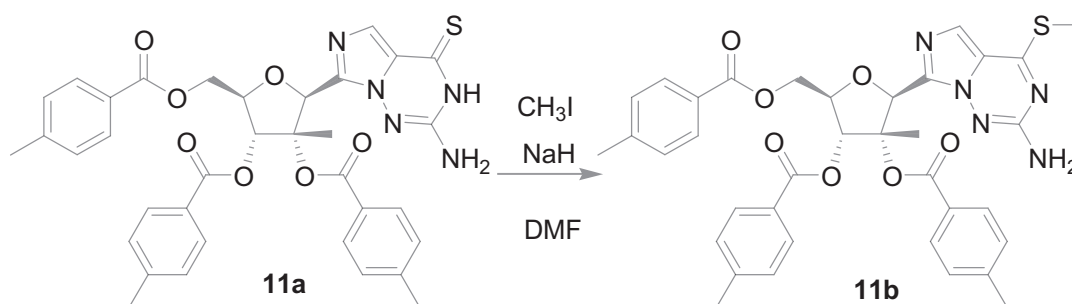
10 Forbindelse 11



- Til en tørr, argonspylt rundbunnet Kolbe (50 ml) ble det tilsatt **7d** (40 mg, 0,067 mmol) og vannfri dioksan (4 ml). P₂S₅ (68,2 mg, 0,15 mmol) og DMAP (6,1 mg, 0,05 mmol) ble så tilsatt og reaksjonsblandingen ble varmet tiol forsiktig
- 15 tilbakeløp i 25 min. En annen del av P₂S₅ (50 mg) ble tilsatt og reaksjonen kokt under tilbakeløp i ytterligere 45 minutter. Reaksjonen ble så avkjølt til romtemperatur og helt opp i en Erlenmeyerkolbe inneholdende isvann (3,0 ml).

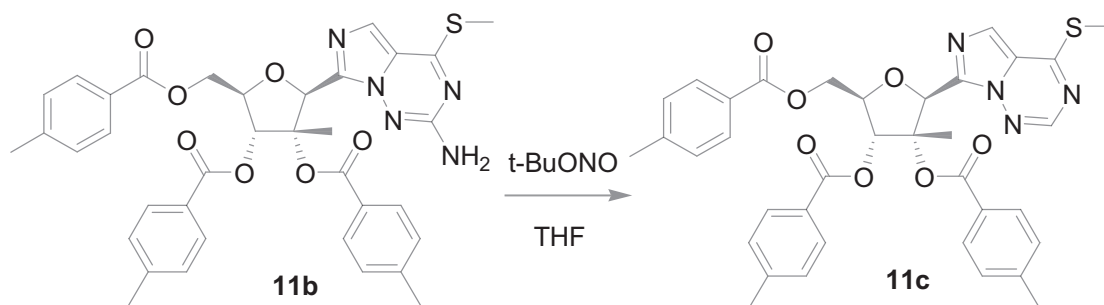
Det organiske materialet ble ekstrahert med kloroform etter metning av den vandige oppløsning med NaCl. De kombinerte organiske lag ble tørket ved å bruke MgSO_4 og oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Grovmaterialet (20 mg) ble brukt som sådan for neste transformasjon. LC/MS = 668.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

5

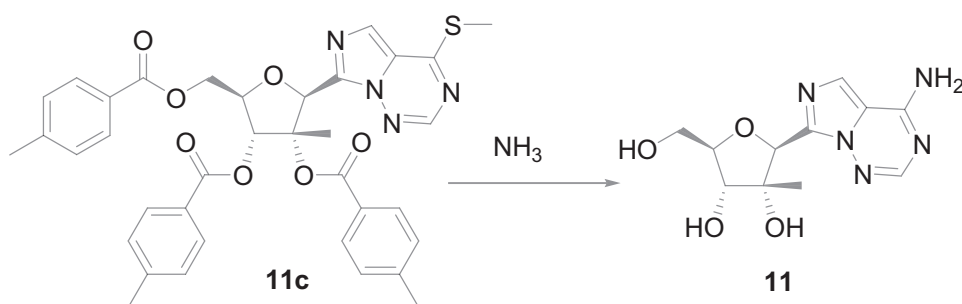


Til en tørr, argonspylt rundbunnet kolbe (5 ml) ble et tilsatt tione-adduktet **11a** (20 mg, 0,03 mmol), vannfri DMF (0,25 ml) og vannfri CH_2Cl_2 (0,25 ml). NaH (1,4mg, 0,035 mmol, 60% i mineralolje) ble så tilsatt og den heterogene blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 40 min. MeI (4,69 mg, 0,033 mmol) ble tilsatt til kolben og reaksjonsblandningen fortsatt omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Kolben ble så plassert på et isbad og pH ble justert til 5 ved å bruke 1M HCl. Oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk og grovproduktet **11b** (10 mg) ble brukt som sådan for neste transformasjon. LC/MS = 682.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

15



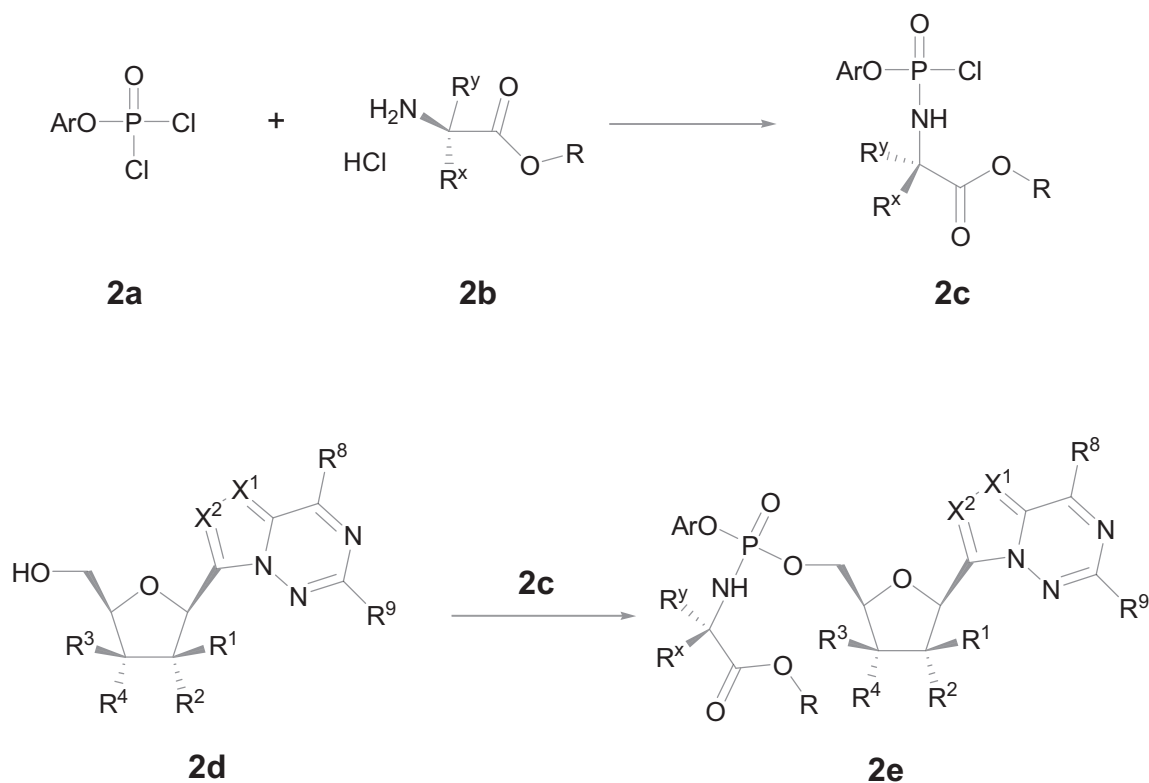
Til en tørr, argonspylt, rundbunnet kolbe (5 ml) ble et tilsatt metylsulfid-adduktet **11b** (10 mg, 0,0147 mmol) og vannfri THF (1 ml). *tert*-Butylnitritt (0,012 ml, 0,10 mmol) ble så tilsatt og kolben ble plassert i et forvarmet oljebad satt til 50 °C. Etter 3 timers omrøring ble reaksjonsblandningen avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Kolben ble så plassert under høyt vakuum over natten og grovmaterialet **11c** (10 mg) ble brukt som sådan for neste reaksjon. LC/MS = 667.2 (M + H⁺).



Til en tørr, argonspylt Parr-beholder ble et tilsatt grovt redusert metylsulfid-addukt **11c** (30 mg, 0,107 mmol). NH₃/ MeOH (5ml, 7M oppløsning) ble så tilsatt og beholderen ble plassert i et forvarmet oljebad satt til 80 °C. Etter 18 timer ble beholderen avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk. Grovmaterialet ble rensed ved å bruke Gilson Preparatory HPLC (acetonitril/vann) for å isolere 2 mg (50 %) av det ønskede produkt **11**. LC/MS = 282.1 (M + H⁺). ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 0.91 (s, 3H) .

Fosfat Prodroger

Ikke-begrensede eksempler på fosfat-prodroger omfattende foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt i henhold til det generelle Skjema 1.

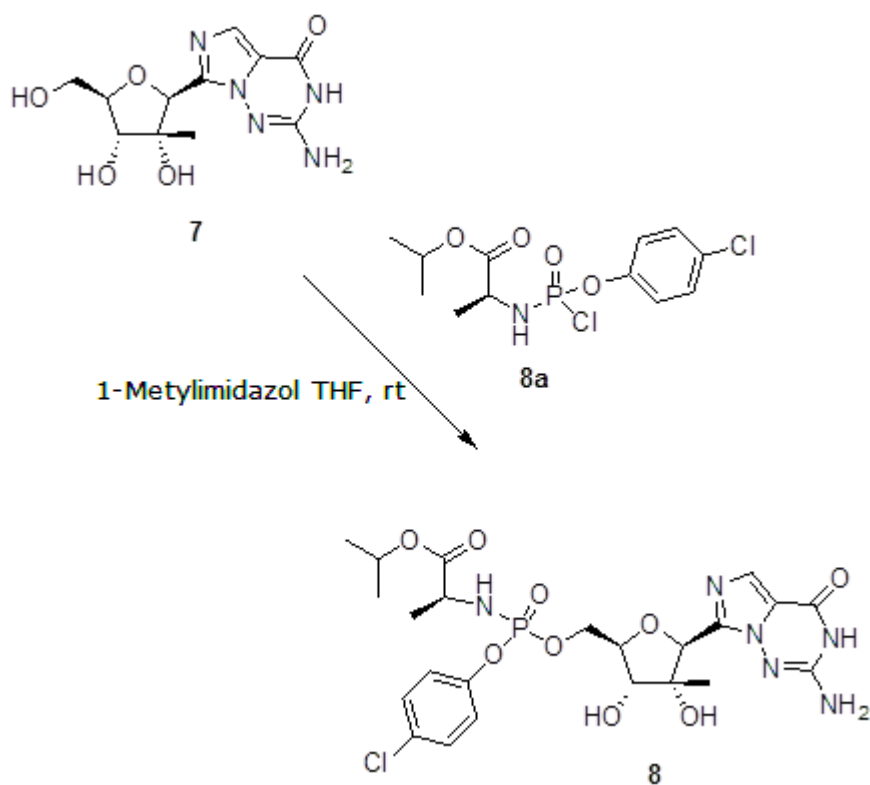
Skjema 1

Den generelle prosedyre omfatter omsetningen av et aminosyreestersalt **2b**,
 5 f.eks. HCl-saltet, med et aryldiklorfosfat **2a** ved nærvær av omkring to til ti
 ekvivalenter av en passende base for å gi fosforamidatet **2c**. Passende baser
 innbefatter, men er ikke begrenset til imidazoler, pyridiner så som lutidin og DMAP,
 tertiære aminer så som trietylamin og DABCO, og substituerte amidiner så som
 DBN og DBU. Tertiære aminer er spesielt foretrukket. Fortrinnsvis blir produktet
 10 fra hvert trinn brukt direkte i de etterfølgende trinn uten rekrystallisering eller
 kromatografi. Spesielle, men ikke-begrensede eksempler på **2a**, **2b**, og **2c** kan
 bli funnet i WO 2006/121820 som herved er inkorporert per referanse i sin helhet.
 En nukleosidbase **2d** reagerer med fosforamidatet **2c** ved nærvær av en passende
 base. Egnede baser innbefatter, men er ikke begrenset til imidazoler, pyridiner så
 15 som lutidin og DMAP, tertiære aminer så som trietylamin og DABCO, og
 substituerte amidiner så som DBN og DBU. Produktet **2e** kan bli isolert ved
 rekrystallisering og/eller kromatografi.

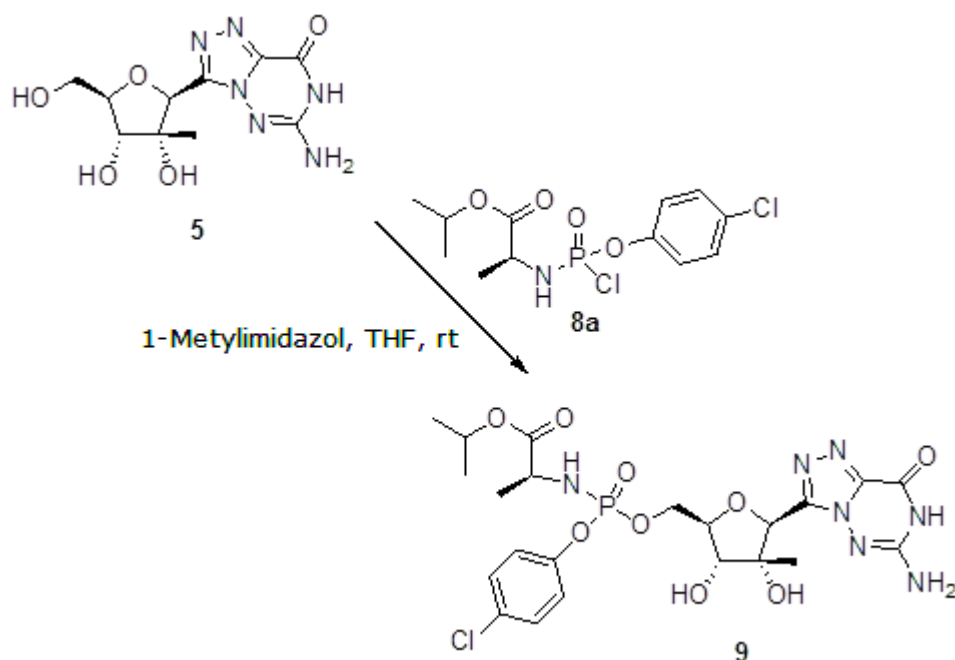
Ytterligere eksempler på typer av fosfatprodruger er beskrevet i *J. Med.*

Chem. 2007, 50(16) 3891-96 som er inkorporert per referanse i sin helhet.

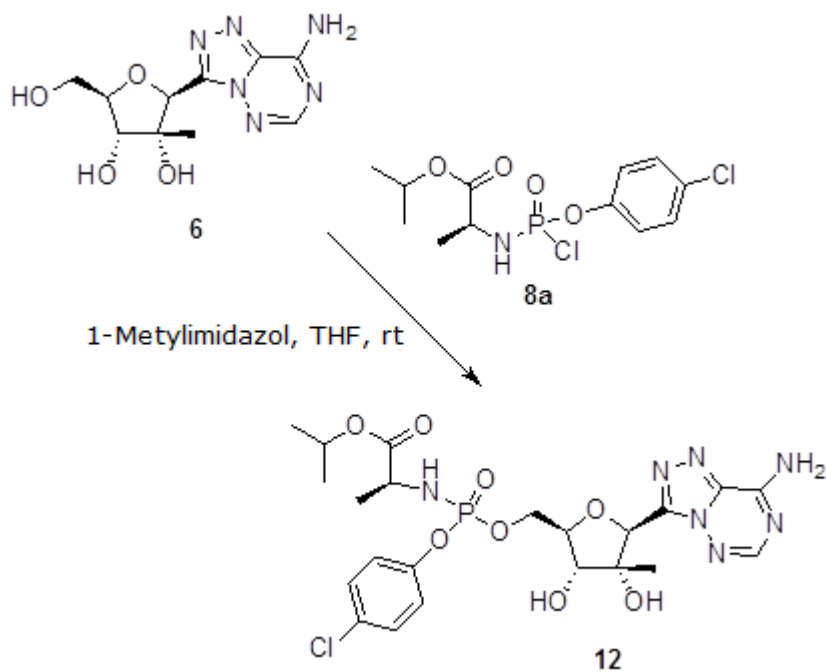
Forbindelse 8



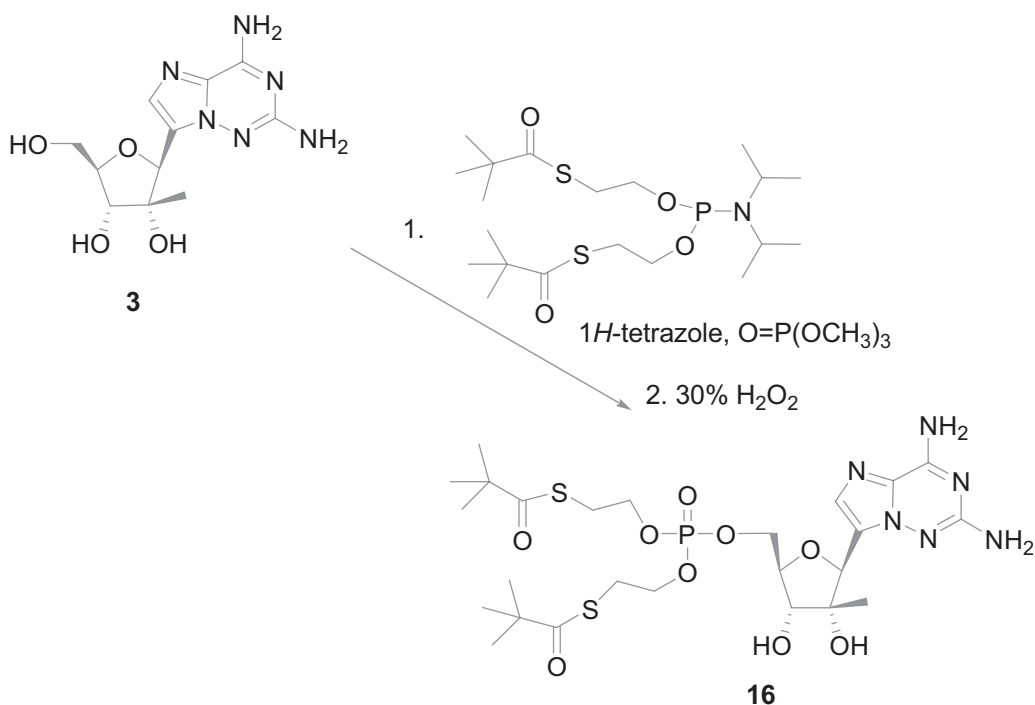
Forbindelse **7** ble behandlet med fosforokloridatet **8a** (fremstilt i henhold til McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) ifølge den generelle metode ved å bruke 1-metylimidazol som base for å gi forbindelse **8** (20 mg, 50% yield).
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.61 (s, 1H), 7.20–7.32 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.18 (brs, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.15 (m, 6H), 0.99 (brs, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): 4.04, 4.09. MS = 601.0 (M + H⁺).

Forbindelse 9

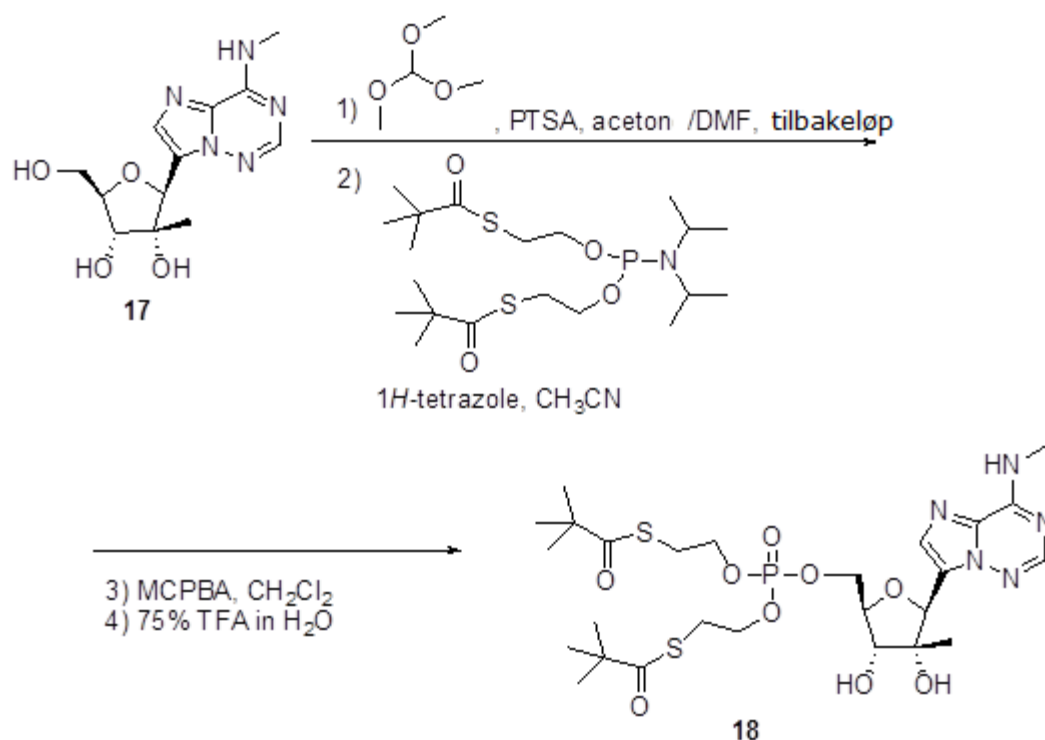
Forbindelse **5** ble behandlet med fosforokloridatet **8a** (fremstilt i henhold til McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) ifølge den generelle metode ved å bruke 1-metylimidazol som en base for å gi forbindelse **9**. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.14–7.27 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.20 (brs, 2H), 3.9 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.14 (m, 6H), 1.02 (brs, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): 4.00, 4.06; ¹⁹F NMR (CD₃OD, 282 MHz) –78 (s, 3F); MS = 601.9 (M + H⁺).

Forbindelse 12

Forbindelse **12** ble fremstilt I henhold til same prosedyre som er beskrevet for fremstillilgngen av forbindelser **8** og **9**. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (2s, 1H), 7.1-7.4 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 4.75 (m, 1H, overlappet med oppløsningsmiddeltopp), 4.5 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.3 (m, 3H), 1.2 (m, 6H), 1.02 (brs, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, CD₃OD): 3.91, 4.02; MS = 586.3 (M + H⁺).

Forbindelse 16

Til en oppløsning av **Forbindelse 3** (13 mg, 0,044 mmol) i trimetylfosfat (0.4 ml) ble det tilsatt *1H*-tetrazol (9,5 mg, 0,132 mmol) fulgt av tilsetning av 2,2-dimetyl-tiopropionsyre S-(2-{diisopropylamino-[2-(2,2-dimetyl-propionylsulfanyl)-etoksy]-fosfanyloksy}-etyl) ester (40 mg, 0,088 mmol) ved 0 °C. Etter omrøring i 2 timer ble 30% hydrogenperoksyd i H_2O (60 u) tilsatt til blandingen. Blandingen ble så tillatt å varme seg til romtemperatur. Etter 30 min omrøring ble 1 M $Na_2S_2O_3$ i H_2O (2 ml) tilsatt for å stoppe reaksjonen. Det organiske lag ble vasket med mettet vandig Na_2CO_3 (10ml x 2) og saltlake og konsentrert *in vacuo*. Residuet med renset med RP-HPLC (MeCN- H_2O -gradient) for å gi **Forbindelse 16** som et hvitt faststoff (6 mg). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 6H), 3.14-3.21 (m, 4H), 1.237 (s, 9H), 1.227 (s, 9H), 1.06 (s, 3H); ^{31}P NMR (121.4 MHz, $CDCl_3$): δ -1.322. MS = 665.0 (M + H^+).

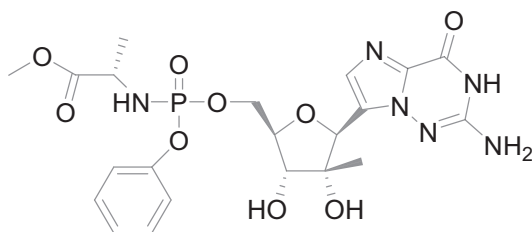
Forbindelse 18

- 5 Til en oppløsning av **17** (12 mg, 0,04 mmol) i aceton (0.5 ml) og DMF (0,1 ml) ble det tilsatt trimetylortoformat (36 μL , 0,32 mmol) og *p*-toluenesulfonsyre monohydrat (8 mg, 0,04 mmol). Blandningen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time. 28% NH_4OH ble tilsatt for å nøytralisere blandningen og blandningen ble konsentrert til tørrhet. Produktet ble isolert med et kort bed av silikagel-plugg (10% MeOH i
- 10 CH_2Cl_2). Det hvite faststoffet ble oppløst i CH_3CN (0,4 ml), tilsatt *1H*-tetrazol fulgt av tilsetning av 2,2-dimetyl-thiopropionsyr S-(2-{diisopropylamino-[2-(2,2-dimetyl-propionylsulfanyl)-etoksy]-fosfanyloksy}-etyl) ester (41 mg, 0,09 mmol) i CH_3CN (0.2 ml) ved 0 °C. Etter omrøring i 40 min., ble blandingen avkjølt til -40 °C. MCPBA (40 mg, 0,09 mmol) i CH_2Cl_2 ble tilsatt til blandningen. Blandningen ble så
- 15 tillatt å varme seg til romtemperatur. Etter 10 min. omrøring ble 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ i H_2O (2 ml) tilsatt for å stanse reaksjonen. Det organiske lag ble vasket med mettet vandig Na_2CO_3 (10ml x 2) og saltlake og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble renset med RP-HPLC (MeCN- H_2O -gradient) for å gi det koblede product som et hvitt

faststoff. Faststoffet ble oppløst i avkjølt 75% TFA i H₂O. Blandingen ble tilalst
 omrørt ved 0 til 10 °C i 3h. Den resulterende blanding ble fortynnet med EtOAc,
 vasket emd mettet NaHCO₃ og konsentrert *in vacuo*. Residuet ble renset med RP-
 HPLC (MeCN–H₂O-gradient) for å gi produktet **Forbindelse 18** som et hvitt
 5 faststoff (12 mg, 44% over 4 trinn). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H),
 7.52 (s, 1H), 7.24 (b, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.57 (b, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.11-
 4.25 (m, 5H), 3.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.88 (b, 1H), 3.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H),
 3.16 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.234 (s, 6H), 1.230 (s, 6H), 1.227 (s, 6H), 1.03 (s,
 3H); ³¹P NMR (121.4 MHz, CDCl₃): δ -1.347. MS = 664.0 (M + H⁺).

10

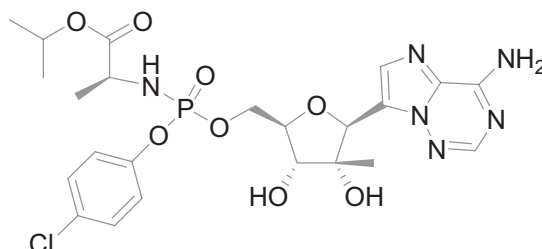
Forbindelse 20



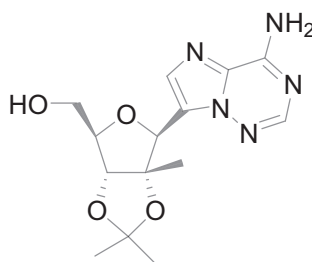
20

Omkring 3.1 mmol av fenylmetoksyalaninylfosforkloridat (fremstilt i henhold
 15 til McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) I omkring 3 ml av THF
 tilsettes til blandingen på omkring 0.5 mmol av **Forbindelse 4** og omkring 3.8
 mmol av N-metylimidazol i omkring 3 ml THF. Reaksjonen omrøres i omkring 24
 timer og oppløsningsmiddelet fjernes under redusert trykk. Residuet renses med
 revers-fase HPLC for å gi **Forbindelse 20**.

20

Forbindelse 21**21**

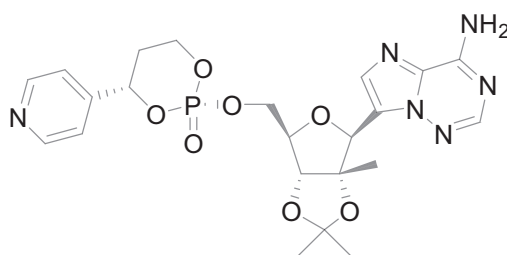
- 5 Omkring 3,1 mmol av 4-klorfenyl 2-propyloksyalaninyl fosforkloridate (fremstilt i henhold til McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) i omkring 3 ml av THF tilsettes til en blanding av omkring 0.5 mmol av **Forbindelse 1** og omkring 3,8 mmol av N-metylimidazol i omkring 3 m THF. Reaksjonen omrøres i omkring 24 timer og oppløsningsmiddelet fjernes under redusert trykk.
- 10 Residuet renses med revers-fase HPLC for å gi **Forbindelse 21**.

Forbindelse 22**22**

- 15 Enn blanding av omkring 0.52 mmol av **Forbindelse 1** og omkring 12 ml tørr aceton, omkring 0.7 ml av 2,2,-dimetoksypropan og omkring 1.28 mmol av di-*p*-nitrofenylfosforsyre omrøres i omkring 24 timer til omkring syv dager. Reaksjonsblandningen nøytraliseres med omkring 20 ml av 0.1 N NaHCO₃ og

acetonet inndampes. Det ønskede materialet fordeles I kloroform, kloroformopløsningen tørkes og oppløsningsmiddelet inndampes. **Forbindelse 22** renses fra residuet på konvnesjonell måte.

5 **Forbindelse 23**

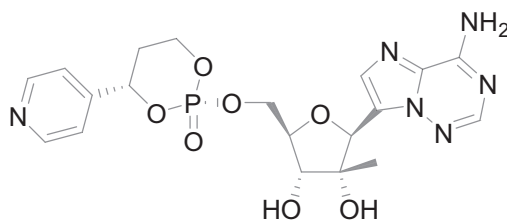


23

En oppløsning av omkring 0,53 mmol av **Forbindelse 22** i omkring 5 ml av DMF behandles med omkring 1 ml av en 1 M oppløsning av *t*-butylmagnesiumklorid i THF. Etter omkring 30 minutter til omkring 5 timer tilsettes en oppløsning av omkring 0.65 mmol av *trans*-4-[(*S*)-pyridin-4-yl]-2-(4-nitrofenoksy)-2-okso-1,3,2-dioksafosforinane (Reddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 4321-4324) og reaksjonen omrøres i omkring en til omkring 24 timer. Oppløsningen konsentreres i vakuum og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 23**.

15

Forbindelse 24

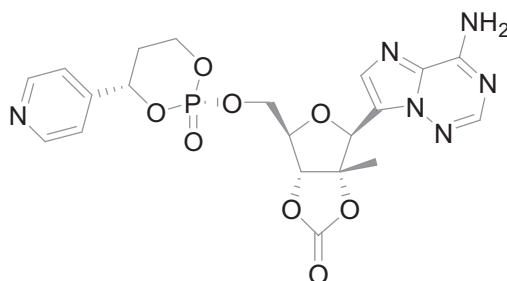


24

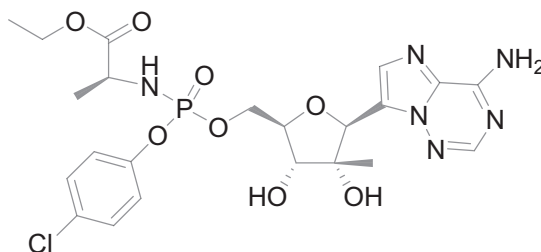
140

En oppløsning av omkring 70% vandig trifluoreddiksyre avkjøles til 0 °C og behandles med omkring 0,32 mmol av **Forbindelse 23** i omkring en til 24 timer. Oppløsningen konsentreres og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 24**.

5

Forbindelse 25**25**

10 En oppløsning av omkring 1.56 mmol av **Forbindelse 24** i omkring 15 ml av THF behandles med omkring 4,32 mmol av CDI. Etter omkring en til omkring 24 time inndampes oppløsningsmiddelet og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 25**.

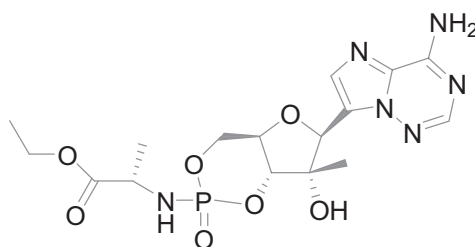
Forbindelse 26

15

26

Omkring 3.1 mmol av 4-klorfenyl 2-etoksyalaninylfosforkloridat (fremstilt i henhold til McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) I omkring 3 ml of THF tilsettes en blanding av omkring 0.5 mmol av **Forbindelse 1** og omkring 3,8 mmol oav N-metylimidazol i omkring 3 ml THF. Reaksjonen omrøres i omkring 24 timer og oppløsningsmiddelet fjernes under redusert trykk. Residuet renses med revers-fase HPLC for å gi **Forbindelse 26**.

Forbindelse 27

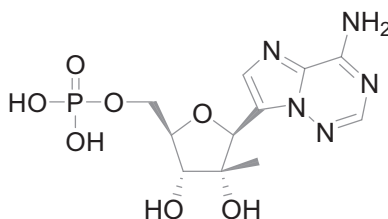


10

27

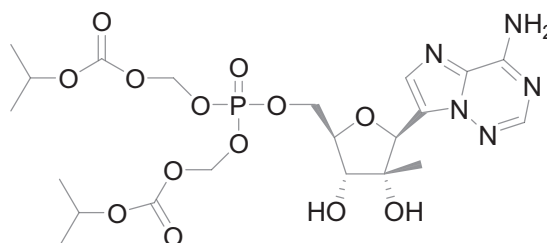
En oppløsning av **Forbindelse 26** i DMSO behandles med omkring 3 molekvivalenter av kalium *t*-butoksyd i omkring 15 min til 24 timer. Reaksjoen stoppes med 1N HCl og **Forbindelse 27** isoleres med revers-fase HPLC.

15 Forbindelse 28

**28**

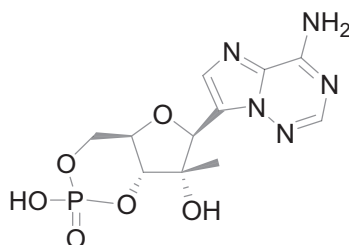
En blanding av omkring 0.05 mmol av **Forbindelse 1** og omkring 0.5 ml av trimetylfosfat forsegles i en beholder i omkring en til omkring 48 timer. Blandingen avkjøles til omkring -10 til omkring 10 °C og omkring 0,075 mmol av fosforoksyklorid tilsettes. Etter omkring en til omkring 24 timer blir reaksjonen stoppet med omkring 0,5 ml av 1M tetraetylammoniumbikarbonat og den ønskede fraksjon isoleres med anionebytterkromatografi. De passende fraksjoner blir så avsaltet med revers-fase-kromatografi for å gi **Forbindelse 28**.

Forbindelse 29

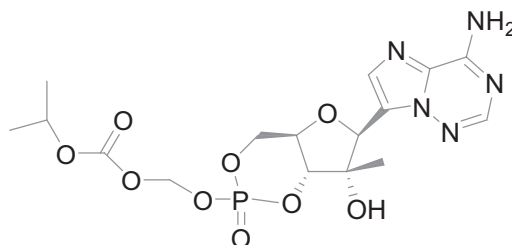


29

Forbindelse 28 (omkring 1,19 mmol) tørkes over fosforpentoksyd i vacuum i omkring over natten. Det tørkede materialet suspenderes i omkring 4 ml av vannfri DMF og omkring 4,92 mmol DIPEA. Omkring 7.34 mmol av *iso*-propylklormetylkarbonat (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) tilsettes og blandingen varmes opp til omkring 25 til omkring 60 °C i omkring 30 min til omkring 24 timer. Oppvarmingen fjernes i omkring en til omkring 48 timer og reaksjonen filtreres. Filtratet fortynnes med vann, **Forbindelse 29** fordeles i CH₂Cl₂, den organiske oppløsningen tørkes og inndampes og residuet renses med revers-fase HPLC for å isolere **Forbindelse 29**.

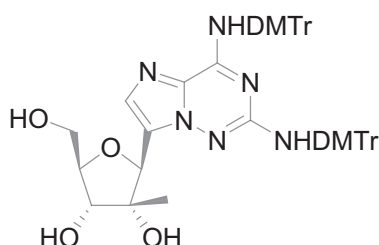
Forbindelse 30**30**

Forbindelse 30 fremstilles ved å behandle **Forbindelse 28** med omkring 5 en til omkring fem ekvivalenter av DCC i pyridin og behandle reaksjonen til tilbakeløp i omkring en til omkring 24 timer. **Forbindelse 30** isoleres med konvensjonell ionebytter og revers-fase HPLC.

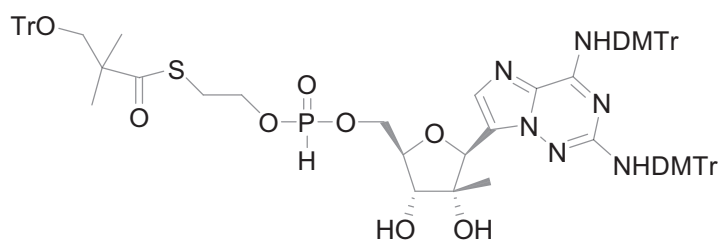
Forbindelse 31**31**

10

En oppløsning av omkring 0,4 mmol av **Forbindelse 30** i omkring 10 ml av DMF behandles med omkring 0,8 mmol av DIPEA og omkring 0,8 mmol av klormetylisopropylkarbonat (WO2007/027248). Reaksjonen oppvarmes til omkring 15 25 til omkring 80 °C i omkring 15 min til omkring 24 timer. Oppøsningsmiddelet fjernes under vakuum og residuet renses med HPLC for å gi **Forbindelse 31**.

Forbindelse 34**34**

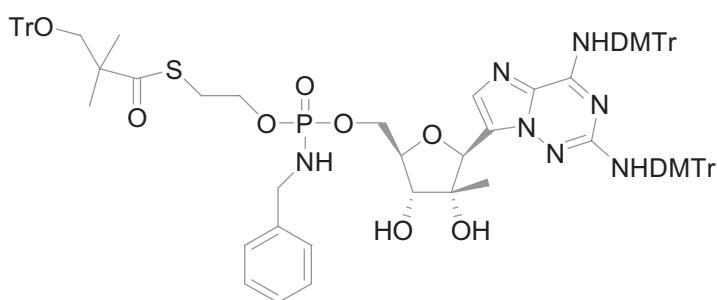
- 5 Forbindelse **3** (omkring 0,22 mmol) oppløses i vannfri pyridin (omkring 2 ml) og klortrimetylsilan (omkring 0,17 ml) tilsettes. Blandingen omrøres ved omkring 0 til omkring 25 °C i omkring en til omkring 24 timer. Ytterligere klortrimetylsilan (omkring 0,1 ml) tilsettes og reaksjonen omrøres i omkring en til omkring 24 timer. 4,4'-Dimetoksytritylklorid (omkring 0,66 mmol) og DMAP
- 10 (omkring 0,11 til omkring 0,22 mmol) tilsettes sekvensielt. Blandingen omrøres i omkring en til omkring 24 timer. En oppløsning av TBAF (1,0 M, omkring 0,22 ml) i THF tilsettes og reaksjonen omrøres i omkring en til omkring 24 timer. Blandingen fordeles mellom etylacetat og vann. Etylacetat-laget tørkes og konsentreres. Residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 34** som kan være en
- 15 blandning av mono- og di-tritylerte forbindelser.

Forbindelse 35**35**

En blanding av omkring 1.25 mmol av **Forbindelse 34** og omkring 1,9 mmol av trietylammonium 2-(2,2-dimetyl-3-(trityloksy)propanoyltio)etylfosfonat (WO2008082601) oppløses i vannfri pyridin (omkring 19 ml). Pivaloylchlorid (omkring 2,5 mmol) tilsettes dråpevis ved omkring -30 til omkring 0 °C og
 5 oppløsningen omrøres i omkring 30 min til omkring 24 timer. Reaksjonen fortynnes med metylenklorid og mnøytraliseres med vandig ammoniumklorid (omkring 0,5 M). Metylenkloridfasen inndampes og residuet tørkes og renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 35** som kan være en blanding av mono- og di-tritylerte forbindelser.

10

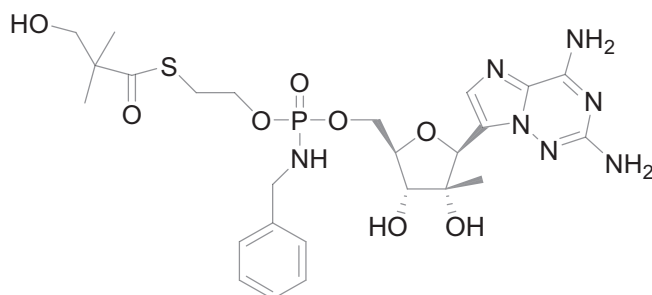
Forbindelse 36



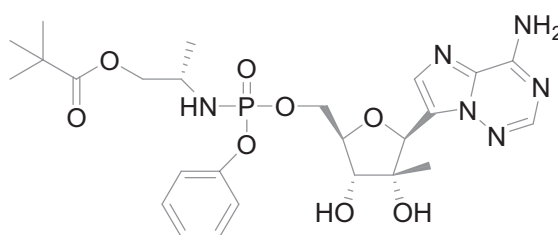
36

Til en oppløsning av omkring 0.49 mmol av **Forbindelse 35** i vannfri
 15 karbontetraklorid (omkring 5 ml) tilsettes dråpevis benzylamin (omkring 2,45 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres i omkring en til omkring 2 timer. Oppløsningsmiddelet inndampes og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 36** som kan være en blanding av mono- og di-tritlerte forbindelser.

20

Forbindelse 37**37**

- En oppløsning av omkring 2 mmol av **Forbindelse 36** i metylenklorid
 5 (omkring 10 ml) behandles med en vandig oppløsning av frifluoreddiksyre (90%, omkring 10 ml). Reaksjonsblandingen omrøres ved omkring 25 til omkring 60 °C i omkring en til omkring 24 timer. Reaksjonsblandningen fortynnes med etanol, de flyktige stoffene inndampes og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 37**.

10 **Forbindelse 38****38**

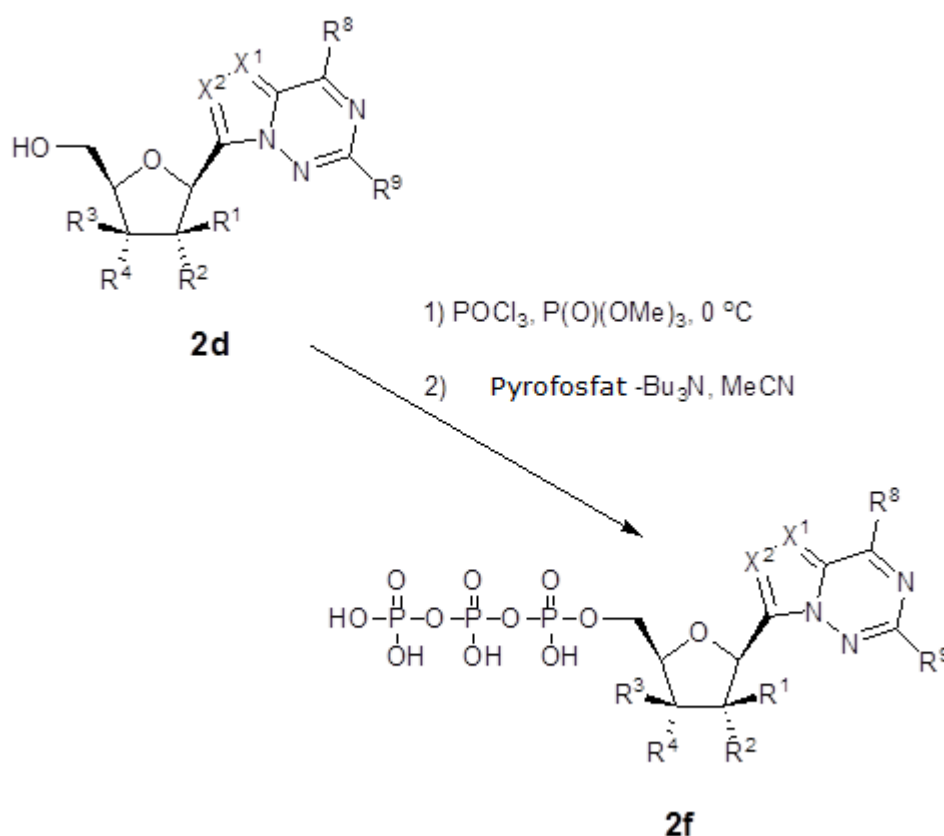
- Omkring 90 mM **Forbindelse 1** i THF avkjøles til omkring -78 °C og omkring 2,2 til omkring 4,4 ekvivalenter av *t*-butylmagneisumklorid (omkring 1 M i THF)
 15 tilsettes. Blandingen varmes til omkring 0 °C i omkring 30 min og avkjøles igjen til omkring -78 °C. En oppløsning av (2*S*)-2-{{[klor(1-fenoksy)fosforyl]amino}propylpivaloat (WO2008085508) (1 M i THF, omkring 2 ekvivalenter) tilsettes dråpevis. Kjølningen fjernes og reaksjonen omrøres i omkring en til omkring 24 timer. Reaksjonen stoppes med vann og blandningen ekstraheres

med etylacetat. Ekstraktene tørkes og inndampes og residuet renses med kromatografi for å gi **Forbindelse 38**.

Trifosfater av nukleosider

Ikke-begrensede eksempler på trifosfater av nukleosider omfattende
5 foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt i henhold til det generelle Skjema 2.

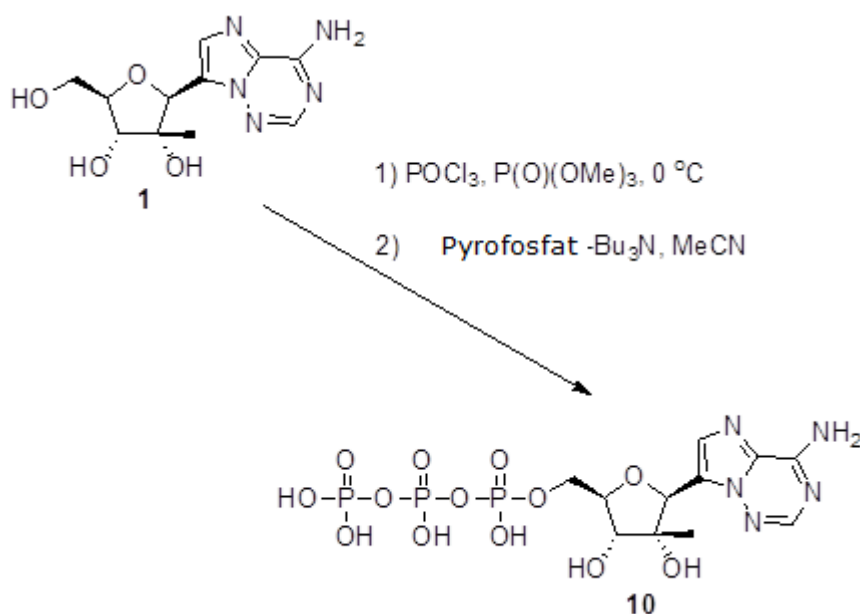
Scheme 2.



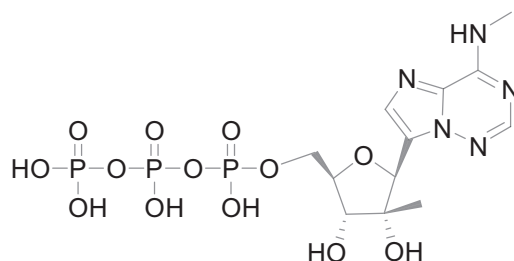
Til en kolbe (5-15 ml) tilsettes et nukleosid **2d** (~20 mg). Trimetylfosfat (0.5-1.0 ml) tilsettes. Oppløsnignen avkjøles med isvannbad. POCl_3 (40-45 mg)
10 tilsettes og omrøres ved 0°C inntil reaskjonen er fullstendig (1 til 4 timer; reaksjonsforløpet overvåkes med ionebytter HPLC; analytiske prøver fremstiles ved å ta 3 ul av reaksjonsblandignen og fortynnet det med 1,0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (30-50 ul)). En oppløsning av pyrofosfat- Bu_3N (250 mg) og Bu_3N (90-105 mg) i MeCN eller DMF (1-1.5 ml) blir så tilsatt. Blandingen omrøres ved 0°C i 0.3 til 2.5 timer,
15 og så stanses reaskjonen med 1,0 M $\text{Et}_3\text{NH}_2\text{CO}_3$ (~5 ml). Den resulterende

blandingen omrøres i ytterligere 0,5-1 timer under oppvarming til romtemperatur. Blandingen konsentreres til tørrhet, oppløses på nytt i vann (4 ml), og renses med ionebytter HPLC. Fraksjonene som inneholder det ønskede produkt konsentreres til tørrhet og sam-inndampes med vann. Residuet oppløses i vann (~5 ml). NaHCO₃ (~ 30 mg) tilsettes og blandingen inndampes til tørrhet. Residuet oppløses i vann og inndampes igjen. Residuet utsettes for C-18 HPLC-opprensking, noe som gir de ønskede product som natriumsaltene.

Forbindelse 10



Trifosfatet **10** (4 mg, tetra-natriumsalter, 35%) ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten som er beskrevet ved å starte fra forbindelse **1**. ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.07-4.30 (m, 4H), 0.91 (s, 3H). ³¹P NMR (300 MHz, D₂O): -5.6 (d, J = 48 Hz), -10.6 (d, J = 48 Hz), -21.5 (t, J = 48 Hz). MS = 521.8 (M + H⁺).

Forbindelse 19**19**

Forbindelse 19 ble fremstilt ved å starte fra **17** i henhold til standardprosedyren for trifosfatesyntese. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): δ -21.6 (t, J = 19.4 Hz), -10.6 (d, J = 18.7 Hz), -5.7 (d, J = 20.1 Hz).

Antiviral aktivitet

Et annet aspekt av oppfinnelsen angår fremgangsmåter for å inhibere virale infeksjoner omfattende trinnet å behandle en prøve eller et individ som er mistenkt for å trenge slik inhibering, med en sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Innenfor oppfinnelsens kontekst innbefatter prøver m er mistenkt for å inneholde et virus, naturlige eller menneskeskapt materialer så som levende organismer, vev eller cellekulturer, biologiske prøver så som biologiske materialeprøver (blod, serum, urin, cerebrospinalvæske, tårer, spytt, sikk, vevsprøver og liknende); laboratorieprøver, utflod, vann eller luftprøver, bioproduktprøver så som ekstrakter av celler, spesielt rekombinante celler som syntetiserer et ønsket glykoprotein og liknende. Typisk vil prøven være mistenkt for å inneholde en organisme som induserer en viral infeksjon, ofte en patogen organisme så som et tumorvirus. Prøver kan være inneholdt i ethvert medium innbefattende vann og organisk løsningsmiddel/vann-blandinger. Prøver innbefatter levende organismer så som mennesker og menneskeskapt materialer så som cellekulturer.

Om ønsket kan den anti-virale aktivitet av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, etter applikasjon av sammensetningen, bli observert ved enhver metode innbefattende

direkte og indirekte metoder for påvisning av slik aktivitet. Kvantitative, kvalitative og semi-kvantitative metoder for bestemmelse av slik aktivitet er alle påtenkt. Typisk gjelder at når en av utvelgelsesmetodene som er beskrevet ovenfor, blir benyttet, er likevel enhver annen slik metode så som observasjon av de

5 fysiologiske egenskaper av en levede organisme, også anvendelig.

Den antivirale aktivitet av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan bli målt ved å bruke standard utvelgelsesmetoder som er kjent. For eksempel kan den antivirale aktivitet av en forbindelse bli målt ved å bruke de følgende generelle metoder.

Celle-basert Flavivirus immunopåvisningsassay

10 BHK21- eller A549-celler trypsiniseres, vaskes og fortynnes til 2×10^5 celler/ml i Hams F-12-medium (A549-celler) eller RPMI-1640-medium (BHK21-celler) supplert med 2% føtalt bovint serum (FBS) og 1% penicillin/streptomycin. 2×10^4 celler overføres til klare 96-brønners vevsdyrkningsplater per brønn og plasseres ved 37°C , 5% CO_2 over natten. Den neste dag er cellene infisert med virus ved en

15 infeksjonsmultiplisitet (MOI) på 0,3 ved nærvær av varierte konsentrasjoner av forsøksforbindelse i 1 time ved 37°C og 5% CO_2 i ytterligere 48 timer. Cellene vaskes en gang med PBS og fikseres med kald metanol i 10 minutter. Etter to gangers vask med PBS blir de fikserte cellene blokkert med PBS inneholdende 1% FBS og 0,05% Tween-20 i 1 time ved romtemperatur. Den primære

20 antistoffoppløsning (4G2) blir så tilsatt ved en konsentrasjon på 1:20 til 1:100 i PBS inneholdende 1% FBS og 0,05% Tween-20 i 3 timer. Cellene blir så vasket tre ganger med PBS fulgt av en times inkubering med pepperrotperoksydase (HRP)-konjugert anti-muse IgG (Sigma, 1:2000 fortynning). Etter vask tre ganger med PBS blir 50 mikroliter av 3,3',5,5'-tetrametylbenzidin (TMB) substratoppløsning

25 (Sigma) tilsatt til hver brønn i to minutter. Reaksjonen stoppes ved tilsetning av 0,5 M svovelsyre. Platene blir avlest ved 450 nm absorbans for viral mengdebestemmelse. Etter målingene blir cellene vasket tre ganger med PBS fulgt av inkubering med propidiumjodid i 5 min. Platen avleses i en Tecan Safire™-leser (eksitasjon 537 nm, emisjon 617 nm) for bestemmelse av celletall.

30 Doseringskurver blir nedtegnet fra den gjennomsnittlige absorbans mot log for konsentrasjonen av forsøksforbindelsene. EC_{50} regnes ut med ikke-lineær regresjonsanalyse. En positiv kontroll så som N-nonyl-deoksyojirimycin kan bli brukt.

Celle-basert Flavivirus cytopatis effekt-assay

For testing mot Vest-Nilen-virus eller japansk encefalitt-virus, blir BHK21-celler trypsinisert og fortynnet til en konsentrasjon på 4×10^5 celler/ml i RPMI 1640-medium supplementert med 2% FBS og 1% penicillin/streptomycin. For testing

5 mot dengue-virus blir Huh-7-celler trypsinisert og fortynnet til en konsentrasjon på 4×10^5 celler/ml i DMEM-medium supplementert med 5% FBS og 1% penicillin/streptomycin. 50 mikroliter av celleduspensjon (2×10^4 celler/ml) plasseres per brønn i 96-brønners optisk bunn PIT polymerbaserte plater (Nunc). Cellene blir dyrket over natten i kulturmedium ved 37°C, 5% CO₂, og så infisert med

10 Vest-Nilen-virus (f.eks. B956-stamme) eller japansk encefalitt-virus (f.eks. Nakayama-stamme) ved MOI = 0,3 eller med dengue-virus (f.eks. DEN-2 NGC-stamme) ved MOI = 1 ved nærvær av forskjellige konsentrasjoner av forsøksforbindelse. Platene inneholdende virus og forbindelsene blir videre inkubert ved 37°C, 5% CO₂ i 72 timer. Mot slutten av inkuberingen blir 100 mikroliter av

15 CellTiter-Glo™ reagens tilsatt til hver brønn. Innholdene blandes i 2 minutter på en sirkelrister for å indusere cellelysis. Platene inkuberes ved romtemperatur i 10 minutter for å stabilisere luminescent signal. Luminescens-avlesning registreres ved å bruke en plateleser. En positiv kontroll så som N-nonyl-deoksyojirimycin kan bli brukt.

20 Antiviral aktivitet i en musemodell av Dengue-infeksjon.

Forbindeser blir testet *in vitro* i en musemodell av dengue-virus-infeksjon (Schul et al., Infection Dis. 2007; 195:665-74). Seks til ti uker gamle AG129-mus (B&K Universal Ltd. HII, UK) oppbevares i individuelt ventilerte bur. Musene injiseres intraperitonealt med 0,4 ml TSV01 dengue-virus 2 suspensjon. Blodprøver blir tatt

25 ved retro-orbital punktur under isofluran-bedøvelse. Blodprøver samles opp i rør inneholdende natriumcitrat til en sluttkonsentrasjon på 0,4% og umiddelbart sentrifugert i 3 minutter ved 6000 g for å oppnå plasma. Plasma (20 mikroliter) fortynnes i 780 mikroliter RPMI-1640-medium og hurtig frosset i flytende nitrogen for plakk-assay-analyse. Det gjenværende plasma blir reservert for cytokin- og NS1

30 proteinnivå-bestemmelse. Mus utvikler dengue-viremi som stiger over flere dager og toppes på dag 3 etter infeksjon.

- For å teste antiviral aktivitet blir en forbindelse ifølge oppfinnelsen oppløst i
 vehikkevæske, f.eks. 10% etanol, 30% PEG 300 og 60% DSW (5% dekstrose i
 vann) eller 6N HCl (1,5 eq):1N NaOH (pH justert til 3,5):100 mM citratbuffer pH
 3,5 (0,9% v/v; 2,5% v/v: 96,6% v/v). Trettiseks 6-10 uker gamle AG129-mus
 5 oppdeles i seks grupper på seks mus hver. Alle mus infiseres med dengue-virus
 som beskrevet ovenfor (dag 0). Gruppe 1 doseres via oral sonde med 200 µl/mus
 med 0,2 mg/kg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen to ganger per dag (en gang
 om morgenen og en gang sent på ettermiddagen) i tre etterfølgende dager ved å
 starte på dag 0 (første dose like før dengue-infeksjon). Grupper 2, 3 og 4 doseres
 10 på samme måte med henholdsvis 1 mg/kg, 5 mg/kg og 25 mg/kg av forbindelsen.
 En positiv kontroll kan bli brukt så som (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hydrokso-
 purin-9-yl)-5-hydroksymetyl-3-metyl-tetrahydro-furan-3,4-diol, dosert med oral
 sonde ved 200 mikroliter/mus på samme måte som de foregående grupper. En
 ytterligere gruppe behandles med kun vehikkel-væske.
- 15 På dag 3 etter infeksjon blir omkring 100 mikroliter blodprøver (anti-koagulert med
 natriumcitrat) tatt fra musene ved retro-orbital punktur under isofluran-bedøvelse.
 Plasma bli isolert fra hver blodprøve med sentrifugering og raskt frosset i flytende
 nitrogen for plakk-assayanalyse. De oppsamlede plasmaprøvene analyseres med
 plakk-assayet beskrevet i Schul et al. Cytokiner blir også analysert som beskrevet
 20 av Schul. NS1 proteinnivåer analyseres ved å bruke et "Platelia"TM-sett (BioRad
 Laboratories). En anti-viral effekt er indikert ved en reduksjon i cytokinnivåer
 og/eller NS1 protein-nivåer.

- Typisk blir reduksjoner i viremi på omkring 5-100 ganger, mer typisk 10-60 ganger,
 mest typisk 20-30 ganger oppnådd med 5-50 mg/kg bid-doser av forbindelsene
 25 ifølge oppfinnelsen.

HCV IC₅₀ Bestemmelse

- Assay-protokoll: NS5b polymerase-assay (40 µl) ble satt sammen ved å tilsette 28
 µl polymeraseblanding (sluttkonsentrasjon: 50 mM Tris-HCl ved pH 7,5, 10 mM KCl,
 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 10 mM EDTA, 4 mg/µl RNA-templat og 75 nM HCV Δ21
 30 NS5b polymerase) for å undersøke plater fulgt av 4 µl av forbindelsesfortynning.
 Polymerasen og forbindelsen ble for-inkubert ved 35°C i 10 minutter før
 tilsetningen av 8 µl av nukleotidsubstratblanding (33P-α-merket konkurrerende

nukleotid ved K_M og 0,5 M av de gjenværende tre nukleotider). Assayplatene ble dekket og inkubert ved 35°C i 90 min. Reaksjoner ble så filtrert gjennom 96-brønners DEAE-81 filterplater via vakuum. Filtrplatene ble så vasket under vakuum med flere volumer av 0,125 M NaHPO_4 , vann og etanol for å fjerne uninkorporert markør. Plater ble så opptelt på TopCoount for å finne nivaet av produktsyntese over bakgrunnskontroller. IC_{50} -verdien ble bestemt ved å bruke Prism tilpasningsprogrammet.

Foretrukket inhiberte forbindelser beskrevet heri NS5b polymerase med en IC_{50} under 1000 μM , mer fortrukket under 100 μM og mest fortrukket under 10 μM . Representative eksempler på aktiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er vist i Tabell 30 nedenfor hvor A representerer en IC_{50} under 10 μM , B representerer en IC_{50} fra 10 til 200 μM og C representerer en IC_{50} over 200 μM .

Tabell 30. Representative IC_{50} -verdier for trifosfar av de følgende eksempler.

Eksempel nr.	IC_{50} , μM
1	A
5	B
6	C
7	B
11	C
17	B

15 HCV EC_{50} -bestemmelse

Replikon-celler ble sådd ut i 96-brønners plater ved en tetthet på 8×10^3 celler per brønn i 100 μl av kulturmedium uten Geneticin. Forbindelser ble srielt fortynnet i

100% DMSO og ble så tilsatt til cellene ved en 1:200 fortynning for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,5% DMSO og et totalvolum på 200 µl. Plater ble inkubert ved 37°C i 3 dager hvorpå kulturmediet ble fjernet og celler ble lysert i lysisbuffer utstyrt med Promegas luciferase assaysystem. Ved å følge produsentens

5 instruksjoner ble 100 µl luciferasesubstrat tilsatt til de lyserte cellene og luciferaseaktivitet ble målt i et TopCount luminometer. Foretrukket hadde forbindelser beskrevet heri EC₅₀-verdier under 1000 µM, mer foretrukket under 100 µM og mest foretrukket under 10 µM. For eksempel hadde forbindelser 1, 17 og 18 EC₅₀-verdier på mindre enn 10 µM mens forbindelser 9 og 3 hadde EC₅₀-verdier på

10 mindre enn 250 µM.

Cytotoksisiteten av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan bli bestemt ved å bruke den følgende generelle protokoll.

Cytotoksisitet Cellekultur-assay (Bestemmelse av CC50):

Assayet er basert på vurderingen av cytotoksisk effekt på testete forbindelser ved å

15 bruke et metabolsk substrat.

Assay-protokoll for bestemmelse av CC50:

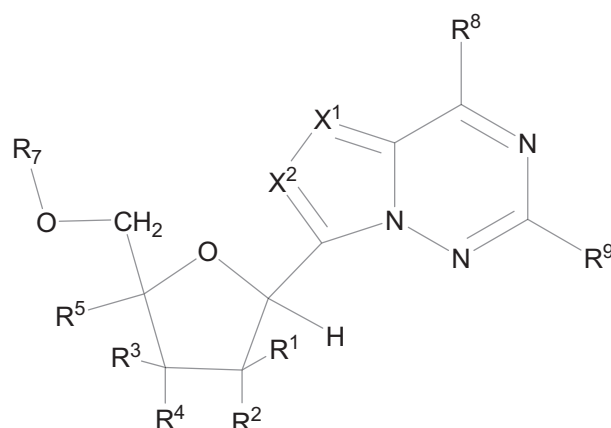
1. Hold MT-2-celler i RPMI-1640-medium supplementert med 5% føtalt bovint serum og antistoffer.
2. Fordel cellene i en 96-brønners plate (20.000 celler i 100 µl medium per
- 20 brønn) og tilsett forskjellige konsentrasjoner av den undersøkte forbindelse i triplikat (100 µl/brønn). Inkluder ubehandlet kontroll.
3. Inkuber cellene i 5 dager ved 37°C.
4. Fremstill XTT-oppløsning (6 ml per assayplate) i mørke ved en konsentrasjon på 2 mg/ml i en fosfatbufret saline pH 7,4. Varm opp oppløsningen i
- 25 et vannbad ved 55°C i 5 min. Tilsett 50 µl av N-metylfenazoniummetasulfat (5 µg/ml) per 6 ml av XTT-oppløsning.
5. Fjern 100 µl medium fra hver brønn på assayplaten og tilsett 100 µl av XTT-substratoppløsningen per brønn. Inkluder ved 37°C i 45 til 60 min. i en CO₂-inkubator.
- 30 6. Tilsett 20 µl av 20% Triton X-100 per brønn for å stoppe den metabolske omdanning av XTT.
7. Avles absorbansen ved 450 nm med fratrekk av bakgrunnen ved 650 nm.

8. Nedtegn den prosentvise absorbans i forhold til ubehandlet kontroll og beregn CC50-verdien som medikamentkonsentrasjon som gir 50% inhibering av cellevekst.

Ta i betraktning at absorbansen er direkte proporsjonal med celleveksten.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse av Formel I:



Formula I

5 Eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

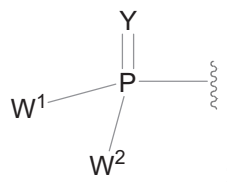
hvor:

minst en av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , or R^5 is $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl og hver gjenværende R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 er uavhengig H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, (C_1-C_8) alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, (C_1-C_8) substituert alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) substituert alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) substituert alkynyl eller aryl(C_1-C_8)alkyl eller enhver to R^1 , R^2 , R^3 , R^4 eller R^5 på tilstøtende karbonatomer er, når tatt sammen, are $-O(CO)O-$ eller når tatt sammen med ringkarbonatomene til hvilke de er bundet, danner en dobbeltbinding;

hver n er uavhengig 0, 1, eller 2;

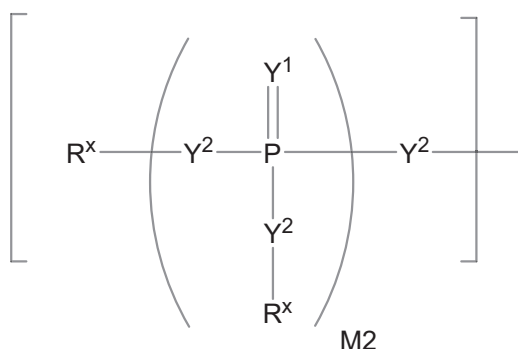
hver R^a er uavhengig H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl(C_1-C_8)alkyl, (C_4-C_8) karbocyklylalkyl, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 er H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, eller



hver Y eller Y^1 er uavhengig O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ eller
 5 N-NR₂;

W^1 og W^2 er, når tatt sammen, $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; eller en av W^1 eller W^2 sammen med enten R^3 eller R^4 er $-Y^3-$ og den andre av W^1 eller W^2 er Formel Ia; eller W^1 og W^2 er hver uavhengig, en gruppe av Formel Ia:



10

Formel Ia

hvor:

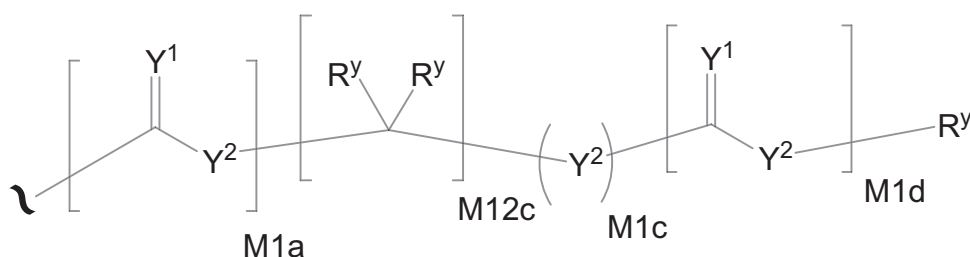
hver Y^2 er uavhengig en binding, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) eller S(O)₂;

hver Y^3 er uavhengig O, S, or NR;

15

M2 er 0, 1 eller 2;

hver R^x er uavhengig R^y eller formelen:



hvor:

hver M1a, M1c og M1d er uavhengig 0 eller 1;

M12c er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12;

- 5 hver R^y er uavhengig H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR eller W³; eller når tatt sammen danner to R^y på same karbonatom
- 10 en karbocyklisk ring på 3 til 7 karbonatomer;

hver R er uavhengig H, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) substituert alkyl, (C₂-C₈) alkenyl, (C₂-C₈) substituert alkenyl, (C₂-C₈) alkynyl, (C₂-C₈) substituert alkynyl, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ substituert aryl, C₂-C₂₀ heterocyklyl, C₂-C₂₀ substituert heterocyklyl, arylalkyl eller substituert arylalkyl;

- 15 W³ er W⁴ eller W⁵; W⁴ er R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, or -SO₂W⁵; og W⁵ er en karbocyklus eller en heterocyklus hvor W⁵ er uavhengig substituert med 0 til 3 R^y-groups;

hver X¹ eller X² er uavhengig C-R¹⁰ eller N hvor minst en av X¹ eller X² er N;

- 20 hver R⁸ er uavhengig halogen, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹, -C(=O)OR¹¹, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, (C₄-C₈)karbocyklylalkyl,

eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$ eller $aryl(C_1-C_8)alkyl$, OR^{11} eller SR^{11} ;

hver R^9 eller R^{10} er uavhengig H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, -

- 5 $CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} eller SR^{11} ;

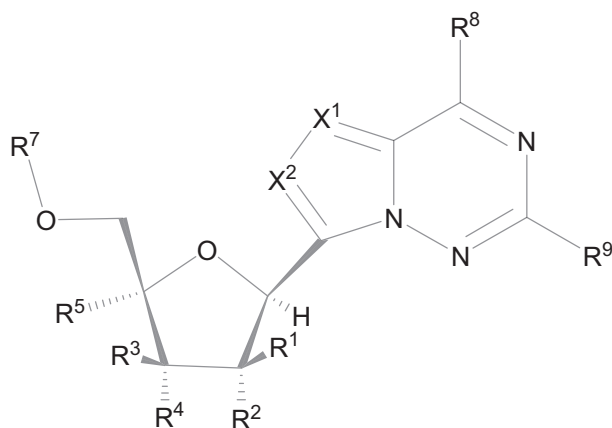
- hver R^{11} eller R^{12} er uavhengig H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_4-C_8)karbocyklylalkyl$, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$ eller $aryl(C_1-C_8)alkyl$; eller R^{11} og
 10 R^{12} tatt sammen med et nitrogen til hvilket de er bundet, danner en 3 til 7-leddet heterocyklisk ring hvor ethvert karbonatom av nevnte heterocykliske ring eventuelt kan være erstattet med -O-, -S- or $-NR^a$;

- hvor hver $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ eller $aryl(C_1-C_8)alkyl$ av hver R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{11} eller R^{12} er uavhengig eventuelt substituert emd en
 15 eller flere halogen, hydroxy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ eller OR^a ; og hvor et eller flere av de ikke-terminale karbonatomer av nevnte $(C_1-C_8)alkyl$ eventuelt kan være erstattet med -O-, -S- or $-NR^a$.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^8 er halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} eller SR^{11} .

- 20 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R^9 er H eller $NR^{11}R^{12}$.

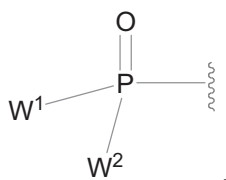
4. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-3 representert av Formel II



Formel II

- 5 hvor hver Y og Y¹ er O.

5. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-4 hvor R⁷ er H eller



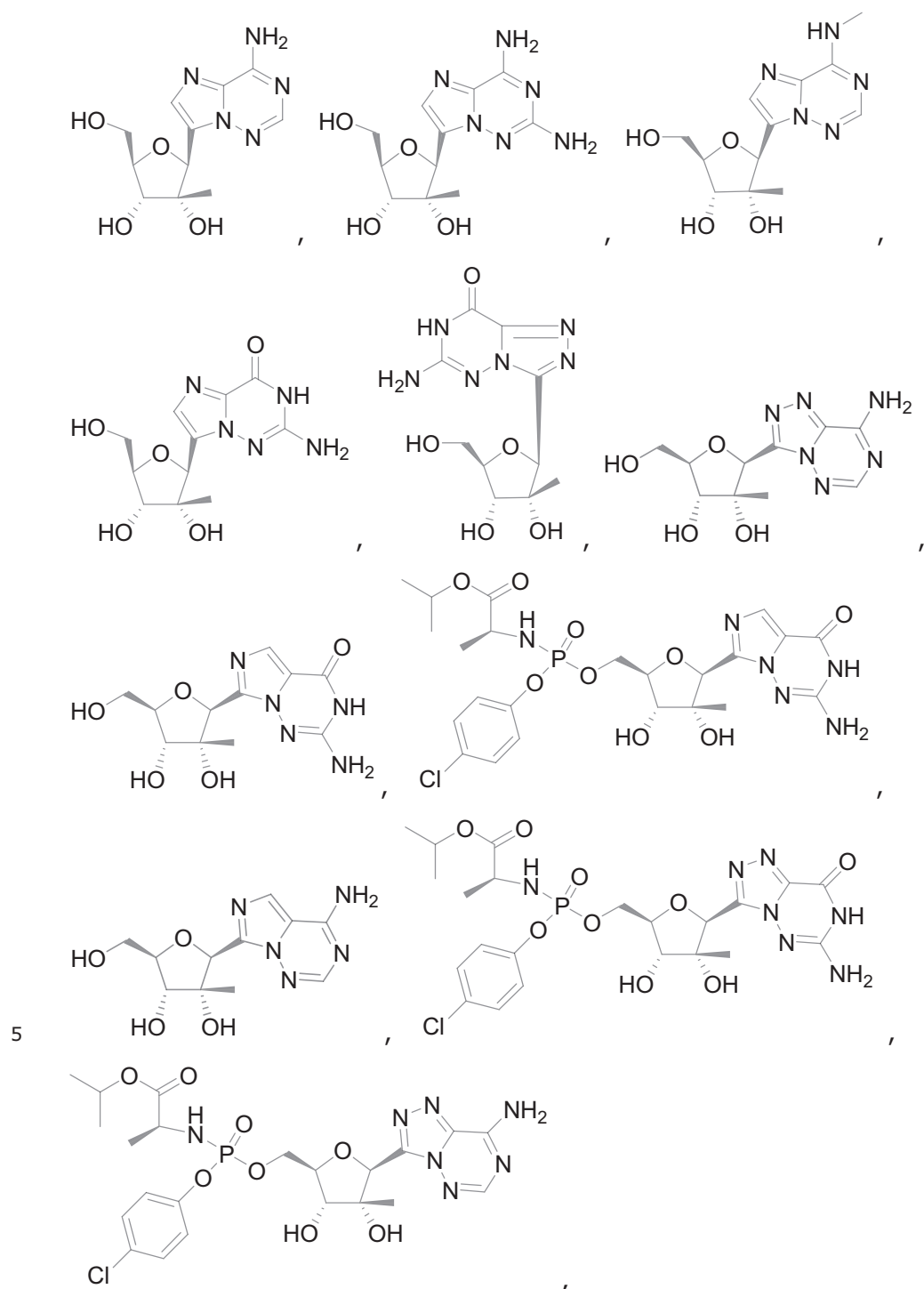
6. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-5 hvor X¹ er N og R³ er H.

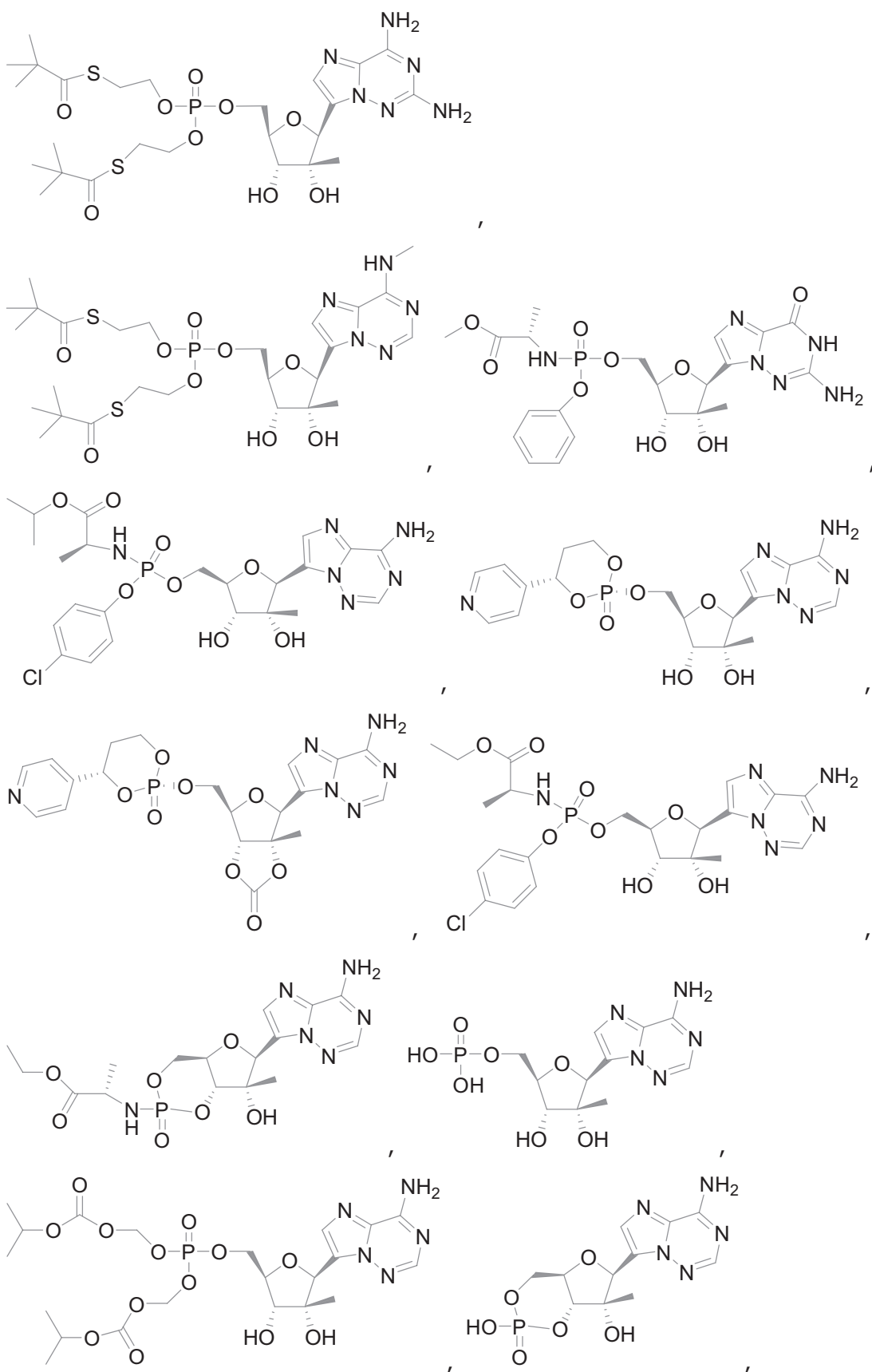
7. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-6 hvor minst en av R² eller R⁴ er OR^a.

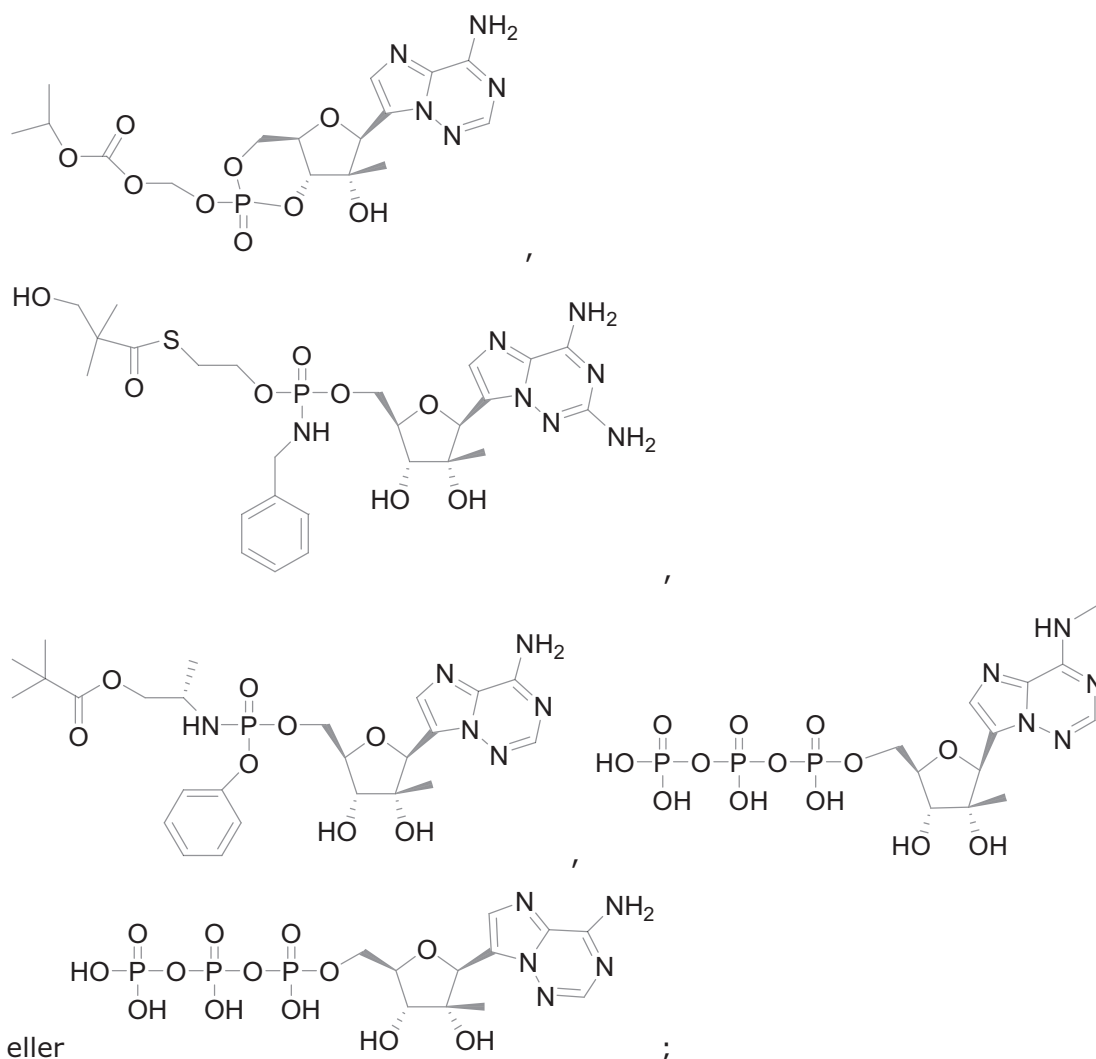
8. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-7 hvor X² er CH og R¹ er valgt fra metyl, CH₂OH, CH₂F, etenyl eller etynyl.

9. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-8 hvor R¹ er metyl og R⁵ er H.

10. Forbindelse ifølge krav 1 som er







5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 10 samt et farmasøytisk akseptabelt bæremiddel.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 11, ytterligere omfattende minst et
10 ekstra terapeutisk middel.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, hvor nevnte ekstra terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av interferoner, ribavirin-analoger, NS3 proteaseinhibitorer, NS5a-inhibitorer, NS5b polymerase-inhibitors,

alfa-glukosidase 1-inhibitorer, cyklofilin-inhibitors, hepatobeskyttende midler, ikke-nucleoside inhibitorer av HCV og andre medikamenter for behandling av HCV.

14. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 10 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en viral infeksjon forårsaket av et virus av
- 5 *Flaviviridae*-familien.