



F1000904188



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 90418

C (15) Patentti myönnetty
Patent beviljad 10.02.1981

(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

C 07D 281/06, 417/04, 417/12, 417/14, 223/12, 401/12,
403/12, 405/04, 405/14, 409/04, 409/14, C 07K 5/06

(21) Patentihakemus - Patentansökning	871479
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	03.04.87
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	03.04.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	05.10.87
(44) Nähtävöskipsanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	29.10.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
04.04.86 JP 61-77904 P	05.08.86 JP 61-183576 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sankyo Company Limited, 5-1, Nihonbashi-Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Yanagisawa, Hiroaki, c/o Sankyo Company Limited, Sankyo Chemical Research Labs., No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, (JP)
2. Ishihara, Sadao, c/o Sankyo Company Limited, Sankyo Chemical Research Labs., No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, (JP)
3. Ando, Akiko, c/o Sankyo Company Limited, Sankyo Chemical Research Labs., No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, (JP)
4. Koike, Hiroyuki, c/o Sankyo Company Limited, Sankyo Biological Research Labs., No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, (JP)
5. Iijima, Yasuteru, c/o Sankyo Company Limited, Sankyo Biological Research Labs., No. 2-58, 1-chome, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo, 140, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Forssén & Salomaa Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

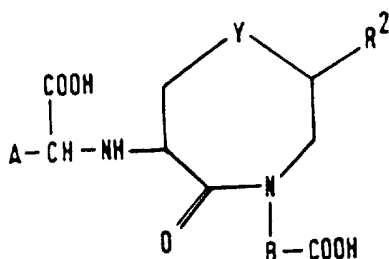
Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten perhydrotiazeppiini- ja perhydroatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av derivat av perhydrotiazepin och perhydroazepin, som är användbara som läkemedel

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 841590 (C 07D 281/10), FI A 851154 (C 07D 417/12), EP A 161801 (C 07K 5/06),
EP A 46291 (C 07C 103/52), EP B 68173 (C 07C 103/52)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Yhdisteet, joilla on kaava (1)



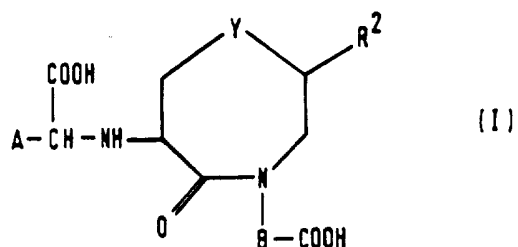
(I)

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit ovat arvokkaita hypotensivisiä aineita, joita voidaan valmistaa vastaavan yhdisteen, jossa on aminoryhmä ryhmän A-CH(COOH)-NH- tilalla, kondensointi-reaktiolla.

(missä A on alkyleeniryhmä substituotuna valinnaisesti substituoidulla amino- tai heterosyklisellä ryhmällä ja valinnaisesti keskeytettynä happi- tai rikkiatomilla, R² on erilaisia orgaanisia ryhmiä, B on C₁-C₂ alkyleeni ja Y on rikki tai metyleeni) ja

90418

Föreningar med formeln (I):

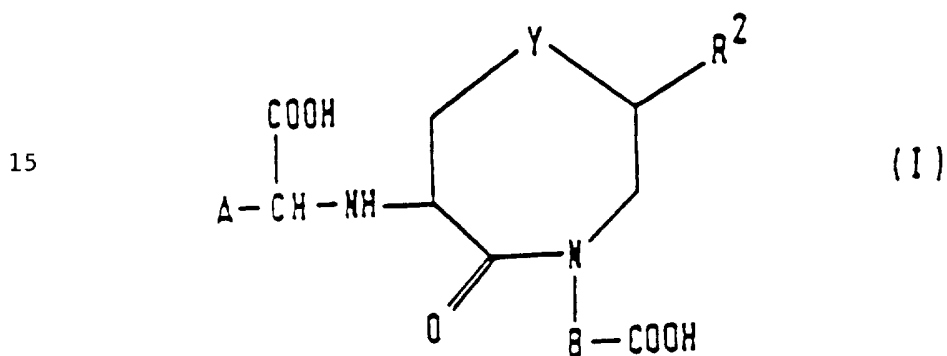


(där A är en alkylengrupp som är substituerad med en valbart substituerad amino- eller heterocyklisk grupp och som valbart avbryts av en syre- eller svavelatom, R² avser olika slags organiska grupper, B är C₁-C₂ alkylen och Y är svavel eller metylen) och farmaceutiskt acceptabla salter och estrar därav är värdefulla ämnen mot högt blodtryck vilka kan framställas genom en kondensationsreaktion av motsvarande förening med en aminogrupp i stället för gruppen A-CH(COOH)-NH-.

90418

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten perhydrotiazepiini- ja perhydroatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi
Förfarande för framställning av derivat av perhydrotiazepin och perhydroazepin, som är användbara som läkemedel

Keksinnön kohteena on prosessi lääkeaineina käytettävien yhdisteiden, joilla on kaava (I):



20

[missä:

A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava (i):

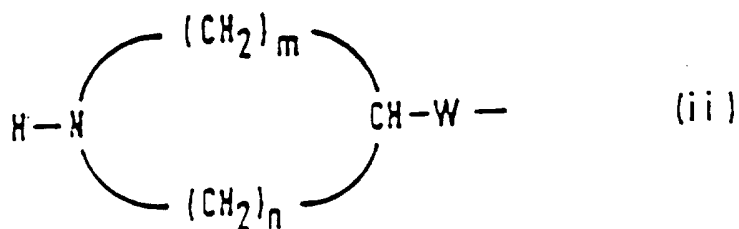
25



30

tai ryhmää, jolla on kaava (ii):

35



jossa:

Z tarkoittaa C_1-C_8 alkyleeniryhmää;

5 W tarkoittaa C_1-C_6 alkyleeniryhmää; ja

m ja n ovat kokonaisluku 1 tai 2 kuitenkin niin, että summa $m+n$ on kokonaisluku 3 tai kokonaisluku 4;

10 R^2 tarkoittaa fenyyliä, tienyyliä tai furyyliä;

B tarkoittaa C_1-C_2 alkyleeniryhmää;

Y tarkoittaa rikkiatomia tai metyleeniryhmää;

15

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja alempien alkyylimestereiden valmistamiseksi.

20 Esilläoleva keksintö liittyy sarjaan perhydrotiatsepiini- ja perhydroatsepiinijohdannaisia, joilla on arvokas kyky alentaa verenpainetta ja siten niillä on potentiaalista käyttöä kohonneesta verenpaineesta kärsivien ihmisten ja muiden eläinten käsittelyssä.

25 On olemassa melkoisesti näyttöä siitä, että kohonneen verenpaineen alentaminen vähentää sairastuvuus- ja kuolleisuusriskiä. Verenpaineen kohoamista (hypertension) voi aiheuttaa joukko tekijöitä ja sen hoitoon on saatavilla suuri joukko lääkkeitä, joiden valinnan sanelee suurelta osin verenpaineen kohoamisen syy samoin kuin sen aste ja potilaan vastaanottokyky käsittelylle. Eräs tunnetuista verenpaineen kohoamisen syistä on veriplasmassa oleva angiotensiini II-niminen polypeptidi ja angiotensiini II-tason alentamisen veriplasmassa on osoitettu alentavan verenpainetta. Ensimmäinen aste angiotensiini II:n syntymisessä nisäkkään kehossa on veriptoteiinien muuttuminen entsyymireniinin vaikutuksesta "angiotensiini I"-nimiseksi polypeptidiksi. Tämä angiotensiini I muuttuu sitten angiotensiiniä muuttavan entsyymin (johon 35 tästä lähtien viitataan tavanomaisella lyhenteellä "ACE") vaikutuksesta angiotensiini II:ksi. Entsyymi ACE:llä on toinenkin metabolinen

vaikutus, nimittäin osallistuminen bradykiniinin, luonnollisen verisuonten laajentajan metabolismin, mikä muuttaa sen ei-aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi.

5 Siitä johtuen entsyymi ACE kykenee kohottamaan verenpainetta kahta tietä: toinen on angiotensiini II:n tuottaminen, mikä sinänsä suoraan kohottaa verenpainetta; toinen on verisuonia laajentavan vaikutuksensa kautta verenpainetta alentamaan pyrkivän bradykiniinin inaktivoituminen. Siksi viime vuosina on esiintynyt melkoista mielenkiintoa sellaisten yhdisteiden kehittämiseen, joilla on kykyä inhibioida ACE:n aktiivisuutta.

Esimerkiksi tiettyjä perhydro-1,4-tiatsepin-5-onijohdannaisia on esitetty US-patenttihakemuksessa No. 721 303, haettu 9.4.1985; nämä tiatsepiini johdannaiset eroavat esilläolevan keksinnön yhdisteistä pääasiassa 6-asemassa olevan substituentin laadun suhteen. Myös tiettyjä perhydroatsepin-2-onijohdannaisia on esitetty US-patenttihakemuksessa No. 917 041, haettu 9.10.1986; nämä atsepiini johdannaiset eroavat myös esilläolevan keksinnön yhdisteistä pääasiassa 3-asemassa olevan substituentin laadun suhteen.

Muuta esilläolevan keksinnön atsepiini johdannaisille läheistä relevanttia tekniikan tasoa edustaa EP-patenttijulkaisu No. 46 291, jossa esitetään sarja perhydroatsepin-2-oni (tai kaprolaktami) johdannaisia, joissa on substituentteja 1- ja 3-asemissa ja valinnaisesti substituentti myös 7-asemassa. EP-patenttijulkaisun No. 46 291 yhdisteet, toisin kuin esilläolevan keksinnön yhdisteet, ovat kuitenkin substituomattomia 6-asemassa. Yllättäen olemme havainneet, että esilläolevan keksinnön yhdisteillä on useita etuja EP-patenttijulkaisun No. 46 291 edustaman tekniikan tason yhdisteisiin nähden, mukaanlukien korkeampi ACE-vastainen aktiivisuus ja tämän aktiivisuuden pitkäaikaisempi säilyminen in vivo.

EP-patenttijulkaisussa No. 156 455 on myös maininta tietyistä 1,4-tiatsepiini johdannaisista, jotka ovat samantapaisia kuin esilläolevan keksinnön yhdisteet, mutta siinä esitetyt 1,4-tiatsepiini johdannaiset eroavat esilläolevan keksinnön yhdisteistä siinä, että niissä on bent-

seenirengas sulautuneena tiatsepiinirenkaaseen 2- ja 3- asemissa.

Esilläolevan keksinnön yhdisteillä on yleisesti etuna tekniikan tason yhdisteisiin verrattuna korkeampi aktiivisuus ja pitempi aktiivisuuden
5 kesto-aika, joisakin tapauksissa jopa korkeampi kuin US-patenttihakemuksen No. 721 303 yhdisteillä. Sitäpaitsi niiden uskotaan olevan potentiaalisesti hyödyllisempiä suun kautta otettaessa, mikä tunnetusti on normaali suositeltava nauttimistapa tämäntyyppiselle lääkkeelle. Siksi esilläolevan keksinnön kohteena on aikaansaada sarja perhydro-
10 tiatsepiini- ja perhydroatsepiinijohdannaisia, joilla on poikkeuksellinen ACE:tä inhibioiva aktiivisuus.

Keksinnön lisäkohteena on aikaansaada farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät sellaisia perhydrotiatsepiini- tai perhydroatsepiinijohdannaisia ACE:tä inhibioivana aineena.
15

Vielä eräänä esilläolevan keksinnön kohteena on aikaansaada menetelmiä angiotensiinin aiheuttaman verenpaineen kohoamisen (hypertension) käsittelyä tai hoitoa varten eläimissä (ihminen mukaanluettuna) antamalla sille sellaista perhydrotiatsepiini- tai perhydroatsepiinijohdannaista.
20

Keksinnön avulla voidaan tehdä farmaseuttinen koostumus angiotensiinin aiheuttaman verenpaineen kohoamisen (hypertension) käsittelemiseksi, joka koostumus käsittää hypotensiivisen aineen seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän kantimen tai laimentimen kanssa, jolloin mainittu hypotensiivinen aine on valittu ryhmästä, joka käsittää kaavan (I) yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.
25

Keksinnön avulla voidaan aikaansaada edelleen menetelmä angiotensiinin aiheuttaman verenpaineen kohoamisen (hypertension) käsittelemisen imettäväisessä, joka voi olla ihminen tai eläin, antamalla sille tehokas määrä hypotensiivistäotensiivista ainetta, jolloin mainittu hypotensiivinen aine on valittu ryhmästä, joka käsittää kaavan (I) yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja esterit.
30
35

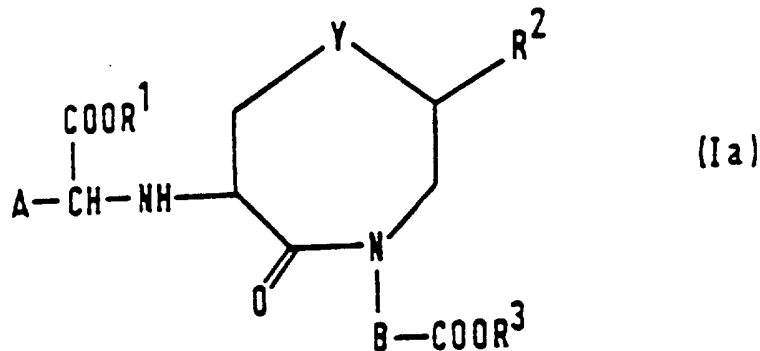
Kaavan (I) yhdisteissä on kaksi vapaata karboksiryhmää ja siten ne voivat muodostaa mono- tai diestereitä sopivien esterin muodostavien

ryhmien kanssa. Tässä keksinnössä käytettävien esterin muodostavien ryhmien laadun suhteen ei ole mitään käytännön rajoitusta, paitsi käytännön harkintaa sen suhteen, että jos tuloksena olevia yhdisteitä itseään on tarkoitus käyttää ihmisten tai muiden eläinten käsittelyyn, tuloksena olevien estereiden on oltava "farmaseuttisesti hyväksyttäviä"; ja tämä kuten alaa tuntevat tietävät tarkoittaa sitä, että esterin muodostavat ryhmät eivät saa, ainakaan epäsuotavassa määrin, vähentää aktiivisuutta in vivo tai lisätä yhdisteiden myrkyllisyyttä. Kun tuloksena olevia yhdisteitä itseään ei ole tarkoitus käyttää lääke-

10 keinä vaan sensijaan välituotteina muiden yhdisteiden valmistuksessa, tämäkään käytännön rajoitus ei ole voimassa ja mikä tahansa aiottuun valmistusreittiin sopiva esteri voidaan muodostaa.

Tuloksena olevia keksinnön yhdisteitä voidaan edustaa kaavalla (Ia):

15



20

25

(missä R^2 , A, B ja Y ovat kuten edellä on määritelty ja R^1 ja R^3 , jotka ovat samoja tai erilaisia, tarkoittavat kumpikin vetyatomia tai karboksijaryhmää, edullisesti esterin muodostavaa ryhmää).

30

R^1 :n ja R^3 :n edustama karboksijaryhmä voi olla mikä tahansa sellaisissa orgaanisissa synteeseissä tunnettu ryhmä, vaikka edullisesti se on esterijäännös, erikoisesti esterijäännös, joka kykenee helposti hydrolysoitumaan in vivo (normaalisti nisäkkään ruumiissa, esim. verivirrassa tai suolistosysteemissä) vapaaksi hapoksi, erikoisesti R^1 :n tapauksessa.

35

R^1 ja R^3 ovat edullisesti samoja tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa

C_1 - C_{10} -alkyyliryhmää.

Esimerkkeihin sellaisista ryhmistä, joita R^1 ja R^3 voivat tarkoittaa, kuuluvat:

- 5 C_1 - C_6 alkyyliryhmät, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, t-butyyli-, pentyyli- ja heksyyli-

10 Erikoisesti suosittelemme sitä, että R^1 ja R^3 edustavat molemmat vetyatomeita, kun keksinnön yhdisteet on tarkoitettu terapeuttiseen käyttöön.

Jos keksinnön yhdisteitä on kuitenkin tarkoitus käyttää välituotteina muiden yhdisteiden valmistuksessa, suosittelemme erikoisesti sitä, että R^1 ja R^3 edustaisivat orgaanisissa synteeseissä tavallisesti käytettyä karboksi-suojaryhmää, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli- tai t-

15 butyyli-

Kun keksinnön yhdisteissä R^2 , R^4 tai R^5 tai erilaiset substituentit, kuten edellä on määritelty, ovat C_1 - C_6 alkyyliryhmiä, nämä ryhmät voivat olla suoran tai haarautuneen ketjun ryhmiä ja esimerkkeihin kuuluvat ryhmät metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyyli, t-butyyli, pentyyli, isopentyyli, 2-metyylibutyyli, neopentyyli, t-pentyyli, heksyyli, 4-metyylipentyyli, 3-metyylipentyyli, 2-metyylipentyyli, 3,3-dimetyylibutyyli, 2,2-dimetyylibutyyli, 1,1-

25 dimetyylibutyyli, 1,2-dimetyylibutyyli, 1,3-dimetyylibutyyli, 2,3-dimetyylibutyyli ja isoheksyyli.

Kun A tarkoittaa mainittua kaavan (i) ryhmää, Z voi tarkoittaa C_1 - C_8 alkyleeniryhmää. Alkyleeniryhmän kaksi "vapaata" valenssia voivat olla

30 kiinnitettynä samaan hiiliatomiin (jossa tapauksessa sitä nimitetään joskus "alkylideeni"-ryhmäksi) tai ne voivat olla kiinnittyneinä eri hiiliatomeihin. Esimerkkejä sellaisista alkyleeniryhmistä, joita Z voi edustaa, ovat ryhmät metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, etylideeni, propylideeni, butylideeni, pentametyleeni, heksametyleeni, heptametyleeni ja oktametyleeni, tai sellaiset ryhmät, joissa

35 on C_1 - C_4 alkyylisubstituentti, edullisesti tetrametyleeni-, pentametyleeni-, heksametyleeni-, heptametyleeni- ja oktametyleeniryhmät, ja

kaikkein mieluummin heptametyleeni- ja oktametyleeniryhmät.

Kun A tarkoittaa mainittua kaavan (ii) ryhmää, R^4 voi olla kuten edellä on määritelty sen tapauksen yhteydessä, jossa A tarkoittaa mainittua kaavan (i) ryhmää. Kun W tarkoittaa C_1-C_6 alkyleeniryhmää, se voi olla suoran tai haarautuneen ketjun ryhmä, kuten A:n yhteydessä on selitetty ja esimerkkeihin kuuluvat ryhmät metyleeni-, etyleeni-, trimetyleeni-, tetrametyleeni, etylideeni, propylideeni-, butylideeni-, pentametyleeni- ja heksametyleeniryhmät, joista etyleeni- ja tetrametyleeniryhmiä suositellaan.

Kun A tarkoittaa mainittua kaavan (ii) ryhmää, kaavan (ii) ryhmään sisältyvä tyyppi sisältävä heterosykli on pyrrolidinyyli- tai piperidyyli-ryhmä, ja kaikkein mieluummin 3-pyrrolidinyyli-ryhmä tai 4-piperidyyli-ryhmä.

Ryhmälle R^2 suositellaan fenyyli-ryhmää.

B tarkoittaa C_1-C_2 alkyleeniryhmää, eli metyleeni- tai etyleeniryhmää, metyleeniryhmän ollessa suositeltava.

Suositteluvia esilläolevan keksinnön yhdisteiden luokkia ovat:

(A) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

Z tarkoittaa C_4-C_8 alkyleeniryhmää;

W tarkoittaa C_2-C_4 alkyleeniryhmää;

R^2 tarkoittaa fenyyli-ryhmää;

B tarkoittaa metyleeniryhmää; ja

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

35

(B) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

Z tarkoittaa C₇- tai C₈-alkyleeniryhmää;

W tarkoittaa C₃ tai C₄-alkyleeniryhmää;

5 m tarkoittaa kokonaislukua 1 tai 2; ja

n tarkoittaa kokonaislukua 2;

B tarkoittaa metyleeniryhmää; ja

10

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(C) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

15 A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava H₂N-Z-, jossa Z tarkoittaa C₇- tai C₈-alkyleeniryhmää;

R² tarkoittaa fenyyliiryhmää, 2-tienyyliiryhmää, 3-tienyyliiryhmää tai 2-furyyliiryhmää;

20

B tarkoittaa metyleeniryhmää;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

25 (D) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

A tarkoittaa kaavan H₂N-Z ryhmää, jossa Z tarkoittaa C₇- tai C₈-alkyleeniryhmää;

30 R² tarkoittaa 2-tienyyliiryhmää, 3-tienyyliiryhmää tai 2-furyyliiryhmää;

B tarkoittaa metyleeniryhmää; ja

Y tarkoittaa rikkiatomia;

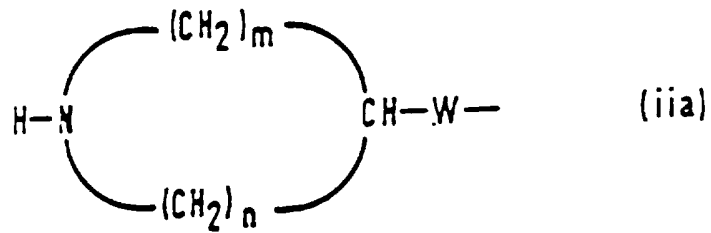
35

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(E) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava (iia):

5



10

jossa:

W tarkoittaa tetrametyleeniryhmää;

15

\underline{m} tarkoittaa kokonaislukua 2; ja

\underline{n} tarkoittaa kokonaislukua 2;

20 R^2 tarkoittaa fenyyliä, 2-tienyyliä, 3-tienyyliä tai 2-furyyliä;

B tarkoittaa metyleeniryhmää; ja

25 Y tarkoittaa rikkiatomiä tai metyleeniryhmää;

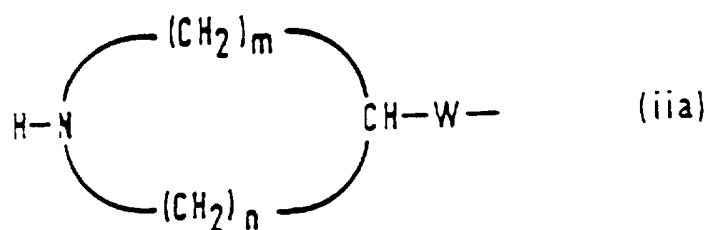
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

(F) Ne kaavan (I) yhdisteet, joissa:

30

A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava (iia):

35



jossa:

W tarkoittaa tetrametyleeniryhmää;

5 m tarkoittaa kokonaislukua 2; ja

n tarkoittaa kokonaislukua 2;

R² tarkoittaa 2-tienyyliryhmää, 3-tienyyliryhmää tai 2-furyyliryhmää;

10

B tarkoittaa metyleeniryhmää; ja

Y tarkoittaa rikkiatomia;

15 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kaavan (I) yhdisteet sisältävät asymmetrisiä hiiliatomeja ainakin seuraavissa asemissa: hiiliatomi, johon kaavan -COOR¹ ryhmä on kiinnittynyt; hiiliatomi, johon ryhmä R² on kiinnittynyt; ja hiiliatomi perhydrotiatsepiini- tai perhydroatsepiinirenkaassa, johon kaavan A-CH(COOH)-NH ryhmä on kiinnittynyt; siinä voi olla myös asymmetrisiä hiiliatomeja muissa asemissa joissakin tapauksissa riippuen substituenttien laadusta. Siten ne voivat esiintyä optisesti puhtaina diastereomeereinä tai diastereomeerien seoksina (esim. raseemisina seoksina). Vaikka erilaisia optisia isomeerejä on esitetty tässä yhdellä kaavalla, esilläoleva keksintö sisältää sekä yksittäiset eristetyt isomeerit että niiden seokset.

Keksinnön yhdisteet sisältävät emäksisiä typpi-atomeja ja siitä johtuen ne voivat muodostaa happoadditiosuoloja. Sellaisten suolojen laatu ei ole kriittillinen keksinnön kannalta, paitsi että kun suoloja on tarkoitus käyttää terapeuttisiin tarkoituksiin, niiden täytyy olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä, joka merkitsee, kuten alaa tuntevat hyvin tietävät, että suoloilla ei saa olla lisääntynyttä myrkyllisyyttä (tai epäsuotavasti lisääntynyttä myrkyllisyyttä) tai alentunutta aktiivisuutta (tai epäsuotavasti alentunutta aktiivisuutta) verrattuna vapaisiin emäksiin. Sellaisten suolojen muodostamiseen voidaan käyttää

laajaa happovalikoimaa ja edustaviin esimerkkeihin sellaisista hapois-
ta kuuluvat: mineraalihatot kuten hydrohalogeenihatot (esim. suolahap-
po, bromivetyhappo ja jodivetyhappo), fosforihappo, metafosforihappo,
typpihappo tai rikkihappo; ja orgaaniset karboksyylihatot kuten etik-
kahappo, oksaalihappo, viinihappo, sitruunahappo, bentsoehappo, glyko-
lihappo, glukonihappo, glukuronihappo, meripihkahappo, maleiinihappo
tai fumaarihappo; ja orgaaniset sulfonihatot, kuten metaanisulfonihap-
po, bentseenisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo. Sellaisia happo-
additiosuoloja voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä.

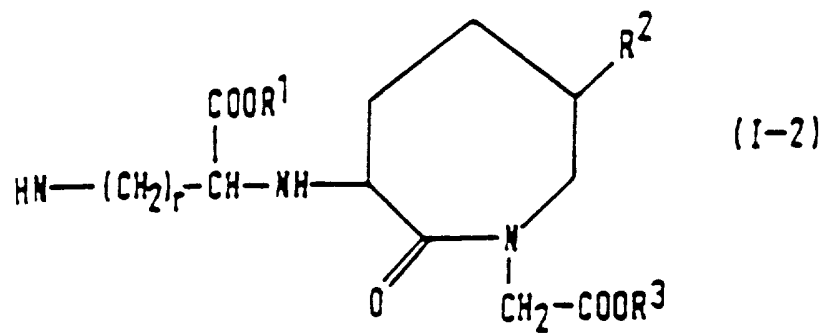
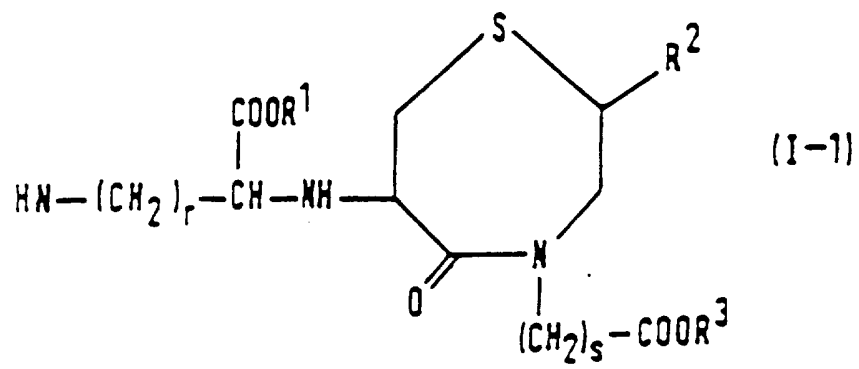
10

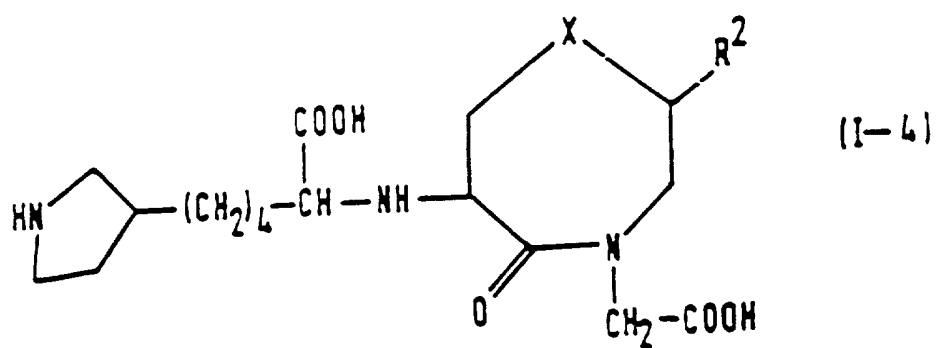
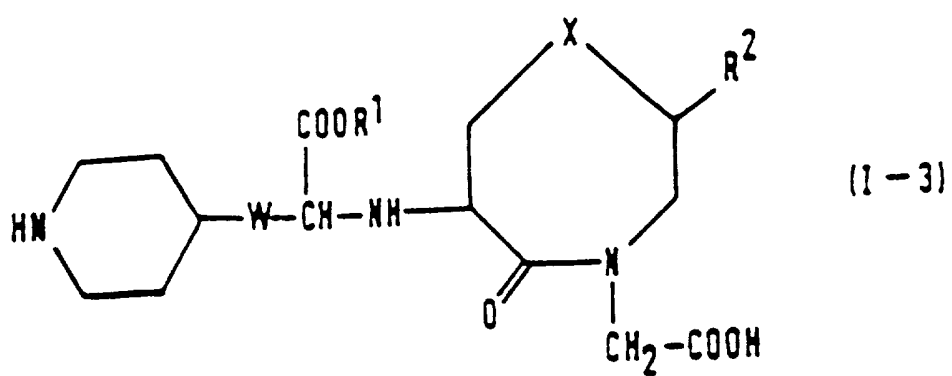
Keksinnön yhdisteet voivat sisältää myös 2 vapaata karboksiryhmää ja
nämä voivat muodostaa suoloja emästen kanssa. Esimerkkejä suoloista
emästen kanssa ovat: suolat metallien, erikoisesti alkalimetallien ja
maa-alkalimetallien kanssa, kuten litium-, natrium-, kalium-, kalsium-
ja magnesiumsuolat; ammoniumsuola; suolat orgaanisten amiinien kuten
sykloheksyyliamiinin, disykloheksyyliamiinin, di-isopropyliamiinin,
trietyliamiinin, kinkoniinin, guanidiinin tai guaniinin kanssa; ja
suolat emäksisten aminohappojen, kuten lysiinin ja arginiinin kanssa.
Esimerkkejä keksinnön spesifisistä yhdisteistä annetaan seuraavissa
kaavoissa (I-1) - (I-4), missä substituentit ovat kuten vastaavissa
taulukkoissa 1-4 on määritetty [eli taulukko 1 vastaa kaavaa (I-1),
taulukko 2 vastaa kaavaa (I-2) jne]. Keksinnön yhdisteet identifioi-
daan tämän jälkeen, milloin se on tarpeen, niille näissä taulukoissa
annetuilla numeroilla. Taulukoissa on käytetty seuraavia lyhenteitä:

25

Ac	asetyyli
Boc	t-butoksikarbonyyli
Bu	butyyli
t-Bu	t-butyyli
30 Bz	bentsyyli
Bzo	bentsoyyli
Cbz	bentsyylioksikarbonyyli
Dox	(5-metyyli-2-okso-1,3-dioksolen-4- yyli)metyyli
35 Et	etyyli
Etc	etoksikarbonyyli
Fur	furyyli

	<u>c</u> Hx	sykloheksyyli
	Isox	isoksatsolyyli
	Me	metyyli
	Np	naftyyli
5	Ph	fennyli
	Phtm	ftalimido
	Piv	pivaloyyli
	<u>c</u> Pn	syklopentyyli
	<u>i</u> Pr	isopropyli
10	Thi	tienyyli
	Thiz	tiatsolyyli





TAULUKKO 1

Yhd.	No.	<u>r</u>	R ¹	R ²	<u>s</u>	R ³
5	1-1	3	H	2-Thi	1	H
	1-2	3	Et	2-Thi	1	H
	1-3	4	H	2-Thi	1	H
	1-4	3	Et	2-Thi	1	H
10	1-5	5	H	2-Thi	1	H
	1-6	5	Et	2-Thi	1	H
	1-7	6	H	2-Thi	1	H
	1-8	6	Et	2-Thi	1	H
	1-9	6	Bu	2-Thi	1	H
15	1-11	7	H	2-Thi	1	H
	1-12	7	Et	2-Thi	1	H
	1-13	8	H	2-Thi	1	H
	1-14	5	H	3-Thi	1	H
	1-15	5	Et	3-Thi	1	H
20	1-16	6	H	3-Thi	1	H
	1-17	6	Et	3-Thi	1	H
	1-18	7	H	3-Thi	1	H
	1-19	7	Et	3-Thi	1	H
	1-20	5	H	2-Fur	1	H
25	1-21	5	Et	2-Fur	1	H
	1-22	6	H	2-Fur	1	H
	1-23	6	Et	2-Fur	1	H
	1-24	7	H	2-Fur	1	H
	1-25	7	Et	2-Fur	1	H
30	1-53	6	Et	2-Thi	1	PivMe
	1-54	6	Et	2-Thi	1	EtcOE
	1-55	6	Et	2-Thi	1	Dox
	1-57	6	Et	2-Thi	2	H
	1-58	6	H	2-Thi	2	H
35	1-63	6	H	Ph	1	H
	1-64	6	Et	Ph	1	H

TAULUKKO 1 (jatkoa)

Yhd.						
5	No.	<u>x</u>	R ¹	R ²	<u>s</u>	R ³
	1-66	4	<u>t</u> Bu	2-Thi	1	<u>t</u> Bu
	1-69	5	H	Ph	1	H
	1-70	5	Et	Ph	1	H
10	1-71	7	H	Ph	1	H
	1-72	7	Et	Ph	1	H

TAULUKKO 2

15 Yhd.					
	No.	<u>x</u>	R ¹	R ²	R ³
	2-1	4	H	2-Thi	H
	2-2	4	Et	2-Thi	H
20	2-3	5	H	2-Thi	H
	2-4	5	Et	2-Thi	H
	2-5	6	H	2-Thi	H
	2-6	6	Et	2-Thi	H
	2-7	7	H	2-Thi	H
25	2-8	7	Et	2-Thi	H
	2-9	8	H	2-Thi	H
	2-10	8	Et	2-Thi	H
	2-13	4	H	Ph	H
	2-14	4	Et	Ph	H
30	2-15	5	H	Ph	H
	2-16	5	Et	Ph	H
	2-17	6	H	Ph	H
	2-18	6	Et	Ph	H
	2-19	7	H	Ph	H
35	2-20	7	Et	Ph	H
	2-21	8	H	Ph	H
	2-22	8	Et	Ph	H

TAULUKKO 3

Yhd.					
5	No.	W	R ¹	R ²	X
	3-1	-(CH ₂) ₄ -	H	2-Thi	S
	3-2	-(CH ₂) ₄ -	Et	2-Thi	S
	3-3	-(CH ₂) ₄ -	Bu	2-Thi	S
10	3-5	-(CH ₂) ₄ -	H	Ph	S
	3-6	-(CH ₂) ₄ -	Et	Ph	S
	3-7	-(CH ₂) ₄ -	H	3-Thi	S
	3-8	-(CH ₂) ₄ -	H	2-Fur	S
	3-9	-(CH ₂) ₄ -	H	3-Fur	S
15	3-17	-(CH ₂) ₄ -	H	2-Thi	CH ₂
	3-18	-(CH ₂) ₄ -	Et	2-Thi	CH ₂
	3-19	-(CH ₂) ₄ -	H	3-Thi	CH ₂
	3-20	-(CH ₂) ₄ -	H	Ph	CH ₂
	3-21	-(CH ₂) ₄ -	Et	Ph	CH ₂
20	3-24	-(CH ₂) ₃ -	H	2-Thi	S
	3-25	-(CH ₂) ₃ -	H	Ph	S
	3-26	-(CH ₂) ₃ -	H	Ph	CH ₂
	3-27	-(CH ₂) ₅ -	H	2-Thi	S
	3-28	-(CH ₂) ₅ -	H	Ph	S
25	3-29	-(CH ₂) ₅ -	H	Ph	CH ₂
	3-30	-(CH ₂) ₂ -	H	2-Thi	S
	3-31	-(CH ₂) ₂	H	Ph	S
	3-32	-(CH ₂) ₂ -	H	Ph	CH ₂

TAULUKKO 4

Yhd.		
No.	R ²	X
4-1	2-Thi	S
4-2	2-Thi	CH ₂
4-3	Ph	S
10 4-4	Ph	CH ₂

Edellä luetelluista yhdisteistä seuraavia suositellaan niiden erinomaisten ACE:tä inhibioivan vaikutuksen kannalta: Yhdisteet No 1-3, 15
1-5, 1-7, 1-11, 1-13, 1-16, 1-18, 1-22, 1-24, 1-63, 1-71, 2-1, 2-3, 2-5, 2-7, 2-9, 2-19, 2-21, 3-1, 3-5, 3-7, 3-8, 3-17, 3-19, 3-20, 4-1, 4-2, 4-3 ja 4-4. Seuraavilla yhdisteillä, vaikka ne ovatkin tehokkaita ACE-inhibiittoreita, on enemmän arvoa välituotteina muiden ja arvokkaampien ACE-inhibiittorien valmistuksessa ja niitä suositellaan 20
ottaen huomioon niiden käyttö välituotteina: Yhdisteet No. 1-8, 1-12, 1-64, 1-66, 2-8, 2-10, 2-20, 3-2, 5-1, 5-2 ja 5-3.

Seuraavat yhdisteet, ottaen huomioon niiden poikkeuksellinen ACE-inhibioiva aktiivisuus, ovat kaikkein suositeltavimpia:

- 25 1-11. α -[6-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(2-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.
- 30 1-13. α -[6-(9-Amino-1-karboksinonyyliamino)-5-okso-2-(2-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.
- 1-18. α -[6-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(3-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.
- 35 1-24. α -[6-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(2-furyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.

- 1-71. α -[6-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-fenyyli-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.
- 2-7. α -[3-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-2-okso-6-(2-tienyyli)-perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo.
- 2-9. α -[3-(9-Amino-1-karboksinonyyliamino)-2-okso-6-(2-tienyyli)-perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo.
- 2-19. α -[3-(8-Amino-1-karboksioktyyliamino)-2-okso-6-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo.
- 2-21. α -[3-(9-Amino-1-karboksinonyyliamino)-2-okso-6-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo.
- 3-1. α -{6-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli}etikkahappo.
- 3-5. α -{6-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-fenyyli}perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo.
- 3-7. α -{6-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(3-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli}etikkahappo.
- 3-8. α -{6-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(2-furyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli}etikkahappo.
- 3-17. α -{3-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-(2-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli}etikkahappo.
- 3-19. α -{3-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-(3-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli}etikkahappo.
- 3-20. α -{3-[1-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-fenyyli}perhydroatsepin-1-yyli}etikkahappo.

Erikoisesti suositellaan tiettyjen yllämainittujen kaikkein suosittel-

tavimpien yhdisteiden seuraavia isomeerejä:

1-11. α -(6(R)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo.

5

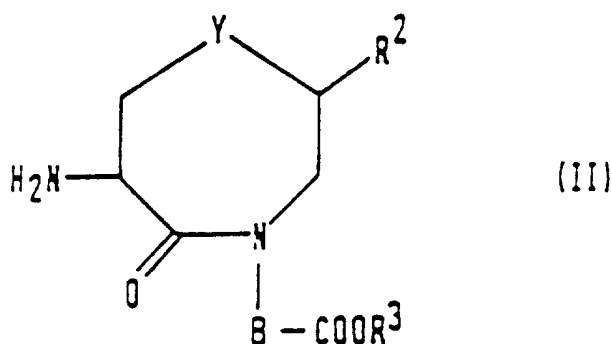
2-19. α -(3(S)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo.

3-1. α -(6(R)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo.

10

3-20. α -(3(S)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo.

15 Esilläolevan keksinnön mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi on tunnettu siitä, että se käsittää kaavan II yhdisteen

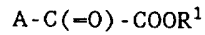


(jossa R^2 , R^3 , B ja Y ovat kuten edellä on määritelty) ja R^3 tarkoittaa C_1 - C_{10} -alkyyliiryhmää, kondensoinnin yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III):



35 (missä A on kuten edellä on määritelty; X' tarkoittaa halogeeniatomia tai sulfonyylioksiiryhmää ja R^1 tarkoittaa C_1 - C_{10} -alkyyliiryhmää) tai edellämainitun kaavan (II) yhdisteen pelkistävän kondensoinnin yhdis-

teen kanssa, jolla on kaava (IV):



(IV)

5 (missä R^1 ja A ovat kuten edellä on määritelty) ja valinnaisesti tuotteen alistamisen yhteen tai useampaan seuraavaan vaiheeseen: suojauksen poistaminen, saippuointi, esteröinti tai trans-esteröinti.

Kun kaavan (III) yhdisteessä X' tarkoittaa halogeeniatomia, se on
 10 edullisesti kloori-, bromi- tai jodiatomi; kun se tarkoittaa sulfonyylioksiryhmää, se on edullisesti substituoitu tai substituoinaton C_1 - C_6 alkaanisulfonyylioksiryhmä, kuten metaanisulfonyylioksi-, etaanisulfonyylioksi- tai trifluorometaanisulfonyylioksiryhmä, tai substituoitu tai substituoinaton aromaattinen sulfonyylioksiryhmä, kuten bentseenisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi-, p-nitrobentseenisulfonyylioksi-, o-nitrobentseenisulfonyylioksi-, m-nitrobentseenisulfonyylioksi-, 2,4-dinitrobentseenisulfonyylioksi-, 2-metyyli-5-nitrobentseenisulfonyylioksi, 4-kloori-3-nitrobentseenisulfonyylioksi-, p-bromobentseenisulfonyylioksi-, p-klorobentseenisulfonyylioksi- tai
 20 2,5-diklorobentseenisulfonyylioksiryhmä; substituoitujen ryhmien tapauksessa substituentit valitaan ryhmästä, joka käsittää edellä määritellyt substituentit (a).

Kaavan (II) yhdisteen kondensaatio kaavan (III) yhdisteen kanssa suoritetaan edullisesti liuottimen ja emäksen läsnäollessa. Liuottimen
 25 laatu ei ole kriittillinen, edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon; sopiviin liuottimiin kuuluvat: alifaattiset ja aromaattiset hiilivedyt, kuten heksaani tai bentseeni; halogenoidut alifaattiset tai aromaattiset, edullisesti alifaattiset hiilivedyt
 30 kuten metyleenikloridi, kloroformi tai 1,2-dikloorietaani; eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; esterit kuten etyyliasetatti; ketonit kuten asetoni; amidit kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni tai heksametyylifosforitriamidi; sulfoksidit kuten dimetyylisulfoksidi; ja nitriilit kuten asetonitriili. Samoin ei myöskään käytettävän emäksen laatu ole kriittillinen,
 35 edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon. Sopiviin emäksiin kuuluvat esimerkiksi: alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-

likarbonaatit kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti tai kalsiumkarbonaatti; alkalimetallibikarbonaatit kuten natriumbikarbonaatti tai kaliumbikarbonaatti; alkalimetallihydridit kuten natriumhydridi tai litiumhydridi; metalli-, erikoisesti alkalimetallifluoridit kuten kaliumfluoridi tai kesiumfluoridi; ja orgaaniset emäkset kuten trietyyliamiini, pyridiini, pikoliini tai tetraetyyliammoniumhydroksidi. Haluttaessa reaktio voidaan suorittaa kaksifaasisessa reaktiosysteemissä käyttäen vettä liuottimena toista faasia varten ja veteen sekoittumatonta liuotinta (kuten metyleenikloridia tai kloroformia) toista faasia varten; tässä tapauksessa pitäisi käyttää faasinsiirtokatalyyttiä (kuten tetrabutyyliammoniumbromidia tai bentsyylietrietyyliammoniumjodidia ja emäksen pitäisi olla suhteellisen vahva emäs, kuten alkalimetallihydroksidi (esimerkiksi natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi).

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella ja valittu tarkka lämpötila ei ole kriittinen keksinnön kannalta: yleensä olemme havainneet sopivaksi suorittaa reaktio alueella 0-120 °C olevassa lämpötilassa. Reaktioon tarvittava aika vaihtelee laajasti riippuen monista tekijöistä, mutta pääasiallisesti liuottimen, emäksen ja reagenssien laadusta ja reaktiolämpötilasta, mutta normaalisti riittävä aika on 1 tunnista 3 päivään.

Kun reaktio on suoritettu loppuun, haluttu yhdiste voidaan saada reaktioseoksesta tavanomaisilla tavoilla. Esimerkiksi yksi sopiva talteenottotekniikka käsittää: orgaanisen liuottimen, kuten etyyliasetatiin lisäämisen reaktioseokseen; orgaanisen kerroksen erottamisen ja pesemisen vedellä; orgaanisen kerroksen kuivauksen; ja liuottimen tislauksen halutun tuotteen saamiseksi. Tarvittaessa tätä tuotetta voidaan puhdistaa edelleen erilaisilla tavanomaisilla tekniikoilla, kuten takaisinkiteytys ja/tai kromatografiatekniikat, erikoisesti pylväskromatografia.

Kaavan (II) yhdisteen reaktio kaavan (IV) yhdisteen kanssa tapahtuu pelkistävässä kondensointiolosuhteissa. Pelkistävät olosuhteet voidaan saada aikaan erilaisilla tavoilla, esimerkiksi: katalyyttisellä pelkistyksellä käyttäen metallia, kuten platinaa, palladiumia, Raney-nikkeliä tai rodiumia, valinnaisesti kantajalla, vedyn ollessa läsnä;

pelkistyksellä metallihydridillä, kuten litiumalumiinihydridillä, litiumborohydridillä, litiumsyanoborohydridillä, natriumsyanoborohydridillä, natriumborohydridillä tai kaliumborohydridillä; pelkistyksellä aktiivisella metallilla, kuten natriumilla tai magnesiumilla, yhdessä alkoholin kuten metanolin tai etanolin kanssa; tai pelkistyksellä metallilla kuten rauta tai sinkki ja hapolla kuten suolahapolla tai etikkahapolla. Reaktio suoritetaan edullisesti liuottimen läsnäollessa, jonka laatu ei ole kriittinen, edellyttäen että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon (vaikkakin se voi osallistua reaktioon). Sopiviin liuottimiin kuuluvat vesi ja valikoima orgaanisia liuottimia, esimerkiksi: alkoholit kuten metanoli tai etanoli; eetterit kuten tetrahydrofuraani, dietyylieetteri tai dioksaani; halogenoitunut hiilivedyt, erikoisesti halogenoitunut alifaattiset hiilivedyt kuten metyleenikloridi tai kloroformi; esterit kuten etyyliasetatti; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueni; amidit kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; ja orgaaniset karboksyylihapot kuten etikkahappo. On huomattava, että tietyt tässä potentiaalisina liuottimina mainitut yhdisteet voivat toimia myös osana edellä kuvattua pelkistyssysteemiä ja siinä tapauksessa sama yhdiste voi toimia haluttaessa sekä reagenssina että liuottimena.

Reaktio tapahtuu laajalla lämpötila-alueella, esimerkiksi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, vaikka valittu tarkka lämpötila riippuu useista tekijöistä, joista tärkein on käytetyn pelkistyssysteemin laatu. Reaktio voidaan suorittaa alle ilmakehän paineessa, vaikka joissakin tapauksissa voi olla suotavaa suorittaa se yli- tai alipaineessa.

Jos halutaan valmistaa sellaista kaavan (I) yhdistettä, jossa R^4 ja/tai R^5 tarkoittaa vetyatomia, olisi suotavaa että vastaava ryhmä kaavan (II) yhdisteessä on suojattu, vaikka kaikissa tapauksissa ei ehkä olisi välttämätöntä, että sekä R^4 että R^5 ovat suojattuja, jos A tarkoittaa kaavan $-NR^4R^5$ ryhmää. Tässä tapauksessa suojaava ryhmä voi olla mikä tahansa edellä kuvatuista ja se voidaan poistaa tällä alalla hyvin tunnetuilla tavanomaisilla tavoilla, esimerkiksi käsittelemällä hapolla tai alkalilla tai pelkistyksellä riippuen suojaryhmän laadusta.

Kaavan (I) yhdisteistä ovat lääketieteellisesti tärkeimpiä yhdisteitä dikarboksyylihapot, joissa sekä R^1 että R^3 tarkoittavat vetyatomeja, samoinkuin näiden happojen suolat.

- 5 Kaavan (I) dikarboksyylihappo, jossa sekä R^1 että R^3 tarkoittavat vetyatomeja voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan (I) diesteriä tai monoesteriä (jossa R^1 ja R^3 tarkoittavat esterijäännöksiä tai R^1 tarkoittaa esterijäännöstä ja R^3 tarkoittaa vetyatomia) hapolla tai emäksellä; se voidaan valmistaa myös diesterin tai monoesterin esteriryhmän pelkistäväällä poistamisella, tai (kun yhdiste sisältää allyyliesteriryhmän) katalyyttisesti poistamalla allyyliryhmä sopivalla katalyytillä kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0). Käytetyt reaktio-olosuhteet ovat samoja kuin tämäntyyppisille reaktioille tavanomaisesti käytetyt ja ne ovat alan ammattimiehille hyvin tunnettuja.
- 10
15

- Keksinnön yhdisteissä voi olla useita epäsymmetrisiä hiiliatomeja. Siitä johtuen erilaiset diastereomeerit ovat mahdollisia, kuten edellä on kuvattu. Tarvittaessa nämä diastereoisomeerit voidaan erottaa kromatografialla tai fraktioivalla takaisinkiteytyksellä. Vaihtoehtoisesti yksityiset isomeerit voidaan valmistaa lähtemällä liikkeelle kaavan (II) lähtöaineen yksityisestä isomeeristä, joka itse voi olla saatu sopivilla resoluutio- tai erotustekniikoilla. Jos ainakin toinen lähtöaineista on isomeeriseos, keksinnön yhdiste saadaan samoin normaalisti isomeeriseoksena. Haluttaessa tämä optisten isomeerien seos voidaan erottaa tavanomaisilla resoluutiomenetelmillä, esimerkiksi muodostamalla suoloja optisesti aktiivisten emästen kuten kinkoniinin, kiniinin tai kinidiinin kanssa tai optisesti aktiivisten orgaanisten happojen, esimerkiksi l-kamferisulfonylhapon tai d-kamferisulfonylhapon kanssa. Optisia isomeerejä voidaan erotella myös muilla tunnetuilla tekniikoilla, mukaanlukien erilaiset kromatografiat, fraktiointikiteytys jne.
- 20
25
30

- Lähtöaineina käytettävät kaavan (II) yhdisteet voidaan saada erilaisilla hyvin tunnetuilla reiteillä, esimerkiksi sellaisilla, joita on kuvattu US-hakemuksessa No. 721 303 ja US-hakemuksessa No. 917 041.
- 35

Kuten edellä on mainittu, esilläolevan keksinnön yhdisteillä on kyky inhibioida ACE:n aktiivisuutta eli entsyymien, joka muuttaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi ja myös inaktivoi bradykiniinin. Keksinnön yhdisteiden fysiologinen aktiivisuus voidaan arvioida määrittämällä koeyhdisteen konsentraatio, joka tarvitaan inhibioimaan ACE: aktiivisuutta 50 %:lla in vitro (IC₅₀), esimerkiksi D.W. Cushman et al:n proseduurilla [Biochemical Pharmacology, 20, 1637 (1971)]. Spesifisesti kaniinin keuhkoista uutettuja ACE-liuoksia, ja substraattina hippuryylihistidyyliyleusiinia, johon oli lisätty koeyhdistettä erilaisissa väkevyyksissä, lisättiin natriumkloridia sisältävään bo- raattipuskuriliuokseen, ja pH säädettiin arvoon 8,3. Entsymaattisen reaktion annettiin jatkua 37 °C:ssa 30 minuutin ajan, jonka jälkeen reaktio päätettiin lisäämällä suolahapon 1N vesiliuosta. Tällä reaktiolla muodostunut hippurihappo uutettiin etyyliasetaatilla ja sitten liuotin tislattiin uutteesta. Jäännöshippurihappo liuotettiin veteen. Hippurihapon määrä tuloksena olevassa vesiliuoksessa määritettiin ultraviolettisäteilyn absorbenssina 228 nm:ssä. Sitten tuloksena olevat arvot piirrettiin käyrän muodostamiseksi, joka osoitti yhteyttä muodostuneen hippurihapon määrän ja koeyhdisteen konsentraation välillä. IC₅₀-arvo voidaan saada lukemalla tältä käyrältä koeyhdisteen se konsentraatio, joka vähentää muodostuneen hippurihapon määrän puoleen siitä määrästä, joka muodostui kun koeyhdistettä ei ollut läsnä. Tällä menettelytavalla keksinnön erilaisille yhdisteille saadut IC₅₀-arvot on esitetty seuraavassa taulukossa 6. Koeyhdisteet olivat seuraavat:

25 A: α -{6(R)-[5-Amino-1(S)-karboksipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydrokloridi (esimerkin 3 tuote);

30 B: α -{6(R)-[7-Amino-1(S)-karboksiheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo (esimerkin 6 tuote);

C: rel- α -{6(R)-[7-Amino-1(S)-karboksiheptyyliamino]-5-okso-2(R)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo (esimerkin 9 tuote);

35 D: α -{6(R)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo (esimerkin 14 tuote);

E: rel- α -(3(S)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyli-
liperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo (esimerkin 17 tuote);

F: α -(6(R)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyli)pentyyliamino]-5-okso-
2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo (esimerkin
20 tuote);

G: rel- α -(3(S)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyli)pentyyliamino]-2-okso-
6(R)-fenyyli-
liperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo (esimerkin 23 tuote).

10

Taulukko 6

Koeyhdiste	IC ₅₀ (mol/l)
A	3,3 x 10 ⁻⁹
B	2,0 x 10 ⁻⁹
C	3,1 x 10 ⁻⁹
D	1,6 x 10 ⁻⁹
E	4,1 x 10 ⁻⁹
F	1,6 x 10 ⁻⁹
G	3,7 x 10 ⁻⁹

25

Kuten ylläolevassa taulukossa olevista tuloksista selvästi voidaan
nähdä keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat ACE:n aktiivisuutta
hyvin alhaisissa konsentraatioissa ja siten ne ovat hyödyllisiä diag-
nostisina, preventatiivisina ja terapeuttisina aineina hypertensiivi-
sille potilaille; samoin näiden yhdisteiden suoloilla on samanlaisia
vaikutuksia.

30

Seuraavaksi esitetään tietoja, joiden avulla verrataan EP 161801 jul-
kaisun yhdisteiden vaikutusta esillä olevien yhdisteiden vaikutukseen.
Nämä tiedot ovat peräisin esillä olevan hakemuksen esimerkkien 14 ja
20 mukaisista yhdisteistä ja EP-julkaisun 161801 esimerkin 17 mukai-
sesta yhdisteestä ja yhdisteet eroavat toisistaan substituentin A ja

35

R¹ suhteen (merkitty yksinkertaisesti A:ksi testiprotokollassa).

Vertailutestejä

5 1. Toimenpiteet

Wistar Imamichi -rotta, joiden paino oli 250-350 g nukutettiin natriumpentobarbitaalilla 30 mg/kg ip. Vasen reisivaltimo ja laskimo kanavoitiin valtimon verenpaineen mittaamiseksi ja lääkeaineen ruiskuttamiseksi. Kanyylin toinen pää vietiin ulkopuolelle niskan kohdalla.

Seuraavana päivänä kirurgisesta toimenpiteestä valtimokanyyli kytkettiin painemuuttimeen verenpaineen mittaamiseksi tietoisessa tilassa. Angiotensio I:tä (verisuonia supistavaa ainetta) annosteltiin laskimonsisäisesti annoksella 0,3 µ/kg toistamiseen, kunnes saatiin vakio painetta kohottava vastaus. Kun testiyhdiste oli annosteltu letkuruokinnalla annoksella 1,0 mg/kg p.o., angiotensio I:n laskimonsisäistä annostelua toistettiin eri aikavälillä.

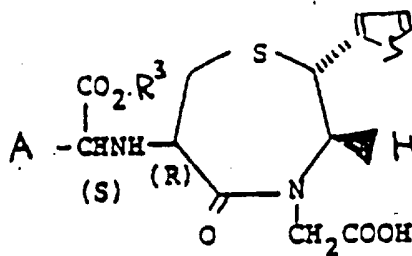
20

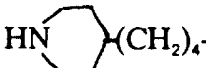
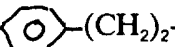
Painetta kohottavan vastauksen prosentuaalinen inhibointi angiotensio I:tä vastaan laskettiin seuraavalla kaavalla

$$25 \quad 1 - \left(\frac{\text{Painetta kohottava vastaus aineelle AI testilääkkeen jälkeen}}{\text{Painetta kohottava vastaus vastaan AI ennen testilääkkeen antamista}} \right) \times 100$$

30 2. Testiyhdisteet

35



Yhdiste	A	R ³	Huomautuksia
1	Esimerkissä 14	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_7^-$	H
2	Esimerkissä 20		H
3	Esimerkissä 17 *)		Et HCl -suola

*) EP 161801 mukainen yhdiste

3. Tulos

Yhdiste	Inhibointi		
	Max (%)	T _½	(h)
1	71	> 8	
2	77	> 8	
3	95	5,6	

Kuten tuloksista voidaan nähdä, esillä olevan hakemuksen mukaisten yhdisteiden vaikutusaika on pidempi kuin EP 161801 julkaisun yhdisteiden (tämän osoittaa T_{1/2} tiedot).

Käytännön terapeuttista käyttöä varten keksinnön yhdisteet nautitaan edullisesti yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävien kantoaineiden, liuoksien tai laimentimien kanssa. Yhdisteitä voidaan nauttia suun kautta tai muuta kautta (esim. ruoansulatuskanavan ulkopuolite-
ruiskeena suoneen tai lihakseen) ja koostumuksen muoto määräytyy tietenkin aiotun annostusmuodon mukaan. Suullista nauttimista varten keksinnön yhdisteitä voidaan nauttia jauheina, rakeina, tabletteina, kapsелеina, siirappeina tai eliksiireinä. Ruoansulatuskanavan ulkopuolista nauttimista varten yhdisteitä voidaan nauttia sopivan ruiskutettavan seoksen muodossa, jossa keksinnön yhdiste on liuotettuna tai suspendoituna pyrogeenivapaassa ruiskutettavassa väliaineessa. Annos

vaihtelee häiriön laadusta ja vakavuudesta samoinkuin potilaan iästä, kunnosta ja ruumiinpainosta riippuen. Esimerkiksi täysi-ikäistä ihmispotilasta varten kullakin kerralla nautittava annos tulisi olemaan edullisesti 0,5-1000 mg, mieluummin 1-100 mg suun kautta nautittaessa, kun taas suositeltava annos kullakin kerralla suonensisäistä ruisketta varten on 0,1-100 mg, mieluummin 0,1-10 mg. Näitä annoksia voidaan nauttia yksi tai useampia, edullisesti 1-3 annosta päivässä.

Keksintöä havainnollistetaan lisää seuraavilla esimerkeillä, jotka kuvaavat keksinnön erilaisten yhdisteiden valmistusta. Optisen rotaation arvot mitattiin kaikki natriumin D-viivan avulla, eli kaikki arvot ovat $[\alpha]_D$.

ESIMERKKI 1

15

t-Butyyli α -[6(R)-(1-t-butoksikarbonyyli-5-ftalimidopentyyliamino)-5-okso-2-(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatti

3 g natriumkarbonaattia lisättiin liuokseen, jossa oli 1,35 g t-butyyli α -[6(R)-amino-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaattia ja 2,23 g t-butyyli 2-bromo-6-ftalimidoheksanoaattia liuotettuna 20 ml:aan dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin 60 °C:ssa 24 tuntia. Sitten reaktioseos sekoitettiin etyyliasetaatin ja veden seokseen. Etyyliasetaattikerros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös pantiin pylväskromatografiaan silikageelin läpi käyttäen sykloheksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta eluenttina.

30

Ensimmäiseksi eluoiduista jakeista saatiin 700 mg t-butyyli α -[6(R)-[1(R)-t-butoksikarbonyyli-5-ftalimidopentyyliamino]-5-okso-2-(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaattia vaahtomaisena kiintoaineena.

35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,48 (18H, singletti);

1,0 - 2,0 (6H, multipletti);
 2,4 - 4,8 (12H, multipletti);
 6,85 - 7,3 (3H, multipletti);
 7,55 - 8,0 (4H, multipletti).

5

Seuraavaksi eluoiduista jakeista saatiin sen jälkeen 829 mg t-butyylimuokso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaattia vaahtomaisena kiintoaineena.

10

$[\alpha]^{23} + 30,1$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,48 (18H, singletti);
 1,2 - 1,9 (6H, multipletti);
 2,5 - 4,8 (12H, multipletti);
 6,9 - 7,3 (3H, multipletti);
 7,6 - 8,0 (4H, multipletti).

20

ESIMERKKI 2

t-Butyylimuokso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaat

25

0,06 ml hydratsiinimonohydraattia lisättiin liuokseen, jossa oli 815 mg t-butyylimuokso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaatia (valmistettu kuten esimerkissä 1 on kuvattu) liuotettuna seokseen, jossa oli 3 ml metyleenikloridia ja 3 ml etanolia, samalla jäädyttäen

30

jäällä, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 päivää. Tämän ajan kuluttua reaktioseokseen ilmaantunut saostuma suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös sekoitettiin etyyliasetaattiin ja saostunut materiaali suodatettiin pois.

35

Etyliasetaattisuodos kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös pantiin pylvaskromatografiaan silikageelin läpi käyttäen etyyliasetaatin ja metanolin tilavuussuhteessa 10:1 ja 4:1 olevia seoksia

eluenttina saaden saaliiksi 302 mg otsikkoyhdistettä siirappina.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,48 (18H, singletti);
 1,2 - 1,9 (6H, multipletti);
 5 2,5 - 4,8 (14H, multipletti);
 6,9 - 7,35 (3H, multipletti).

ESIMERKKI 3

- 10 α-(6(R)-[5-Amino-1(S)-karboksipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikahappodihydrokloridi

- 302 mg t-butyylä α-(6(R)-[5-amino-1(S)-t-butoksykarbonyylipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaatia
 15 (valmistettu kuten esimerkissä 2 on kuvattu) sekoitettiin 3 ml:aan suolahapon 4N dioksaaniliuosta, ja seosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän ajan kuluttua dioksaani tislattiin pois alipaineessa ja jäännös trituroitiin dietyylieetterillä ja suodatettiin saaden saaliiksi 278 mg otsikkoyhdistettä jauheena.

20

$[\alpha]^{23} + 73,3^\circ$ (c = 1,0, suolahapon 1N vesiliuos).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,3 - 2,2 (6H, multipletti);
 25 2,4 - 5,2 (11H, multipletti);
 6,95 - 7,6 (3H, multipletti).

ESIMERKKI 4

- 30 t-Butyyli α-[6(R)-(7-t-butoksykarbonyyliamino-1-etoksykarbonyyliheptyyliamino)-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatii

- 1,5 g t-butyylä α-[6(R)-amino-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatia ja 4,0 g etyyli 2-bromo-8-t-butoksykarbonyyliamino-oktanoaattia liuotettiin 20 ml:aan dimetyyliformamidia ja
 35 seokseen lisättiin 2,79 g natriumkarbonaattia. Sitten seosta sekoitet-

tiin 75 °C:ssa 18 tuntia, jonka jälkeen siihen lisättiin etyyli-
 asetaattia ja vettä. Etyyliasetaatikerros erotettiin, pestiin nat-
 riumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsul-
 faatilla. Sitten se väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa liuottimen
 5 poistamiseksi. Jäännös pantiin pylväskromatografiaan silikageelin läpi
 käyttäen sykloheksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 4:1 ole-
 vaa seosta eluenttina.

442 mg t-butyylä α -(6(R)-(7-t-butoksykarbonyyliamino-1-(R)-etoksykar-
 10 bonyyliheptyyliamino)-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-
 4-yyli)asetaattia saatiin ensimmäiseksi eluoiduista jakeista ja eris-
 tettiin siirappina.

$[\alpha]^{23} + 46,3^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

15

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,25 (3H, tripletti);
 1,45 (9H, singletti);
 1,48 (9H, singletti);
 20 1,1 - 1,8 (10H, multipletti);
 2,4 - 4,8 (15H, multipletti);
 6,9 - 7,35 (3H, multipletti).

Senjälkeen eluointiin 525 mg α -(6(R)-[7-t-butoksykarbonyyliamino-1(R)-
 25 etoksykarbonyyliheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-
 tiatsepin-4-yyli)asetaattia ja eristettiin siirappina.

$[\alpha]^{23} + 25,9^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

30 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,26 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,43 (9H, singletti);
 1,46 (9H, singletti);
 1,1 - 1,8 (10H, multipletti);
 35 2,4 - 4,75 (15H, multipletti);
 6,9 - 7,35 (3H, multipletti).

ESIMERKKI 5

α -(6(R)-[7-Amino-1(S)-etoksikarbonyyliheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydrokloridi

5

510 mg t-butyylä α -(6(R)-[7-t-butoksikarbonyyliamino-1-etoksikarbonyyliheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaatia (valmistettu kuten esimerkissä 4 on kuvattu) liuotettiin 5 ml:aan suolahapon 4N dioksaaniliuosta, ja seoksen annettiin seisoa 18 tuntia. Tämän ajan kuluttua liuotin tislattiin pois ja jäännös trituroitiin di-isopropyylieetterillä ja suodatettiin saaden 520 mg jauhetta. Tämä raakajauhe puhdistettiin pylväskromatografialla Diaion HP-20:n (kauppanimi) läpi käyttäen 20 til-% ja 40 til-% asetonin vesiliuosta (eli seosta, jossa oli joko 20 tai 40 % asetonia ja vastaavasti 80 tai 60 % vettä) eluenttina. Eluoidun jakeen väkevöinti haihduttamalla alipaineessa antoi vaahtomaista kiintoainetta, joka liuotettiin 1 ml:aan suolahapon 4N dioksaaniliuosta. Dioksaanin haihdutus alipaineessa, jota seurasi triturointi dietyylieetterillä ja suodatus, antoi 121 mg otsikkoyhdistettä.

20

$[\alpha]^{23} +63,7^\circ$ (c = 1,0, suolahapon 1N vesiliuos).

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

25 1,1 - 2,1 (10H, multipletti);
1,26 (3H, tripletti, J=7 Hz);
2,4 - 5,2 (13H, multipletti);
6,95 - 7,6 (3H, multipletti).

30

ESIMERKKI 6

α -(6(R)-[7-Amino-1(S)-karboksiheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo

35

142 mg α -(6(R)-[7-Amino-1(S)-etoksikarbonyyliheptyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydrokloridia (valmistettu kuten esimerkissä 5 on kuvattu) liuotettiin 1,2

ml:aan natriumhydroksidin 1N vesiliuosta, ja seoksen annettiin seisoa 24 tuntia. Tämän ajan kuluttua seoksen pH säädetiin arvoon 4,8 lisäämällä suolahapon 1N vesiliuosta ja tuloksena olevat sakat kerättiin suodattamalla saaden 112 mg otsikkoyhdistettä.

5

$[\alpha]^{23} + 93,9^\circ$ (c = 1, suolahapon 1N vesiliuos).

Ydinmagneettiresonanssispektri ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm:

1,3 - 2,4 (10H, multipletti);

10

3,0 - 5,2 (11H, multipletti);

7,0 - 7,15 (3H, multipletti).

ESIMERKKI 7

15 t-Butyyli rel- α -[6(R)-(7-t-butoksykarbonyyliamino-1-etoksykarbonyyli-heptyyliamino)-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]-asetaatti

Seuraten samaa proseduuria kuin esimerkissä 4 on kuvattu suoritettiin kondensointireaktio t-butyylirel- α -[6(R)-amino-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatin (400 mg) ja etyyli 2-bromo-8-t-butoksykarbonyyliamino-oktanoaatin (1,08 g) välillä natriumkarbonaatin (0,76 g) läsnäollessa saaden kaksi diastereoisomeeriä. Nämä isomeerit erotettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi käyttäen metyleenikloridin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevaa seosta eluenttina.

25

Ensimmäisenä eluoiduista jakeista saatiin 142 mg 1(R)-etoksykarbonyyli-isomeeriä siirappina.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,25 (3H, tripletti, J=7 Hz);

1,42 (9H, singletti);

1,45 (9H, singletti);

35

1,1-1,8 (10H, multipletti);

2,35 - 4,7 (15H, multipletti);

7,26 (5H, singletti).

Seuraavaksi eluoiduista jakeista saatiin 144 mg 1(S)-etoksikarbonyyli-isomeeriä siirappina.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 5 1,28 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,42 (9H, singletti);
 1,45 (9H, singletti);
 1,1 - 1,8 (10H, multipletti);
 2,4 - 4,7 (15H, multipletti);
 10 7,28 (5H, singletti).

ESIMERKKI 8

15 rel-α-[6(R)-[7-Amino-1(S)-etoksikarbonyyliheptyyliamino]-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo

Kaikki 144 mg t-butyylisäilytys rel-α-[6(R)-(7-t-butoksikarbonyyliamino-1(S)-etoksikarbonyyliheptyyliamino)-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetatti-isomeeristä, joka oli saatu esimerkissä 7 kuvatussa kromatografiassa toiseksi eluoitavasta jakeesta, liuotettiin seokseen, jossa oli 1,5 ml anisolia ja 2 ml trifluoroetikkahappoa. Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Seoksen väkevöinti haihduttamalla alipaineessa antoi öljymäistä jäännöstä, joka trituroitiin di-isopropyylieetterillä ja suodatettiin saaden 143 mg
 20 otsikkoyhdisteen raakatuotetta. Koko tämä yhdiste liuotettiin veteen, joka sisälsi 81 mg natriumbikarbonaattia, säädettiin pH-arvoon 5,5 lisäämällä suolahapon 0,1N vesiliuosta ja puhdistettiin pylväskromatografialla Diaion HP20:n läpi. Peräkkäinen eluointi metanolin 20 til-% ja 40 til-% vesiliuoksella antoi jakeen, joka sisälsi otsikkotuotetta,
 30 joka väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa saaden 69 mg otsikkoyhdistettä jauheena.

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 35 1,20 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,1 - 1,7 (10H, multipletti);
 2,4 - 4,5 (13H, multipletti);

7,36 (5H, singletti).

ESIMERKKI 9

5 rel- α -[6(R)-[7-Amino-1(S)-karboksiheptyyliamino]-5-okso-2(R)-fenyyli-
perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo

59,0 mg rel- α -[6(R)-[7-amino-1(S)-etoksikarbonyyliheptyyliamino]-5-
okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappoa (valmistet-
10 tu kuten esimerkissä 8 on kuvattu) liuotettiin 1,0 ml:aan natriumhy-
droksidin 0,5N vesiliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa
3 tuntia. Tämän ajan kuluttua reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 4,5
lisäämällä suolahapon 1N vesiliuosta ja sitten se väkevöitiin haihdut-
tamalla alipaineessa otsikkoyhdisteen (45 mg) saostamiseksi.

15

Ydinmagneettiresonanssispektri (D₂O-DCI) δ ppm:

1,7 - 2,7 (10H, multipletti);

3,3 - 5,7 (11H, multipletti);

7,93 (5H, singletti).

20

ESIMERKKI 10

t-Butyyli rel- α -[6(R)-(1-etoksikarbonyyli-5-ftalimidopentyyliamino)-
5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatii

25

Seuraamalla samaa proseduuria kuin esimerkissä 4 on kuvattu suoritet-
tiin kondensointireaktio t-butyyli rel- α -[6(R)-amino-5-okso-2(R)-fe-
nyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asetaatii (336 mg) ja etyyli 2-
bromo-6-ftalimidoheksanoaatin (552 mg) välillä natriumkarbonaatin
30 (318 mg) läsnäollessa saaden kaksi diastereoisomeeriä. Nämä isomeerit
erotettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi käyttäen syklohek-
saanin ja etyyliasetaatii tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta eluent-
tina.

35

Ensimmäiseksi eluoiduista jakeista saatiin 206 mg 1(R)-etoksikarbonyy-
li-isomeeriä:

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,25 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,47 (9H, singletti);
 1,1 - 1,9 (6H, multipletti);
 5 2,35 - 4,55 (14H, multipletti);
 7,28 (5H, singletti);
 7,5 - 8,0 (4H, multipletti).

Ensimmäiseksi eluoiduista jakeista saatiin 230 mg 1(S)-etoksikarbonyyli-isomeeriä siirappina.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,26 (3H, tripletti, J= Hz);
 1,47 (9H, singletti);
 15 2,4 - 4,5 (14H, multipletti);
 7,28 (5H, singletti);
 7,5 - 8,0 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 11

20

rel-α-(6(R)-[1(S)-Etoksikarbonyyli-5-ftalimidopentyyliamino]-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo

206 mg t-butyylili rel-α-(6(R)-[1(S)-etoksikarbonyyli-5-ftalimidopentyyliamino]-5-okso-2(R)-fenyyliperhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asettaattia
 25 (valmistettu kuten esimerkissä 10 on kuvattu) liuotettiin seokseen, jossa oli 2 ml anisolia ja 2 ml trifluoroetikkahappoa. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Tuloksena oleva kumimainen jäännös trituroitiin di-isopropyylieetterillä ja suodatettiin saaden otsikkoyhdisteen trifluoroetikkahapposuolaa. Tämä suola suspensioitiin seokseen, jossa oli 4 ml vettä, joka sisälsi 0,6 g natriumbikarbonaattia ja 4 ml di-isopropyylieetteriä ja säädettiin pH-arvoon 3 lisäämällä suolahapon 1N vesiliuosta, samalla sekoittaen, otsikkoyhdisteen (105 mg) saostamiseksi.
 35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,26 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,0 - 2,2 (6H, multipletti);
 2,6 - 4,7 (13H, multipletti);
 5 7,21 (5H, singletti);
 7,5 - 7,9 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 12

10 t-Butyyli α -[6(R)-(8-t-butoksykarbonyyliamino-1-etoksykarbonyyliok-
tyyliamino)-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]-
asettaatti

1,3 g t-butylyli α -[6(R)-amino-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-
 15 tiatsepin-4-yyli]asettaattia käsiteltiin 1,73 g:lla etyyli 2-bromo-9-
 t-butoksykarbonyyliaminononanoaattia (joka oli valmistettu kuten val-
 mistuksessa 4 on kuvattu) samalla tavalla kuin esimerkissä 4 on kuvat-
 tu. Tuote pantiin sitten pylväskromatografiaan silikageelin läpi käyt-
 täen bentseenin ja etyyliasetatatin tilavuussuhteessa 5:1 olevaa seosta
 20 eluenttina.

Ensimmäiseksi eluoiduista jakeista saatiin 237 mg t-butylyli α -[6(R)-
 [8-t-butoksykarbonyyliamino-1(R)-etoksykarbonyylioktyyliamino]-5-okso-
 2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asettaattia siirappina.

25 $[\alpha]^{25} + 43,3^\circ$ (c = 1, dimetyyliformamidi).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:

3360, 1730, 1710, 1660.

30 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

- 1,26 (3H, tripletti, J=7 Hz);
 1,45 (9H, singletti);
 1,48 (9H, singletti);
 35 1,1 - 1,8 (12H, multipletti);
 2,4 - 4,8 (11H, multipletti);
 4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,58$ ppm, J=17 Hz);

4,16 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

6,9 - 7,35 (3H, multiplatti).

5 Sen jälkeen seuraavaksi eluoiduista jakeista saatiin 283 mg t-butyyl
 α -{6(R)-[8-t-butoksykarbonyyliamino-1(S)-etoksykarbonyylioktyyliami-
no]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaatia
siirappina.

$[\alpha]^{25} +28,6^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

10

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

3360, 1730, 1705, 1655.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

15

1,28 (3H, tripletti);

1,44 (9H, singletti);

1,47 (9H, singletti);

1,1 - 1,8 (12H, multiplatti);

2,4 - 4,75 (11H, multiplatti);

20

4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,50$ ppm, J=17 Hz);

4,18 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

6,9 - 7,35 (3H, multiplatti).

ESIMERKKI 13

25

α -{6(R)-[8-Amino-1(S)-etoksykarbonyylioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-
tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydrokloridi

30

1,09 g t-butyyl α -{6(R)-[8-t-butoksykarbonyyliamino-1(S)-etoksykar-
bonyylioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-
4-yyli)asetaatia (valmistettu kuten esimerkissä 12 on kuvattu) käsi-
teltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu saaden 0,78 g
otsikkoyhdistettä jauheena.

35

$[\alpha]^{25} +61,1^\circ$ (c = 1, suolahapon 1N vesiliuos).

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 1,1 - 2,1 (15H, multiplletti);
 2,5 - 5,1 (13H, multiplletti);
 5 6,95 - 7,55 (3H, multiplletti).

ESIMERKKI 14

10 α -(6(R)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu 0,30 g α -(6(R)-[8-amino-1(S)-etoksikarbonyylioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydrokloridia (valmistettu kuten
 15 esimerkissä 13 on kuvattu) antoi 0,13 g otsikkoyhdistettä jauheena, joka sulii värjäytyen yli 240 °C:ssa.

$[\alpha]^{25} +96,1^\circ$ (c = 1,0, suolahapon 1N vesiliuos).

Ydinmagneettiresonanssispektri (CF₃CO₂D) δ ppm:

- 20 1,3 - 2,4 (12H, multiplletti);
 3,1 - 5,3 (11H, multiplletti);
 6,95 - 7,4 (3H, multiplletti);

ESIMERKKI 15

25

t-Butyyli rel- α -[3(S)-(8-t-butoksikarbonyyliamino-1-etoksikarbonyylioktyyliamino)-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli]asettaatti

1,2 g t-butyyli rel- α -[3(S)-amino-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli]asettaattia käsiteltiin etyyli 2-bromo-9-t-butoksikarbonyyliaminononanoaatilla (2,15 g) (valmistettu kuten valmistuksessa 4 on kuvattu) samalla tavalla kuin esimerkissä 4 on kuvattu, saaden reaktiotuotetta, joka pantiin pylväskromatografiaan silikageelin läpi käyttäen sykloheksaanin ja etyyliasettaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevaa seosta eluenttina. t-Butyyli rel- α -[3(S)-[8-t-butoksikarbonyyliamino-1(R)-etoksikarbonyylioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli]asettaatti (0,77 g) eluoitiin ensin siirappina.

35

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:

3350, 1735, 1730, 1710, 1655.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1,27 (3H, tripletti, $J=7$ Hz);
 1,47 (18H, singletti);
 1,0 - 2,3 (16H, multipletti);
 2,4 - 4,7 (9H, multipletti);
 4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,33$ ppm, $J=17$ Hz);
 10 4,18 (2H, kvartetti, $J=7$ Hz);
 7,0 - 7,4 (5H, multipletti).

Senjälkeen eluoitiin siirappina 0,68 g t-butyylä rel- α -(3(S)-[8-t-butoksykarbonyyliamino-1(S)-etoksykarbonyylioktyyliamino]-2-okso-6(R)-
 15 fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)asetaatia.

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:

3350, 1735, 1710, 1655.

20 Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

- 1,27 (3H, tripletti);
 1,46 (18H, singletti);
 1,1 - 2,2 (16H, multipletti);
 2,8 - 4,7 (9H, multipletti);
 25 4,07 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,33$ ppm, $J=17$ Hz);
 4,19 (2H, kvartetti, $J=7$ Hz);
 7,05 - 7,45 (5H, multipletti).

ESIMERKKI 16

30

rel- α -(3(S)-[8-Amino-1-(S)-etoksykarbonyylioktyyliamino]-2-okso-6(R)-
fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappodihydrokloridi

0,68 g t-butyylä rel- α -(3(S)-[8-t-butoksykarbonyyliamino-1(S)-etoksi-
 35 karbonyylioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)-
 asetaatia (valmistettu kuten esimerkissä 15 on kuvattu) käsiteltiin
 samalla tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu saaden 0,45 g otsikkoyh-

distettä jauheena.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
2000-3780, 1750, 1730 (olkapää), 1660.

5

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 1,27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$,)
1,1 - 2,2 (16H, multiplletti);
10 2,6 - 4,7 (11H, multiplletti);
7,35 (5H, leveä singletti).

ESIMERKKI 17

15 rel- α -(3(S)-[8-Amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyli-
perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo

Samalla tavalla kuin esimerkissä 6 on kuvattu rel- α -(3(S)-[8-amino-1-
(S)-etoksikarbonyylioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyli)perhydroatsepin-
20 1-yyli)etikkahappodihydrokloridia (0,30 g) (valmistettu kuten esimer-
kissä 16 on kuvattu) antoi otsikkoyhdistettä sisältävää vesiliuosta.
Tämä liuos pantiin pylvaskromatografiaan huokoisen hartsin HP-20 (Mit-
subishi Kasei K. K.) läpi eluoiden ensin vedellä ja sitten vedellä,
joka sisälsi 20 til-% asetonia. Vesipitoisen asetonijakeen väkevöinti
25 haihduttamalla alipaineessa antoi 0,16 g otsikkoyhdistettä kiteinä,
jotka sulivat värjäytyen ja pehmentyen yli 205 °C:ssa.

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol) $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$:
3360, 1670, 1590-1615.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaOD}$) δ ppm:

- 1,7 - 5,7 (multiplletti);
4,50 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,44$ ppm, $J=17$ Hz);
7,85 (5H, singletti).

35

ESIMERKKI 18

5 t-Butyyli α -{6(R)-[5-(1-t-butoksykarbonyyli-4-piperidyyli)-1-etoksi-
karbonyylipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatse-
pin-4-yyli)asettaatti

Liuos, jossa oli 0,50 g etyyli 6-(1-t-butoksykarbonyyli-4-piperidyy-
 li)-2-trifluorometaanisulfonyylioksiheksanoaattia (valmistettu kuten
 valmistuksessa 5 on kuvattu) 5 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin
 10 liuokseen, jossa oli 400 mg t-butyli α -[6(R)-amino-5-okso-2(S)-(2-
 tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]asettaattia ja 0,2 ml trietyy-
 liamiinia 5 ml:ssa metyleenikloridia, ja liuoksen annettiin seisoa
 huoneenlämpötilassa yli yön. Sitten reaktioseos väkevöitiin haihdutta-
 malla alipaineessa ja jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia ja vettä.
 15 Etyliasetaattikerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedet-
 tömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla ali-
 paineessa ja jäännös pantiin silikageelipylväskromatografiaan käyttäen
 metyleenikloridin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 10:1 olevaa
 seosta eluenttina.

20

216 mg t-butyli α -{6(R)-[5-(1-t-butoksykarbonyyli-4-piperidyyli)-
 1(R)-etoksykarbonyylipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-
 1,4-tiatsepin-4-yyli)asettaattia saatiin siirappimaisena aineena ensim-
 mäiseksi eluoiduista jakeista.

25

$[\alpha]^{25} +27,0^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

3310, 1730, 1685, 1660.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

0,9 - 1,9 (16H, multiplletti);

1,48 (18H, singletti);

2,4 - 4,8 (11H, multiplletti);

35 4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,60$ ppm, J=17 Hz);

4,17 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

6,9 - 7,35 (3H, multiplletti).

Seuraavaksi fraktioiduista jakeista saatiin 280 mg t-butyylä α -(6(R)-[5-(1-t-butoksykarbonyyli-4-piperidyylä)-1(S)-etoksykarbonyylipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)-asetaattia siirappimaisena aineena.

5

$[\alpha]^{25} +30,0^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

3300, 1730, 1685, 1660.

10

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

0,9 - 1,9 (16H, multipletti);

1,48 (18H, singletti);

2,3 - 4,8 (11H, multipletti);

15

4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,60$ ppm, J=17 Hz);

4,19 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

6,9 - 7,35 (3H, multipletti).

ESIMERKKI 19

20

α -(6(R)-[1(S)-Etoksykarbonyyli-5-(4-piperidyylä)-pentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikahappodihydrokloridi

25

2 ml suolahapon 4N dioksaaniliuosta lisättiin 264 mg:aan t-butyylä α -(6(R)-[5-(1-t-butoksykarbonyyli-4-piperidyylä)-1(S)-etoksykarbonyylipentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)asetaattia (valmistettu kuten esimerkissä 18 on kuvattu) ja seoksen annettiin seisoa huoneenlämpötilassa yli yön. Sitten liuotin poistettiin reaktioseoksesta haihduttamalla alipaineessa ja jäännös pulverisoitiin dietyylieetterissä ja kerättiin suodattamalla, saaden 208 mg otsikkoyhdistettä.

30

$[\alpha]^{25} +34,3^\circ$ (c = 1,0, dimetyyliformamidi).

35

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol - kauppanimi - mull) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

2000-3700, 1730, 1660.

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 0,9 - 2,1 ja 2,4 - 5,1 (multipletteja);
 7,0 - 7,2 (2H, multipletti);
 5 7,52 (1H, dupletti, J=4 Hz).

ESIMERKKI 20

10 α -(6(R)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2(S)-
 (2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo

1,54 ml natriumhydroksidin 1N vesiliuosta lisättiin 150 mg:aan α -
 (6(R)-[1(S)-etoksikarbonyyli-5-(4-piperidyyli)-pentyyliamino]-5-okso-
 2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappodihydro-
 15 kloridia (valmistettu kuten esimerkissä 19 on kuvattu) ja seosta se-
 koitettiin huoneenlämpötilassa 17 tuntia. Tämän ajan kuluttua reak-
 tioseoksen pH säädettiin arvoon 4,7 lisäämällä suolahapon 1N vesi-
 liuosta ja saostuma kerättiin suodattamalla saaden 95 mg otsikkoyhdis-
 tettä.

20

$[\alpha]^{25} +81,8^\circ$ (c = 1,0, natriumhydroksidin 1N vesiliuos).

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol) $\nu_{\max} \text{cm}^{-1}$:

2000-3600, 1680, 1605.

25

Ydinmagneettiresonanssispektri (D₂O + DCl) δ ppm:

- 1,7 - 2,7 (12H, multipletti);
 3,2 - 5,8 (14H, multipletti);
 7,5 - 7,75 (2H, multipletti);
 30 7,95 (1H, dupletti, J=4 Hz).

ESIMERKKI 21

5 t-Butyyli rel- α -(3(S)-[5-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-1-etok-
sikarbonyylipentyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yy-
li)asetaatii

1,08 g etyyli 2-bromo-6-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-
 heksanoaattia, 0,85 g t-butyli rel- α -(3(S)-amino-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)asetaatia, 0,4 g natriumjodidia ja 1,4 g natriumkarbonaattia lisättiin 15 ml:aan dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 3 päivää. Sitten reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaatia ja vettä ja sekoituksen jälkeen etyyliasetaatikerros erotettiin, pestiin natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa ja jäännös pantiin silikageelipylväs-kromatografiaan käyttäen sykloheksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 2:1 olevaa seosta eluenttina.

20 Ensimmäiseksi eluoidusta jakeesta saatiin 574 mg t-butyli rel- α -(3(S)-[5-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-1(R)-etoksikarbonyylipentyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)asetaatia siirappimaisena aineena.

25 Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:
 3340, 1735, 1690, 1660.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:
 0,9 - 2,2 (20H, multiplletti);
 1,47 (18H, singletti);
 30 2,4 - 4,4 (9H, multiplletti);
 4,08 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,33$ ppm, J=17 Hz);
 4,17 (2H, kvartetti, J=7 Hz);
 7,0 - 7,4 (5H, multiplletti).

35 Seuraavaksi eluoidusta jakeesta saatiin 555 mg t-butyli rel- α -(3(S)-[5-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-1(S)-etoksikarbonyylipentyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)asetaatia siirap-

pimaisena aineena.

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:

3330, 1760, 1690, 1600.

5

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,0 - 2,1 (20H, multiplletti);

1,48 (18H, singletti);

2,4 - 4,2 (9H, multiplletti);

10 4,05 (2H, AB-kvartetti, $\Delta\delta=0,36$ ppm, $J=17$ Hz);

4,18 (2H, kvartetti, $J=7$ Hz);

7,05 - 7,45 (5H, multiplletti).

ESIMERKKI 22

15

rel- α -(3(S)-[1(S)-Etoksikarbonyyli-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappodihydrokloridi

555 mg t-butyyli rel- α -(3(S)-[5-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyyli)-
20 1(S)-etoksikarbonyylipentyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatse-
pin-1-yyli)asettaattia (valmistettu kuten esimerkissä 21 on kuvattu)
käsiteltiin kuten esimerkissä 19 on kuvattu, saaden 423 mg otsikkoyh-
distettä jauhemaisena aineena.

25 Infrapuna-absorptiospektri (Nujol) ν_{\max} cm⁻¹:

2200 - 3200, 1750, 1715, 1660.

Ydinmagneettiresonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

30 1,0 - 2,2 ja 2,6 - 4,7 (multiplletti);

7,30 (5H, leveä singletti).

ESIMERKKI 23

rel- α -(3(S)-[1(S)-Karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo

5

Liuosta, jossa oli 300 mg rel- α -(3(S)-[1(S)-etoksikarbonyyli-5-(4-piperidyyli)-pentyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappodihydrokloridia (valmistettu kuten esimerkissä 22 on kuvattu) 3,2 ml:ssa natriumhydroksidin 1N vesiliuosta, sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa ja sitten sen pH-arvo säädettiin arvoon 4,5 lisäämällä suolahapon 1N vesiliuosta. Tuloksena oleva sakka kerättiin suodattamalla ja liuotettiin jälleen veteen, joka sisälsi pienen määrän etikkahappoa. Tuloksena oleva liuos yhdessä suodoksen kanssa valutettiin pylvääseen, joka oli pakattu huokoisella HP-20 hartsilla (Mitsubishi Kasei Kogyo Co, Ltd.) ja eluoidtiin ensin vedellä ja sitten asetonin 20 til-% vesiliuoksella. Vedellä ensin eluoidut jakeet sisälsivät natriumkloridia ja etikkahappoa, kun taas seuraavaksi asetonin 20 til-%:lla vesiliuoksella eluoidut jakeet sisälsivät otsikkoyhdistettä. Viimeksimainitut jakeet väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa saaden 223 mg otsikkoyhdistettä jauhemaisena aineena.

20

Infrapuna-absorptiospektri (Nujol) ν_{\max} cm⁻¹:

2000-3700, 1660, 1600-1610.

25 Ydinmagneettiresonanssispektri (D₂O + DCl) δ ppm:

1,7 - 3,0 (16H, multiplletti);

3,2 - 4,1 (6H, multiplletti);

4,4 - 5,3 (6H, multiplletti);

7,7 - 8,0 (5H, multiplletti).

30

VALMISTUS 1

Dietyyli α -(6-syanoheksyyli)malonaatti

35 2,3 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljydispersiona) lisättiin vähitellen jäällä jäähdyttäen liuokseen, jossa oli 8,0 ml dietyylimalonaattia liuotettuna 80 ml:aan dimetyyliformamidia. Seosta sekoitet-

tiin 30 minuuttia ja sitten siihen lisättiin 10 mg 7-bromoheptaaninitriiliä tipoittain 30 minuutin aikana. Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 tuntia typpiätmofäärissä. Tämän ajan kuluttua lisättiin etyyliasettaattia ja vettä seokseen, joka hapotettiin sitten
 5 lisäämällä kaliumvetysulfaatin vesiliuosta, jonka jälkeen orgaaninen kerros erotettiin. Tämä kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaattilla ja liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi (eluentti: sykloheksaanin ja etyyliasettaatin seos tilavuussuhteessa 3:1) saaden
 10 8,9 mg otsikkoyhdistettä nesteinä.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,25 (6H, tripletti, J=7 Hz);
 1,2 - 2,1 (10H, multipletti);
 15 2,2 - 2,5 (2H, multipletti);
 3,31 (1H, duplettien dupletti, J=5 & 6,5 Hz);
 4,18 (4H, kvartetti, J=7 Hz).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:

20 2460, 1750 (olkapää) ja 1730.

VALMISTUS 2

Dietyyli α -(7-t-butoksikarbonyyliaminoheptyyli)malonaatti

25 8,9 g dietyyli α -(6-syanoheksyyli)malonaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 1 on kuvattu) liuotettiin 90 ml:aan etanolia ja liuosta sekoitettiin 50 °C:ssa 6 tuntia Raney-nikkelin läsnäollessa ja vetyatmosfäärissä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja sitten suodokseen
 30 lisättiin tipoittain 5,5 ml trietyyliamiinia ja 7,6 ml di-t-butyylidikarbonaattia, tässä järjestyksessä, samalla jäillä jäähdyttäen. Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti, jonka jälkeen se väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasettaatin ja sykloheksaanin tilavuussuhteessa 1:1 olevaan seokseen
 35 ja veteen, jonka jälkeen orgaaninen kerros erotettiin. Tämä orgaaninen kerros pestiin, vuorotellen, kaliumvetysulfaatin vesiliuoksella ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömällä mag-

nesiumsulfaatilla. Sitten liuotin poistettiin haihduttamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi (eluentti: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 3:1 oleva seos) saaden 10,2 g otsikkoyhdistettä nesteenä.

5

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,25 (6H, tripletti, $J=7$ Hz);

1,44 (9H, singletti);

1,2 - 2,1 (12H, multipletti);

10

2,9 - 3,45 (3H, multipletti);

4,19 (4H, kvartetti, $J=7$ Hz);

4,15 (1H, leveä).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$:

15

3400, 1750 (olkapää), 1730, 1715 (olkapää) ja 1700 (olkapää).

VALMISTUS 3

Dietyyli α -bromo- α -(7-t-butoksikarbonyyliaminoheptyyli)malonaatti

20

1,2 g natriumhydridiä (55 p-% mineraaliöljysuspensionona) lisättiin 5-10 °C:ssa liuokseen, jossa oli 10,2 g dietyyli- α -(7-t-butoksikarbonyyliaminoheptyyli)malonaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 2 on kuvattu) liuotettuna 50 ml:aan dimetyyliformamidia typpi-atmosfäärissä. Sitten seosta sekoitettiin 30 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin 4,85 g N-bromosukkinimidiä 20 minuutin kuluessa. Sitten seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 minuuttia, jonka jälkeen siihen lisättiin etyyliasetaattia ja vettä. Orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin sitten haihduttamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelin läpi (eluentti: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuussuhteessa 5:1) saaden 10,3 g otsikkoyhdistettä nesteenä.

35

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl_3) δ ppm:

1,28 (6H, tripletti, $J=7$ Hz);

1,43 (9H, singletti);

- 1,2 - 1,6 (10H, multipletti);
 2,0 - 2,4 (2H, multipletti);
 2,9 - 3,3 (2H, multipletti);
 4,25 (2H, kvartetti, J=7 Hz);
 5 4,50 (1H, leveä).

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:
 3430, 3360, 1740, 1710 ja 1700 (olkapää).

10 VALMISTUS 4

Etyyli 2-bromo-9-t-butoksikarbonyyliaminononanoaatti

- 10,3 g dietyyli α -bromo- α -(7-t-butoksikarbonyyliaminoheptyyli)-
 15 malonaattia (valmistettu kuten valmistuksessa 3 on kuvattu) sekoitet-
 tiin 60 ml:aan suolahapon 8N vesiliuosta ja seosta lämmitettiin
 115 °C:ssa pidetyllä öljyhauteella samalla sekoittaen. Sitten seos
 väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa ja vesi erotettiin bentseeni-
 atseotrooppinaan. Jäännöksenä oleva keltainen öljymäinen aine
 20 (7,78 g), joka sisälsi 9-amino-2-bromononanoiinihappohydrokloridia
 liuotettiin 100 ml:aan etanolia, ja suolahappokaasua kuplitettiin
 liuoksen läpi 2 tuntia samalla jäädyttäen jäällä. Seoksen annettiin
 sitten seisoa huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Tämän ajan kuluttua reak-
 tioseos väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa, ja jäännöksessä oleva
 25 suolahappojäännös poistettiin bentseeniatseotrooppinaan saaden 8,2 g
 ruskeata nestettä, joka sisälsi etyyli 9-amino-2-bromononanoaattihyd-
 rokloridia. Tämä neste liuotettiin 80 ml:aan metyleenikloridia. Liuok-
 seen lisättiin 10 ml trietyyliamiinia ja 6,3 ml di-t-butyylidikarbo-
 naattia tipoittain, tässä järjestyksessä. Sitten seosta sekoitettiin
 30 huoneenlämpötilassa 2 tuntia, jonka jälkeen liuotin poistettiin haih-
 duttamalla alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja
 veteen. Liuos pestiin vuorotellen kaliumvetysulfaatin vesiliuoksella
 ja natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magne-
 siumsulfaattilla ja väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa liuottimen
 35 poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografialla silikagee-
 lin läpi (eluentti: sykloheksaanin ja etyyliasetaatin seos tilavuus-
 suhteessa 5:1) saaden 6,35 g otsikkoyhdistettä nesteenä.

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,30 (3H, tripletti, J=7 Hz);

1,46 (9H, singletti);

1,2 - 1,7 (10H, multipletti);

5 1,7 - 2,2 (2H, multipletti);

2,9 - 3,3 (2H, multipletti);

4,22 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

4,1 - 4,4 (1H, multipletti);

4,55 (1H, leveä).

10

Infrapuna-absorptiospektri (nestefilmi) ν_{\max} cm⁻¹:

3360, 1740 ja 1700.

VALMISTUS 5

15

Etyyli 6-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-2-trifluorometaanisulfonyylioksiheksanoaatti

0,85 ml pyridiiniä ja 0,56 ml trifluorometaanisulfonihappoanhydridiä, tässä järjestyksessä, lisättiin liuokseen, jossa oli 1,0 g etyyli 6-(1-t-butoksikarbonyyli-4-piperidyli)-2-hydroksiheksanoaattia

10 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, samalla jäähdyttäen jääsuola-hauteella, ja sitten seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän ajan

kuluttua reaktioseokseen lisättiin 20 ml sykloheksaanin ja etyyli-

25 asetaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevaa seosta, liuos valutettiin lyhyeen kolonniin, johon oli pakattu silikageeliä, ja eluoitiin sykloheksaanin ja etyyliasetaatin tilavuussuhteessa 1:1 olevalla seoksella.

Otsikkoyhdisteen sisältävä jae väkevöitiin haihduttamalla alipaineessa saaden 0,50 g otsikkoyhdistettä siirappimaisena aineena.

30

Ydinmagneettiresonanssispektri (CDCl₃) δ ppm:

1,28 (3H, tripletti, J=7 Hz);

1,44 (9H, singletti);

1,0 - 1,9 (13H, multipletti);

35 2,4 - 2,8 ja 3,8 - 4,2 (4H, multipletti);

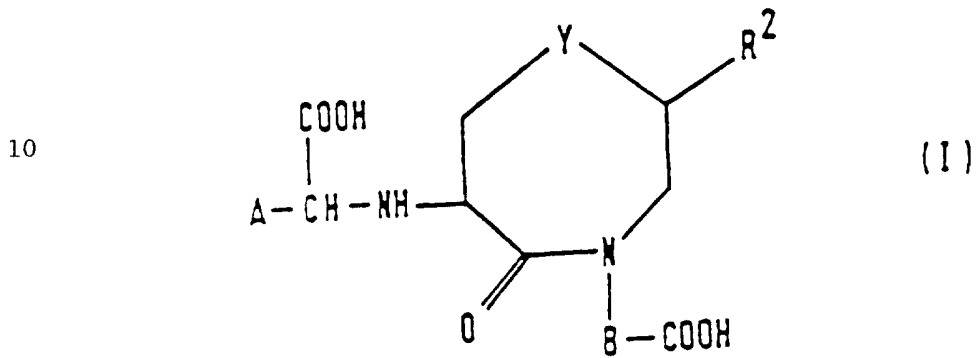
4,24 (2H, kvartetti, J=7 Hz);

5,15 (1H, tripletti, J=6 Hz).

Patenttivaatimukset

1. Prosessi lääkeaineina käytettävien yhdisteiden, joilla on kaava (I):

5



[missä:

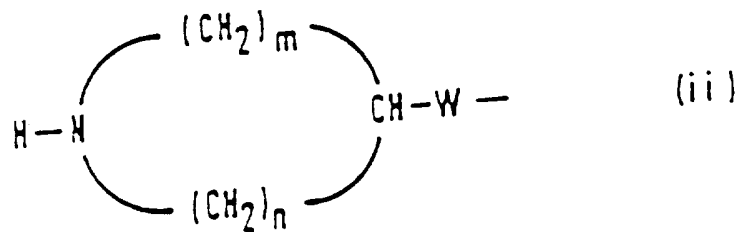
20 A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava (i):

25



tai ryhmää, jolla on kaava (ii):

30



35

jossa:

Z tarkoittaa C_1-C_8 alkyleeniryhmää;

W tarkoittaa C_1-C_6 alkyleeniryhmää; ja

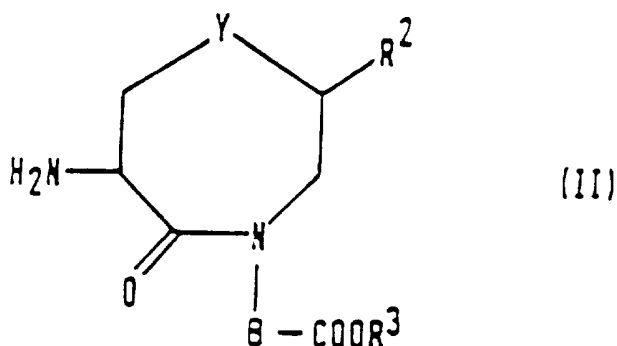
5 m ja n ovat kokonaisluku 1 tai 2 kuitenkin niin, että summa $m+n$ on kokonaisluku 3 tai kokonaisluku 4;

R^2 tarkoittaa fenyyliä, tienyyliä tai furyyliä;

10 B tarkoittaa C_1-C_2 alkyleeniryhmää;

Y tarkoittaa rikkiatomia tai metyleeniryhmää;

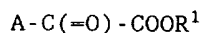
15 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja alempien alkyylimestereiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää kaavan (II) yhdisteen:



(jossa R^2 , B ja Y ovat kuten edellä on määritelty ja R^3 tarkoittaa C_1-C_{10} -alkyyliiryhmää) kondensoinnin yhdisteen kanssa, jolla on kaava (II-
30 I):



35 (missä A on kuten edellä on määritelty; X' tarkoittaa halogeeniatomia tai sulfonyylioksiiryhmää; ja R' tarkoittaa C_1-C_{10} -alkyyliiryhmää) tai edellämäinitun kaavan (II) yhdisteen pelkistävän kondensoinnin yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV):



(IV)

(missä R^1 ja A ovat kuten edellä on määritelty) ja valinnaisesti tuotteen alistamisen yhteen tai useampaan seuraavaan vaiheeseen: suojauksen poistaminen, saippuointi, esteröinti tai trans-esteröinti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, tunnettu siitä, että A tarkoittaa kaavan (i) ryhmää, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai kaavan (ii) ryhmää, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, missä:

$R^4, R^5, \underline{m}, \underline{n}, R^2$ ja Y on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 1;

Z tarkoittaa C_4-C_8 alkyleeniryhmää;

W tarkoittaa C_2-C_4 alkyleeniryhmää; ja

B tarkoittaa metyleeniryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, tunnettu siitä, että A tarkoittaa kaavan (i) ryhmää, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai kaavan (ii) ryhmää, kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, missä:

R^4, R^5, R^2, B ja Y on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 2;

Z tarkoittaa C_7- tai C_8- alkyleeniryhmää;

W tarkoittaa C_3 tai C_4- alkyleeniryhmää;

\underline{m} tarkoittaa kokonaislukua 1 tai 2; ja

\underline{n} tarkoittaa kokonaislukua 2;

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan (I) prosessi, tunnettu siitä, että A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava H_2N-Z- , jossa Z on määritelty kuten patenttivaatimuksessa 3 ja B ja Y on määritelty

B ja Y tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 3.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaavan (I) prosessi, t u n n e t t u siitä, että A tarkoittaa ryhmää, jolla on kaava (iia), kuten patenttivaatimuksessa 6 on määritelty; jossa:

W,m,n ja B tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 6;

R² tarkoittaa 2-tienyyliiryhmää, 3-tienyyliiryhmää tai 2-furyyliiryhmää;

Y tarkoittaa rikkiatomia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen prosessi, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineet on valittu seuraavien yhdisteiden:

15

α -[6-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo;

20

α -[6-(9-amino-1-karboksinonyyliamino)-5-okso-2-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo;

α -[6-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(3-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo;

25

α -[6-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-(2-furyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo;

α -[6-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-5-okso-2-fenyyli-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli]etikkahappo;

30

α -[3-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-2-okso-6-(2-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo;

35

α -[3-(9-amino-1-karboksinonyyliamino)-2-okso-6-(2-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo;

α -[3-(8-amino-1-karboksioktyyliamino)-2-okso-6-fenyyli-perhydroatse-

pin-1-yyli)etikkahappo;

α -[3-(9-amino-1-karboksinonyyliamino)-2-okso-6-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli]etikkahappo;

5

α -(6-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

10 α -(6-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-fenyyli-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

α -(6-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(3-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

15 α -(6-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2-(2-furyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

α -(3-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-(2-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo;

20

α -(3-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-(3-tienyyli)perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo;

25 α -(3-[1-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-fenyyli-perhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo;

α -(6(R)-[8-amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)-perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

30 α -(3(S)-[8-amino-1(S)-karboksioktyyliamino]-2-okso-6(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo;

α -(6(R)-[1(S)-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-5-okso-2(S)-(2-tienyyli)perhydro-1,4-tiatsepin-4-yyli)etikkahappo;

35

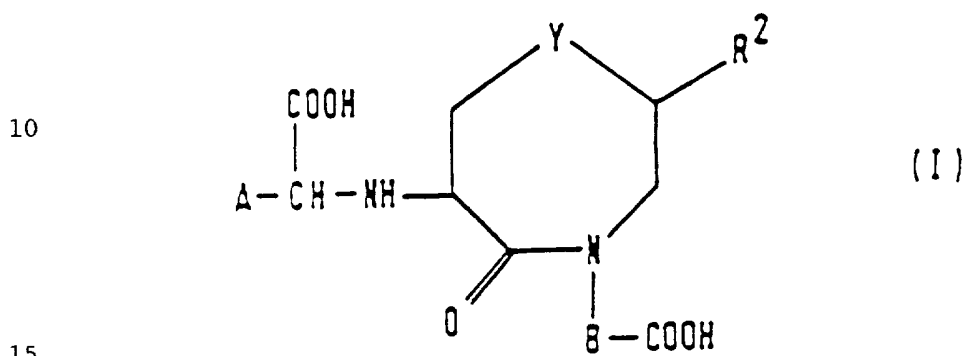
α -(3(S)-[1(S)-karboksi-5-(4-piperidyyli)pentyyliamino]-2-okso-6-(R)-fenyyliperhydroatsepin-1-yyli)etikkahappo;

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln 1 som kan användas som läkemedel:

5



[där:

A avser en grupp med formeln (i):

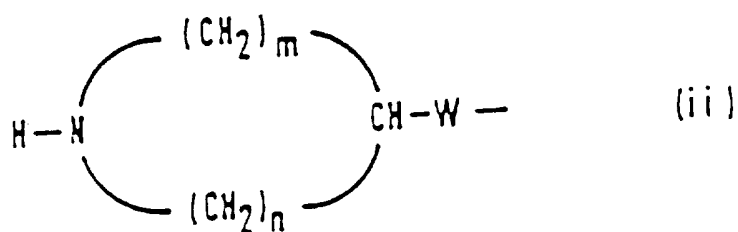
20



25

eller en grupp med formeln (ii):

30



35

i vilken:

Z avser en C₁-C₈ alkylengrupp;

W avser en C₁-C₆ alkylengrupp;

5 m och n avser heltalet 1 eller 2 dock så att summan m+n är heltalet 3 eller heltalet 4;

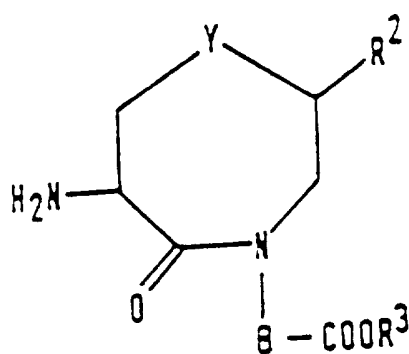
R² avser fenyl, tienyl eller furyl;

10 B avser en C₁-C₂ alkylengrupp;

Y avser en svavelatom eller en metylegrupp;

och farmaceutiskt acceptabla salter och lägre alkylestrar därav,
 15 k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet innefattar kondensation av en förening med formeln (II):

20



25

30 (där R², B och Y är definierade som ovan; och R³ avser en C₁-C₁₀ alkylgrupp) med en förening med formeln (III):



35 (där A är definierad som ovan; X' avser en halogenatom eller en sulfonyloxigrupp; och R¹ avser en estergrupp) eller genom reaktiv kondensation av den tidigare nämnda föreningen med formeln (II) med en

förening med formeln (IV):



5 (där R^1 och A är definierade som ovan) och genom att valbart utsätta produkten för en eller flera av stegen deprotektion, saltbildning, esterbildning eller transesterbildning.

10 2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att:

A avser en grupp med formeln (i), vilken definierades i patentkrav 1, eller en grupp med formeln (ii), vilken definierades i patentkrav 1, där:

15

$R^4, R^5, \underline{m}, \underline{n}$ och R^2 är definierade som i patentkrav 1;

Z avser en C_4 - C_8 alkylengrupp;

20 W avser en C_2 - C_4 alkylengrupp; och

B avser en metylengrupp;

25 3. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I) enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att:

A avser en grupp med formeln (i), vilken definierades i patentkrav 1 eller en grupp med formeln (ii), vilken definierades i patentkrav 1, där:

30

R^4, R^5, B och Y är definierade som i patentkrav 2;

Z avser en C_7 eller C_8 alkylengrupp;

35 W avser en C_3 eller C_4 alkylengrupp;

\underline{m} avser heltalet 1 eller 2; och

W avser en tetrametylengrupp;

m avser heltalet 2; och

5 n avser heltalet 2;

R² avser en fenylgrupp, en 2-tienylgrupp, en 3-tienylgrupp eller en 2-furylgrupp;

10 B och Y avser samma som i patentkrav 3.

7. Förfarande för framställning av en förening med formeln (I) enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att:

15 A avser en grupp formeln (iia), som definierades i patentkrav 6, i vilken:

W, m, n och B avser samma som i patentkrav 6;

20 R² avser en 2-tienylgrupp, en 3-tienylgrupp eller en 2-furylgrupp;

Y avser en svavelatom.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, 25 att utgångsmaterialen väljes för att framställa:

α -[6-(8-amino-1-karboxioktylamino)-5-oxo-2-(2-(tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl)]ättiksyra;

30 α -[6-(9-amino-1-karboxinonylamino)-5-oxo-2-(2-tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl)]ättiksyra;

α -[6-(8-amino-1-karboxioktylamino)-5-oxo-2-(3-tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl)]ättiksyra;

35

α -[6-(8-amino-1-karboxioktylamino)-5-oxo-2-(2-furyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl)]ättiksyra;

- α -[6-(8-amino-1-karboxioktylamino)-5-oxo-2-fenyl-perhydro-1,4-tiazepin-4-yl]ättiksyra;
- 5 α -[3-(8-amino-1-karboxioktylamino)-2-oxo-6-(2-tienyl)perhydroazepin-1-yl]ättiksyra;
- α -[3-(9-amino-1-karboxinonylamino)-2-oxo-6-(2-tienyl)perhydroazepin-1-yl]ättiksyra;
- 10 α -[3-(8-amino-1-karboxioktylamino)-2-oxo-6-fenyl-perhydroazepin-1-yl]ättiksyra;
- α -[3-(9-amino-1-karboxinonylamino)-2-oxo-6-fenyl-perhydroazepin-1-yl]ättiksyra;
- 15 α -{6-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-5-oxo-2-(2-tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl}ättiksyra;
- α -{6-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-5-oxo-2-fenylperhydro-1,4-tiazepin-4-yl}ättiksyra;
- 20 α -{6-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-5-oxo-2-(3-tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl}ättiksyra;
- 25 α -{6-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-5-oxo-2-(2-furyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl}ättiksyra;
- α -{3-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-2-oxo-6-(2-tienyl)perhydroazepin-1-yl}ättiksyra;
- 30 α -{3-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-2-oxo-6-(3-tienyl)perhydroazepin-1-yl}ättiksyra;
- α -{3-[1-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-2-oxo-6-fenylperhydroazepin-1-yl}ättiksyra;
- 35 α -(6(R))-{8-amino-1(S)-karboxioktylamino]-5-oxo-2(S)-(2-tienyl)per-

hydro-1,4-tiazepin-4-yl)ättiksyra;

α -{3(S)-[8-amino-1(S)-karboxioktylamino]-2-oxo-6(R)-fenylperhydroazepin-1-yl)ättiksyra;

5

α -{6(R)-[1(S)-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-5-oxo-2(S)-(2-tienyl)perhydro-1,4-tiazepin-4-yl)ättiksyra;

10

α -{3(S)-[1(S)-karboxi-5-(4-piperidyl)pentylamino]-2-oxo-6-(R)-fenylperhydroazepin-1-yl)ättiksyra;

och farmaceutiskt acceptabla salter därav.