(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 914309 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 914309

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07K 5/02
C07K 5/06
C07D233/64
C07D401/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.09.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.09.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.03.1992**

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

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

17.09.1990 GB 9020305 15.03.1991 GB 9105580

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,** 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Hemmi, Keiji,** Japan, JAPANI, (JP)
2 •**Neya, Masahiro,** Japan, JAPANI, (JP)
3 •**Marusawa, Hiroshi,** Japan, JAPANI, (JP)
4 •**Watanabe, Shinya,** Japan, JAPANI, (JP)
5 •**Hashimoto, Masashi,** Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Uudet aminohappojohdokset, menetelmä niiden valmistamiseksi ja näitä sisältävä farmaseuttinen seos

Nya aminosyraderivat, förfarande för deras framställning och dessa innehållande farmaceutisk blandning

17

Uusia aminohappojohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niitä sisältävä farmaseuttinen koostumus. - Nya aminosyraderivat, ett förfarande för deras framställning samt en farmaceutisk komposition innehållande dem.

Tämä keksintö koskee uusia aminohappojohdannaisia ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Erityisemmin se koskee uusia aminohappojohdannaisia ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joilla on inhiboivia aktiivisuuksia reniiniä kohtaan, menetelmää niiden valmistamiseksi, niitä sisältävää farmaseuttista koostumusta, ja tapaa hoitaa ja/tai estää liiallista verenpainetta, sydämen vajaatoimintaa, munuaissairauksia [esimerkiksi munuaisen vajaatoimintaa, diabeettista munuaissairautta, munuaiskerästulehdusta, pyelonefriittiä, nefroosioireyhtymää, Bartter'in oireyhtymää, reniiniä erittävää munuaiskasvainta, munuaisen ödeemaa, veren liiallista virtsahappopitoisuutta, kihtiä ja vastaavia], glaukoomaa ja vastaavia ihmisillä tai eläimillä. Lisäksi kohdeyhdisteen odotetaan olevan käyttökelpoinen terapeuttisena aineena dementiaan.

Keksinnön yhtenä kohteena on aikaansaada uusia ja käyttökelpoisia aminohappojohdannaisia ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, joilla on inhiboivia aktiivisuuksia reniiniä vastaan, ja jotka ovat käyttökelpoisia verenpaineen alentajana ja terapeuttisina aineina sydämen vajaatoimintaan, munuaissairauksiin, glaukoomaan ja vastaaviin, erityisesti oraaliseen antoon.

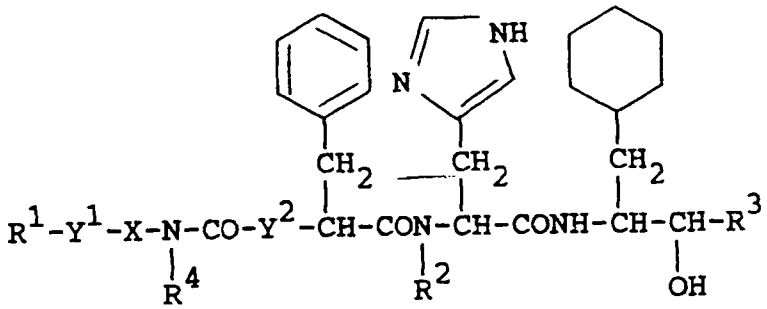
Keksinnön toisena kohteena on aikaansaada menetelmä mainittujen aminohappojohdannaisten ja näiden suolojen valmistamiseksi.

Edelleen keksinnön kohteena on aikaansaada farmaseuttinen koostumus, joka sisältää aktiivisena valmistusaineena mainittuja aminohappojohdannaisia ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Yhä edelleen keksinnön kohteena on aikaansaada terapeuttinen tapa hoitaa ja/tai estää liiallista verenpainetta, sydämen vajaatoimintaa, munuaissairauksia, glaukoomaa ja vastaavia.

Joitain aminohappojohdannaisia, joilla on reniinin vastaisia inhiboivia aktiivisuuksia, on tunnettu, ja kuvataan esimerkiksi EP-patenttihakemuksissa 0172346, 0283970, 0300189 ja 0391180, kansainvälisessä PCT-patenttijulkaisussa W087/04349 ja JP-patenttihakemuksessa 2/243674.

Keksinnön kohteena olevat aminohappojohdannaiset ovat uusia, ja ne voidaan esittää seuraavalla yleisellä kaavalla [I]



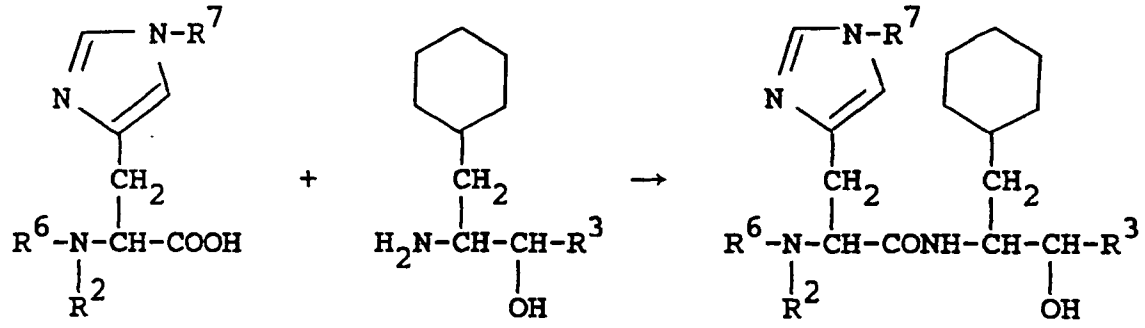
[I]

jossa R^1 on morfolinokarbonyyli, tiomorfolinokarbonyyli, heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli, oktahydroatsosin-1-yylikarbonyyli, piperidinokarbonyyli, alempi alkanoyyli, dipropyylikarbamoyyli, tetrahydroisokinolyylikarbonyyli tai heterosyklinen ryhmä,
R^2 on alempi alkyyli,
R^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu substituent(e)illa joukosta aryyli ja syklo(alempi)alkyyli,
R^4 on alempi alkyyli,

X on alempi alkyleeni,
Y^1 on yksinkertainen sidos tai $-N(R^5)-$,
jossa R^5 on alempi alkyyli, ja Y^2 on -NH- tai -O-,
sillä ehdolla, että R^3 on isobutyyli, 2-etyylibutyyli tai alempi alkyyli, joka on substituoitu substituent(e)illa joukosta aryyli ja syklo(alempi)alkyyli,
1) kun R^1 on morfolinokarbonyyli ja Y^1 on $-N(R^5)-$
2) kun R^1 on morfolinokarbonyyli tai tiomorfolinokarbonyyli, Y^1 on yksinkertainen sidos ja Y^2 on -O-; tai
3) kun R^1 on alempi alkanoyyli ja Y^2 on -O-.

Kaavan [I] mukainen kohdeyhdiste tai sen suola voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa kuvatulla menetelmällä, mutta kaavan [I] mukaisen kohdeyhdisteen valmistukset eivät rajoitu seuraavaan menetelmään.

Menetelmä 1
Vaihe 1

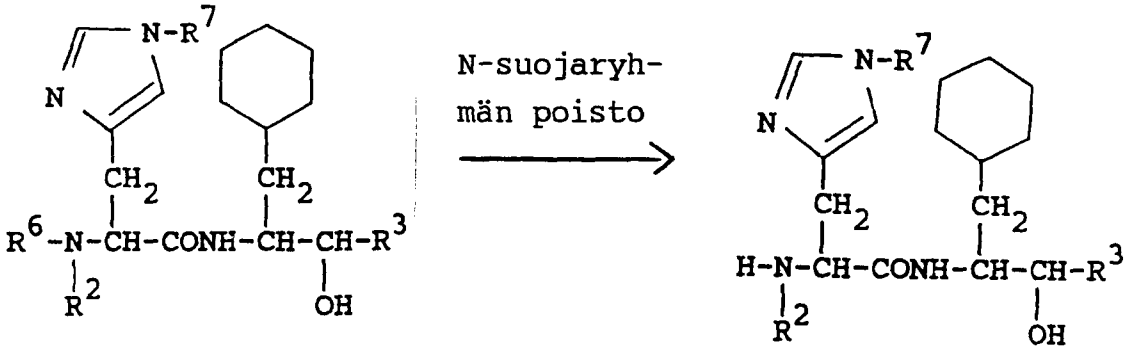


[II] tai sen reaktiivinen johdannainen karboksiryhmässä tai sen suola

[III] tai sen reaktiivinen johdannainen aminoryhmässä tai sen suola

[IV] tai sen suola

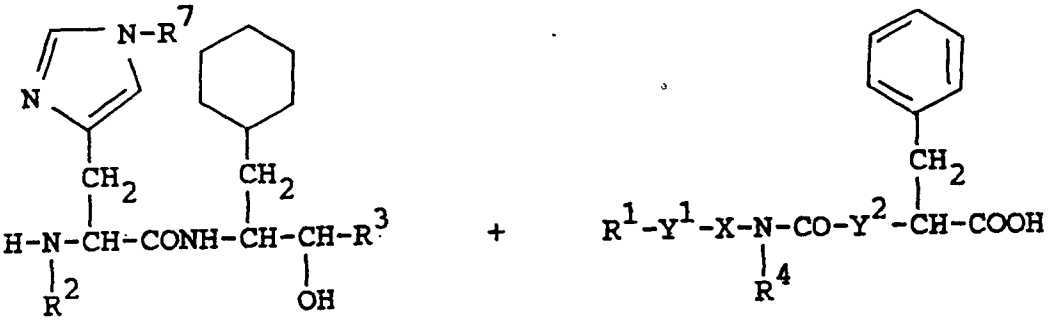
Vaihe 2



[IV]
tai sen suola

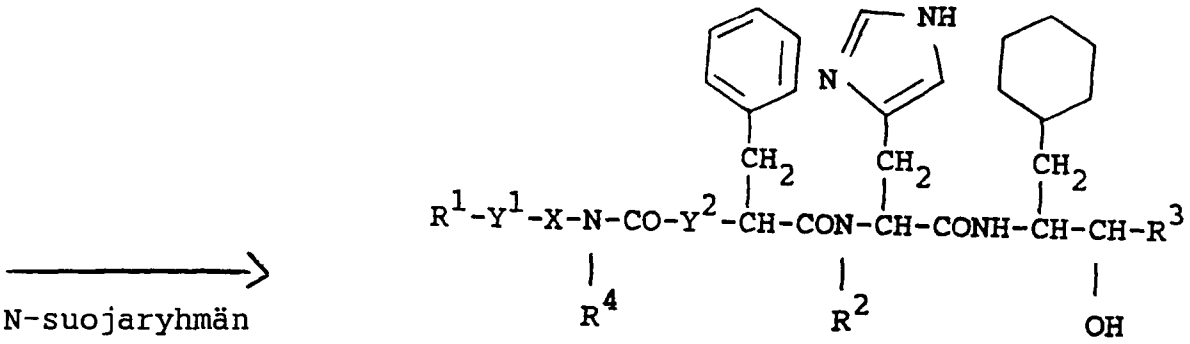
[V]
tai sen suola

Vaihe 3



[V]
tai sen reaktiivinen johdannainen aminoryhmässä tai sen suola

[VI]
tai sen reaktiivinen johdannainen karboksiryhmässä tai sen suola



N-suojaryhmän poisto, tarvittaessa

[I]

tai sen suola

jossa
R^6 on N-suojaryhmä,
R^7 on vety tai N-suojaryhmä, ja
R^1, R^2, R^3, R^4, X, Y^1 ja Y^1 ovat kaikki edellä määritellyt.

Tämän julkaisun edellä olevassa ja seuraavassa kuvauksessa sopivia esimerkkejä ja kuvauksia eri määritelmistä, joita tämä keksintö sisältää suoja-alassaan, selitetään seuraavaksi yksityiskohtaisesti.

Käsite "alempi" on tarkoitettu merkitsemään ryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ellei muita ehtoja ole esitetty.

Alempi ryhmä käsitteessä "syklo(alempi)alkyyli" on tarkoitettu merkitsemään ryhmää, jossa on 3 - 6 hiiliatomia.

Sopiva "alempi alkyyli" voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, heksyyli, isobutyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, 2-etyylibutyyli ja vastaavat.

Sopiva "syklo(alempi)alkyyli" voi olla syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli, jossa edullinen on sykloheksyyli.

Sopiva "alempi alkanoyyli" voi olla formyyli, asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, 4-metyylivaleryyli ja vastaavat.

Sopiva "aryyli" voi olla fenyyli, naftyyli, fenyyli, joka on substituoitu alemmalla alkyylillä (esimerkiksi tolyyli, ksylyyli, mesityyli, kumenyyli ja vastaavat) ja vastaavat, joista edullinen on fenyyli.

Sopiva "heterosyklinen ryhmä" voi olla sellainen, joka sisältää ainakin 1 heteroatomin joukosta typpi-, rikki- ja happiatomi, ja voi olla mm. tyydyttynyt tai tyydyttymätön, monosyklinen tai polysyklinen heterosyklinen ryhmä, ja edullinen heterosyklinen ryhmä voi olla N-pitoinen heterosyklinen ryhmä, kuten tyydyttymätön 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 4 typpiatomia, esimerkiksi pyrrolyyli, pyrrolinyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, pyridatsinyyli, triatsolyyli [esimerkiksi 4H-1,2,4-triatsolyyli, 1H-1,2,3-triatsolyyli, 2H-1,2,3-triatsolyyli ja vastaavat], tetratsolyyli [esimerkiksi 1H-tetratsolyyli, 2H-tetratsolyyli ja vastaavat] ja vastaavat;

tyydyttynyt 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 4 typpiatomia [esimerkiksi pyrrolidinyyli, imidatsolidinyyli, piperidino, piperatsinyyli ja vastaavat]; tyydyttymätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 5 typpiatomia, esimerkiksi indolyyli, isoindolyyli, indolitsinyyli, bentsimidatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, indatsolyyli, bentsotriatsolyyli, tetratsolopyridatsinyyli [esimerkiksi tetratsolo[1,5-b]pyridatsinyyli ja vastaavat] ja vastaavat;

tyydyttymätön 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää happiatomin, esimerkiksi pyranyyli, furyyli ja vastaavat;

tyydyttymätön 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 happiatomia ja 1 - 3 typpiatomia, esimerkiksi oksatsolyyli, isoksatsolyyli, oksadiatsolyyli [esimerkiksi 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, 1,2,5-oksadiatsolyyli ja vastaavat] ja vastaavat;

tyydyttynyt 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 happiatomia ja 1 - 3 typpiatomia [esimerkiksi morfolinyyli ja vastaavat];

tyydyttymätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 happiatomia ja 1 - 3 typpiatomia [esimerkiksi bentsoksatsolyyli, bentsoksadiatsolyyli ja vastaavat];

tyydyttymätön 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 rikkiatomia ja 1 - 3 typpiatomia, esimerkiksi tiatsolyyli, tiadiatsolyyli [esimerkiksi 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,5-tiadiatsolyyli ja vastaavat] ja vastaavat;

tyydyttynyt 3 - 6-jäseninen heteromonosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 rikkiatomia ja 1 - 3 typpiatomia [esimerkiksi tiatsolidinyyli ja vastaavat];

tyydyttymätön kondensoitu heterosyklinen ryhmä, joka sisältää 1 - 2 rikkiatomia ja 1 - 3 typpiatomia [esimerkiksi bentsotiatsolyyli, bentsotiadiatsolyyli ja vastaavat] ja vastaavat.

Edullinen mainituista heterosyklisistä ryhmistä on pyridyyli. Edullisia "alempia alkyylejä, jotka on substituoitu substituent(e)illa joukosta aryyli ja syklo(alempi)alkyyli" ovat diaryy-

li(alempi)alkyyli, syklo(alempi)alkyyli(alempi)alkyyli ja disyklo(alempi)alkyyli(alempi)alkyyli, joista edullisempia ovat difenyylietyyli, sykloheksyylimetyyli ja disykloheksyylietyyli.

Sopiva "alempi alkyleeni" voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut, kuten metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni, heksametyleeni, propyleeni, metyylimetyleeni, etyylimetyleeni, propyylimetyleeni ja vastaavat, joista edullisempi voi olla C_1-C_4 alkyleeni, ja edullisimpia ovat metyleeni, etyleeni, trimetyleeni, tetrametyleeni ja metyylimetyleeni.

Sopiva "N-suojaryhmä" voi olla substituoitu tai substituoimaton alempi alkanoyyli [esimerkiksi formyyli, asetyyli, propionyyli, trifluoriasetyyli ja vastaavat], ftaloyyli, alempi alkoksikarbonyyli [esimerkiksi tert-butoksikarbonyyli, tert-amyylioksikarbonyyli ja vastaavat], substituoitu tai substituoimaton aralkyylioksikarbonyyli [esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli ja vastaavat], substituoitu tai substituoimaton areenisulfonyyli [esimerkiksi bentseenisulfonyyli, tosyyli ja vastaavat], nitrofenyylisulfenyyli, aralkyyli [esimerkiksi trityyli, bentsyyli ja vastaavat] tai vastaavat.

Edullisia kaavan [I] mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R^1 on tiomorfolinokarbonyyli, heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli, piperidinokarbonyyli tai alempi alkanoyyli, R^2 on alempi alkyyli, R^3 on alempi alkyyli, R^4 on alempi alkyyli, X on alempi alkyleeni,

Y^1 on $-\underset{\displaystyle R^5}{\overset{\displaystyle |}{N}}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli), ja

Y^2 on -NH-;

R^1 on morfolinokarbonyyli, tiomorfolinokarbonyyli, heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli, oktahydroatsosin-1-yylikarbonyyli, piperidinokarbonyyli tai alempi alkanoyyli, R^2 on alempi alkyyli, R^3 on alempi alkyyli, R^4 on alempi alkyyli, X on alempi

alkyleeni, Y^1 on yksinkertainen sidos tai $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli), ja Y^2 on -NH-, sillä ehdolla, että R^3 on isobutyyli tai 2-etyylibutyyli kun R^1 on morfolinokarbonyyli ja Y^1 on $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$; ja

R^1 on morfolinokarbonyyli, tiomorfolinokarbonyyli, heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli, oktahydroatsosin-1-yylikarbonyyli, piperidinokarbonyyli, alempi alkanoyyli, dipropyylikarbamoyyli, tetrahydroisokinolyylikarbonyyli tai heterosyklinen ryhmä (edullisemmin pyridyyli), R^2 on alempi alkyyli, R^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu substituent(e)illa joukosta aryyli (edullisemmin fenyyli) ja syklo(alempi)alkyyli (edullisemmin sykloheksyyli), R^4 on alempi alkyyli, X on alempi alkyleeni, Y^1 on yksinkertainen sidos tai $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli), ja Y^2 on -NH- tai -O-, sillä ehdolla, että R^3 on isobutyyli, 2-etyylibutyyli tai alempi alkyyli, joka on substituoitu substituent(e)illa joukosta aryyli (edullisemmin fenyyli) ja syklo(alempi)alkyyli (edullisemmin sykloheksyyli), 1) kun R^1 on morfolinokarbonyyli ja Y^1 on $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$, 2) kun R^1 on morfolinokarbonyyli tai tiomorfolinokarbonyyli, Y^1 on yksinkertainen sidos ja Y2 on -O-, tai 3) kun R^1 on alempi alkanoyyli ja Y2 on -O-; joista edullisempia ovat tiomorfolinokarbonyyli R^1:lle, alempi alkyyli R^2:lle, alempi alkyyli R^3:lle, alempi alkyyli R^4:lle, alempi alkyleeni X:lle , $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli) Y^1:lle ja -NH- Y^2:lle; morfolinokarbonyyli R^1:lle, alempi alkyyli R^2:lle, isobutyyli tai 2-etyylibutyyli R^3:lle, alempi alkyyli R^4:lle, alempi alkyleeni X:lle, $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli) Y^1:lle ja -NH- Y^2:lle; ja morfolinokarbonyyli R^1:lle, alempi alkyyli R^2:lle, alempi alkyyli R^3:lle, alempi alkyyli R^4:lle,

alempi alkyleeni X:lle, yksinkertainen sidos Y^1:lle ja -NH- Y^2:lle; ja edullisin on morfolinokarbonyyli R^1:lle, alempi alkyyli R^2:lle, isobutyyli R^3:lle, alempi alkyyli R^4:lle, alempi alkyleeni X:lle, $-\underset{\underset{R^5}{|}}{N}-$ (jossa R^5 on alempi alkyyli) Y^1:lle ja -NH- Y^2:lle.

Sopivia kaavan [I] mukaisten kohdeyhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat tavanomaiset ei-toksiset suolat, ja mukaan luetaan orgaaninen happoadditiosuola [esimerkiksi formiaatti, asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti ja vastaavat], epäorgaaninen happoadditiosuola [esimerkiksi hydrokloridi, hydrobromide, sulfaatti, fosfaatti ja vastaavat], suola aminohapon kanssa [esimerkiksi asparagiinihapposuola, glutamiinihapposuola ja vastaavat], tai vastaavat.

Menetelmä kaavan [I] mukaisten kohdeyhdisteiden valmistamiseksi selitetään seuraavaksi yksityiskohtaisesti.

Menetelmä 1

Vaihe 1

Kaavan [IV] mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla kaavan [II] mukaisen yhdisteen tai sen karboksiryhmässä reaktiivisen johdannaisen tai sen suolan reagoimaan kaavan [III] mukaisen yhdisteen tai sen aminoryhmässä reaktiivisen johdannaisen tai sen suolan kanssa.

Sopivista kaavan [IV] mukaisen yhdisteen suoloista voidaan mainita kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Sopiva reaktiivinen johdannainen kaavan [II] mukaisen yhdisteen karboksiryhmässä voi olla mm. happohalogenidi, happoanhydridi,

aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaavat. Sopivia esimerkkejä reaktiivisista johdannaisista voivat olla happokloridi; happoatsidi; sekahappoanhydridi hapon, kuten substituoidun fosforihapon kanssa [esimerkiksi dialkyylifosforihapon, fenyylifosforihapon, difenyylifosforihapon, dibentsyylifosforihapon, halogenoidun fosforihapon ja vastaavien], dialkyylifosforihapokkeen, rikkihapokkeen, tiorikkihapon, rikkihapon, sulfonihapon [esimerkiksi metaanisulfonihapon ja vastaavien], alifaattisen karboksyylihapon [esimerkiksi etikkahapon, propionihapon, voihapon, isovoihapon, pivalonihapon, pentaanihapon, isopentaanihapon, 2-etyylivoihapon, trikloorietikkahapon ja vastaavien] tai aromaattisen karboksyylihapon [esimerkiksi bentsoehapon ja vastaavien]; symmetrinen happoanhydridi; aktivoitu amidi imidatsolin, 4-substituoidun imidatsolin, dimetyylipyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa; tai aktivoitu esteri [esimerkiksi syaanimetyyliesteri, metoksimetyyliesteri, dimetyyliiminometyyli[$(CH_3)_2N^+=CH-$]-esteri, vinyyliesteri, propargyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyylifenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyylitioesteri, p-nitrofenyylitioesteri, p-kresyylitioesteri, karboksimetyylitioesteri, pyranyyliesteri, pyridyyliesteri, piperidyyliesteri, 8-kinolyylitioesteri ja vastaavat], tai esteri N-hydroksiyhdisteen kanssa [esimerkiksi N,N-dimetyylihydroksyyliamiinin, 1-hydroksi-2-(1H)-pyridonin, N-hydroksisukkinimidin, N-hydroksiftalimidin, 1-hydroksi-1H-bentsotriatsolin ja vastaavien] ja vastaavat. Nämä reaktiiviset johdannaiset voidaan mahdollisesti valita näistä käytettävän kaavan [II] mukaisen yhdisteen tyypin mukaan.

Kaavan [II] mukaisen yhdisteen ja sen reaktiivisen johdannaisen sopivia suoloja voivat olla emässuola, kuten alkalimetallisuola [esimerkiksi natriumsuola, kaliumsuola ja vastaavat], maa-alkalimetallisuola [esimerkiksi kalsiumsuola, magnesiumsuola ja vastaavat], ammoniumsuola, orgaaninen emässuola [esimerkiksi

trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiinisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinisuola ja vastaavat], tai vastaavat, ja kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkinä esitetty happoadditiosuola.

Sopiva reaktiivinen johdannainen kaavan [III] mukaisen yhdisteen aminoryhmässä voi olla mm. Schiff'in emäs-tyyppinen imino tai sen tautomeerinen enamiinityyppinen isomeeri, joka on muodostettu kaavan [III] mukaisen yhdisteen reaktiolla karbonyyliyhdisteen, kuten aldehydin, ketonin tai vastaavan kanssa; silyylijohdannainen, joka on muodostettu kaavan [III] mukaisen yhdisteen reaktiolla silyyliyhdisteen, kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, mono(trimetyylisilyyli)asetamidin, bis(trimetyylisilyyli)urean tai vastaavan kanssa; johdannainen, joka on muodostettu kaavan [III] mukaisen yhdisteen reaktiolla fosforitrikloridin tai fosgeenin kanssa, ja vastaavat.

Kaavan [III] mukaisen yhdisteen ja sen reaktiivisen johdannaisen sopivista suoloista voidaan mainita kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vesi, alkoholi [esimerkiksi metanoli, etanoli ja vastaavat], asetoni, dioksaani, asetonitriili, kloroformi, metyleenikloridi, etyleenikloridi, tetrahydrofuraani, etyyliasetaatti, N,N-dimetyyliformamidi, pyridiini tai mikä hyvänsä muu orgaaninen liuotin, joka ei vaikuta reaktioon haitallisesti. Näitä tavanomaisia liuottimia voidaan myös käyttää seoksena veden kanssa.

Kun kaavan [II] mukaista yhdistettä käytetään tässä reaktiossa vapaan hapon muodossa tai suolansa muodossa, reaktion suoritetaan edullisesti tavanomaisen kondensointireagenssin läsnä ollessa, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi; N-syklohek-

syyli-N'-morfolinoetyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi; N,N'-dietyylikarbodi-imidi, N,N'-di-isopropyylikarbodi-imidi; N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi; N,N'-karbonyylibis-(2-metyyli-imidatsoli); pentametyleeniketeeni-N-sykloheksyyli-imiini; difenyyliketeeni-N-sykloheksyyli-imiini; etoksiasetyleeni; 1-alkoksi-1-kloorietyleeni; trialkyylifosfiitti, etyylipolyfosfaatti; isopropyylipolyfosfaatti; fosforioksikloridi (fosforyylikloridi); fosforitrikloridi; difenyylifosforyyliatsidi; tionyylikloridi; oksalyylikloridi; alempi alkyylihalogeeniformiaatti [esimerkiksi etyyliklooriformiaatti, isopropyylikloori-formiaatti ja vastaavat]; trifenyylifosfiini; 2-etyyli-7-hydroksibentsisoksatsoliumsuola; 2-etyyli-5-(m-sulfofenyyli)isoksatsoliumhydroksidin molekyylinsisäinen suola; 1-(p-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli; nk. Vilsmeier-reagenssi, joka valmistetaan N,N-dimetyyliformamidin reaktiolla tionyylikloridin, fosgeenin, trikloorimetyylikloori-formiaatin, fosforioksikloridin, oksalyylikloridin ja vastaavien kanssa; tai vastaavat.

Reaktio voidaan myös suorittaa epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnä ollessa, kuten alkalimetallibikarbonaatin, tri-(alempi)alkyyliamiinin, pyridiinin, N-(alempi)alkyylimorfoliinin, N,N-di(alempi)alkyylibentsyyliamiinin tai vastaavien.

Reaktion lämpötila ei ole kriittinen, ja reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen/lämmittäen.

Vaihe 2

Kaavan [V] mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa alistamalla kaavan [IV] mukainen yhdiste tai sen suola reaktiolle N-suojaryhmän poistamiseksi.

Kaavan [V] mukaisen yhdisteen sopivista suoloista voidaan mainita kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella memenetelmällä, kuten hydrolyysi, pelkistys tai vastaavat.

Hydrolyysi suoritetaan edullisesti emäksen tai hapon läsnä ollessa, mukaan lukien Lewis-hapon.

Sopiva emäs voi olla mm. epäorgaaninen emäs ja orgaaninen emäs, kuten alkalimetalli [esimerkiksi natrium, kalium ja vastaavat], maa-alkalimetalli [esimerkiksi magnesium, kalsium ja vastaavat], sen hydroksidi tai karbonaatti tai bikarbonaatti, hydratsiini, trialkyyliamiini [esimerkiksi trimetyyliamiini, trietyyliamiini ja vastaavat], pikoliini, 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]-non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani, 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni tai vastaavat.

Sopiva happo voi olla mm. orgaaninen happo [esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo ja vastaavat], epäorgaaninen happo [esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, kloorivety, vetybromidi, vetyfluoridi ja vastaavat] ja happoadditiosuolayhdiste [esimerkiksi pyridiinihydrokloridi ja vastaavat].

Eliminointi käyttämällä trihalogeenietikkahappoa [esimerkiksi trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo ja vastaavat] tai vastaavia suoritetaan edullisesti kationinsieppausreagenssien läsnä ollessa [esimerkiksi anisoli, fenoli ja vastaavat].

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten vesi, alkoholi [esimerkiksi metanoli, etanoli ja vastaavat], metyleenikloridi, kloroformi, tetrakloorimetaani, tetrahydrofuraani, näiden seos, tai missä hyvänsä muussa liuottimessa, joka ei vaikuta reaktioon haitallisesti. Liuottimena voidaan myös käyt-

tää nestemäistä emästä tai happoa. Reaktion lämpötila ei ole kriittinen ja reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen/kuumentaen.

Eliminointireaktioon käytettäviä pelkistysmenetelmiä voivat olla mm. kemiallinen pelkistys ja katalyyttinen pelkistys.

Sopivia kemiallisessa pelkistyksessä käytettäviä pelkistysreagensseja ovat yhdistelmä metallista [esimerkiksi tina, sinkki, rauta ja vastaavat] tai metallisesta yhdisteestä [esimerkiksi kromikloridi, kromiasetaatti ja vastaavat] ja orgaanisesta tai epäorgaanisesta haposta [esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonihappo, suolahappo, bromivetyhappo ja vastaavat].

Sopivia katalysaattoreita käytettäväksi katalyyttisessä pelkistyksessä ovat tavanomaiset katalysaattorit, kuten platinakatalysaattorit [esimerkiksi platinalevy, huokoinen platina, platinamusta, kolloidinen platina, platinaoksidi, platinalanka ja vastaavat], palladiumkatalysaattorit [esimerkiksi huokoinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, Pd/C, kolloidinen palladium, palladium bariumsulfaatilla, palladium bariumkarbonaatilla ja vastaavat], nikkelikatalysaattorit [esimerkiksi pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli ja vastaavat], kobolttikatalysaattorit [esimerkiksi pelkistetty kobolti, Raney-kobolti ja vastaavat], rautakatalysaattorit [esimerkiksi pelkistetty rauta, Raney-rauta ja vastaavat], kuparikatalysaattorit [esimerkiksi pelkistetty kupari, Raney-kupari, Ullman-kupari ja vastaavat] ja vastaavat.

Pelkistys suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta reaktioon haitallisesti, kuten vesi, metanoli, etanoli, propanoli, N,N-dimetyyliformamidi tai näiden seos. Lisäksi tapauksessa, että edellä mainitut hapot, joita on määrä käyttää kemiallisessa pelkistyksessä, ovat nestemäisiä, myös

niitä voidaan käyttää liuottimena. Edelleen sopiva liuotin katalyyttisessä pelkistyksessä käytettäväksi voi olla edellä mainittu liuotin, ja muut tavanomaiset liuottimet, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani ja vastaavat, tai näiden seos.

Tämän pelkistyksen reaktiolämpötila ei ole kriittinen, ja reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen/kuumentaen.

Vaihe 3

Kaavan [I] mukainen kohdeyhdiste tai sen suola voidaan valmistaa saatamalla kaavan [V] mukainen yhdiste tai sen aminoryhmässä reaktiivinen johdannainen tai sen suola reagoimaan kaavan [VI] mukaisen yhdisteen tai sen karboksiryhmässä reaktiivisen johdannaisen tai sen suolan kanssa, ja mikäli tarpeen, poistamalla N-suojaryhmän.

Sopivista kaavan [VI] mukaisen yhdisteen suoloista voidaan mainita kaavan [II] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Tämä reaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin vaihe 1, ja sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi reaktiiviset johdannaiset, kondensointireagenssit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen voidaan viitata vaiheessa 1 selitettyihin.

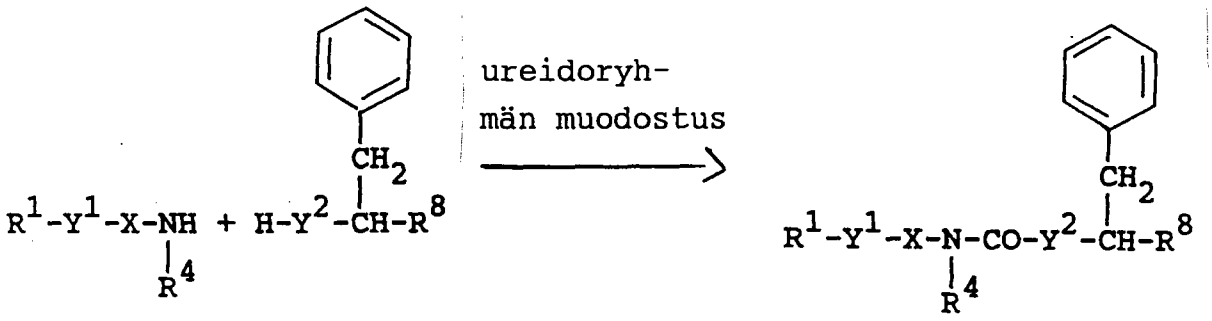
Siinä tapauksessa, että kaavan [V] mukaisen yhdisteen imidatsoliryhmä on suojattu, kaavan [I] mukainen kohdeyhdiste voidaan valmistaa poistamalla edelleen kaavan [V] mukaisen yhdisteen reaktiotuotteen N-suojaryhmän kaavan [VI] mukaisella yhdisteellä.

Tämä eliminointireaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin vaihe 2 tässä menetelmässä, ja sen vuoksi tämän

reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi emäkset, hapot, pelkistysreagenssit, katalysaattorit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen viitataan tässä menetelmässä vaiheessa 2 selitettyihin.

Jotkin kaavan [VI] mukaisista lähtöaineyhdisteistä ovat uusia ja voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa kuvatuilla menetelmillä.

Menetelmä A

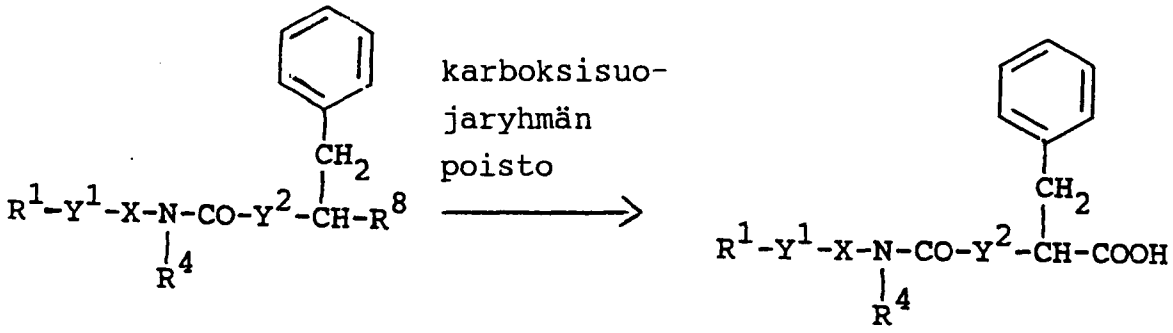


[VII] tai sen suola

[VIII] tai sen suola

[IX]

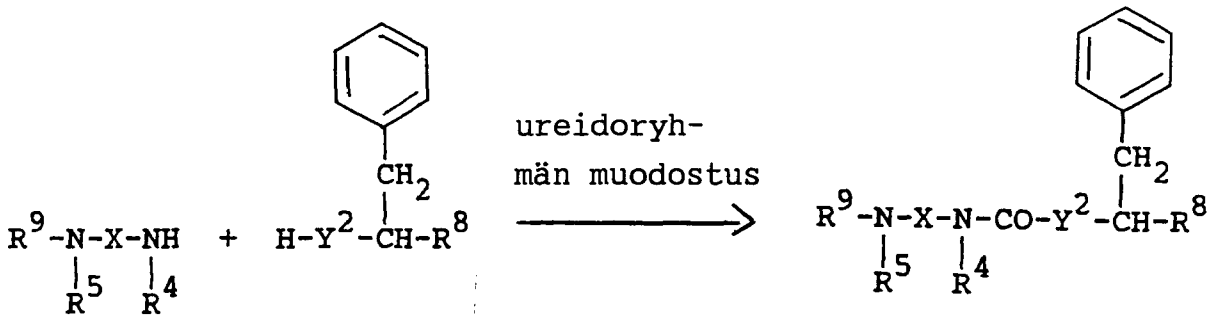
Menetelmä B



[IX]

[VI] tai sen suola

Menetelmä C

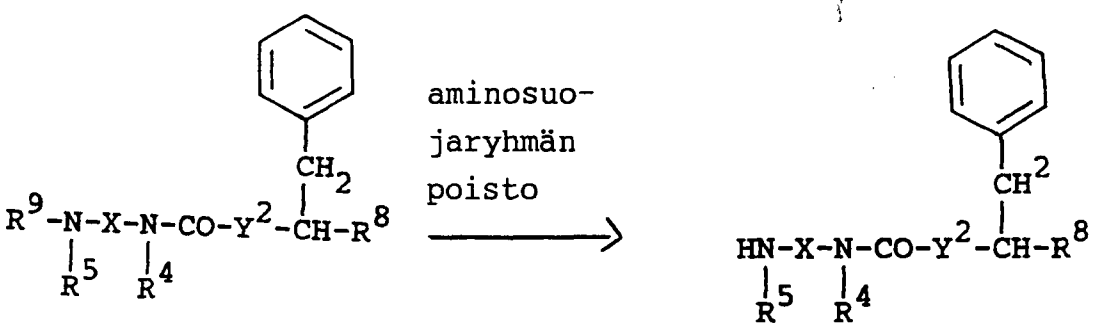


[X] tai sen suola

[VIII] tai sen suola

[XI]

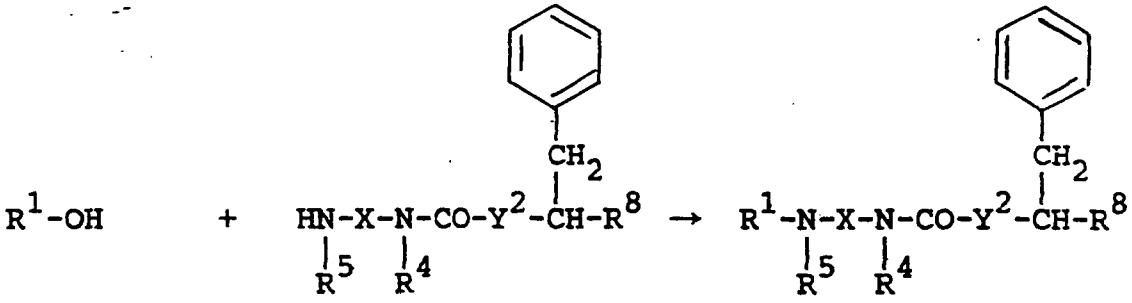
Menetelmä D



[XI]

[XII] tai sen suola

Menetelmä E



[XIII] tai sen reaktiivinen johdannainen karboksiryhmässä tai sen suola

[XII] tai sen reaktiivinen johdannainen aminoryhmässä tai sen suola

[IXa]

jossa R^8 on suojattu karboksi,
R^9 on N-suojaryhmä, ja
R^1, R^4, R^5, X, Y^1 ja Y^2 ovat kaikki edellä määritellyt.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla karboksiryhmä, joka on suojattu tavanomaisella suojaryhmällä, kuten alempi alkoksikarbonyyli [esimerkiksi metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, sek-butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, neopentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli ja vastaavat], mahdollisesti substituoitu ar(alempi)alkoksikarbonyyli, esimerkiksi mono- tai di- tai trifenyyli-(alempi)alkoksikarbonyyli, joka voi olla substituoitu nitrolla [esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, bentshydryylioksikarbonyyli, trityylioksikarbonyyli ja vastaavat] tai vastaavat.

Edellä mainitut menetelmät lähtöaineyhdisteiden valmistamiseksi selitetään seuraavaksi yksityiskohtaisesti.

Menetelmä A

Kaavan [IX] mukainen yhdiste voidaan valmistaa alistamalla kaavan [VII] mukainen yhdiste tai sen suola ja kaavan [VIII] mukainen yhdiste tai sen suola reaktiolle ureidoryhmän muodostamiseksi.

kaavojen [VII] ja [VIII] mukaisten yhdisteiden sopivista suoloista voidaan mainita kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Tämä reaktio suoritetaan reagenssin läsnä ollessa, joka lisää karbonyyliryhmän, kuten fosgeeni, halogeeniformiaattiyhdiste [esimerkiksi etyyliklooriformiaatti, trikloorimetyyliklooriformiaatti ja vastaavat], N,N'-karbonyyli-di-imidatsoli, metalli-

karbonyyliyhdisteet [esimerkiksi kobolttikarbonyyli, mangaanikarbonyyli ja vastaavat], yhdistelmä hiilimonoksidista ja katalysaattoreista, kuten palladiumkloridi ja vastaavat, tai vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten dioksaani, tetrahydrofuraani, bentseeni, tolueeni, kloroformi, metyleenikloridi, N,N-dimetyyliformamidi tai mikä hyvänsä muu orgaaninen liuotin, joka ei vaikuta reaktioon haitallisesti.

Reaktion lämpötila ei ole kriittinen ja reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen/kuumentaen.

Menetelmä B

Kaavan [VI] mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa alistamalla kaavan [IX] mukainen yhdiste reaktiolle karboksisuojaryhmän poistamiseksi.

Kaavan [VI] mukaisen yhdisteen sopivista suoloista voidaan mainita kaavan [II] mukaiselle yhdisteelle esimerkkinä mainittu emässuola.

Tämä reaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin vaihe 2 menetelmässä 1, ja sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi emäkset, hapot, pelkistysreagenssit, katalysaattorit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen viitataan menetelmän 1 vaiheessa 2 selitettyihin.

Menetelmä C

Kaavan [XI] mukainen yhdiste voidaan valmistaa alistamalla kaavan [VIII] mukainen yhdiste tai sen suola ja kaavan [X]

mukainen yhdiste tai sen suola reaktiolle ureidoryhmän muodostamiseksi.

Tämä reaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin menetelmä A, ja sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi karbonyyliryhmänlisäysreagenssit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen viitataan menetelmässä A selitettyihin.

Menetelmä D

Kaavan [XII] mukainen yhdiste tai sen suola voidaan valmistaa alistamalla kaavan [XI] mukainen yhdiste tai sen suola reaktiolle N-suojaryhmän poistamiseksi.

Sopivista kaavan [XII] mukaisen yhdisteen suoloista voidaan mainita kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Tämä reaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin menetelmän 1 vaihe 2, ja sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi emäkset, hapot, pelkistysreagenssit, katalysaattorit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen voidaan viitata menetelmän 1 vaiheessa 2 selitettyihin.

Menetelmä E

Kaavan [IXa] mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan [XII] mukainen yhdiste tai sen aminoryhmässä reaktiivinen johdannainen tai sen suola reagoimaan kaavan [XIII] mukaisen yhdisteen tai sen karboksiryhmässä reaktiivisen johdannaisen tai sen suolan kanssa.

Kaavan [XII] mukaisen yhdisteen sopivien suolojen suhteen voidaan viitata kaavan [I] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainittuihin.

Kaavan [XIII] mukaisen yhdistee sopivien suolojen suhteen voidaan mainita kaavan [II] mukaiselle yhdisteelle esimerkkeinä mainitut.

Tämä reaktio voidaan suorittaa olennaisesti samalla tavalla kuin vaihe 1 menetelmässä 1, ja sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden [esimerkiksi reaktiiviset johdannaiset, kondensointireagenssit, liuottimet, reaktiolämpötila ja vastaavat] suhteen viitataan menetelmän 1 vaiheessa 1 selitettyihin.

Edelläolevilla menetelmillä saadut yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella menetelmällä, kuten pulverisointi, uudelleenkiteytys, pylväskromatografia, uudelleensaostus tai vastaavat.

On huomattava, että kaavan [I] mukaisiin yhdisteisiin ja muihin yhdisteisiin luetaan asymmetrisistä hiiliatomeista johtuen mukaan 1 tai usea stereoisomeeri, ja kaikki tällaiset isomeerit ja näiden seokset luetaan mukaan keksinnön suoja-alaan.

Kaavan [I] mukaisilla kohdeyhdisteillä ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on voimakkaita inhiboivia aktiivisuuksia reniiniä vastaan, ja ne ovat käyttökelpoisia verenpaineen alentajina ja terapeuttisina aineina sydämen vajaatoimintaan, munuaissairauksiin [esimerkiksi munuaisen vajaatoimintaan, diabeettiseen munuaissairauteen, munuaiskerästulehdukseen, pyelonefriittiin, nefroosioireyhtymään, Bartter'in oireyhtymään, reniiniä erittävään munuaiskasvaimeen, munuaisen ödeemaan, veren liialliseen virtsahappopitoisuuteen, kihtiin ja

vastaaviin], glaukoomaan ja vastaaviin, erityisesti oraaliseen antoon.

Terapeuttiseen tarkoitukseen keksinnön kaavan [I] mukaisia yhdisteitä ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää farmaseuttisen valmisteen muodossa, joka sisältää yhtä mainituista yhdisteistä aktiivisena valmistusaineena seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa, kuten orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän, puolikiinteän tai nestemäisen täyteaineen, joka on sopiva oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen (paikalliseen) antoon. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kapseleita, tabletteja, lääkerakeita, peräpuikkoja, rakeita, liuos, pesuneste, suspensio, emulsio, voide, geeli tai vastaavia. Haluttaessa näihin valmisteisiin voidaan sisällyttää apuaineita, stabilointiaineita, kostutus- tai emulgoimisaineita, puskureita ja muita tavallisesti käytettyjä lisäaineita.

Vaikka kaavan [I] mukaisten yhdisteiden annostelu vaihtelee riippuen potilaan iästä ja tilasta, keskimääräinen yksittäisannos noin 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg ja 1000 mg kaavan [I] mukaista yhdistettä voi olla tehokas hoitamaan edellä mainittuja sairauksia. Yleensä voidaan antaa määriä välillä 0,1 ja noin 1000 mg/kg kehonpainoa/päivä.

Kaavan [I] mukaisen kohdeyhdisteen käyttökelpoisuuden kuvaamiseksi seuraavaksi esitetään joidenkin kaavan [I] mukaisten edustavien yhdisteiden farmakologiset testitiedot.

Testiyhdisteet

(1) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-tiomorfolinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanihydrokloridi

(2) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-{(2-(N-piperidinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanihydrokloridi

(3) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanihydrokloridi

(4) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-morfolinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanihydrokloridi

(5) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-tiomorfolinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanihydrokloridi

(6) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-morfolinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaanihydrokloridi

(7) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaanihydrokloridi

(8) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-[2-(N-dipropyylikarbamoyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanihydrokloridi

(9) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-[2-[N-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isokinolyylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanihydrokloridi

(10) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-[2-pyridyyli)etyyli-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanidihydrokloridi

(11) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-(2-(N-tiomorfolinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaanihydrokloridi

(12) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-morfolinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanihydrokloridi

(13) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-tiomorfolinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaanihydrokloridi

Testimenetelmä

Ihmisplasmaa kerättiin miespuolisilta vapaaehtoisilta, joita ei oltu esikäsitelty lääkkeillä, ja käytettiin poolina. Koaguloitumisenestoaineena käytettiin etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuolaa. Plasman reniiniaktiivisuus mitattiin angiotensiini I:n (Ang I) muodostumisnopeutena plasman endogeenisen reniinin ja angiotensiinin inkuboinnin (37°C) jälkeen pH-arvossa 6,0. Inkubointiseos sisälsi 250 µl plasmaa, 5 µl (fenyylimetyyli)sulfonyylifluoridia, 30 µl puskuria (natrium, kaliumfosfaatti, pH 6,0), ja 15 µl sopivaa testiyhdisteen kon-

sentraatiota 50-% etyylialkoholi/vesi-väliaineessa. 90 min inkuboinnin jälkeen muodostunut Ang I mitattiin radioimmunomäärityksellä (RIA), joka suoritettiin kaupallisella testipakkauksella, RENIN·RIABEAD (tavaramerkki: valmistaja Dainabot Co., Ltd.). Näytteitä inkuboitiin rinnakkaismäärityksin, ja jokainen putki mitattiin rinnakkaismäärityksin RIA:ssa. Plasmareniiniaktiivisuuden esto-% laskettiin vertaamalla testiyhdisteen kanssa ja ilman muodostuneen Ang I:n määrää. Testiyhdisteen konsentraatio, joka inhiboi plasmareniiniaktiivisuuden 50 %:lla (IC_{50}), määritettiin Probit-menetelmällä.

Testitulokset

testiyhdiste	IC_{50} (M)
(1)	$2,9 \times 10^{-10}$
(2)	$1,0 \times 10^{-9}$
(3)	$1,2 \times 10^{-9}$
(4)	$4,7 \times 10^{-10}$
(5)	$7,9 \times 10^{-11}$
(6)	$3,0 \times 10^{-10}$
(7)	$1,7 \times 10^{-9}$
(8)	$3,8 \times 10^{-10}$
(9)	$3,9 \times 10^{-9}$
(10)	$9,6 \times 10^{-9}$
(11)	$7,2 \times 10^{-10}$
(12)	$3,1 \times 10^{-9}$
(13)	$3,9 \times 10^{-9}$

Seuraavat valmistusmenetelmät ja esimerkit on annettu kohdeyhdisteiden [I] edullisten valmistusmenetelmien havainnollistamiseksi ja mainittujen yhdisteiden valmistusmenetelmät eivät rajoitu seuraaviin valmistusmenetelmiin ja esimerkkeihin.

Seuraavissa valmistusmenetelmissä ja esimerkeissä käytettiin TLC-levynä Kieselgel 60F 254:ää (Tavaramerkki: Merkc & Co.:n valmistama) (paksuus: 0,25 mm).

Valmistusmenetelmä 1

Liuokseen, jossa oli L-fenyylialaniini-bentsyyliesterihydrokloridia (9,46 g) kuivassa tolueenissa (150 ml) lisättiin trikloorimetyylikloroformaattia (3,94 ml). Sekoitettiin 130°C:ssa 5 tuntia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (100 ml) ja liuokseen lisättiin ympäristönlämpötilassa liuos, jossa oli N-tert-butoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinia (5,55 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (500 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5 % suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatograafisesti (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin N-[N-[2-(N-tert-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (11,5 g) öljynä.
Rf: 0,37 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 2

N-[N-[2-(N-tert-Butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri

(11 g) liuotettiin liuokseen, jossa oli 4M vetykloridia etyyliasetaatissa (200 ml) jäähauteessa jäähdyttäen. Sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin N-[N-[2-(N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesterihydrokloridia (10 g) öljynä.
Rf: 0,36 (10 % metanolia kloroformissa)

Valmistusmenetelmä 3

Liuokseen, jossa oli N-[N-[2-(N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesterihydrokloridia (1,62 g) ja trietyyliamiinia (1,12 ml) metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin liuos, jossa oli N-tiomorfoliinokarbonyylikloridia (0,66 g) ympäristönlämpötilassa. Sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5 % suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatograafisesti (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin N-[N-[2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (1,51 g) öljynä.
Rf: 0,27 (etyyliasetaatti)

Valmistusmenetelmä 4

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 3 mukaisella tavalla.

(1) N-[N-{2-[N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri

Rf: 0,43 (etyyliasetaatti)

(2) N-[N-[2-(N-Piperidiinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri
Rf: 0,43 (etyyliasetaatti)

(3) N-[N-[2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri
Rf: 0,47 (etyyliasetaatti)

(4) N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri
Rf: 0,31 (etyyliasetaatti)

(5) N-[N-[2-(N-Dipropyylikarbamoyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri
Rf: 0,39 (etyyliasetaatti)

(6) N-[N-[2-[N-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isokinolyylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri
Rf: 0,31 (etyyliasetaatti)

Valmistusmenetelmä 5

Liuokseen, jossa oli N-[N-[2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (1,50 g) metanolissa (30 ml) lisättiin 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (6 ml) ympäristönlämpötilassa. Sekoitettiin 3 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin 5 % suolahapolla ja kyllästetyllä suolaliuoksella peräkkäin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin N-[N-[2-

(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniinia (1,14 g) öljynä.
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 6

Liuos, jossa oli N-[N-{2-[N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (1,46 g) metanolissa (20 ml) hydrattiin 10 % palladium/hiilellä (146 mg) vetykaasun 3 ilmakehänpaineessa 1 tunti ympäristönlämpötilassa. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin N-[N-{2-[N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniinia (1,28 g) öljynä.
Rf: 0,35 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 7

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 6 mukaisella tavalla.

(1) N-[N-[2-(N-Piperidiinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

(2) N-[N-[2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini
Rf: 0,28 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

(3) N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini

Rf: 0,15 (kloroformi:metanoli, 15:1, tilavuus/tilavuus)

(4) N-[N-[2-(N-Dipropyylikarbamoyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini
Rf: 0,29 (kloroformi:metanoli, 5:1, tilavuus/tilavuus)

(5) N-[N-[2-[N-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isokinolyylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyyli-alaniini
Rf: 0,27 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(6) N-[N-(2-Pyridyyli)etyyli-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini
Rf: 0,53 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:2:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 8

-78°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N-t-butoksikarbonyyli-L-sykloheksyylialaninaalia (1,36 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin tipottain liuos, jossa oli isobutyylibromidista (5,32 g) magnesiumista (1,04 g) valmistettua isobutyylimagnesiumbromidia kuivassa tetrahydrofuraanissa (25 ml). Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen annettiin lämmetä ympäristönlämpötilaan 2,5 tuntia ja kaadettiin kyllästettyyn vesipitoiseen ammoniumkloridiin (50 ml). Saatu vetinen liete uutettiin etyyliasetaatilla (30 ml x 2) ja yhdistetty etyyliasetaattiuute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Pylväskromatografoimalla saatu öljy silikageelillä (100 g), eluoimalla 10 % etyyliasetaatilla n-heksaanissa saatiin (2S,3S)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyylihaksaania (396 mg) öljynä.
Rf: 0,42 (bentseeni:etyyliasetaatti, 4:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 9

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 8 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-t-Butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,46 (etyyliasetaatti:bentseeni, 1:4, tilavuus/tilavuus)

(2) (2S,3S)-2-t-Butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani
Rf: 0,46 (bentseeni:etyyliasetaatti, 4:1, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-t-Butoksikarbonyyliamino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani
Rf: 0,46 (bentseeni:etyyliasetaatti, 4:1, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-t-Butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani
Rf: 0,52 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 10

Liuosta, jossa oli (2S,3S)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (120 mg) trifluorietikkahapossa (3 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (10 ml). Liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magensiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin (2S,3S)-2-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (82 mg) öljynä.
Rf: 0,30 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 11

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 10 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-Amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,30 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

(2) (2S,3S)-2-Amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani
Rf: 0,13 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-Amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani
Rf: 0,33 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-Amino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyylipentaani
Rf: 0,15 (bentseeni:etyyliasetaatti:etikkahappo, 20:20:1, tilavuus/tilavuus)

(5) (2S,3S)-2-Amino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani
Rf: 0,05 (bentseeni:etyyliasetaatti:etikkahappo, 20:20:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 12

0°C:ssa jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidiiniä (195 mg) ja (2S,3S)-2-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (82 mg) kuivassa metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidia (72 mg). Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 3 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin 10 %

sitruunahappoliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatograafisesti (etyyliasetaatti:n-heksaani, 2:3, tilavuus/tilavuus, eluointiaineena), jolloin saatiin (2S,3S)-2-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (166 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,29 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:2, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 13

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 12 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,36 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:2, tilavuus/tilavuus)

(2) (2S,3S)-2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani
Rf: 0,33 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:2, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani
Rf: 0,35 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:2, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyylipentaani
Rf: 0,64 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, tilavuus/tilavuus)

(5) (2S,3S)-2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani

Rf: 0,5 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 14

Liuosta, jossa oli (2S,3S)-2-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (160 mg) trifluorietikkahapossa (5 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia. Seos väkevöitiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml). Liuos pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin (2S,3S)-2-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (134 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,44 (kloroformi:metanoli), 10:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 15

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusmenetelmän 14 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-(N^{α}-Metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,48 (kloroformi:metanoli 10:1, tilavuus/tilavuus)

(2) (2S,3S)-2-(N^{α}-Metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani
Rf: 0,55 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-(N^{α}-Metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani
Rf: 0.44 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-(N^{α}-Metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyylipentaani

Rf: 0,71 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

(5) (2S,3S)-2-(N^{α}-Metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani
Rf: 0,68 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 16

N-t-Butoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinia (200 mg) lisättiin liuokseen, jossa oli tiomorfoliinokarbonyylikloridia (228 mg) ja trietyyliamiina (123 mg) metyleenikloridissa (10 ml), jota jäähdytettiin 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 30 minuuttia ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin 0,6N suolahapolla, vedellä, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N'-tiomorfoliinokarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinia (376 mg) öljynä.
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 17

N-t-Butoksikarbonyyli-N'-tiomorfoliinokarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini (4,92 g) liuotettiin liuokseen, jossa oli 4N vetykloridia etyyliasetaatissa (60 ml) jäähauteessa jäähdyttäen. Sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin N-tiomorfoliinokarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini-hydrokloridia (3,93 g) öljynä.
Rf: 0,25 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 18

Liuos, jossa oli di-t-butyylidikarbonaattia (3,57 g) metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin tipottain liuokseen, jossa oli 2-(2-aminoetyyli)pyridiiniä (2 g) metyleenikloridissa (40 ml). Seosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 2 tuntia ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (60 ml), pestiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu kiinteä aine pestiin n-heksaanilla, jolloin saatiin 2-[2-(N-t-butoksikarbonyyliamino)etyyli]pyridiiniä (3,29 g) keltaisena kiteenä. Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 19

Liuos, jossa oli 2-[2-(N-t-butoksikarbonyyliamino)etyyli]pyridiiniä (1,8 g) N,N-dimetyyliformamidissa (7 ml) lisättiin tipottain suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (0,39 g) N,N-dimetyyliformamidissa (7 ml), jota jäähdytettiin 0°C:ssa. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. Tähän liuokseen lisättiin metyylijodidia (1,4 g) samassa lämpötilassa. Sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja ympäristönlämpötilassa 2 tuntia, minkä jälkeen seos kaadettiin jääveteen, kyllästettiin natriumkloridilla ja uutettiin etyyliasetaatilla 3 kertaa. Yhdistetty orgaaninen kerros pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumtiosulfaatilla, kyllästetyllä natriumbikarbonaatilla ja kyllästetyllä natriumkloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä kromatograafisesti (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:1, tilavuus/tilavuus, eluointiaineena), jolloin saatiin 2-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]pyridiiniä (1,47 g) öljynä.

Valmistusmenetelmä 20

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N-tiomorfoliinokarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinia (3,93 g) ja trietyyliamiinia (1,57 g) etyyliasetaatissa (200 ml) lisättiin liuos, jossa oli (1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-2-fenyylietyyli-isosyanaattia (3,63 g), joka oli valmistettu saattamalla L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri reagoimaan trikloorimetyylikloroformaatin kanssa. Sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos pestiin 5 % suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella peräkkäin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatograafisesti (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1 - 1:0, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin N-[N-[2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (4,52 g) öljynä.
Rf: 0,27 (etyyliasetaatti)

Valmistusmenetelmä 21

Liuos, jossa oli 4N vetykloridia etyyliasetaatissa (5 ml) lisättiin 2-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-pyridiiniin 0°C:ssa. Liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (10 ml). Tähän liuokseen lisättiin 0°C:ssa trietyyliamiinia (304 mg) ja (1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-2-fenyylietyyli-isosyanaattia (281 mg), joka oli valmistettu saattamalla L-fenyylialaniini-bentsyyliesteri reagoimaan trikloorimetyylikloroformaatin kanssa. Liuosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin 10 % sitruunahapon vesiliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin

magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin N-[N-(2-pyridyyli)etyyli-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä (400 mg) öljynä.
Rf: 0,50 (kloroformi:metanoli, 20:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 22

0°C:ssa jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaattia (5,40 g) etyyliasetaatissa (50 ml) lisättiin 4N vetykloridiliuosta etyyliasetaatissa (50 ml). Liuosta sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin bentsyyli- (2S)-2-[N-[2-(N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaatti-hydrokloridia (4,70 g) kiinteänä aineena.
Rf: 0,23 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 23

0°C:ssa jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-(N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaatti-hydrokloridia (300 mg) ja trietyyliamiinia (153 mg) metyleenikloridissa (5 ml) lisättiin tiomorfoliinokarbonyylikloridia (129 mg). Liuosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 2 tuntia ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin 0,5N suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatograafisesti (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:1, tilavuus/tilavuus, eluointiaineena), jolloin saatiin bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-tiomorfoliinokarbonyyliamino)-etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaattia (287 mg) öljynä.
Rf: 0,46 (etyyliasetaatti)

Valmistusmenetelmä 24

Seuraava yhdiste saatiin valmistusmenetelmän 23 mukaisella tavalla.

Bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-{N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-oksi-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,42 (etyyliasetaatti)

Valmistusmenetelmä 25

Liuokseen, jossa oli bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-tiomorfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaattia (0,95 g) ja ammoniumformaattia (2 g) lisättiin 10 % palladium/hiiltä (0,5 g) ja liuosta sekoitettiin ympäristönlämpötilassa 1 tunti. Katalyytti suodatettiin, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-Ntiomorfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-oksi-3-fenyylipropionihappoa (548 mg) öljynä.
Rf: 0,56 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 26

Liuos, jossa oli bentsyyli-(2S)-2-[N-[2-{N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionaattia (1,43 g) metanolissa (20 ml) hydrattiin 10 % palladium/hiilellä (0,2 g) vetykaasun 3 ilmankehänpaineessa 1 tunti ympäristönlämpötilassa. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin (2S)-2-[N-[2-{N-(heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-

fenyylipropionihappoa (1,09 g) öljynä.
Rf: 0,44 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, tilavuus/tilavuus)

Valmistusmenetelmä 27

Liuos, jossa oli (2S,3S)-2-t-butoksikarbonyyliamino-1-syklohek-syyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaania (0,74 g) etikkahapossa (50 ml) hydrattiin platinaoksidilla (0,2 g) vetykaasun 3 ilmankehänpaineessa 2 tuntia 37°C:ssa. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin (2S,3S)-2-t-butoksikarbonyyliamino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyylipentaania (753 mg) öljynä.
Rf: 0,72 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 1

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N-[N-[2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniinia (292 mg) ja (2S,3S)-2-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaania (346 mg) metyleenikloridissa (7 ml) lisättiin 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi-hydrokloridia (150 mg). Sekoitettiin 5 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin 5 % suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella peräkkäin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (10 ml), minkä jälkeen liuokseen lisättiin pyridiinihydrokloridia (751 mg) ympäristönlämpötilassa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml). Liuos pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella, 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella peräkkäin,

kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä ohutkerroskromatograafisesti (10 % metanoli kloroformissa), jolloin saatiin (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaania (300 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,38 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 769 $(M+H)^+$

Esimerkki 2

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 1 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,30 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 765 $(M+H)^+$

(2) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-piperidiinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,40 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 751 $(M+H)^+$

(3) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,37 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 710 $(M+H)^+$

(4) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 739 $(M+H)^+$

(5) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 755 $(M+H)^+$

(6) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani
Rf: 0,53 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 751 $(M+H)^+$

(7) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani Rf: 0,54 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 765 $(M+H)^+$

(8) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani
Rf: 0,64 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 696 $(M+H)^+$

(9) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-

N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,40 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 783 $(M+H)^+$

(10) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,34 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS : 767 $(M+H)^+$

(11) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS : 724 $(M+H)^+$

(12) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 779 $(M+H)^+$

(13) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliamino-karbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 793 $(M+H)^+$

(14) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-

N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani
Rf: 0,41 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 769 $(M+H)^+$

(15) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-(2-morfoliinokarbonyylietyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,37 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 738 $(M+H)^+$

(16) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-Metyyli-N-(2-morfoliinokarbonyylietyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani
Rf: 0,33 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 710 $(M+H)^+$

(17) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)
FAB-MS: 779 $(M+H)^+$

(18) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-[2-(N-Dipropyylikarbamoyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,44 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(19) (2S,3S)-2-[N^{α}-[N-[N-[2-[N-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isokinolyylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklo-

heksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(20) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-(2-Pyridyyli)etyyli-N-metyyliamino-karbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani
Rf: 0,35 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(21) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani
Rf: 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(22) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyylipentaani
Rf: 0,5 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

(23) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani
Rf: 0,4 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 3

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaania (300 mg) etanolissa (3 ml) lisättiin liuos, jossa oli 4M vetykloridia etyyliasetaatissa (0,100 ml). Sekoitettin samassa lämpötilassa 10 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin

saatiin (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridia (310 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,38 (10 % metanoli kloroformissa)

Esimerkki 4

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 3 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-(N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,30 (10 % metanoli kloroformissa)

(2) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-piperidiinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,40 (10 % metanoli kloroformissa)

(3) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,37 (10 % metanoli kloroformissa)

(4) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)

(5) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(6) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-[N-[Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,53 (10 % metanoli kloroformissa)

(7) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,54 (10 % metanoli kloroformissa)

(8) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,64 (10 % metanoli kloroformissa)

(9) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,40 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(10) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,34 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(11) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(12) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-[N-Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(13) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(14) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5,5-dimetyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,41 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(15) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-(2-morfoliinokarbonyylietyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,37 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, tilavuus/tilavuus)

(16) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-(2-morfoliinokarbonyylietyyli)aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi

Rf: 0,33 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, tilavuus/tilavuus)

(17) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-{2-[N-(Oktahydroatsokin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(18) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-[2-(N-Dipropyylikarbamoyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,44 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(19) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-[2-[N-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isokinolyylikarbonyyli)-N-metyyliamino]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(20) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-(2-Pyridyyli)etyyli-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaani-dihydrokloridi
Rf: 0,35 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(21) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1,4-disykloheksyyli-3-hydroksibutaani-hydrokloridi
Rf: 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(22) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-3-hydroksi-1,5,5-trisykloheksyy

lipentaani-hydrokloridi
Rf: 0,5 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

(23) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-tiomorfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-5,5-difenyyli-3-hydroksipentaani-hydrokloridi
Rf: 0,4 (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus)

(24) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanisulfaatti
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)

(25) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanimetaanisulfonaatti
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)

(26) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-Metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaanibentseenisulfonaatti
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)

<u>Esimerkki 5</u>

Liuokseen, jossa oli (2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-morfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionihappoa (216 mg) metyleenikloridissa (3 ml) lisättiin oksalyylikloridia (0,053 ml) 0°C:ssa. Sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos lisättiin liuokseen, jossa oli (2S,3S)-2-(N$^{\alpha}$-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-

1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaania (250 mg) ja N-metyylimorfoliinia (122 mg) metyleenikloridissa (3 ml) 0°C:ssa. Sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin 5 % suolahapolla, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (5 ml). Tähän liuokseen lisättiin pyridiinihydrokloridia ympäristönlämpötilassa ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella peräkkäin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä ohutkerroskromatograafisesti (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-morfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaania (57,9 mg) amorfisena jauheena.

Rf: 0,28 (metanoli:kloroformi, 1:10, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 6

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 5 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-Metyyli-N-morfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani

Rf: 0,40 (10 % metanoli kloroformissa)

(2) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,32 (metanoli:kloroformi, 1:10, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-Metyyli-N-tiomorfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-{N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani
Rf: 0,34 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 7

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-morfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaania (52,9 mg) etanolissa (1 ml) lisättiin 4N liuos, jossa oli vetykloridia etyyliasetaatissa (17,2 µl). Sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[(2S)-2-[N-[2-(N-metyyli-N-morfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-oksi-3-fenyylipropionyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridia (55,4 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,28 (metanoli:kloroformi, 1:10, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 8

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 7 mukaisella tavalla.

(1) (2S,3S)-2-[N^{α}-[(2S)-2-[N-[2-(N-Metyyli-N-morfoliino-karbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridi
Rf: 0,40 (10 % metanoli kloroformissa)

(2) (2S,3S)-2-[N^{α}-[(2S)-2-[N-[2-(N-Isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,32 (metanoli:kloroformi, 1:10, tilavuus/tilavuus)

(3) (2S,3S)-2-[N^{α}-[(2S)-2-[N-[2-(N-Metyyli-N-tiomorfoliinokarbonyyliamino)etyyli]-N-metyyliamino-karbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

(4) (2S,3S)-2-[N^{α}-[(2S)-2-[N-[2-{N-(Heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli-N-metyyliamino}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]oksi-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-etyyliheptaani-hydrokloridi
Rf: 0,34 (kloroformi:metanoli, 10:1, tilavuus/tilavuus)

Esimerkki 9

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli N-[N-[2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]-L-fenyylialaniinia (166 mg) ja (2S,3S)-2-[N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (200 mg) metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi-hydrokloridia (89 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 tuntia.

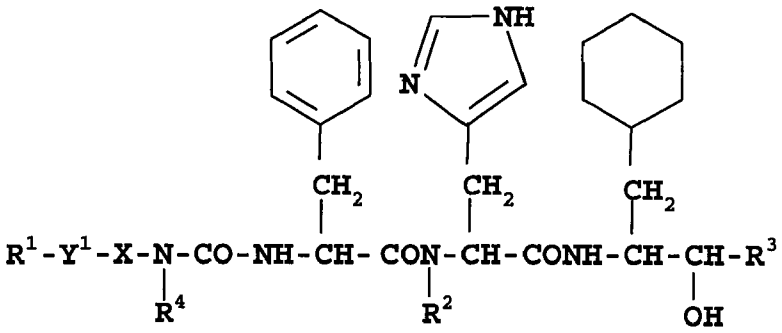
Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin 5 % suolahapolla, 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (10 ml), minkä jälkeen liuokseen lisättiin pyridiinihydrokloridia (446 mg) ympäristönlämpötilassa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä ohutkerroskromatografisesti (kloroformi:metanoli, 9:1, tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (210 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)
FAB-MS: 739 $(M+H)^+$

Esimerkki 10

0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaania (210 mg) etanolissa (10 ml) lisättiin liuos, jossa oli 4M vetykloridia etyyliasetaatissa (71 µl). Sekoitettiin samassa lämpötilassa 5 minuuttia, minkä jälkeen liuos väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin (2S,3S)-2-[N$^{\alpha}$-[N-[N-metyyli-N-{2-(N-morfoliinokarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyyli]-L-fenyylialanyyli]-N$^{\alpha}$-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-5-metyyliheksaani-hydrokloridia (216 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,33 (10 % metanoli kloroformissa)

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti vaikuttavaa aminohappo-johdannaista, jolla on kaava

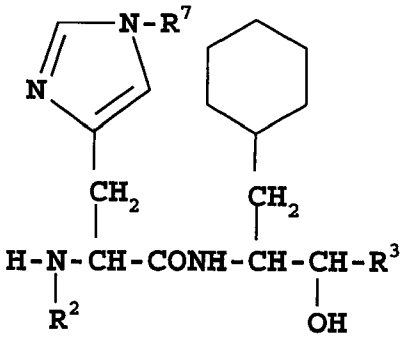


jossa R^1 on morfoliinokarbonyyli, tiomorfoliinokarbonyyli, heksahydro-1H-atsepin-1-yylikarbonyyli, oktahydroatsokin-1-yyli-karbonyyli, piperidiinokarbonyyli, alempi alkanoyyli, dipropyy-likarbamoyyli, tetrahydroisokinolyylikarbonyyli tai pyridyyli,
R^2 on alempi alkyyli,
R^3 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu substituen-tilla/substituenteilla joukosta fenyyli ja syklo(alempi)alkyyli,
R^4 on alempi alkyyli,
X on alempi alkyleeni,
Y^1 on yksinkertainen sidos tai -N- ,
|
R^5

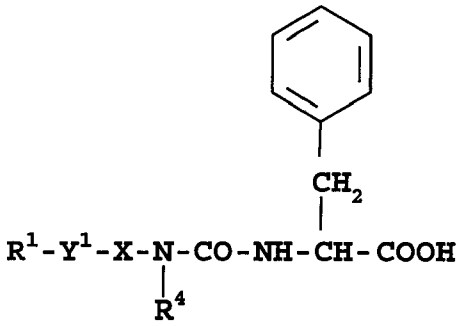
jossa R^5 on alempi alkyyli, ja
sillä ehdolla, että R^3 on substituentilla/substituenteilla jou-kosta fenyyli ja syklo(alempi)alkyyli substituoitu isobutyyli, 2-etyylibutyyli tai alempi alkyyli,
kun R^1 on morfoliinokarbonyyli ja Y^1 on -N- ;
|
R^5

tai sen suolaa, t u n n e t t u siitä, että

saatetaan yhdiste, jolla on kaava



jossa R^7 on vety tai N-suojaava ryhmä, ja
R^2 ja R^3 tarkoittavat samaa kuin edellä,
tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa R^1, R^4, X ja Y^1 tarkoittavat samaa kuin edellä,
tai sen reaktiivisen johdoksen kanssa karboksiryhmässä tai sen suolan kanssa, ja tarvittaessa eliminoidaan N-suojaava ryhmä.

Hak.n:o 914309

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

882875 (C07D 233/74)
884955

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP 263970 (C07K 5/06)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

5.5.98

Allekirjoitus