

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 891761 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891761**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07K 5/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.10.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

14.04.1988 DE 3812328

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, 64271 Darmstadt, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Raddatz, Peter, BRD, SAKSA, (DE)

2 •Gante, Joachim, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Sombroek, Johannes, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Schmitges, Claus J., BRD, SAKSA, (DE)

5 •Minck, Klaus-Otto, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

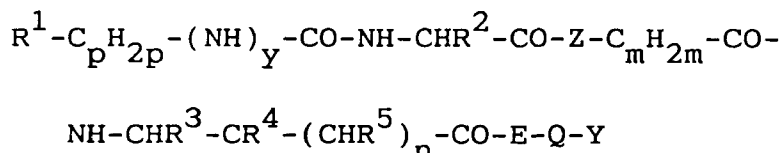
Aminohappojohdannaiset

Aminosyraderivat

Aminohappojohdannaiset

Keksintö koskee uusia aminohappojohdannaisia, joilla on kaava I

5



10 jossa

R^1 on R^6R^7N- , $R^6-NH-C(=NH)-NH-$, $NC-NH-C(=NH)-NH-$, R^6OOC- , R^6O_3S- tai $R^6-O-(CH_2CH_2O)_r-$,
 Z on $-O-$, $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR^8-$, $-CH_2-O-$,
 $-CH_2-NR^8-$ tai $-CH_2-S-$,

15

E merkitsee 0 - 2 peptidien tavoin toisiinsa liittyntä aminohapporyhmää, jotka on valittu ryhmästä: Abu, Ala, Cal, His, Ile, Leu, Met, Nle, Nva, Phe, Trp, Tyr ja Val,

20

Q on 0 tai NR^{10} ,
 Y on $-C_tH_{2t}-R^{11}$, $-C_tH_{2t}-R^{12}$ tai $-C_wH_{2w}-(CR^{13})_s-$
 $C_tH_{2t}-R^{11}$,
 R^2 , R^3 ja R^{11} ovat kulloinkin H, A, Ar, Ar-alkyyli, Het, Het-alkyyli, substituimaton tai yhden tai useamman kerran A:lla, AO:lla ja/tai halogeenilla substituoitu

25

3-7 C-atomia sisältävä sykloalkyyli, 4-11 C-atomia sisältävä sykloalkyylialkyyli, bisykloalkyyli tai trisykloalkyyli, joissa on kulloinkin 7-14 C-atomia, bisykloalkyylialkyyli tai trisykloalkyylialkyyli, joissa on kulloinkin 8-18 C-atomia,

30

R^4 ja R^{13} ovat kulloinkin (H, OH), (H, NH_2) tai =O,
 R^5 , R^8 ja R^{10} ovat kulloinkin H tai A,
 R^6 ja R^7 ovat kulloinkin H, A, tai Ar-alkyyli,
 R^7 on myös $R^9-O-C_xH_{2x}-CO-$, $R^9-C_xH_{2x}-O-CO-$ tai Ac,
 R^9 on A tai Ar-alkyyli,

35

R^6R^7N on myös substituimaton tai A:lla, OH:lla, NH_2 :lla, NHA:lla, NA_2 :lla, NHAc:llä, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^9$:llä,

- NH-CO-O-C_xH_{2x}-R⁹:llä, NH-SO₂-A:lla, hydroksialkyyllillä, COOH:lla, COOA:lla, CONH₂:lla, CN:llä, aminoalkyyllillä, HAN-alkyyllillä, A₂N-alkyyllillä, A₃N⁺alkyyli An⁻:lla, NH-CO-NH₂:lla, NH-CO-NHA:lla, NH-CO-NA₂:lla, guanidinyyllillä tai guanidinyyli-alkyyllillä substituoitu pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-, morfolinyyli- tai piperatsinyylliryhmä,
- 5 R¹² on -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHA, -SO₂NA₂, -NH₂, -NHA, -NA₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NHCN, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHA, -NH-CO-NA₂, -NH-CS-NH₂, -NH-CS-NHA, -NH-CS-NA₂, -COOH, COOA, -COO-alkyyli-Ar, -CONH₂, -CONHA tai -CONA₂,
- 10 y on 0 tai 1,
 n ja s ovat kulloinkin 1 tai 2,
 m, p, t, w ja x ovat kulloinkin 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 tai 10,
- 15 r on 1, 2 tai 3,
 Ar on substituimaton tai yhden tai useamman kerran A:lla, OA:lla, halogeenilla, CF₃:lla, OH:lla, NO₂:lla, hydroksialkyyllillä, NH₂:lla, NHA:lla, NA₂:lla, NHAc:llä, SA:lla, SO-A:lla, SO₂-A:lla, SO₂NH₂:lla, SO₂NHA:lla,
- 20 COOH:lla, COOA:lla, CONH₂:lla, CN:llä, aminoalkyyllillä, HAN-alkyyllillä, A₂N-alkyyllillä, A₃N⁺alkyyli An⁻:lla ja/tai guanidinyyli-alkyyllillä substituoitu fenyyli tai substituimaton naftyyli,
- Het on tyydytetty tai tyydyttämätön 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1-4 N-, O- ja/tai S-atomia, ja, johon voi olla liitetty bentseenirengas ja/tai, joka voi olla substituoitu yhden tai useamman kerran A:lla, OA:lla, halogeenilla, CF₃:lla, OH:lla, NO₂:lla, karbonyylihapella, NH₂:lla, NHA:lla, NA₂:lla, NHAc:llä, SA:lla,
- 30 SO-A:lla, SO₂-A:lla, SO₂NH₂:lla, SO₂NHA:lla, COOH:lla, COOA:lla, CONH₂:lla, CN:llä, NH-SO₂-A:lla, Ar:llä, Ar-alkyyllillä, Ar-alkenyylillä, hydroksialkyyllillä ja/tai aminoalkyyllillä ja/tai, jonka N- tai S-heteroatomit^v voivat myös olla hapetettuja,
- 35 Hal on F, Cl, Br tai J,

Ac on H-CO-, A-CO-, CF₃-CO-, Ar-CO-, Ar-alkyyli-CO- tai A-NH-CO-,

An⁻ on anioni, joka voi myös puuttua, jos sen sijasta esiintyy kaavan I mukaisen yhdisteen sisältämä karboksiryhmä karboksilaattianionin muodossa,

-alkyyli- on 1-8 C-atomia sisältävä alkyleeniryhmä ja

A on 1-8 C-atomia sisältävä alkyyli, ja, jolloin edelleen yhden tai useamman -NH-CO-ryhmän sijasta voi myös esiintyä yksi tai useampia -NA-CO-ryhmiä, sekä niiden suoloja.

Vastaavanlaisia yhdisteitä tunnetaan patenttijulkaisusta EP-A-249096.

Siinä on ilmoitettu kaava "I", joka käsittää myös osan esillä olevan kaavan I mukaisista yhdisteistä, erityisesti osan niistä kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R¹ on R⁶R⁷N-C_pH_{2p}-CO-, R⁶ ja R⁷ merkitsevät kulloinkin H:ta tai alkyyliä ja p on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5. Patenttijulkaisussa EP-A-249096 ei ole kuitenkaan mainittu tätä yhdisteryhmää eikä mitään muutakaan sen alaista yksittäistä yhdistettä, ja tämän julkaisun perusteella ei voida myöskään tehdä sitä johtopäätöstä, että nimenomaan tällä yhdisteryhmällä olisi erityisen edullisia ominaisuuksia.

eksinnön tehtävänä oli tämän johdosta löytää uusia yhdisteitä, joilla olisi arvokkaita ominaisuuksia, erityisesti sellaisia yhdisteitä, joita voitaisiin käyttää lääkeaineiden valmistukseen.

Todettiin, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on erittäin arvokkaita ominaisuuksia. Ennen kaikkea niillä on ihmisen plasman reniinin aktiiviteettia estävä vaikutus. Tämä vaikutus voidaan osoittaa esim. julkaisussa " F. Fyhrquist et al., Clin. Chem. 22, 250 - 256 (1976)" kuvatun menetelmän mukaisesti. Mainittavaa on, että nämä yhdisteet ovat hyvin spesifisiä reniinin estäjiä; muiden aspartyyliproteinaasien (esim. pepsiinin

ja katepsiini D:n) estoon tarvitaan yleensä näiden yhdisteiden noin 100 - 1000 kertaa suurempia konsentraatioita kuin reniinin estoon. Yhdisteiden verenpaineeseen ja/tai sydämen syketaajuuteen kohdistuva vaikutus sekä reniini-

5 aktiviteetin esto veriplasmassa voidaan edelleen määrittää tutkimalla valveilla olevia apinoita, esim. naaras-apinoita (*Macaca fascicularis*); tällöin voidaan verenpaine ja sydämen syketaajuus mitata nojautuen julkaisussa " M.J. Wood et al., *J.Hypertension* 4, 251-254 (1985)" kuvattuun

10 menetelmään. Reniiniaktiviteetin stimuloimiseksi eläimille annetaan tällöin tarkoituksenmukaisesti salureettia eli suolan virtsaan erittymistä lisäävää ainetta. Plasman reniiniaktiviteetin määrittämiseksi voidaan verinäytteet ottaa punktioimalla reisilaskimosta.

15 Yhdisteitä voidaan käyttää lääkeaineissa käytettävänä vaikuttavina aineina sekä lääketieteessä että eläinlääketieteessä, erityisesti sydän-, verenkierto- ja verisuonisairauksien, ennen kaikkea verenpainetaudin, sydämen vajaatoiminnan tai aldosteronin liiallisen erityksen ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Tämän lisäksi yhdisteitä voidaan käyttää diagnostisiin tarkoituksiin, jotta potilailta, joilla esiintyy kohonnutta verenpainetta ja aldosteronin liiallista eritystä, voitaisiin määrittää reniiniaktiviteetin mahdollinen osuus patologisen tilan säilymiseen. Tällaiset diagnostiset testit voidaan suorittaa vastaavasti kuten patenttijulkaisussa EP-A-77 028 on ilmoitettu.

20

25

Edellä ja seuraavassa esitetyt aminohapporyhmien lyhenteet merkitsevät seuraavien aminohappojen ryhmiä

30 -NR'-R''-CO-, yleensä -NH-CHR-CO- (jolloin R:llä, R':lla ja R'':lla on jokaiselle aminohapolle tunnettu spesifinen merkitys):

Abu	2-aminovoihappo
AHCH	4S-amino-3S-hydroksi-6-sykloheksyyli-hek-
35	saanihappo

	AHCP	4S-amino-3S-hydroksi-5-sykloheksyyli-pentaanihappo
	AHPP	4S-amino-3S-hydroksi-5-fenylyli-pentaanihappo
5	Ala	alaniini
	β Ala	β -alaniini
	Cal	3-sykloheksyylialaniini
	DACH	3S,4S-diamino-6-sykloheksyyli-heksaanihappo
10	DACP	3S,4S-diamino-5-sykloheksyyli-pentaanihappo
	DAMH	3S,4S-diamino-6-metyyli-heptaanihappo
	DAPP	3S,4S-diamino-5-fenylyli-pentaanihappo
	Gly	glysiini
15	His	histidiini
	Ile	isoleusiini
	Leu	leusiini
	Mal	3-(p-metoksifenylyli)-alaniini
	Met	metioniini
20	α Nal	3-(α -naftylyli)-alaniini
	β Nal	3-(β -naftylyli)-alaniini
	Nle	norleusiini
	N-Me-His	N-metyyli-histidiini
	N-Me-Phe	N-metyyli-fenylylialaniini
25	Nva	norvaliini
	Phe	fenylylialaniini
	Pia	3-(piperidylyli)-alaniini [esim. 2-Pia=3-(2-piperidylyli)-alaniini]
30	Pya	3-(pyridylyli)-alaniini [esim. 3-Pya=3-(3-pyridylyli)-alaniini]
	Sta	statiini
	Tia	3-(tienylyli)-alaniini [esim. 2-Tia=3-(2-tienylyli)-alaniini]
	Trp	tryptofaani
35	Tyr	tyrosiini
	Val	valiini.

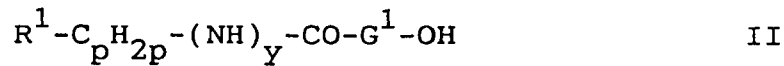
Edelleen lyhenteillä on seuraava merkitys:

	ADPA	N-2-amino-5,6-dimetyyli-3-pyratsinyylimetyyli-amidi
5	AMPA	N-4-amino-2-metyyli-5-pyrimidinyylimetyyli-amidi
	BOC	tert.-butoksikarbonyyli
	BOM	bentsyylioksimetyyli
	imi-BOM	bentsyylioksimetyyli imidatsolirenkaan 1-asemassa
10	CBZ	bentsyylioksikarbonyyli
	DCCI	disykloheksyylikarbodi-imidi
	DMF	dimetyyliformamidi
	DNP	2,4-dinitrofenyyli
15	imi-DNP	2,4-dinitrofenyyli imidatsolirenkaan 1-asemassa
	ETOC	etoksikarbonyyli
	FMOC	9-fluorenyylimetoksikarbonyyli
	HOBt	1-hydroksibentsotriatsoli
	IPOC	isopropoksikarbonyyli
20	OMe	2metyyliesteri
	OEt	etyyliesteri
	POA	fenoksiasetyyli
	THF	tetrahydrofuraani.

Mikäli edellä mainitut aminohapot voivat esiintyä useampina enantiomeerisinä muotoina, niin silloin keksintö käsittää edellä ja seuraavassa kuvatut - esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden aineosana - kaikki nämä muodot ja myös niiden seokset (esim. DL-muodot). L-muotoja pidetään edullisina. Mikäli seuraavassa on esitetty yksittäisiä yhdisteitä, niin tällöin näiden aminohappojen lyhenteet tarkoittavat kulloinkin L-muotoa, mikäli ei selvästi ole toisin mainittu.

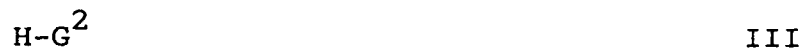
Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä kaavan I mukaisen aminohappojohdannaisen sekä sen suolojen valmis-

tamiseksi, ja menetelmä on tunnettu siitä, että aminohap-
 pojohdannainen vapautetaan yhdestä sen funktionaalisista
 johdannaisista käsittelemällä solvolyysoivalla tai hydro-
 genolyysoivalla aineella tai siitä, että karboksyylihapon,
 5 jolla on kaava II



- jossa G^1
- 10 (a) puuttuu
 (b) on $-NH-CHR^2-CO-$,
 (c) on $-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-$,
 (d) on $-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-$,
 (e) on $-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E^1-$,
 (f) on $-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-$ ja
 15 W on $-NH-CHR^3-CR^4-(CHR^5)_n-CO-$

tai yhden sen reaktiokykyisistä johdannaisista annetaan
 reagoida aminoyhdisteen kanssa, jolla on kaava III



- 20 jossa G^2
- (a) on $-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y$,
 (b) on $-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y$,
 (c) on $-W-E-Q-Y$,
 (d) on $-E-Q-Y$,
 25 (e) on $-E^2-Q-Y$,
 (f) on $-NR^{10}-Y$ ja

$E^1 + E^2$ merkitsevät yhdessä E:tä,

ja siitä, että kaavan I mukaisessa yhdisteessä mahdolli-
 sesti funktionaalisesti muutettu amino- ja/tai hydroksi-
 ryhmä vapautetaan käsittelemällä solvolyysoivilla tai hyd-
 rogenolyysoivilla aineilla ja/tai kaavan I mukaisen yhdis-
 teen valmistamiseksi, $R^4 = (H, OH)$ tai (H, NH_2) , pelkiste-
 tään tai aminoidaan pelkistäen kaavan I mukainen aminoke-
 tohappojohdannainen, $R^4 = O$ ja/tai ryhmä R^1 muutetaan toi-
 35 seksi ryhmäksi R^1 ja/tai kaavan I mukainen yhdiste muute-

taan käsittelemällä hapolla yhdeksi sen suoloista.

Ryhmillä tai parametreilla $R^1 - R^{13}$, Z, E, Q, Y, m, n, p, r, s, t, w, x, y, Ar, Het, Hal, Ac, An, A, G^1 , G^2 , E^1 , E^2 ja W on edellä ja seuraavassa kaavoissa I, II
5 tai III ilmoitetut merkitykset, jos ei selvästi toisin ole mainittu.

Seuraavissa kaavoissa A sisältää 1-8, edullisesti 1, 2, 3 tai 4 C-atomia. A merkitsee edullisesti metyyliä, edelleen etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, iso-
10 butyyliä, sek.-butyyliä tai tert.-butyyliä, edelleen myös pentyyliä, 1-, 2- tai 3-metyylibutyyliä, 1,1-, 1,2- tai 2,2-dimetyylipropyyliä, 1-etyylipropyyliä, heksyyliä, 1-, 2-, 3- tai 4-metyylipentyyliä, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- tai 3,3-dimetyylibutyyliä, 1- tai 2-etyylibutyyliä, 1-
15 etyyli-1-metyylipropyyliä, 1-etyyli-2-metyylipropyyliä, 1,1,2- tai 1,2,2-trimetyylipropyyliä, heptyyliä, oktyyliä.

Sykloalkyyli merkitsee edullisesti syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä tai syklo-
20 heptyyliä, mutta myös esim. 1-, 2- tai 3-metyylisyklopentyyliä, 1-, 2-, 3- tai 4-metyyli-sykloheksyyliä.

Vastaavasti sykloalkyylialkyyli merkitsee edullisesti syklopropyyli-metyyliä, 2-syklopropyyli-etyyliä, syklobutyyli-metyyliä, 2-syklobutyyli-etyyliä, syklopentyyli-metyyliä, 2-syklopentyyli-etyyliä, sykloheksyyli-metyyliä, 2-sykloheksyyli-etyyliä, mutta myös esim. 1-, 2- tai 3-metyylisyklopentyyli-metyyliä, 1-, 2-, 3- tai 4-metyylisykloheksyyli-metyyliä.
25

Bisykloalkyyli merkitsee edullisesti 1- tai 2-dekalyyliä, 2-bisyklo[2,2,1]heptyyliä tai 6,6-dimetyyli-2-bisyklo-[3,1,1]heptyyliä.
30

Trisykloalkyyli merkitsee edullisesti 1-adamantyyliä.

Hal on edullisesti F, Cl tai Br, mutta myös J.

Ac on edullisesti A-CO-, kuten asetyyli, propionyyli tai butyryyli, Ar-CO- kuten bentsoyyli, o-, m- tai p-
35

metoksibentsoyyli tai 3,4-dimetoksibentsoyyli, A-NH-CO-
kuten N-metyyli- tai N-etyylikarbamoyyli.

Ar merkitsee edullisesti fenyyliä, edelleen edullis-
sesti o-, m- tai p-tolyyliä, o-, m- tai p-etyylifenyyliä,
5 o-, m- tai p-metoksifenyyliä, o-, m- tai p-fluorifenyyliä,
o-, m- tai p-kloorifenyyliä, o-, m- tai p-bromifenyyliä,
o-, m- tai p-jodifenyyliä, o-, m- tai p-trifluorimetyyli-
fenyyliä, o-, m- tai p-hydroksifenyyliä, o-, m- tai p-sul-
famoyylifenyyliä, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- tai 3,5-
10 dimetoksifenyyliä, 3,4,5-trimetoksifenyyliä, o-, m- tai
p-aminofenyyliä, o-, m- tai p-aminometyylifenyyliä, o-,
m- tai p-dimetyyliaminometyylifenyyliä, o-, m- tai p-gua-
nidinometyylifenyyliä, 1- tai 2-naftyyliä.

Vastaavasti Ar-alkyyli merkitsee edullisesti bent-
15 syyliä, 1- tai 2-fenyylietyyliä, o-, m- tai p-metyylibent-
syyliä, 1- tai 2-o-, -m- tai -p-tolyylietyyliä, o-, m- tai
p-etyylibentsyyliä, 1- tai 2-o-, -m- tai -p-etyylifenyy-
lietyyliä, o-, m- tai p-metoksibentsyyliä, 1- tai 2-o-,
-m- tai -p-metoksifenyylietyyliä, o-, m- tai p-fluoribent-
20 syyliä, 1- tai 2-o-, -m- tai -p-fluorifenyylietyyliä, o-,
m- tai p-klooribentsyyliä, 1- tai 2-o-, -m- tai -p-kloori-
fenyylietyyliä, o-, m- tai p-bromibentsyyliä, 1- tai
2-o-, -m- tai -p-bromifenyylietyyliä, o-, m- tai p-jodi-
bentsyyliä, 1- tai 2-o-, -m- tai -p-jodifenyylietyyliä,
25 o-, m- tai p-trifluorimetyylibentsyyliä, o-, m- tai p-hyd-
roksibentsyyliä, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- tai 3,5-di-
metoksibentsyyliä, 3,4,5-trimetoksibentsyyliä, o-, m- tai
p-aminobentsyyliä, o-, m- tai p-aminometyylibentsyyliä,
o-, m- tai p-dimetyyliaminometyylibentsyyliä, o-, m- tai
30 p-guanidinometyylibentsyyliä, 1- tai 2-naftyylimetyyliä.

Het on edullisesti 2- tai 3-furyyli, 2- tai 3-tie-
nyyli, 1-, 2- tai 3-pyrrolyyli, 1-, 2-, 4- tai 5-imidatso-
lyyli, 1-, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 2-, 4- tai 5-oksat-
solyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatso-
35 lyyli, 3-, 4- tai 5-isotiatsolyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyy-

li, 2-, 4-, 5- tai 6-pyrimidinyyli, edelleen edullisesti
 1,2,3-triatsol-1-, -4- tai -5-yyli, 1,2,4-triatsol-1-,
 -3- tai -5-yyli, 1- tai 5-tetratsolyyli, 1,2,3-oksadiat-
 sol-4- tai -5-yyli, 1,2,4-oksadiatsol-3- tai -5-yyli,
 5 1,3,4-tiadiatsol-2- tai -5-yyli, 1,2,4-tiadiatsol-3- tai
 -5-yyli, 2,1,5-tiadiatsol-3- tai -4-yyli, 2-, 3-, 4-, 5-
 tai 6-2H-tiopyranyyli, 2-, 3- tai 4-4H-tiopyranyyli, 3-
 tai 4-pyridatsinyyli, pyratsinyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai
 7-bentsofuryyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsotienyyli,
 10 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli, 1-, 2-, 3-, 4-,
 5- 6- tai 7-isoindolyyli, 1-, 2-, 4- tai 5-bentsimidatso-
 lyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsopyratsolyyli, 2-,
 4-, 5-, 6- tai 7-bentsoksatsolyyli, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-
 bentsisoksatsolyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentstiatsolyy-
 15 li, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsisotiatsolyyli, 4-, 5-, 6-
 tai 7-bents-2,1,3-oksadiatsolyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
 tai 8-kinolyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-isokinolyy-
 li, 1-, 2-, 3-, 4- tai 9 karbatsolyyli, 1-, 2-, 3-, 4-,
 5-, 6-, 7-, 8- tai 9-akridinyyli, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai
 20 8-kinnolyyli, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinatsolyyli. Hete-
 rosykliset ryhmät voivat myös olla osittain tai täydelli-
 sestä hydrattuja. Het voi siis myös merkitä esimerkiksi
 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- tai -5-furyyliä, 2,5-dihydro-2-,
 -3-, -4- tai -5-furyyliä, tetrahydro-2- tai -3-furyyliä,
 25 tetrahydro-2- tai -3-tienyyliä, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-,
 -4- tai -5-pyrrolyyliä, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- tai
 -5-pyrrolyyliä, 1-, 2- tai 3-pyrrolidinyyliä, tetrahydro-
 1-, -2- tai -4-imidatsolyyliä, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -
 4- tai -5-pyratsolyyliä, tetrahydro-1-, -3- tai -4-pyrat-
 30 solyyliä, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- tai -4-pyridyyliä,
 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- tai -6-pyridyy-
 liä, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- tai -6-py-
 ridyyliä, 1-, 2-, 3- tai 4-piperidinyyliä, 2-, 3- tai 4-
 morfolinyyliä, tetrahydro-2-, -3- tai -4-pyranyyliä, 1,4-
 35 dioksanyyliä, 1,3-dioksan-2-, -4- tai -5-yyliä, heksahyd-

ro-1-, -3- tai -4-pyridatsinyyliä, heksahydro-1-, -2-, -4- tai -5-pyrimidinyyliä, 1-, 2- tai 3-piperatsinyyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- tai 8-kinolyyliä, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- tai -8-isokinolyyliä.

Heterosykliset ryhmät voivat myös olla substituoituja kuten edellä on ilmoitettu. Het voi edullisesti merkitä esimerkiksi myös: 2-amino-4-tiatsolyyliä, 4-karboksi-2-tiatsolyyliä, 4-karbamoyyli-2-tiatsolyyliä, 4-(2-aminoetyyli)-2-tiatsolyyliä, 4-amino-2-metyyli-5-pyrimidinyyliä, 2-amino-5,6-dimetyyli-3-pyratsinyyliä, 4-karbamoyyli-piperidinoa, edelleen esim. 3-, 4- tai 5-metyyli-2-furyyliä, 2-, 4- tai 5-metyyli-3-furyyliä, 2,4-dimetyyli-3-furyyliä, 5-nitro-2-furyyliä, 5-styryyli-2-furyyliä, 3-, 4- tai 5-metyyli-2-tienyyliä, 2-, 4- tai 5-metyyli-3-tienyyliä, 3-metyyli-5-tert.-butyyli-2-tienyyliä, 5-kloori-2-tienyyliä, 5-fenyli-2- tai -3-tienyyliä, 1-, 3-, 4- tai 5-metyyli-2-pyrrolyyliä, 1-metyyli-4- tai -5-nitro-2-pyrrolyyliä, 3,5-dimetyyli-4-etyyli-2-pyrrolyyliä, 4-metyyli-5-pyratsolyyliä, 5-metyyli-3-isoksatsolyyliä, 3,4-dimetyyli-5-isoksatsolyyliä, 4- tai 5-metyyli-2-tiatsolyyliä, 2- tai 5-metyyli-4-tiatsolyyliä, 2- tai 4-metyyli-5-tiatsolyyliä, 2,4-dimetyyli-5-tiatsolyyliä, 3-, 4-, 5- tai 6-metyyli-2-pyridyyliä, 2-, 4-, 5- tai 6-metyyli-3-pyridyyliä, 2- tai 3-metyyli-4-pyridyyliä, 3-, 4-, 5- tai 6-kloori-2-pyridyyliä, 2-, 4-, 5- tai 6-kloori-3-pyridyyliä, 2- tai 3-kloori-4-pyridyyliä, 2,6-diklooripyridyyliä, 2-hydroksi-3-, 4-, -5- tai -6-pyridyyliä (= 1H-2-pyridon-3-, -4-, -5- tai -6-yyliä), 5-fenyli-1H-2-pyridon-3-yyliä, 5-p-metoksifenyyli-1H-2-pyridon-3-yyliä, 2-metyyli-3-hydroksi-4-hydroksi-metyyli-5-pyridyyliä, 2-hydroksi-4-amino-6-metyyli-3-pyridyyliä, 3-N'-metyyliureido-1H-4-pyridon-5-yyliä, 4-metyyli-2-pyrimidinyyliä, 4,6-dimetyyli-2-pyrimidinyyliä, 2-, 5- tai 6-metyyli-4-pyrimidinyyliä, 2,6-dimetyyli-4-pyrimidinyyliä, 2,6-dihydroksi-4-pyrimidinyyliä,

5-kloori-2-metyyli-4-pyrimidinyyliä, 3-metyyli-2-bentsofuryyliä, 2-etyyli-3-bentsofuryyliä, 7-metyyli-2-bentso-tienyyliä, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-metyyli-3-indolyyliä, 1-metyyli-5- tai -6-bentsimidatsolyyliä, 1-etyyli-5- tai

5 -6-bentsimidatsolyyliä, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-hydroksi-2-kinolyyliä, 2-okso-pyrrolidinoa, 2-okso-piperidinoa, 2,5-dioksopyrrolidinoa, 3-bentsyyli-2,5-dioksopyrrolidinoa.

R^1 on edullisesti R^6R^7N tai R^6OOC .

Z on edullisesti $-NR^8-$, erityisesti $-NH-$ tai

10 $-N(CH_3)-$, edelleen edullisesti $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2-NR^8-$ (erityisesti $-CH_2-NH-$) tai $-CH_2-S-$. Vastaavasti $-Z-C_mH_{2m}-CO-$ on edullisesti Gly tai βAla , edelleen edullisesti $-CH_2CH_2-CO-$, $-CH_2CH_2CH_2-CO-$ tai $-CH_2-S-CH_2-CO-$.

Parametri y on edullisesti 0; n ja s ovat kulloinkin edullisesti 1; m on edullisesti 1 tai 2, edelleen edullisesti 0; p on edullisesti 1, 2, 3, 4 tai 5, edelleen 6 tai 7; r on edullisesti 1 tai 2. Ryhmät C_mH_{2m} ja C_pH_{2p} ovat edullisesti $-(CH_2)_m-$, erityisesti $-CH_2-$ tai $-(CH_2)_p$, erityisesti $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-$ tai $-(CH_2)_5-$. Ryhmät C_tH_{2t} ja C_wH_{2w} ovat kulloinkin edullisesti $-CH_2-$,

20 $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(\text{isobutylyli})-$ tai $-CH(\text{sek.-butylyli})-$; ryhmä C_tH_{2t} voi myös edullisesti puuttuakin ($t=0$). Parametri x on edullisesti 1, edelleen 0 tai 2.

R^2 on edullisesti Ar-alkyyli, erityisesti bentsyyli, 1- tai 2-naftyyylimetyyli, edelleen edullisesti sykloalkyyli-alkyyli, erityisesti sykloheksyyylimetyyli, sekä Het-alkyyli, erityisesti 2-, 3- tai 4-piperidyyylimetyyli, 2-, 3- tai 4-pyridyyylimetyyli, 2- tai 3-tienyyylimetyyli. Vastaavasti ryhmä $-NH-CHR^2-CO-$ on edullisesti Phe, edelleen Mal, αNaI , βNaI , Cal, Pia, Pya tai Tia.

25

30

R^3 on edullisesti sykloheksyyylimetyyli, edelleen edullisesti A, erityisesti metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutylyli, sek.-butylyli, pentyyli, isopentyyli (3-metyylibutylyli) tai 2-metyylibutylyli, fe-
 35 nylyli, bentsyyli, p-klooribentsyyli, 2-sykloheksyylietyy-

li, bisyklo[2,2,1]heptyyli-2-metyyli tai 6,6-dimetyyllibisyklo[3,1,1]heptyyli-2-metyyli.

R^4 ja R^{13} ovat kulloinkin edullisesti (H, OH).

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja R^{10} merkitsevät kulloinkin edullisesti H:ta tai metyyliä, edelleen etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä tai isobutyyliä, R^7 voi myös olla edullisesti bentsyyli, alkoksikarbonyyli kuten ETOC, IPOC tai BOC tai Ar-alkoksikarbonyyli kuten CBZ, R^6R^7N voi myös olla edullisesti pyrrolidino, piperidino tai 4-metyyllipiperidino.

Vastaavasti ryhmä $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-$ on edullisesti $R^1-C_pH_{2p}-CO-$, erityisesti $R^1-(CH_2)_p-CO-$, yksittäin erityisesti $R^6R^7N-C_pH_{2p}-CO-$, edullisesti $R^6R^7N-(CH_2)_p-CO-$, ennen kaikkea $H_2N-C_pH_{2p}-CO-$ kuten aminokarbonyyli, aminoasetyyli (H-Gly-), 3-aminopropionyyli (H- β Ala-), 4-aminobutyryyli, 5-aminopentanoyyli, 6-aminoheksanoyyli, 7-aminoheptanoyyli, 8-amino-oktanoyyli, 9-amino-nonanoyyli, 10-aminodekanoyyli, 11-aminoundekanoyyli, mutta myös esimerkiksi 2-amino-propionyyli (Ala), 2-amino-2-metyyli-propionyyli; $ANH-C_pH_{2p}-CO-$ kuten metyyliaminokarbonyyli, metyyliaminoasetyyli (sarkosyyli), 3-metyyliaminopropionyyli, 4-metyyliaminobutyryyli, 5-metyyliaminopentanoyyli, 6-metyyliaminoheksanoyyli, 6-etyyliaminoheksanoyyli, 7-metyyliaminoheptanoyyli, 8-metyyliamino-oktanoyyli, 9-metyyliamino-nonanoyyli, 10-metyyliaminodekanoyyli, 11-metyyliaminoundekanoyyli; $A_2N-C_pH_{2p}-CO-$ kuten dimetyyliaminokarbonyyli, dimetyyliaminoasetyyli, 3-dimetyyliaminopropionyyli, 4-dimetyyliaminobutyryyli, 5-dimetyyliaminopentanoyyli, 6-dimetyyliaminoheksanoyyli, 6-dietyyliaminoheksanoyyli, 7-dimetyyliaminoheptanoyyli, 8-dimetyyliamino-oktanoyyli, 9-dimetyyliaminononanoyyli, 10-dimetyyliaminodekanoyyli, 11-dimetyyliaminoundekanoyyli; $A-O-CO-NH-C_pH_{2p}-CO-$ kuten BOC-Gly, ETOC-Gly, IPOC-Gly, BOC- β Ala, ETOC- β Ala, IPOC- β Ala, 4-BOC-amino-butyryyli, 5-BOC-amino-pentanoyyli, 6-BOC-amino-heksanoyyli, 7-BOC-amino-heptanoyyli, 8-BOC-ami-

no-oktanoyyli, 9-BOC-amino-nonanoyyli, 10-BOC-amino-dekanoyyli, 11-BOC-amino-undekanoyyli; $\text{ArCH}_2\text{-O-CO-NH-C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten CBZ-Gly-, CBZ- β Ala, 4-CBZ-amino-butyryyli, 5-CBZ-amino-heksanoyyli, 7-CBZ-amino-heptanoyyli, 8-CBZ-amino-oktanoyyli, 9-CBZ-amino-nonanoyyli, 10-CBZ-amino-dekanoyyli, 11-CBZ-amino-undekanoyyli; pyrrolidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten pyrrolidinokarbonyyli, pyrrolidino-asetyyli, 3-pyrrolidino-propionyyli, 4-pyrrolidino-butyryyli, 5-pyrrolidino-pentanoyyli, 6-pyrrolidino-heksanoyyli, 4-pyrrolidino-heptanoyyli, 8-pyrrolidino-oktanoyyli, 9-pyrrolidino-nonanoyyli, 10-pyrrolidino-dekanoyyli; piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten piperidinokarbonyyli, piperidinoasetyyli, 3-piperidino-propionyyli, 4-piperidino-butyryyli, 5-piperidino-pentanoyyli, 6-piperidino-heksanoyyli, 7-piperidino-heptanoyyli, 8-piperidino-oktanoyyli, 9-piperidino-nonanoyyli, 10-piperidino-dekanoyyli; morfolino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten morfolinokarbonyyli, morfolinoasetyyli, 3-morfolino-propionyyli, 4-morfolino-butyryyli, 5-morfolino-pentanoyyli, 6-morfolino-heksanoyyli, 7-morfolino-heptanoyyli, 8-morfolino-oktanoyyli, 9-morfolino-nonanoyyli, 10-morfolino-dekanoyyli; 4-amino-piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten 4-amino-piperidino-karbonyyli, 4-amino-piperidino-asetyyli, 3-(4-amino-piperidino)-propionyyli, 4-(4-amino-piperidino)-butyryyli, 5-(4-amino-piperidino)-pentanoyyli, 6-(4-amino-piperidino)-heksanoyyli, 7-(4-amino-piperidino)-heptanoyyli, 8-(4-amino-piperidino)-oktanoyyli, 9-(4-amino-piperidino)-nonanoyyli, 10-(4-amino-piperidino)-dekanoyyli; 4-dialkyyliamino-piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten 4-dimetyyliamino-piperidinokarbonyyli, 4-dimetyyliamino-piperidino-asetyyli; 4-guanidino-piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten 4-guanidino-piperidino-karbonyyli, 4-guanidino-piperidino-asetyyli; 4-karboksi-piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten 4-karboksi-piperidino-karbonyyli, 4-karboksi-piperidino-asetyyli; 4-alkoksikarbonyyli-piperidino- $\text{C}_p\text{H}_{2p}\text{-CO-}$ kuten 4-metoksikarbonyyli-piperidino-karbonyyli, 4-etoksikarbonyyli-piperidino-kar-

bonyyli, 4-metoksikarbonyyli-piperidino-asetyyli, 4-etok-
 sikarbonyyli-piperidino-asetyyli; 4-AcNH-piperidino-C_pH_{2p}-
 CO- kuten 4-asetamido-piperidino-karbonyyli, 4-asetamido-
 piperidino-asetyyli; H₂N-C(=NH)-NH-C_pH_{2p}-CO- kuten guani-
 5 dinoasetyyli, 3-guanidino-propionyyli, 4-guanidino-buty-
 ryyli, 5-guanidino-pentanoyyli, 6-guanidino-heksanoyyli,
 7-guanidino-heptanoyyli, 8-guanidino-oktanoyyli; NC-NH-
 C(=NH)-NH-C_pH_{2p}-CO- kuten N'-syanguanidino-asetyyli, 3-(N'-
 syanguanidino)-propionyyli, 4-(N'-syanguanidino)-butyryyli,
 10 5-(N'-syanguanidino)-pentanoyyli, 6-(N'-syanguanidino)-
 heksanoyyli, 7-(N'-syanguanidino)-heptanoyyli, 8-(N'-syan-
 guanidino)-oktanoyyli; HOOC-C_pH_{2p}-CO- kuten malonyyli,
 sukkinyyli, glutaryyli, adipyyli, 6-karboksiheksanoyyli,
 7-karboksi-heptanoyyli, 8-karboksioktanoyyli, 9-karboksi-
 15 nonanoyyli, 10-karboksi-dekanoyyli, 11-karboksiundekanoyy-
 li; AOC-C_pH_{2p}-CO- kuten metoksikarbonyyli-asetyyli, 3-
 metoksikarbonyyli-propionyyli, 4-metoksikarbonyyli-buty-
 ryyli, 5-metoksikarbonyyli-pentanoyyli, 6-metoksikarbonyy-
 li-heksanoyyli, 7-metoksikarbonyyli-heptanoyyli, 8-metok-
 20 sikarbonyyli-oktanoyyli, 9-metoksikarbonyyli-nonanoyyli,
 10-metoksikarbonyyli-dekanoyyli, etoksikarbonyyli-asetyyli,
 3-etoksikarbonyyli-propionyyli, 4-etoksikarbonyyli-butyryy-
 li, 5-etoksikarbonyyli-pentanoyyli, 6-etoksikarbonyyli-
 heksanoyyli, 7-etoksikarbonyyli-heptanoyyli, 8-etoksikar-
 25 bonyyli-oktanoyyli, 9-etoksikarbonyyli-nonanoyyli, 10-etok-
 sikarbonyyli-dekanoyyli; H-SO₃-C_pH_{2p}-CO- kuten sulfo-ase-
 tyyli, 3-sulfo-propionyyli, 4-sulfo-butyryyli, 5-sulfo-
 pentanoyyli, 6-sulfo-heksanoyyli, 7-sulfo-heptanoyyli, 8-
 sulfo-oktanoyyli, 9-sulfo-nonanoyyli, 10-sulfodekanoyyli;
 30 A-SO₃-C_pH_{2p}-CO- kuten metoksisulfonyyli-asetyyli, 3-metok-
 sisulfonyyli-propionyyli, 4-metoksisulfonyyli-butyryyli,
 5-metoksisulfonyyli-pentanoyyli, 6-metoksisulfonyyli-hek-
 sanoyyli, 7-metoksisulfonyyli-heptanoyyli, 8-metoksisul-
 fonyyli-oktanoyyli, 9-metoksisulfonyyli-nonanoyyli, 10-
 35 metoksisulfonyyli-dekanoyyli, etoksisulfonyyli-asetyyli,

3-etoksisulfonyyli-propionyli, 4-etoksisulfonyyli-butyryyli, 5-etoksisulfonyyli-pentanoyyli, 6-etoksisulfonyyli-heksanoyyli, 7-etoksisulfonyyli-heptanoyyli, 8-etoksisulfonyyli-oktanoyyli, 9-etoksisulfonyyli-nonanoyyli, 10-etoksisulfonyyli-dekanoyyli; $A-O-(CH_2CH_2O)_r-C_pH_{2p}-CO-$ kuten 3,6-dioksa-heptanoyyli, 3,6- tai 4,7-dioksa-oktanoyyli, 3,6-, 4,7- tai 5,8-dioksa-nonanoyyli, 3,6,9-trioksa-dekanoyyli, 3,6,9- tai 4,7,10-trioksa-undekanoyyli, 3,6,9-, 4,7,10- tai 5,8,11-trioksa-dodekanoyyli.

10 Jos $n=2$, niin molemmat ryhmät R^5 voivat olla samanlaisia tai erilaisia; edullisesti tässä tapauksessa toinen ryhmä R^5 on H ja toinen ryhmä R^5 on A, erityisesti isopropyyli, ryhmä $-(CHR^5)_n-$ edullisesti $-CH_2-CHA-$, erityisesti $-CH_2-CH(\text{isopropyyli})-$.

15 R^9 merkitsee edullisesti metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, butyyliä, isobutyryyliä, sek.-butyyliä, tert.-butyyliä tai bentsyyliä.

Ryhmä W on edullisesti $-NH-CHR^3-CHOH-CH_2-CO-$, erityisesti AHCP, AHCH, Sta tai AHPP. Ryhmä W on edelleen edullisesti $-NH-CHR^3-CH(NH_2)-CH_2-CO-$, erityisesti DACP, DACH, DAMH tai DAPP.

20 Ryhmä W sisältää vähintään yhden kiraalisen keskuksen. Ryhmissä $R^1 - R^5$, C_pH_{2p} , C_mH_{2m} , Z, E, Q ja Y voi edelleen olla muita kiraalisia keskuksia. Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat tämän johdosta esiintyä erilaisina optisesti inaktiivisina tai optisesti aktiivisina muotoina. Kaava I käsittää kaikki nämä muodot. Jos W on $-NH-CHR^3-CR^4-CH_2-CO-$, jossa $R^4 = (H, OH)$ tai (H, NH_2) , niin tällöin pidetään edullisina 3S-hydroksi-4S-amino-enantiomeerejä tai 3S,4S-diamino-enantiomeerejä. Lyhenteet AHCP, AHCH, Sta, AHPP, DACP, DACH, DAMH ja DAPP tarkoittavat aina 3S,4S-muotoja.

30 Edellä mainitut sykloalkyyli- ja fenyyli-ryhmät ovat edullisesti substituomattomia tai ne sisältävät edullisesti 1-3, erityisesti 1 tai 2 substituenttia.

E on edullisesti jokin mainituista aminohapporyhmistä, erityisesti Ile tai Leu; edelleen E on edullisesti poissaoleva tai se on edullisesti Abu, Cal, Met, Nle, Nva, Phe tai val.

- 5 Q on edullisesti NR^{10} , erityisesti NH tai $\text{N}(\text{CH}_3)$.
 Y on edullisesti $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{R}^{11}$ tai $-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{R}^{12}$, erityisesti $-\text{CH}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{12}$. Tällöin R^{11} on edullisesti H, A, Ar tai Het, edullisesti H, alkyyli, jossa on 3-5 C-atomia, fenyyl, o-, m- tai p-aminometyylifenyyl, o-, m- tai p-guanidinometyylifenyyl, o-, m- tai p-dialkyliaminometyylifenyyl, kuten o-, m- tai p-dimetyyliaminometyylifenyyl, 2-, 3- tai 4-pyridyyli, 2-hydroksi-4,6-dimetyyli-3-pyridyyli, 4-amino-2-metyyli-5-pyrimidinyyl tai 2-amino-5,6-dimetyyli-3-pyratsinyyl. R^{12}
 10 on edullisesti $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NA}_2$, $-\text{NA}_3^+\text{An}^-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHA}$ tai $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NHA}$, jolloin A on edullisesti CH_3 .

Joitakin erityisen edullisena pidettyjä ryhmän Q-Y merkityksiä ovat $-\text{NH}-\text{CH}_2-(4\text{-amino-2-metyyli-5-pyrimidinyyli})$ ("AMPA"), $-\text{NH}-\text{CH}_2-(2\text{-amino-5,6-dimetyyli-3-pyratsinyyli})$ ("ADPA") ja $\text{NH}-\text{CH}_2-(3\text{-pyridyyli})$, edelleen $-\text{NH}-\text{A}$.

Tämän mukaisesti keksinnön kohteena ovat erityisesti sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa vähintään yhdellä mainituista ryhmistä on edellä ilmoitettu edullisena pidetty merkitys. Muutamat yhdisteiden edullisena pidetyt ryhmät voidaan ilmaista seuraavilla osakaavoilla Ia -Ii, jotka vastaavat kaavaa I, mutta joissa kuitenkin

- Ia:ssa R^1 on $\text{R}^6\text{R}^7\text{N}-$;
 Ib:ssä R^1 on $\text{R}^6-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$ tai $\text{NC}-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$;
 30 Ic:ssä R^1 on $\text{R}^6\text{OOC}-$;
 Id:ssä R^1 on $\text{R}^6\text{O}_3\text{S}-$;
 Ie:ssä R^1 on $\text{R}^6-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-$;
 If:ssä R^1 on $\text{R}^6\text{R}^7\text{N}-$;
 R^6 on H tai A,
 35 R^7 on H, A, BOC tai CBZ,

- R^6R^7N on myös 4-aminopiperidino,
 y on 0 ja
 p on 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 7;
 5 Ig:ssä R^1 on R^6OOC ,
 R^6 on H tai A, ja
 y on 0;
 Ih:ssa R^1 on R^6O_3S ,
 R^6 on H tai A ja
 y on 0;
 10 Ii:ssä R^6R^7N on 4-aminopiperidino ja
 y ja p ovat kulloinkin 0.

Erityisen edullisina pidetään yhdisteitä, joilla on osakaavat:

- (a) Iaa - Iia, jotka vastaavat kaavoja Ia - Ii, mutta
 15 joissa kuitenkin lisäksi
 R^2 on fenyyli tai p-metoksifenyyli;
 (b) Iab - Iib, sekä Iaab - Iiab, jotka vastaavat kaavoja
 Ia - Ii sekä Iaa - Iia, joissa kuitenkin lisäksi
 $-Z-C_mH_{2m}-$ on $-NH-CH_2-$ tai $-NH-CH_2-CH_2-$;
 20 (c) Iac - Iic, Iaac - Iiac, Iabc - Iibc sekä Iaabc-
 Iiabc, jotka vastaavat kaavoja Ia - Ii, Iaa - Iia,
 Iab - Iib sekä Iaab - Iiab, joissa kuitenkin li-
 säksi
 $-NH-CHR^3-CR^4-(CHR^5)_n-CO-(=W)$ on AHCP;
 25 (d) Iad - Iid, Iaad - Iiad, Iabd - Iibd, Iacd - Iicd,
 Iaabd - Iiabd, Iaacd - Iiacd, Iabcd - Iibcd sekä
 Iaabcd - Iiabcd, jotka vastaavat kaavoja Ia - Ii,
 Iaa - Iia, Iab - Iib, Iac - Iic, Iaab - Iiab, Iaac
 - Iiac, Iabc - Iibc sekä Iaabc - Iiabc, joissa kui-
 tenkin lisäksi
 30 E on Ile tai Leu;

Erityisesti pidetään edullisina yhdisteitä, joilla on osakaavat:

- I* sekä Ia* - Ii*, jotka vastaavat kaavoja I sekä
 35 Ia - Ii sekä sellaisia yhdisteitä, jotka vastaavat muita
 edellämainittuja osakaavoja, joissa kuitenkin lisäksi

Q on NH,
 Y on H, A tai $-\text{CH}_2\text{R}^{11}$ ja
 R¹¹ on o-, m- tai p-aminometyylibentsyyli,
 o-, m- tai p-guanidinometyylibentsyyli,
 5 3-pyridyyli, 4-amino-2-metyyli-5-pyrimidi-
 dinyyli tai 2-amino-5,6-dimetyyli-3-py-
 ratsinyyli.

I' sekä Ia' - Ii', jotka vastaavat kaavoja I sekä
 Ia - Ii sekä sellaisia sellaisia yhdisteitä, jotka vastaa-
 10 vat muita edellä mainittuja osakaavoja, joissa kuitenkin
 lisäksi

Q on NH ja
 Y on H, A, 4-amino-2-metyyli-5-pyrimidinyy-
 limetyyli tai 2-amino-5,6-dimetyyli-3-
 15 pyratsinyylimetyyli.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja myös niiden valmis-
 tukseen käytettäviä lähtöaineita valmistetaan muutoin si-
 nänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti, jollaisia on
 kuvattu kirjallisuudessa (esimerkiksi standardijulkai-
 20 suissa , kuten Houben-Weyl: Methoden der organischen Che-
 mie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; edelleen EP-A-45665,
 EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783, EP-A-249096) ja nimit-
 täin sellaisissa reaktio-olosuhteissa, joita mainituissa
 reaktioissa tunnetusti käytetään ja, jotka ovat tarkoituk-
 25 seen soveltuvia. Tällöin voidaan myös käyttää sinänsä tun-
 nettuja, tässä yhteydessä lähemmin mainitsemattomia vaih-
 toehtoja.

Lähtöaineita voidaan haluttaessa muodostaa myös in
 situ siten, että niitä ei eristetä reaktioseoksesta, vaan
 30 niiden annetaan heti reagoida edelleen kaavan I mukaisiksi
 yhdisteiksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten,
 että ne vapautetaan funktionaalisista johdannaisistaan
 solvolyyysiä, erityisesti hydrolyysiä tai hydrogenolyyysiä
 35 apuna käyttäen.

Solvolyysissä tai hydrogenolyysissä käytettäviä edullisia lähtöaineita ovat sellaiset, jotka muuten vastaavat kaavaa I, mutta sisältävät yhden tai useamman vapaan amino- ja/tai hydroksiryhmän sijasta vastaavia suojattuja amino- ja/tai hydroksiryhmiä, edullisesti sellaiset, jotka sisältävät N-atomiin liittyneen H-atomien sijasta aminosuojaryhmän, esimerkiksi sellaiset, jotka vastaavat kaavaa I, mutta sisältävät His-ryhmän sijasta N(im)-R'-His-ryhmän (jossa R' on aminosuojaryhmä, esim. BOM tai DNP), tai sellaiset, joilla on kaava $R^1-C_{p_5}H_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-NH-CHR^3-CH(NHR')-(CHR^5)_n-CO-E-Q-Y$.

Edelleen pidetään edullisina sellaisia lähtöaineita, jotka sisältävät hydroksiryhmän H-atomien sijasta hydroksisuojaryhmän, esim. sellaisia, joilla on kaava $R^1-C_{p_5}H_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-NH-CHR^3-CHOR''-(CHR^5)_n-CO-E-Q-Y$, jossa R'' on hydroksisuojaryhmä.

Lähtöaineen molekyylissä voi myös olla useampia samanlaisia tai erilaisia - suojattuja amino- ja/tai hydroksiryhmiä. Jos esiintyvät suojaryhmät eroavat toisistaan, niin useissa tapauksissa ne voidaan lohkaista selektiivisesti.

Ilmaisu "aminosuojaryhmä" on yleisesti tunnettu ja tarkoittaa ryhmiä, jotka soveltuvat suojaamaan (salpamaan) aminoryhmää kemiallisilta reaktioilta, ja, jotka ovat helposti poistettavissa, sen jälkeen kun haluttu kemiallinen reaktio on suoritettu toisessa paikassa molekyylissä. Tyypillisiä tällaisille ryhmille ovat erityisesti substituomattomat tai substituoidut asyyli-, aryyli- (esim. DNP), aralkoksimetyyli- (esim. BOM) tai aralkyyli-ryhmät (esim. bentsyyli, 4-nitrobentsyyli, trifenyylimetyyli). Koska aminosuojaryhmät poistetaan halutun reaktion (tai reaktiojärjestyksen) jälkeen, niin niiden laji ja koko eivät muutoin ole kriittisiä; edullisesti käytetään kuitenkin sellaisia, joissa on 1-20, erityisesti 1-8 C-ato-

5 mia. Ilmaisuu "asyyliryhmä" on käsitettävä esilläolevan menetelmän yhteydessä laajassa merkityksessä. Se käsittää alifaattisista, aralifaattisista, aromaattisista tai heterosyklisistä karboksyylihapoista tai sulfonihapoista johdetut asyyliryhmät sekä erityisesti alkoksikarbonyyli-, aryylioksidikarbonyyli- ja ennen kaikkea aralkoksikarbonyyliryhmät. Esimerkkejä tällaisista asyyliryhmistä ovat alkanoyyli, kuten asetyyli, propionyyli, butyryyli; aralkanoyyli, kuten fenyyliasetyyli; aroyyli, kuten bentsooyli tai toluyyli; aryylioksidialkanoyyli, kuten POA; alkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, ETOC, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, IPOC, BOC, 2-jodietoksikarbonyyli; aralkyylioksidikarbonyyli, kuten CBZ, 4-metoksibentsyylioksidikarbonyyli, FMOC. Edullisenapidettyjä aminosuojaryhmiä ovat
 10 BOC, DNP ja BOM, edelleen CBZ, FMOC, bentsooyli ja asetyyli.

20 Ilmaisuu "hydroksisuojaaryhmä" on samoin yleisesti tunnettu ja tarkoittaa ryhmiä, jotka soveltuvat hydroksiryhmän suojaamiseen kemiallisilta reaktioilta, ja, jotka voidaan helposti poistaa, sen jälkeen kun haluttu kemiallinen reaktio on suoritettu toisessa paikassa molekyylillä. Tällaisille ryhmille tyypillisiä ovat edellämainitut substituomattomat tai substituoidut aryyli-, aralkyyli- tai asyyliryhmät, edelleen myös alkyyliiryhmät. Hydroksisuoja-
 25 ryhmien luonne ja koko eivät ole kriittisiä, koska ne poistetaan jälleen halutun kemiallisen reaktion tai reaktiojärjestyksen jälkeen; edullisina pidetään ryhmiä, joissa on 1-20, erityisesti 1-10 C-atomia. Esimerkkejä hydroksisuojaaryhmistä ovat m.m. tert.-butyyli, bentsooyli, p-nitrobentsooyli, p-tolueenisulfonyyli ja asetyyli, jolloin bentsooyliä ja asetyyliä pidetään erityisen edullisina.
 30

35 Kaavan I mukaisten yhdisteiden lähtöaineina käytettäviä funktionaalisia johdannaisia voidaan valmistaa aminohappo- ja peptidisynteesin tavanomaisten menetelmien mukaisesti, jollaisia on kuvattu esimerkiksi mainituissa

standardijulkaisuissa ja patenttihakemuksissa, esim. myös Merrifield'in kiinteäfaasimenetelmää käyttäen.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden vapauttaminen niiden funktionaalisista johdannaisista onnistuu - kulloinkin aina
5 käytetyn suojaryhmän mukaan - esimerkiksi vahvoilla hapoil-
la, tarkoituksenmukaisesti trifluorietikkahapolla tai perkloorihapolla, mutta myös muilla vahvoilla epäorgaanisilla hapoilla, kuten suolahapolla tai rikkihapolla, vahvoilla orgaanisilla karboksyylihapoilla, kuten trikloorietikkahapolla tai sulfonihapoilla, kuten bentseeni- tai p-tolu-
10 eenisulfonihapolla. Ylimääräisen inertin liuottimen läsnä-
olo on mahdollista, mutta ei kuitenkaan aina tarpeellista. Inerteiksi liuottimiksi soveltuvat edullisesti orgaaniset, esimerkiksi karboksyylihapot, kuten etikkahappo, eetterit,
15 kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani, amidit, kuten DMF, halogenoidut hiilivedyt, kuten dikloorimetaani, edelleen myös alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai isopropanoli sekä vesi. Edelleen kyseeseen tulevat myös edellämainit-
tujen liuottimien seokset. Trifluorietikkahappoa käytetään
20 edullisesti ylimääränä lisäämättä mitään muuta liuotinta, perkloorihappoa käytetään seoksena, joka koostuu etikkahaposta ja 70 %:sesta perkloorihaposta suhteessa 9:1. Lohkaisussa käytettävät reaktiolämpötilat ovat tarkoituksen-
mukaisesti noin 0^o:een ja noin 50^oC:een välillä, mutta
25 edullisesti työskennellään kuitenkin 15^oC:een ja 30^oC:een välisessä lämpötilassa (huoneenlämpötilassa).

BOC-ryhmä voidaan lohkaista edullisesti esimerkiksi
40 %:sella trifluorietikkahapolla dikloorimetaanissa tai noin 3 - 5 n HCl:llä dioksaanissa 15 - 30^oC:ssa, FMOC-ryhmä
30 voidaan lohkaista noin 5-20 %:sella liuoksella, joka koostuu dimetyyliamiinista, dietyyliamiinista tai piperidii-
nistä DMF:ssä 15-30^oC:ssa. DNP-ryhmän lohkaus onnistuu esimerkiksi myös noin 3 - 10 %:sella liuoksella, joka koostuu 2-merkaptetaanolista DMF/vedessä 15 - 30^oC:ssa.

Hydrogenolyttisesti poistettavat suojaryhmät (esim. BOM, CBZ tai bentsyyli) voidaan lohkaista esim. käsittelemällä vedyllä katalysaattorin läsnä ollessa (esim. jalometallikatalysaattorin, kuten palladiumin, tar-

5 koituksenmukaisesti kantaja-aineen, kuten hiilen pinnalla läsnä ollessa). Liuottimiksi soveltuvat tällöin edellä mai-

nitut liuottimet, erityisesti esimerkiksi alkoholit, kuten metanoli tai etanoli tai amidit, kuten DMF. Hydrogenolyysi

10 suoritetaan yleensä noin 0°C:een ja 100°C:een välisessä lämpötilassa ja noin 1 - 200 bar'in paineessa, edullisesti 20 - 30°C:ssa ja 1 - 10 bar'in paineessa. CBZ-ryhmän hydro-

genolyysi onnistuu esimerkiksi hyvin 5 - 10 %:sella Pd-C:llä metanolissa 20 - 30°C:ssa.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös saada

15 suoralla peptidi-synteesillä karboksyylihappokomponentista (kaava II) ja amiinikomponentista (kaava III). Karboksyy-

lihappokomponenteiksi soveltuvat esim. sellaiset karbok-

syylihappokomponentit, joilla on osakaavat (a) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-COOH-$, (b) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-COOH$, (c) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-COOH$, (d) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-OH$ tai (f) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-OH$, amiinikomponenteik-

20 si soveltuvat sellaiset amiinikomponentit, joilla on osa-

kaavat (a) $H_2N-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y$, (b) $H-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y$, (c) $H-W-E-Q-Y$, (d) $H-E-Q-Y$ tai (f) $H-NR^{10}-Y$. Mutta peptidisidos voi myös olla liittynyt ryhmän E sisällä; tällöin karboksyylihapon, jolla on kaava (e) $R^1-C_pH_{2p}-(NH)_y-CO-NH-CHR^2-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E^1-OH$ annetaan rea-

30 goida aminoyhdisteen kanssa, jolla on kaava $H-E^2-Q-Y$, jolloin $E^1 + E^2 = E$. Tällöin työskennellään tarkoituksen-

mukaisesti käyttäen tavanomaisia peptidi-synteesin mene-

telmiä, jollaisia on kuvattu esimerkiksi julkaisussa: Hou-

ben-Weyl, l.c., Band 15/II, sivuilla 1 - 806 (1974).

Reaktio onnistuu edullisesti vettä poistavan ai-

35 neen, esim. karbodi-imidin, kuten DCI:n tai dimetyyli-

aminopropylietyyli-karbodi-imidin läsnäollessa, edelleen

propaanifosfonihappoanhydridin (vrt. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenyylifosforyyliatsidin tai 2-etoksi-N-etoksi-karbonyyli-1,2-dihydrokinoliinin läsnäollessa, jossakin inertissä liuottimessa, esim. halogenoidussa hiilivedyssä, kuten dikloorimetaanissa, eetterissä, kuten THF:ssä tai dioksaanissa, amidissa, kuten DMF:ssä tai dimetyyliasetamidissa, nitriilissä, kuten asetonitriilissä, noin 10°C :een ja 40°C :een välisessä lämpötilassa, edullisesti $0 - 30^{\circ}\text{C}$:ssa.

10 II:n tai III:n asemesta reaktioon voidaan myös käyttää näiden aineiden sopivia reaktiokykyisiä johdannaisia, esim. sellaisia, joissa reaktiiviset ryhmät on salvattu intermediäärisesti suojaryhmillä. Hapojohdannaisia II voidaan käyttää esimerkiksi niiden aktivoituina esteereinä, jotka muodostuvat tarkoituksenmukaisesti in situ, esim. lisättäessä HOBt:tä tai N-hydroksisukkinimidiä.

20 Kaavan I mukaisia ureajohdannaisia ($\gamma=1$) voidaan saada esimerkiksi siten, että isosyanaatin, jolla on kaava $\text{R}^1-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{NCO}$ (valmistettavissa amiinista, jolla on kaava $\text{R}^1-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{NH}_2$ ja fosgeenista) annetaan reagoida amiinin kanssa, jolla on kaava $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}^2-\text{CO}-\text{Z}-\text{C}_m\text{H}_{2m}-\text{CO}-\text{W}-\text{E}-\text{Q}-\text{Y}$ (IIa), tarkoituksenmukaisesti inertissä liuottimessa, kuten THF:ssä noin -10°C :een ja 40°C :een välisessä lämpötilassa, edullisesti 10°C :ssa - 30°C :ssa.

25 Kaavojen II ja III mukaiset lähtöaineet ovat suurimmaksi osaksi tunnettuja. Mikäli ne eivät ole tunnettuja, niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi käyttämällä edelläilmoitettuja peptidisynteesin menetelmiä ja lohkaisemalla suojaryhmät.

30 Kaavan I mukaisessa yhdisteessä voidaan funktionaalisesti muutettu amino- ja/ tai hydroksiryhmä vapauttaa haluttaessa solvolyyysillä tai hydrogenolyyysillä jotakin edellä kuvatuista menetelmistä käyttäen.

35 Näin ollen kaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää $\text{R}^9-\text{C}_x\text{H}_{2x}-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$, $\text{AcNH}-$, $\text{ArCH}_2-\text{SO}_3-$ tai AOC -ryhmän, voi-

daan muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, joka sisältää sen sijaan H_2N- , HSO_3- tai $HOOC-$ ryhmän, tarkoituksenmukaisesti suorittamalla selektiivinen solvolyyysi jotakin edellä ilmoitetuista menetelmistä käyttäen.

5 AOC-ryhmät voidaan saippuoida esim. NaOH:lla tai KOH:lla vesi-dioksaanissa $0^\circ C$:een ja $40^\circ C$:een välisessä lämpötilassa, edullisesti $10 - 30^\circ C$:ssa.

Edelleen kaavan I mukaiset ketoyhdisteet ($R^4=O$) voidaan pelkistää kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi ($R^4=(H,OH)$), esimerkiksi kompleksisella metallihydridillä, kuten $NaBH_4$:llä, joka ei samanaikaisesti pelkistä peptidikarbonyyliryhmiä, jossakin inertissä liuottimessa, kuten metanolissa noin $-10^\circ C$:een ja $+30^\circ C$:een välisessä lämpötilassa.

15 Kaavan I mukaiset ketoyhdisteet ($R^4=O$) voidaan myös muuttaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi ($R^4=H, NH_2$) suorittamalla pelkistävä aminointi. Tällöin voidaan aminoida pelkistäen joko yhtä tai useampaa vaihetta käyttäen. Niinpä esimerkiksi ketoyhdistettä voidaan käsitellä ammoniumsuoloilla, esim. ammoniumasetaatilla, ja $NaCNBH_3$:lla, edullisesti inertissä liuottimessa, esim. alkoholissa, kuten metanolissa, noin $0^\circ C$:een ja $50^\circ C$:een välisessä lämpötilassa erityisesti $15 - 30^\circ C$:ssa. Edelleen on mahdollista muuttaa ketoyhdiste ensiksi hydroksyyliamiinilla tavanomaisella tavalla oksimiksi, ja tämä voidaan sitten pelkistää amiiniksi esim. hydraamalla katalyyttisesti Raneynikkeliä käyttäen.

20

25

Kaavan I mukainen emäs voidaan muuttaa hapolla vastaavaksi happoadditiosuolaksi. Tässä reaktiossa kyseen tulevat erityisesti hapot, joista saadaan fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Näin voidaan käyttää epäorgaanisia happoja, esim. rikkihappoa, typpihappoa, halogeenivetyhappoja, kuten kloorivetyhappoa tai bromivetyhappoa, fosforihappoja, kuten ortofosforihappoa, sulfamiinihappoa,

30

35 edelleen orgaanisia happoja, erityisesti alifaattisia,

alisyklisiä, aralifaattisia, aromaattisia tai heterosyklisiä yksi- tai useampiemäksisiä karboksyyli-, sulfoni- tai rikkihappoja, esimerkiksi muurahaishappoa, etikkahappoa, propionihappoa, pivaliinihappoa, dietyylietikkahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, pimeliinihappoa, fumaarihappoa, maleiinihappoa, maitohappoa, viinihappoa, omenahappoa, sitruunahappoa, glukonihappoa, askorbiinihappoa, nikotiinihappoa, isonikotiinihappoa, metaani- tai etaani-sulfonihappoa, etaanidisulfonihappoa, 2-hydroksietaanisulfonihappoa, bentseenisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, naftaliini-mono- ja disulfonihappoja, lauryylirikkihappoa. Fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostettuja suoloja, esim. pikraatteja voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden eristämiseen ja/tai puhdistamiseen.

Kaavan I mukaisia uusia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi siten, että ne saate-taan yhdessä vähintään yhden kantaja-aineen tai apuaineen kanssa ja haluttaessa yhdessä yhden tai useamman muun vaikuttavan aineen kanssa tarkoitukseen soveltuvaan annostusmuotoon. Näin saatuja valmisteita voidaan käyttää lääkeaineina lääketieteessä ja eläinlääketieteessä. Kantaja-aineina tulevat kyseeseen orgaaniset tai epäorgaaniset aineet, jotka soveltuvat enteraaliseen (esimerkiksi suun tai peräsuolen kautta tapahtuvaan) tai parenteraaliseen annosteluun sekä inhaloimalla tapahtuvaan annosteluun, ja, jotka eivät reagoi uusien yhdisteiden kanssa, esimerkiksi vesi, kasvisöljyt, bentsyylialkoholit, polyetyleeniglykolit, glyserolitriasettaatti ja muut rasvahappoglyseridit, gelatiini, soijalesitiini, hiilihydraatit, kuten laktoosi tai tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, selluloosa. Suun kautta tapahtuvaan annosteluun käytetään erityisesti tabletteja, lääkerakeita, kapseleita, siirappeja, lääkemehuja tai tippoja; mielenkiintoisia ovat erityisesti lak-

katabletit ja kapselit, jotka on päällystetty mahanesteseen hajoamattomilla päällysteillä tai kapselien kuorilla. Rektaaliseen eli peräsuolen kautta tapahtuvaan annosteluun käytetään peräpuikkoja, parenteraaliseen annosteluun liuoksia, edullisesti öljymäisiä tai vesiliuoksia, edelleen suspensioita, emulsioita tai implantaatteja. Inhaloimalla tapahtuvaan annosteluun voidaan käyttää annossumuttimia, jotka sisältävät vaikuttavan aineen joko liuenneena tai suspensoituneena ponnekaasuseokseen (esim. fluorikloorihii-
5 livetyihin). Tarkoituksenmukaisesti vaikuttavaa ainetta käytetään tällöin erittäin hienojakoisessa muodossa, jolloin voidaan lisätä yhtä tai useampaa fysiologisesti hyväksyttävää lisäliuotinta, esim. etanolia. Inhalaatioliuokset voidaan annostella tavanomaisten inhalaattorien avulla.
10 Uudet yhdisteet voidaan myös lyofilisoida ja saatuja lyofilisaatteja voidaan käyttää esimerkiksi injektiovalmisteiden valmistukseen. Ilmoitetut valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, kuten säilöntä, stabilointi-, ja/tai kostutusaineita, emulgaat-
15 toreita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskuriaineita, väri- ja/tai aromiaineita. Haluttaessa ne voivat myös sisältää yhtä tai useampaa muuta vaikuttavaa ainetta, esim. yhtä tai useampaa vitamiinia.

Keksinnön mukaisia aineita annostellaan yleensä vastaavasti kuten muita tunnettuja, kaupan olevia peptidejä, mutta erityisesti vastaavasti kuten patenttijulkaisussa EP-A-249096 kuvattuja yhdisteitä, edullisesti annostukse-
25 na: noin 10 mg - 1 g, erityisesti 50 - 500 mg/annostusyksikkö. Päivittäinen annostus on edullisesti noin 0,2 - 20 mg/kg, erityisesti 1 - 10 mg/kg painokilo. Kulloinkin jokaiselle yksittäiselle potilaalle soveltuva erityisannos on kuitenkin riippuvainen mitä erilaisimmista tekijöistä, esimerkiksi käytetyn erityisen yhdisteen vaikutuksesta, potilaan iästä, painosta, yleisestä terveydellisestä ti-
30 lasta, sukupuolesta, ravinnosta, annosteluajankohdasta ja

-tavasta, lääkeaineen erittymisnopeudesta, lääkeaineyhdistelmästä ja kulloisenkin hoidettavan sairauden vaikeusasteesta. Parenteraalista annostelua pidetään tällöin edullisena.

5 Reniinistä johtuvaa verenpainetautia ja aldosteronin liiallista eritystä voidaan hoitaa tehokkaasti annostelemalla uusia yhdisteitä annostuksen ollessa erityisesti noin 1 - 300, edullisesti 5 - 50 mg/kg painokilo. Diagnostisia tarkoituksia varten uusia yhdisteitä voidaan annostella tarkoituksenmukaisesti kerta-annoksina: noin 0,1-10 mg/kg painokilo.

Edellä ja seuraavassa kaikki lämpötila-arvot on ilmoitettu celsiusasteina. Seuraavissa esimerkeissä sanonta: "tavanomainen edelleen käsittely" tarkoittaa, että tarvittaessa lisätään vettä, pH-arvo saatetaan kulloinkin aina lopputuotteen rakenteen mukaan arvoon 2 - 8, sitten uutetaan etyyliasetaatilla tai dikloorimetaanilla, erotetaan, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan, haihdutetaan ja puhdistetaan kromatografioimalla silikageelillä ja/tai kiteyttämällä.

Esimerkki 1

Seos, jossa on 890 mg 3S-hydroksi-4S-(4-dimetyyli-amino-butyryyli-L-fenyyli-alanyyli-glysyli-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-N-imi-(2,4-dinitrofenyyli)-L-histiidiini-N-butyylimidia ["4-dimetyyliaminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-(imi-DNP-His)-N-butyylimidia"; saadaan antamalla 4-dimetyyli-aminovoihapon reagoida H-Phe-Gly-AHCP-(imi-DNP-His)-N-butyylimidin kanssa], 2 g 2-merkaptoetanolia, 20 ml DMF:ää ja 20 ml vettä saatetaan sekoittaen 20°C:ssa vesipitoisella Na₂CO₃-liuoksella pH-arvoon 8 ja sekoitetaan 2 tuntia 20°C:ssa. Tavanomaisen edelleen käsittelyn jälkeen saadaan 4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-His-N-butyylimidi.

Esimerkki 2

10 g 3S-CBZ-amino-4S-(dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-AMPA:a (saadaan antamalla 4-dimetyyliaminobutyryyli-Phe-OH:n reagoida 3S-
 5 CBZ-amino-4S-Gly-amino-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-AMPA:n kanssa) liuotetaan 150 ml:aan etanolia, hydrataan 5 g:lla 10 %:sta Pd-C:tä 20°C:ssa ja 1 bar'in paineessa, kunnes H₂-otto on päättynyt, suodatetaan, haihdutetaan ja saadaan kromatografisen puhdistuksen jälkeen 3S-amino-4S-
 10 (4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-AMPA ("4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-DACP-Ile-AMPA").

Vastaavasti saadaan vastaavista CBZ-johdannaisista:

4-morfolino-butyryyli-Phe-Gly-DACH-Ile-OMe
 15 4-pyrrolidino-butyryyli-Phe-Gly-DAMH-Ile-NH₂
 4-piperidino-butyryyli-Phe-Gly-DAPP-Ile-OEt.

Vastaavasti saadaan 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-(imi-BOM-His)-amidista hydrogenolyysillä 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-gly-AHCP-His-NH₂.

20 Esimerkki 3

Liuosta, jossa on 1 g 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA:n di-BOC-johdannaista [saadaan antamalla N,N'-di-BOC-S-metyyli-isotioureaan (jp.121°C) reagoida 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-bentsyyliesterin
 25 kanssa 4-(N,N'-di-BOC-guanidino)-piperidinokarbonyyli-Phe-bentsyyliesteriksi, hydrogenolysoimalla 4-(N,N'-di-BOC-guanidino)-piperidinokarbonyyli-Phe-OH:ksi ja kondensoimalla H-βAla-AHCP-Ile-AMPA:n kanssa] 20 ml:ssa 4n HCl:ää dioksaanissa sekoitetaan 30 min. ajan 20°C:ssa ja sitten haihdutetaan. Saadaan 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA dihydrokloridin muodossa.

Vastaavasti saadaan vastaavista di-BOC- tai tri-BOC-johdannaisista:

4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 35 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

- 5 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA
 4-guanidino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 10 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
 15 6-guanidino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 6-guanidino-heksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 20 6-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-6-aminoheksyyli-
 amidi)
 6-amino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-6-aminoheksyyli-
 amidi)
 6-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-6-guanidinoheksyy-
 25 li-amidi)
 6-amino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-6-guanidinohek-
 syyli-amidi).

Esimerkki 4

- Liuokseen, jossa on 6,52 g H-Phe-Gly-AHCP-Ile-
 30 AMPA:a (saadaan kondensoimalla BOC-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH
 4-amino-5-aminometyyli-2-metyyli-pyridiinidin kanssa BOC-
 Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA:ksi ja lopuksi lohkaisemalla BOC-
 ryhmä) 160 ml:ssa DMF:ää lisätään 1,01 g N-metyylimorfo-
 liinia. Sekoittaen lisätään 2,31 g 6-BOC-amino-heksaani-
 35 happoa, 1,35 g HOBt:tä ja liuos, jossa on 2,06 g DCCI:tä

50 ml:ssa CH_2Cl_2 :ta, sekoitetaan 12 tuntia 4°C :ssa, erottunut disykloheksyyliurea suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan. Tavanomaisen edelleen käsittelyn jälkeen saadaan 6-BOC-aminohexanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, j:n ollessa 114°C .

Vastaavasti saadaan:

- BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile- NH_2
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-N-butyyliamidi
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile- N -pentyyliamidi
 10 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-N,N-dietyyliamidi
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 BOC- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 15 BOC- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 BOC- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
 BOC- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA
 BOC- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA
 20 4-BOC-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 25 4-BOC-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 30 4-BOC-aminobutyryyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-BOC-aminobutyryyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
 5-BOC-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-BOC-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-BOC-aminopentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 35 5-BOC-aminopentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-amidi
 6-BOC-aminoheksanoyyli-βAla-Gly-AHCP-Ile-amidi
 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA,
 jp.: 170-171^oC

5 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA

10 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-AMPA

6-BOC-aminoheksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-ADPA

15 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-pyridyylime-
 tyyli-amidi), jp.: 167-168^oC

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-3-pyridyylime-
 tyyli-amidi)

20 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-m-aminometyyli-
 bentsyyliamidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-m-aminometyy-
 li-bentsyyliamidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-p-dimetyyliami-
 nometyyli-bentsyyliamidi)

25 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-p-dimetyyli-
 aminometyyli-bentsyyliamidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-5-tetratsolyy-
 limetyyli-amidi)

30 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-5-tetratsolyy-
 li-metyyliamidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-dimetyyliami-
 no-propyyliamidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-3-dimetyyli-
 amino-propyyliamidi)

35 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-2-sulfoetyyli-
 amidi)

6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-2-sulfo-etyyliamidi)

3-[6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-AMPA

5 3-[6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-ADPA

4-[6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe]-3-tiabutyyli-AHCP-Ile-AMPA

4-[6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe]-3-tiabutyyli-AHCP-Ile-ADPA

10 7-BOC-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

7-BOC-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

7-BOC-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

7-BOC-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

15 8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 162^oC

8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 203^oC (hajoten)

8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

20

Dimetyyliaminoasetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

3-dimetyyliamino-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

25

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 198-199^oC; dihydrokloridi, jp.: 131 (hajoten)

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA, dihydrokloridi, jp.: 131

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyli-anilidi), hydrokloridi, jp.: 136-140^oC.

30

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 196^oC (hajoten),

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA,

35

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA

- 4-dimetyyliaminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-dimetyyliaminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-dimetyyliaminobutyryyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-dimetyyliaminobutyryyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
- 5
- 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
- 10
- 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA
 5-dimetyyliamino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA
- 15
- 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMP
- 20
- 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA
- 25
- 3-[6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-AMPA
 3-[6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-ADPA
 4-[6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe]-3-tiabutyryyli-AHCP-Ile-AMPA
- 30
- 4-[6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Phe]-3-tiabutyryyli-AHCP-Ile-ADPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
- 35
- 6-dimetyyliamino-heksanoyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

7-dimetyyliamino-heptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

8-dimetyyliamino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

5 (4-piperidyyli)-asetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydro-
kloridi, jp.: 232°C

(4-piperidyyli)-asetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

(4-piperidyyli)-asetyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA, dihydro-
kloridi, jp.: 75°C

(4-piperidyyli)-asetyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

10

piperidinoasetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

piperidinoasetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

piperidinoasetyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA

piperidinoasetyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

15

3-piperidino-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

3-piperidino-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

3-piperidino-propionyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 188°C

3-piperidino-propionyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

20

4-pyrrolidino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydroklo-
ridi, öljy

4-pyrrolidino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

4-pyrrolidino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA

25

4-pyrrolidino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

4-piperidino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydroklo-
ridi, jp.: 79°C

4-piperidino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

30

4-piperidino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 199°C

4-piperidino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

5-pyrrolidino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydro-
kloridi, öljy

35

5-pyrrolidino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

5-pyrrolidino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA jp.: 231^oC
 5-pyrrolidino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

5-piperidino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydro-
 5 kloridi, jp.: 62^oC

5-piperidino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

5-piperidino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 202^oC

5-piperidino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

10 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA, jp.:

167 - 168^oC (hajoten)

6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

15 2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 128^oC

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 91 - 192^oC

20 2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 185 - 186^oC

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,

25 jp.: 191 - 192^oC

2-CBZ-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

Esimerkki 5

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan 4-BOC-amino-piperidino-karbonyyli-Phe-OH:sta (jp.: 158-159^oC) ja H-
 30 β Ala-AHCP-Ile-AMPA:sta (saadaan BOC- β Ala-AHCP-Ile-AMPA:sta (jp.: 163-164^oC)) 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β -Ala-AHCP-Ile-AMPA, jp.:n ollessa 185^oC (hajoten).

Vastaavasti saadaan:

3,6-dioksaheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 130^oC

35 [saadaan BOC-Gly-AHCP-Ile-AMPA:n (jp.: 151^oC) ja H-Gly-AHCP-Ile-AMPA:n kautta]

- 3,6-dioksaheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 3,6-dioksaheptanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 3,6-dioksaheptanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 3,6,9-trioksadekanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, Jp.: 110;
 5 hydrokloridi, jp.: 85°C
 3,6,9-trioksadekanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 3,6,9-trioksadekanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 3,6,9-trioksadekanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA,
 10 jp.: 152 - 153°C
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA,
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA,
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 15 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA,
 jp.: 173 - 174°C
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-2-
 pyridyylimetyyliamidi)
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-3-
 20 pyridyylimetyyliamidi), jp.: 145°C
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA, -
 jp.: 181 - 182°C
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 25 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Sta-AHCP-Ile-AMPA
 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-AHPP-Ile-AMPA
 4-dimetyyliamino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-
 AMPA, jp.: 124 - 125°C
 4-dimetyyliamino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 30 4-dimetyyliamino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-
 AMPA, dihydrokloridi, jp.: 261°C (hajoten)
 4-dimetyyliamino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-
 ADPA
 4-etoksikarbonyyli-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly- AHCP-Ile-
 35 AMPA

4-etoksikarboonyyli-piperidinokarboonyyli-Phe-Gly- AHCP-Ile-ADPA

4-etoksikarboonyyli-piperidinokarboonyyli-Phe- β Ala- AHCP-Ile-AMPA, jp.: 132 - 133^oC

5 4-etoksikarboonyyli-piperidinokarboonyyli-Phe- β Ala- AHCP-Ile-ADPA

N-(etoksikarboonyylimetyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly- AHCP-Ile-AMPA

10 N-(etoksikarboonyylimetyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly- AHCP-Ile-ADPA

N-(etoksikarboonyylimetyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala- AHCP-Ile-AMPA

15 N-(etoksikarboonyylimetyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala- AHCP-Ile-ADPA

N-(4-metoksikarboonylibutyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

20 N-(4-metoksikarboonylibutyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

N-(4-metoksikarboonylibutyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

N-(4-metoksikarboonylibutyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

25 N-(6-metoksikarboonyliheksyyli)-karbamoyyli-Phe- Gly-AHCP-Ile-AMPA

N-(6-metoksikarboonyliheksyyli)-karbamoyyli-Phe- Gly-AHCP-Ile-ADPA

30 N-(6-metoksikarboonyliheksyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

N-(6-metoksikarboonyliheksyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA.

Esimerkki 6

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan kondensoimalla 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-OH H-AHCP-Ile-ADPA:n kanssa 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA, j.p.: 176 - 177°C.

Vastaavasti saadaan

3-metoksykarbonyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 3-metoksykarbonyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 3-metoksykarbonyyli-propionyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 10 3-metoksykarbonyyli-propionyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

4-etoksykarbonyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-etoksykarbonyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-etoksykarbonyyli-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 15 4-etoksykarbonyyli-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

5-etoksykarbonyyli-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-etoksykarbonyyli-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-etoksykarbonyyli-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 20 5-etoksykarbonyyli-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, j.p.:
 88 - 89°C

6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 25 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA
 6-metoksykarbonyyli-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA

4-CBZ-amino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-CBZ-amino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-CBZ-amino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA,
 j.p.: 210 - 211°C

35 4-CBZ-amino-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

- 5-CBZ-amino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-CBZ-amino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-CBZ-amino-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 5-CBZ-amino-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 5
- 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 179 - 180°C
 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA,
 jp.: 186 - 187°C
- 10 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 208 - 209°C
 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-ADPA,
 jp.: 244°C (hajoten)
- 15 6-N'-syanguanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile- AMPA
 6-N'-syanguanidino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile- ADPA
 6-N'-syanguanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 6-N'-syanguanidino-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 20 3-bentsyylioksisulfonyyli-propionyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 3-bentsyylioksisulfonyyli-propionyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 3-bentsyylioksisulfonyyli-propionyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-
 AMPA
 3-bentsyylioksisulfonyyli-propionyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-
- 25 ADPA
 2S-isopropyli-4S-hydroksi-5S-(4-BOC-amino-piperidinokar-
 bonyyli-Phe-Gly-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-AMPA
 2S-isopropyli-4S-hydroksi-5S-(4-BOC-amino-piperidinokar-
 bonyyli-Phe-Gly-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-ADPA
- 30 2S-isopropyli-4S-hydroksi-5S-(4-BOC-amino-piperidinokar-
 bonyyli-Phe-βAla-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-AMPA, jp.:
 199 - 200°C
 2S-isopropyli-4S-hydroksi-5S-(4-BOC-amino-piperidinokar-
 bonyyli-Phe-βAla-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-ADPA.

Esimerkki 7

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan kondensoimalla 8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-OH H-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidin) kanssa 8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi), jp.: 154 - 157^oC.

Vastaavasti saadaan

- 4-BOC-amino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 4-BOC-amino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 4-BOC-amino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 4-BOC-amino-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 5-BOC-amino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 5-BOC-amino-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 5-BOC-amino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 5-BOC-amino-pentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 6-BOC-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi), jp.: 158 - 161^oC
- 6-BOC-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 6-BOC-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 6-BOC-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyliaanilidi)
- 7-BOC-amino-heptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyliaanilidi)

7-BOC-amino-heptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyli-anilidi)

7-BOC-amino-heptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyli-anilidi)

5 7-BOC-amino-heptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyli-anilidi)

8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyli-anilidi)

10 8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyyli-anilidi)

8-BOC-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyyli-anilidi)

15 4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Abu-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ala-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Cal-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Met-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Nle-AMPA

20 4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Nva-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Phe-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Trp-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Tyr-AMPA

4-dimetyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Val-AMPA.

25 Esimerkki 8

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan 6-BOC-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-OH:sta ja H-Ala-AMPA:sta 6-BOC-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-Ala-AMPA.

Esimerkki 9

30 Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-OH:sta ja 4-amino-5-aminometyyli-2-metyyli-pyrimidiinistä 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 200 - 201^oC.

Vastaavasti saadaan:

- 4-metyyli-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-hydroksi-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
 hydrokloridi, jp.: 176^oC (hajoten)
- 5 4-metyyliamino-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-asetamido-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
 jp.: 183 - 187^oC
- 4-POA-amino-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-(2-hydroksietyyli)-piperatsino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-
 10 Ile-AMPA
- 4-karbamoyyli-piperidino-karbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 4-(2-trimetyyliammonio-etyyli)-piperatsino-karbonyyli-Phe-
 β Ala-AHCP-Ile-AMPA-kloridi.

Esimerkki 10

- 15 Liuos, jossa on 1,56 g 5-dimetyyliaminopentyyli-
 isosyanaattia 16 ml:ssa THF:ää tiputetaan sekoittaen
 20^oC:ssa liuokseen, jossa on 6,52 g H-Phe-Gly-AHCP-Ile-
 AMPA:a 65 ml:ssa THF:ää. sekoitetaan vielä 3 tuntia
 20^oC:ssa, käsitellään edelleen tavanomaisella tavalla ja
 20 saadaan N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-
 AHCP-Ile-AMPA.

Vastaavalla tavalla saadaan vastaavia isosyanaatteja
 käyttäen:

- 25 N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-
 AMPA
- N-(2-dimetyyliaminoetyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-
 AMPA
- N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-
 AMPA
- 30 N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-
 AMPA
- N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-
 AMPA, jp.: 184 - 185^oC
- 35 N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-
 AMPA

N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

3-[N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-AMPA

5 4-[N-(5-dimetyyliaminopentyyli)-karbamoyyli-Phe]-3-tiabutyyryyli-AHCP-Ile-AMPA.

Esimerkki 11

Liuosta, jossa on 1 g 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA:a [saadaan antamalla BOC-AHCP-Ile-AMPA:n (jp. 218-220^oC) reagoida HCl/dioksaanin kanssa H-AHCP-Ile-AMPA:ksi ja antamalla tämän reagoida 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-OH:n kanssa] 20 ml:ssa 4n HCl:ää dioksaanissa sekoitetaan 30 minuutin ajan 20^oC:ssa ja sitten haihdutetaan. Saadaan 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp:n ollessa 229^oC (hajoten). 2/3-sitraatti, jp.: 172^oC.

Vastaavasti saadaan vastaavista BOC-johdannaisista:

H- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

H- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

20 H- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA

H- β Ala-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA

H- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

H- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

25 H- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA

H- β Ala-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA

4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp. 215^oC (hajoten)

4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

30 4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA

4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA

4-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 199^oC (hajoten)

4-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

35 4-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-AMPA

4-aminobutyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-ADPA

- 4-aminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-aminobutyryyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-aminobutyryyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 4-aminobutyryyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 5 5-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-aminopentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 5-aminopentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 10 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-amidi
 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-amidi
 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi,
 jp.: 180°C (hajoten)
 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA, jp.: 193-194°C;
 15 dihydrokloridi, jp.: 106 - 107°C
 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 203°C (hajoten);
 dihydrokloridi, jp.: 206 (hajoten)
- 20 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA
 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
- 25 6-aminohexsanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi,
 jp.: 201 - 202°C
 6-aminohexsanoyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA, dihydrokloridi,
 jp.: 197 - 198°C
 6-aminohexsanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi,
 jp.: 192 - 193°C
- 30 6-aminohexsanoyyli-Mal-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 6-aminohexsanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-pyridyylimetyyliamidi),
 dihydrokloridi, jp.: 104°C (hajoten)
 6-aminohexsanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-3-pyridyylimetyyliamidi)

- 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-m-aminometyyli-bentsyyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-m-aminometyyli-bentsyyliamidi)
- 5 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-p-dimetyyliaminometyyli-bentsyyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-p-dimetyyliaminometyyli-bentsyyliamidi)
- 10 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-5-tetratsolyylimetyyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-5-tetratsolyylimetyyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-dimetyyliaminopropyliamidi)
- 15 6-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-3-dimetyyliaminopropyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-2-sulfoetyyliamidi)
- 6-aminoheksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(N-2-sulfoetyyliamidi)
- 20
- 3-[6-aminoheksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-AMPA
- 3-[6-aminoheksanoyyli-Phe]-propionyyli-AHCP-Ile-ADPA
- 4-[6-aminoheksanoyyli-Phe]-3-tiabutyryyli-AHCP-Ile-AMPA
- 4-[6-aminoheksanoyyli-Phe]-3-tiabutyryyli-AHCP-Ile-ADPA
- 25 7-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
- 7-aminoheptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
- 7-aminoheptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
- 7-aminoheptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA
- 30 8-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 165°C (hajoten)
- 8-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
- 8-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 165°C (hajoten)
- 35 8-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 160 - 161°C
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
- 5 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA, dihydrokloridi, jp.: 159 - 160°C
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-2-pyridyylimetyyliamidi)
- 10 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(N-3-pyridyylimetyyliamidi), dihydrokloridi, jp.: 176 - 177°C
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 280°C (hajoten)
- 15 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Sta-Ile-AMPA
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-AHPP-Ile-AMPA
- 2S-isopropyyli-4S-hydroksi-5S-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-AMPA
- 20 2S-isopropyyli-4S-hydroksi-5S-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-ADPA
- 2S-isopropyyli-4S-hydroksi-5S-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 182 - 183°C
- 25 2S-isopropyyli-4S-hydroksi-5S-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-amino)-7-metyyli-oktanoyyli-Ile-ADPA
- 4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylilianilidi)
- 4-aminobutyryyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylilianilidi)
- 30 4-aminobutyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylilianilidi)
- 4-aminobutyryyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylilianilidi)
- 5-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylilianilidi)
- 5-aminopentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylilianilidi)

5-aminopentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianilidi)

5-aminopentanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianilidi)

5

6-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianilidi), dihydrokloridi, jp.: 98°C

6-amino-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianilidi)

10 6-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianilidi)

6-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianilidi)

15 7-amino-heptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianilidi)

7-amino-heptanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianilidi)

20 7-amino-heptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianilidi)

7-amino-heptanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianilidi)

25 8-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianidi), dihydrokloridi, jp.: 102°C

8-amino-oktanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianidi)

8-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-(p-sulfamoyylianidi)

8-amino-oktanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Leu-(p-sulfamoyylianidi).

Esimerkki 12

30 Seosta, jossa on 1 g 6-metoksikarbonyyli-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA:a, 50 ml dioksaania ja 20 ml 2 n NaOH:ta (vesipitoista) sekoitetaan 3 tunnin ajan 20°C:ssa. Sen jälkeen kun on käsitelty edelleen tavanomaisella tavalla saadaan 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA,
35 jp.:n ollessa 170 - 171°C.

Vastaavasti saadaan saippuoimalla:

- 3-karboksi-propionyylili-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 3-karboksi-propionyylili-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 3-karboksi-propionyylili-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 5 3-karboksi-propionyylili-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 4-karboksi-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-karboksi-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-karboksi-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 10 4-karboksi-butyryyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 5-karboksi-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 5-karboksi-pentanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 5-karboksi-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 15 5-karboksi-pentanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.:
 185 - 186^oC (hajoten); hydrokloridi, jp.:162 (hajoten)
 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-AMPA
 20 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Leu-ADPA
 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-AMPA
 6-karboksi-heksanoyyli-Phe-βAla-AHCP-Leu-ADPA
 25
- 4-karboksi-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 4-karboksi-piperidinokarbonyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 4-karboksi-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA,
 hydrokloridi, jp.: 212^oC (hajoten)
 30 4-karboksi-piperidinokarbonyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA
- N-(karboksimeetyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 N-(karboksimeetyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 N-(karboksimeetyyli)-karbamoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-AMPA
 35 N-(karboksimeetyyli)-karbamoyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-ADPA

N-(4-karboksibutyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 N-(4-karboksibutyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 N-(4-karboksibutyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 N-(4-karboksibutyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

5

N-(6-karboksiheksyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA
 N-(6-karboksiheksyyli)-karbamoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA
 N-(6-karboksiheksyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
 N-(6-karboksiheksyyli)-karbamoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA.

10

Esimerkki 13

Vastaavasti kuten esimerkissä 2 saadaan 6-CBZ-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA:sta hydrogenolyysin avulla 6-amino-heksanoyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jähmettymispisteen ollessa 203°C (hajoten).

15

Vastaavasti saadaan hydrogenolysoimalla vastaavat CBZ-johdannaiset:

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

20

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 212°C

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 118°C (hajoten)

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-ADPA

25

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

2-amino-2-metyyli-propionyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-ADPA.

Esimerkki 14

Vastaavasti kuten esimerkissä 2 saadaan 3-bentsyylioksisulfonyyli-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA:sta hydrogenolyysin avulla 3-sulfo-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA.

30

Vastaavasti saadaan hydrogenolysoimalla vastaavat bentsyyliesterit:

3-sulfo-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA

35

3-sulfo-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA

3-sulfo-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ADPA.

Esimerkki 15

a) Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan 4-dime-
 tyyliamino-butyryyli-Phe-Gly-OH:sta ja 3-okso-4S-amino-5-
 sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-AMPA:sta 3-okso-4S-(4-dime-
 5 tyyliaminobutyryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-penta-
 noyyli-Ile-AMPA.

b) Liuosta, jossa on 1 g edellä olevaa keto-amidia
 25 ml:ssa CH₃OH:ta hydrataan 0,1 g:lla 10 %:sta Pd-C:tä
 20°C:ssa ja 1 bar'in paineessa, kunnes H₂-otto on päätty-
 10 nyt. Suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen saadaan seos,
 joka koostuu 3R- ja 3S-hydroksi-4S-(4-dimetyyliaminobuty-
 ryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-
 AMPA:sta.

Esimerkki 16

15 Liuokseen, jossa on 763 mg 3-okso-4S-(4-dimetyyli-
 aminobutyryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-
 Ile-AMPA:a ja 1,43 g Na₂CO₃ · 10 H₂O:ta 5 ml:ssa metanolia
 ja 5 ml:ssa vettä, lisätään 70 mg hydroksyyliamiinihydro-
 20 kloridia ja sekoitetaan 14 tuntia 20°C:ssa. Saostunut ok-
 siimi suodatetaan erilleen, kuivataan, liuotetaan 10
 ml:aan metanolia ja hydrataan 0,5 g:lla Raney-nikkeliä
 20°C:ssa ja 5 bar'in paineessa. Katalysaattori suodatetaan
 erilleen, suodos haihdutetaan, saatu seos erotetaan sili-
 kageelillä ja saadaan 3S-amino-4S-(4-dimetyyliamino-buty-
 25 ryyli-Phe-Gly-amino)-5-sykloheksyyli-pentanoyyli-Ile-AMPA
 ("4-dimetyyliaminobutyryyli-Phe-Gly-DACP-Ile-AMPA"); tämän
 ohella saadaan 3R-amino-epimeeri.

Esimerkki 17

Vastaavasti kuten esimerkissä 4 saadaan:
 30 1-metyyli-4-piperidinyyli-karboxyyli-Phe-βAla-AHCP-Ile-
 AMPA, jp.: 187 - 189°C
 4-BOC-amino-piperidinokarboxyyli-Phe-βAla-Sta-Ile-AMPA,
 jp.: 151 - 152°C
 6-BOC-amino-heksanoyyli-N-Me-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.:
 35 100°C (hajoten)

- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Gly-AMPA,
jp.: 181^oC (hajoten)
- 3-(1-metyyli-2-piperidyyli)-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-
AMPA, jp.: 202^oC
- 5 3-(1-metyyli-2-piperidyyli)-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-
AMPA, öljy
- 4-(1-metyyli-2-piperidyyli)-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-
AMPA, diasetaatti, öljy
- 4-(1-metyyli-2-piperidyyli)-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-
10 AMPA, diasetaatti, jp.: 206^oC
- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ala-AMPA,
jp.: 181 - 182^oC
- pyrrolidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydroklori-
15 di, jp.: 136 - 137^oC
- morfolinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydrokloridi,
jp.: 157 - 158^oC
- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA,
jp.: 193 - 194^oC
- 20 piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydrokloridi,
jp.: 140 - 141^oC
- 4-BOC-amino-piperidinoasetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.:
135^oC
- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Nle-AMPA,
25 jp.: 145 - 146^oC
- 3-BOC-amino-3-metyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, jp.:
102^oC (hajoten)
- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Leu- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
jp.: 183^oC (hajoten)
- 30 3-BOC-amino-3-metyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-py-
ridyylimetyyli-amidi), jp.: 90^oC (hajoten)
- 4-metyylisulfonamido-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-
Ile-AMPA, hydrokloridi, jp.: 159 - 160^oC
- 4-(3-hydroksipropyli)-piperatsinokarbonyyli-Phe- β Ala-
35 AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 182^oC (hajoten)

4-BOC-piperatsinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jp.:
140-141^oC.

- 5 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino-
etikkahappobentsyyliesteri
3-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ami-
no)-propionihappobentsyyliesteri
4-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ami-
no)-voihappobentsyyliesteri
10 5-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ami-
no)-pentaanihappobentsyyliesteri, jp.: 102 - 103^oC
6-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-ami-
no)-heksaanihappobentsyyliesteri, jp.: 110 - 111^oC
4-formamido-piperidinokarbonyyli-phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
15 4-trifluoriasetamido-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-
Ile-AMPA
- 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-D-Ile-AMPA,
jp.: 164 - 165^oC
20 4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
jp.: 183 - 184^oC
3-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-amino)-3-metyyli-
butyryyli-AHCP-Ile-AMPA, jp.: 136 - 137^oC
4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-D-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
25 jp.: 140 - 142^oC
4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-OMe, jp.:72
- 74^oC
4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-OMe,
jp.: 114 - 115^oC
30 4-BOC-amino-piperidinoasetyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA,
jp.:78 - 81^oC
4-syan-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
4-dimetyyliaminometyyli-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-
AHCP-Ile-AMPA

- 4-BOC-aminometyyli-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA
- 3-(2-piperidyyli)-propionyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, tris-(trifluoriasetaatti), öljy
- 5 3-(2-piperidyyli)-propionyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, triasettaatti, öljy
- 4-(2-piperidyyli)-butyryyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, triasettaatti, jp.: 110°C
- 4-(2-piperidyyli)-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, triasettaatti, öljy.
- 10

Esimerkki 18

Vastaavasti kuten esimerkissä 11 saadaan vastaavista BOC-yhdisteistä:

- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-Sta-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 196°C (hajoten)
- 15 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Gly-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 266°C (hajoten)
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ala-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 126 - 127°C
- 20 4-amino-piperidinokarbonyyli-Mal-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 192°C (hajoten)
- 4-amino-piperidinoasetyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, trihydrokloridi, jp.: 174°C
- 3-amino-3-metyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 230°C
- 25 4-amino-piperidinokarbonyyli-Leu- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 269°C (hajoten)
- 3-amino-3-metyyli-butyryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-(N-3-pyridyyli-metyyli-amidi), dihydrokloridi, jp.: 100°C (hajoten)
- 30 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-D-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 122°C (hajoten)
- 4-amino-piperidinokarbonyyli-Mal- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 116°C (hajoten)
- 3-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe-amino)-3-metyyli-butyryyli-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 138°C
- 35

4-amino-piperidinokarbonyyli-D-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 178°C (hajoten)

4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-OH, hydrokloridi, jp.: 102 - 105°C

5 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-OH, hydrokloridi, jp.: 119 - 120°C

Piperatsinokarbonyyli-Phe- β Ala-Ile-AMPA, dihydrokloridi, jp.: 183°C (hajoten)

10 4-amino-piperidinoasetyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, trihydrokloridi, jp.: 208 - 209°C

4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino-etikkahappo

15 3-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β -Ala-AHCP-Ile-amino)-propionihappo

4-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β -Ala-AHCP-Ile-amino)-voihappo

5-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-pentaanihappo, hydrokloridi, jp.: 146 - 148°C

20 6-(4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-heksaanihappo, hydrokloridi, jp.: 159 - 160°C

4-aminometyyli-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA.

Esimerkki 19

25 Vastaavasti, kuten esimerkissä 2 saadaan hydrogenolysoimalla vastaavat bentsyyliesterit:

4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino-etikkahappo

30 3-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-propionihappo

4-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-voihappo

5-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-pentaanihappo, jp.: 157°C

6-(4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-amino)-heksaanihappo, jp.: 167 - 168°C.

Esimerkki 20

Vastaavasti kuten esimerkissä 12 saadaan saippu-
5 oimalla vastaavat metyyliesterit:

4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-OH, jp.:112
- 113°C

4-BOC-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-OH,
jp.:93 - 95°C.

10 Esimerkki 21

Seosta, jossa on 792 mg 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA:a, 90 mg 5-metyyli-isotioureaa, 5 ml etanolia ja 5 ml vettä, sekoitetaan 2 tunnin ajan 50°C:ssa. Sen jälkeen kun on käsitelty edelleen tavanomaisella tavalla saadaan 4-guanidinyyli-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, jähmettymispisteen ollessa 183°C.

Esimerkki 22

Seosta, jossa on 792 mg 4-amino-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA:a, 115 mg (=0,132 ml) trimetyylisilyyli-isosyanaattia ja 10 ml THF:ää, sekoitetaan 16 tuntia 20°C:ssa. Tämän jälkeen sekoitetaan veteen, käsitellään edelleen tavanomaisella tavalla ja saadaan 4-ureido-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydrokloridi, jp.: 126 - 128°C (hajoten).

25 Vastaavasti saadaan vastaavia alkyyli-isosyanaatteja käyttäen:

4-(N'-etyyliureido)-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydrokloridi, jp.: 170 - 171°C,

30 4-(N'-isopropyliureido)-piperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA, hydrokloridi, jp.: 187°C (hajoten).

Seuraavat esimerkit koskevat farmaseuttisia valmisteita:

Esimerkki A: Tabletit

35 Seos, jossa on 1 kg 4-aminopiperidinokarbonyyli-Phe- β Ala-AHCP-Ile-AMPA-dihydrokloridia, 4 kg laktoosia, 1,2 kg

maissitärkkelystä, 200 g talkkia ja 100 g magnesiumstea-
raattia, puristetaan tavanomaisella tavalla tableteiksi,
siten, että jokainen tabletti sisältää 500 mg vaikuttavaa
ainetta.

5 Esimerkki B: Lääkerakeet

Vastaavasti kuten esimerkissä A puristetaan tab-
letteja, jotka päällystetään lopuksi tavanomaisella taval-
la sakkaroosista, maissitärkkelyksestä, talkista, tragan-
tista ja väriaineesta koostuvalla päällysteellä.

10 Esimerkki C: Kapselit

500 g 6-aminoheksanoyyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA-di-
hydrokloridia suljetaan tavanomaisella tavalla kovagela-
tiinikapseleihin siten, että jokainen kapseli sisältää
500 mg vaikuttavaa ainetta.

15 Esimerkki D: Lääkeruiskeet

Liuos, joka koostuu 100 g:sta 6-karboksiheksanoyy-
li-Phe-Gly-AHCP-Ile-ADPA:n Na-suolaa 4 litrassa kaksi ker-
taa tislattua vettä, saatetaan 2n suolahapolla pH-arvoon
6,5, steriilisuodatetaan ja suljetaan ampulleihin. Sitten
20 lyofilisoidaan steriileissä olosuhteissa ja suljetaan ste-
riilisti. Jokainen ampulla sisältää 50 mg vaikuttavaa ai-
netta.

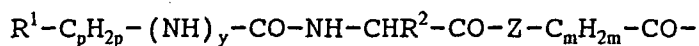
Esimerkki E: Peräpuikot

Seos, joka koostuu 50 g:sta 4-dimetyyliamino-buty-
ryyli-Phe-Gly-AHCP-Ile-AMPA-dihydrokloridia ja 10 g:sta
25 soijalesitiiniä sekä 140 g:sta kaakaovoita sulatetaan,
kaadetaan muotteihin ja annetaan jähmettyä. Jokainen perä-
puikko sisältää 250 mg vaikuttavaa ainetta.

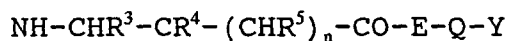
Patenttivaatimus

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen aminohap-
pojohdannaisen valmistamiseksi, jolla on kaava I

5



I



jossa

10

R^1 on R^6R^7N- , R^6OOC- tai $R^6-O-(CH_2CH_2O)_r-$,

Z on $-NR^8-$,

E merkitsee 0 tai 1 peptidien tavoin toisiinsa
liittynyttä aminohapporyhmää, joka on Ala, Gly, Ile, Leu
tai Nle,

15

Q on 0 tai NR^{10} ,

Y on $-C_tH_{2t}-R^{11}$, $-C_tH_{2t}-R^{12}$ tai $-C_wH_{2w}-(CR^{13})_s-C_tH_{2t}-R^{11}$,

R^2 , R^3 ja R^{11} ovat kulloinkin H, A, Ar, Het, substi-
tuoimaton 3 - 7 C-atomia sisältävä sykloalkyyli tai 4 - 11
C-atomia sisältävä sykloalkyylialkyyli,

20

R^4 ja R^{13} ovat kulloinkin (H, OH),

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja R^{10} ovat kulloinkin H tai A,

R^7 on myös $R^9-O-C_xH_{2x}-CO-$,

R^9 on A tai Ar-alkyyli,

25

R^6R^7N on myös substituoimaton tai A:lla, OH:lla,
 NH_2 :lla, NHA:lla, NA_2 :lla, NHAc:llä, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^9$:llä,
NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^9:llä, NH-SO₂-A:lla, hydroksialkyyllillä,
COOH:lla, COOA:lla, NH-CO-NH₂:lla, NH-CO-NHA:lla tai guani-
dinyylillä substituoitu pyrrolidinyyli-, piperidinyyli-,
morfolinyyli- tai piperatsinyyliryhmä,

30

R^{12} on $-COOH$ tai $-COO-$ alkyyli-Ar,

y on 0 tai 1,

n ja s ovat kulloinkin 1 tai 2,

m , p , t , w ja x ovat kulloinkin 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6
tai 7,

35

r on 1 tai 2,

Ar on substituoinaton tai yhden kerran OA:lla, halogeenilla, OH:lla tai SO₂NH₂:lla substituoitu fenyyli,

Het on tyydyttynyt tai tyydyttymätön 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 4 N- ja/tai S-atomia ja joka voi olla substituoitu yhden tai useamman kerran A:lla, NH₂:lla ja/tai Ar-alkyyllillä,

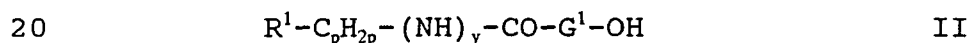
Hal on F, Cl, Br tai J,

Ac on A-CO-,

-alkyyli- on 1 - 8 C-atomia sisältävä alkyleeniryhmä ja

A on 1 - 8 C-atomia sisältävä alkyyli,

jolloin lisäksi yhden tai useamman -NH-CO-ryhmän sijasta voi myös esiintyä yksi tai useampi -NA-CO-ryhmä, sekä sen suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se vapautetaan yhdestä sen funktionaalisista johdannaisista käsittelemällä solvolyysoivalla tai hydrogenolyysoivalla aineella tai siitä, että karboksyylihappo, jolla on kaava II



jossa G¹

(a) puuttuu

(b) on -NH-CHR²-CO-,

(c) on -NH-CHR²-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-,

(d) on -NH-CHR²-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-,

(e) on -NH-CHR²-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E¹-,

(f) on -NH-CHR²-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E- ja

W on -NH-CHR³-CR⁴-(CHR⁵)_n-CO-

tai sen reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan aminoyhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa G²

(a) on -NH-CHR²-CO-Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y,

(b) on -Z-C_mH_{2m}-CO-W-E-Q-Y,

PATENTTIHAK.NRO	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU										
891761	C02K	JA	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>										
TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT									TUTK. KESK. *)			
	FI	SE	NO	DK	CH	DE	WO	EP	GB	US			
PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!											
1) FI-A-883135	C02K 5/08	PL 2,5 2.mom											
2) EP-A-249096	C02K 5/02												
3) EP-A-236242	-1-												
4) FI-A-843837	C02K 7/06												
5)													
6)													
7)													
8)													
9)													

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA
KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Ann. Rep. Med. Chem., 20 257-266

-11 - 21 63-72

-11 - 22 63-72

Biochem. Biophys. Res. Commun., 27 (1962)
157.

Proceedings of the Tenth Am. Pept.
Symp., 474-475

HELSINKI

25.95

PÄIVÄYS

Jukka Jalkanen

ALLEKIRJOITUS