FI000096202B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT
96202

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 27 05 1996

(51) Kv.lk.6 - Int.cl.6

C 07D 233/64 // C 07K 5/06

SUOMI-FINLAND

(FI)

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 882875

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 16.06.88

(24) Alkupäivä - Löpdag 16.06.88

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 23.12.88

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.02.96

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

22.06.87 GB 8714597 P 30.10.87 GB 8725511 P
07.03.88 GB 8805389 P

(71) Hakija - Sökande

1. **Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd**, 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. **Hemmi, Keiji**, 17-1, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan, (JP)
2. **Neya, Masahiro**, 15-2-401, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan, (JP)
3. **Marusawa, Hiroshi**, 7-10, Higashi 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan, (JP)
4. **Imai, Keisuke**, 602, Kitasanjonishi 16-chome, Chuo-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060, Japan, (JP)
5. **Kayakiri, Natsuko**, 5-4-506, Umezono 2-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305, Japan, (JP)
6. **Hashimoto, Masashi**, 11-6-408, Takezono 2-chome, Tsukuba-shi , Ibaraki 305, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: **Leitzinger Oy**

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

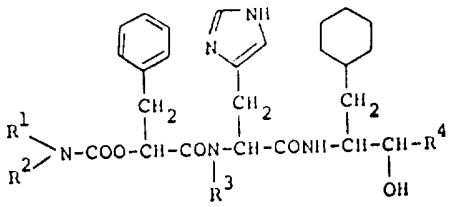
Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta substituoitua aminokarbonyylioksipropionyyli-histidyyliaminoalkoholiyhdistettä
Förfarande för framställning av en farmakologiskt värdefull substituerad aminokarbonyloxipropionyl-histidylaminoalkoholförening

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

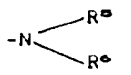
---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Menetelmä valmistaa yhdistettä, jonka kaava on

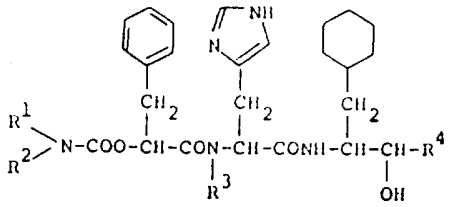


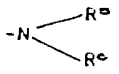
jossa R^1 on alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna substituentilla, joka on valittu joukosta, johon kuuluvat asyyli, hydroksi, alempi alkoksi, aryyli, alempi alkyylitio ja ryhma, jonka kaava on



jossa
R^a on vety tai asyyli ja
R^b on vety tai alempi alkyyli;
aryyli; tai amino, joka valinnaisesti on substituoitu substituentilla (substituenteilla), joka on valittu joukosta, johon kuuluvat alempi alkyyli ja asyyli; ja
R^2 on vety tai alempi alkyyli; tai
R^1 ja R^2 yhdessä niihin kiinnittyneen typpiatomin kanssa muodostavat heterosyklisen ryhman, joka valinnaisesti on substituoitu substituentilla (substituenteilla), joka on valittu joukosta, johon kuuluvat alempi alkyyli, hydroksi(alempi)alkyyli, alempi alkoksi(alempi)alkyyli, asyyli(alempi)alkyyli, okso ja asyyli;
R^3 on vety tai alempi alkyyli; ja
R^4 on alempi alkyyli;
tai sen suola.

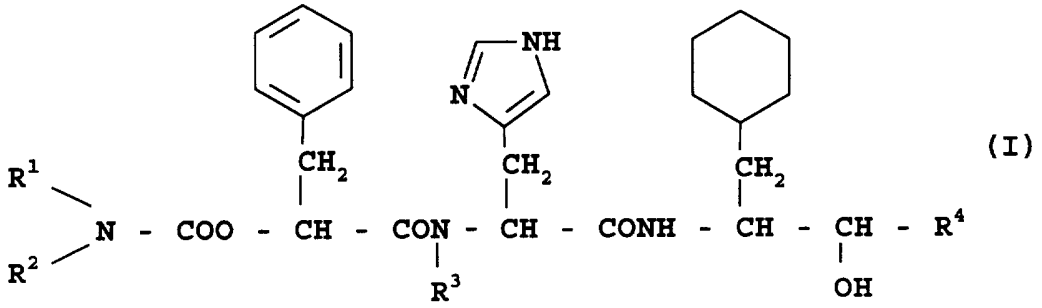
Förfarande för framställning av en förening med formeln I, där R^1 är lägre alkyl valbart substituerad med en substituent, som valts från en grupp, vartill hör acyl, hydroxi, lägre alkoxi, aryl, lägre alkyltio och en grupp med formeln II, där
R^5 är väte eller acyl och
R^6 är väte eller lägre alkyl; aryl; eller amino, som valbart substituerats med en substituent (substituenter), som valts från en grupp, vartill hör lägre alkyl och acyl; och
R^2 är väte eller lägre alkyl; eller
R^1 och R^2 tillsammans med kväveatomen, vartill de är bundna, bildar en heterocyklisk grupp, som valbart substituerats med en substituent (substituenter), som valts från en grupp, vartill hör lägre alkyl, hydroxi(lägre)alkyl, lägre alkoxi(lägre)alkyl, acyl(lägre)-alkyl, oxo och acyl;
R^3 är väte eller lägre alkyl; och
R^4 är lägre alkyl;
eller dess salt.





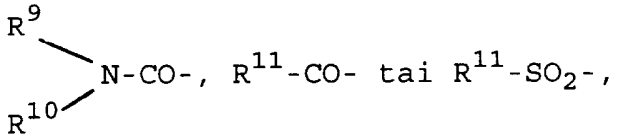
Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta substituoitua aminokarbonyylioksipropionyyli-histidyyliaminoalkoholiyhdistettä
Förfarande för framställning av en farmakologiskt värdefull substituerad aminokarbonyloxipropionyl-histidylaminoalkoholförening

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta substituoitua aminokarbonyylioksipropionyyli-histidyyliaminoalkoholiyhdistettä, jonka kaava on



(I)

jossa R^1 on alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna substituentilla hydroksi, alempia alkoksi, fenyyli, alempi alkyylitio tai ryhmällä, jonka kaava on



[jossa

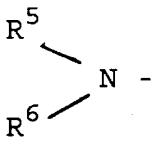
R^9 ja R^{10} on kukin vety, fenyyli, syklo(alempi)alkyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, morfoliino tai alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu alkoksikarbonyylillä, alempi alkoksilla, fenyylillä tai morfoliinolla, tai

R^9 ja R^{10} yhdessä niihin kiinnittyneen typpiatomin kanssa muodostavat morfoliinon, tiomorfoliinon, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yyli tai piperatsin-1-yylin, joka on substituoitu alempi alkyylillä,

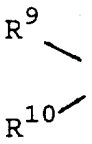
R^{11} on fenyyli, syklo(alempi)alkyyli, alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu ryhmällä alempi alkoksi tai

mono- tai di(alempi)alkyyliamino, tai alempi alkoksi, joka voi olla substituoitu alkanoyylillä tai fenyylillä],

tai ryhmä, jonka kaava on:

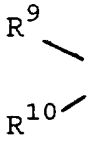


[jossa R^5 on vety tai ryhmä, jonka kaava on



N-CO-, R^{11}-CO- tai R^{11}-SO_2-,

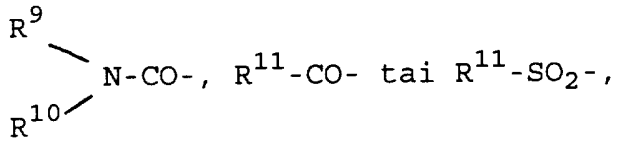
[jossa
R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty), ja R^6 on vety tai alempi alkyyli];
fenyyli; tai amino, joka voi olla substituoitu alempi alkyylillä tai ryhmällä, jonka kaava on



N-CO-, R^{11}-CO- tai R^{11}-SO_2-,

[jossa
R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty], ja
R^2 on vety tai alempi alkyyli; tai
R^1 ja R^2 yhdessä niihin kiinnittyneen typpiatomin kanssa muodostavat morfoliinon, tiomorfoliinon, sen 1-oksidin tai 1,1-dioksidin, pyrrolidin-1-yylin, pyratsin-1-yylin, piperidiinon, piperatsin-1-yylin, tiatsolidin-3-yyli, sen 1-oksidin tai 1,1-dioksidin, oksatsolidin-3-yylin, perhydropyridatsin-1-yylin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yylin, heksametyleeni-iminon tai 1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nona-4-yylin, joista jokainen voi

olla substituoitu alempi alkyylillä, hydroksi(alempi)-alkyylillä, alkoksi(alempi)alkyylillä, morfoliinokarbonyyli(alempi)alkyylillä, oksolla, bentsoyyliglysyylillä, t-butoksikarbonyyli-glysyylillä, asetyylileusyylillä, t-butoksikarbonyylihistidyylillä tai ryhmällä, jonka kaava on



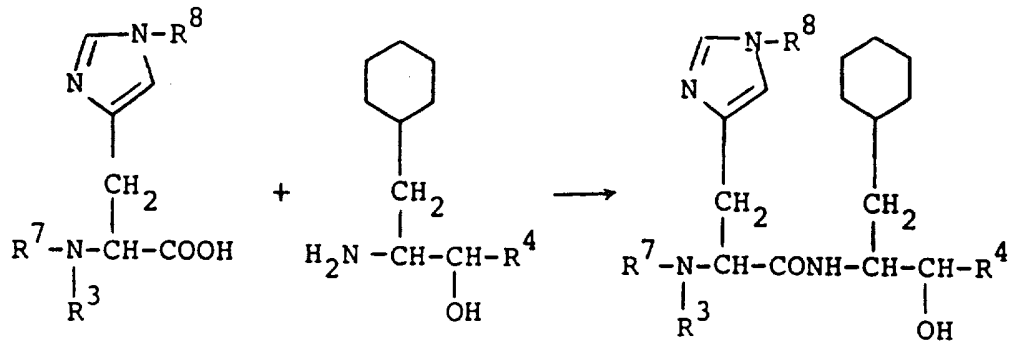
[jossa
R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty];
R^3 on vety tai alempi alkyyli; ja
R^4 on alempi alkyyli;
tai sen suolaa.

Tämän keksinnön mukaan saaduilla aminohappojohdoksilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on reniiniä ehkäiseviä aktiivisuuksia ja ne ovat hyödyllisiä hypertonisina aineina ja terapeuttisina aineina sydämen toiminnanvajavuudesta, erityisesti oraalisessa antamistavassa.

Eräät reniinin inhibiittorit, joilla on samankaltaisia rakenteita kuin kohteena olevilla aminohappojohdoksilla, ovat tunnettuja ja niitä on kuvattu eurooppalaisissa patenttijulkaisuissa no:t 172.346 ja 229.667.

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetulla menetelmällä:

Vaihe 1



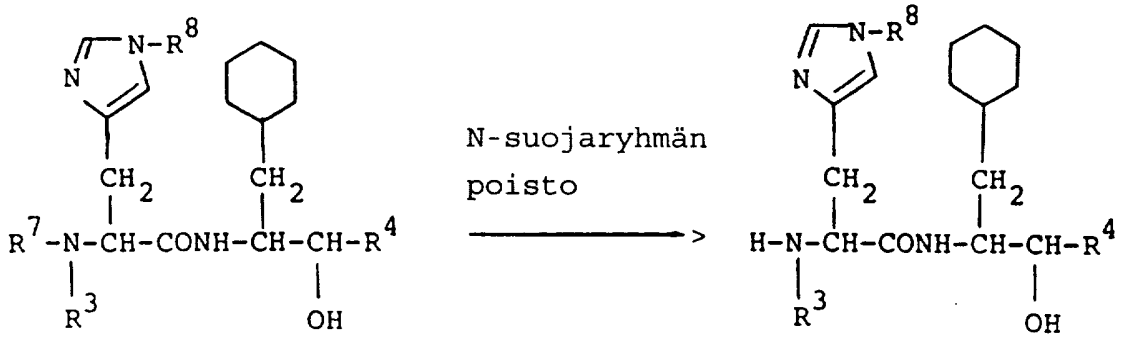
[II] [III] [IV]

tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola

tai sen suola

Vaihe 2

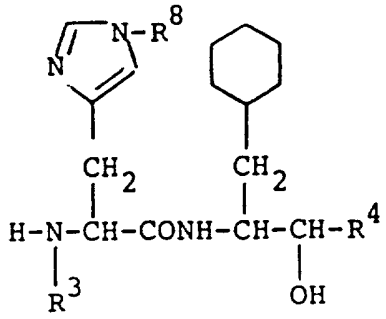


[IV] [V]

tai sen suola

tai sen suola

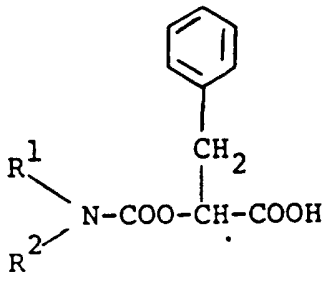
Vaihe 3



[V]

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola

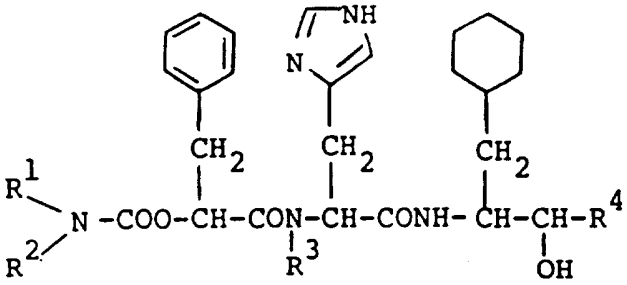
+



[VI]

tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola

tarvittaessa N-suojaryhmän poisto



[I]

tai sen suola

Seuraavassa on selvitetty yksityiskohtaisesti sopivien esimerkkien avulla keksinnön piiriin kuuluvia eri määritelmiä, joita edellä tai myöhemmin tässä kuvauksessa on käytetty.

Nimitys "alempi" tarkoittaa ryhmää, jossa on 1 - 7 hiiliatomia, ellei toisin ole mainittu.

Sopiva "alempi alkyyli" voi olla suora tai haarautunut ryhmä kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, heksyyli, metyyliheksyyli, heptyyli ja vastaava.

Sopiva "syklo(alempi)alkyyli" on syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli tai vastaava.

Sopiva "alempi alkoksi" ja "alempi alkoksi"-osa nimityksessä "alempi alkoksikarbonyyli" voi olla suoraketjuinen tai haarautunut ryhmä kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tert-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi ja vastaava, joista suositeltava ryhmä voi olla C_1-C_4-alkoksi.

Sopiva "mono- tai di(alempi)alkyyliamino" voi olla metyyliamino, etyyliamino, propyyliamino, isopropyyliamino, butyyliamino, isobutyyliamino, dimetyyliamino, metyylietyyliamino, metyyli-isopropyyliamino, dietyyliamino tai vastaava.

Sopiva "alempi alkyylitio" voi olla suora tai haarautunut kuten metyylitio, etyylitio, propyylitio, isopropyylitio, butyylitio, isobutyylitio, tert-butyylitio, pentyylitio, heksyylitio ja vastaava, joista suositeltava voi olla C_1-C_4-alkyylitio.

Sopiva "hydroksi(alempi)alkyyli" voi olla hydroksimetyyli, hybroksietyyli, hydroksipropyyli, hydroksi-isopropyyli, hydroksibutyyli ja vastaava.

Sopiva "alempi alkoksi(alempi)alkyyli" voi olla metoksimetyyli, etoksimetyyli, metoksietyli, etoksietyyli, metoksipropyyli ja vastaava.

Sopiva "N-suojaryhmä" voi olla substituoitu tai substituoimaton alempi alkanoyyli (esim. formyyli, asetyyli, propionyyli, trifluoriasetyyli jne.), ftaloyyli, alempi alkoksikarbonyyli [esim. tert-butoksikarbonyyli, tert-amyylioksikarbonyyli jne.], substituoitu tai substituoimaton aralkyylioksikarbonyyli (esim. bentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli jne.), substituoitu tai substituoimaton areenisulfonyyli (esim. bentseenisulfonyyli, tosyyli jne.), nitrofenyylisulfonyyli, aryylialkyyli (esim. trityyli, bentsyyli jne.) tai vastaava.

Kohdeyhdisteen (I) sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tavanomaisia toksittomia suoloja. Näihin kuuluvat orgaanisen hapon additiosuola (esim. formiaatti, asetaatti, trifluoriasetaatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne.), epäorgaanisen hapon additiosuola (esim. hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne.), suola aminohapon kanssa (esim. aspargiinihapposuola, glutamiinihapposuola jne.) tai vastaava.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti menetelmiä, joilla kohdeyhdisteet (I) valmistetaan.

Menetelmä 1
Vaihe 1

Yhdiste (IV) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (II) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (III) tai sen aminoryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (IV) sopivien suolojen suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä annettuihin esimerkkeihin.

Yhdisteen (II) sopiva reaktiivinen johdos karboksiryhmässä voi olla happohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaava. Reaktiivisesta johdoksesta sopivia esimerkkejä voivat olla happokloridi: happoatsidi: sekahappoanhydridi sellaisen hapon kanssa kuin substituoitu fosforihappo (esim. dialkyylifosforihappo, fenyylifosforihappo, difenyylifosforihappo, dibentsyylifosforihappo, halogenoitu fosforihappo jne.), dialkyylifosforihapoke, rikkihapoke, tiorikkihappo, rikkihappo, sulfonihappo (esim. metaanisulfonihappo jne.), alifaattinen karboksyylihappo (esim. etikkahappo, propionihappo, voihappo, isovoihappo, pivaliinihappo, pentaanihappo, isopentaanihappo, 2-etyylivoihappo, trikloorietikkahappo jne.) tai aromaattinen karboksyylihappo (esim. bentsoehappo jne.): symmetrinen happoanhydri-

di; aktivoitu amidi imidatsolin, 4-substituoidun imidatsolin, dimetyylipyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa: tai aktivoitu esteri (esim. syanometyyliesteri, metoksimetyylieste-

ri, dimetyyli-iminometyyli [$(CH_3)_2\overset{+}{N}$=CH-]-esteri, vinyyliesteri, propargyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyylieste-ri, trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyyli-fenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyylitioesteri, p-nitrofenyylitioesteri, p-kresyylitioesteri, karboksimetyylitio-esteri, pyranyyliesteri, pyridyyliesteri, piperidyyliesteri, 8-kinolyylitioesteri jne.) tai esteri N-hydroksiyhdisteen kanssa (esim. N'N-dimetyylihydroksyyliamiini, 1-hydroksi-2-(1H)-pyrido-ni, N-hydroksisukkinimidi, N-hydroksiftalimidi, 1-hydroksi-1H-bentsotriatsoli jne.) ja vastaavat. Nämä reaktiiviset johdokset voidaan valita käytetyn yhdisteen (III) laadusta riippuen.

Yhdisteen (II) ja sen reaktiivisen johdoksen sopiva suola voi olla emässuola kuten alkalimetallisuola (esim. natriumsuola, kaliumsuola jne.), maa-alkalimetallisuola (esim. kalsiumsuola, magnesiumsuola jne.), ammoniumsuola, orgaanisen emäksen suola (esim. trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridiini-suola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-dibent-syylietyleenidiamiinisuola jne.) tai vastaava, ja yhdisteen (I) yhteydessä esimerkkeinä annettu happoadditiosuola.

Yhdisteen (III) sopiva reaktiivinen johdos aminoryhmässä voi olla Schiffin emästyyppinen imino tai sen tautomeerinen ena-miini-tyyppinen isomeeri, joka on muodostettu saattamalla yhdis-te (III) reagoimaan karbonyyliyhdisteen kuten aldehydin, keto-nin tai vastaavan kanssa: silyylijohdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (III) reagoimaan silyyliyhdisteen kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, mono(trimetyylisilyyli)aset-amidin, bis(trimetyylisilyyli)urean tai vastaavan kanssa; ja johdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste (III) reagoimaan fosforitrikloridin tai fosgeenin kanssa, ja vastaavat.

Yhdisteen (III) sopivan suolan ja sen reaktiivisen johdoksen suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä annettuihin esimerkkeihin.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa kuten vedessä, alkoholissa (esim. metanoli, etanoli jne.), asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyridiinissä tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Näitä tavanomaisia liuottimia voidaan käyttää myös seoksena veden kanssa.

Kun yhdistettä (II) käytetään tässä reaktiossa vapaassa happomuodossa tai suolamuodossaan, reaktio suoritetaan mieluummin tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa. Näitä ovat esim. N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-morfoliinoetyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi; N,N'-dietyylikarbodi-imidi, N,N'-di-isopropyylikarbodi-imidi; N-etyyli-N'-(3-dimetyyliamino-propyyli)karbodi-imidi; N,N'-karbonyylibis-(2-metyyli-imidatsoli); pentametyleeniketeeni-N-sykloheksyyli-imini; di-fenyyliketeeni-N-sykloheksyyli-imini; etoksiasetyleeni; 1-alkoksi-1-kloorietyleeni; trialkyylifosfiitti, etyylipolyfosfaatti; isopropyylipolyfosfaatti; fosforioksikloridi(fosforyylikloridi); fosforitrikloridi; difenyylifosforyyliatsidi; tionyylikloridi; oksalyylikloridi; alempi alkyylihalogeeni-formaatti (esim. etyylikloori-formaatti, isopropyylikloori-formaatti jne.); trifenyylifosfiini; 2-etyyli-7-hydroksibentsisoksatsolium suola; 2-etyyli-5-(m-sulfenyyli)-isokasatsoliumhydroksidi-molekyylin sisäinen suola; 1-(p-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli; niin kutsuttu Vilsmeierin reagenssi, joka on valmistettu saattamalla N,N-dimetyyliformamidi reagoimaan tionyylikloridin, fosgeenin, trikloorimetyyliklooriformaatin, fosforioksikloridin, oksalyylikloridin jne. kanssa; tai vastaavat.

Reaktio voidaan myös suorittaa epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen kuten alkalimetallibikarbonaatin, tri(alempi)alkyyliamiinin. Pyridiinin, N-(alempi)alkyylimorfoliinin, N,N-di-(alempi)alkyylibenstyyliamiinin tai vastaavan läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - lämmittäen.

Vaihe 2

Yhdiste (V) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (IV) tai sen suolasta N-suojaryhmä.

Yhdisteen (V) sopivien suolojen suhteen voidaan viitata yhdisteen (I) yhteydessä annettuihin esimerkkeihin. Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai vastaavasti.

Hydrolyysi suoritetaan mieluummin emäksen tai hapon, mukaan lukien Lewisin-hapon läsnäollessa.

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

Sopiva happo voi olla orgaaninen happo (esim. muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo jne.), epäorgaaninen happo (esim. suolahappo, bromivetyhappo, rikkihappo, kloorivety, bromivety, fluorivety jne.) ja happoadditio-suolayhdiste (esim. pyridiinihydrokloridi jne.).

Eliminointi käyttämällä Lewisin-happoa kuten trihalogeeni-etikkahappoa (esim. trikloorietikkahappo, trifluorietikkahappo jne.) tai vastaavaa suoritetaan mieluummin kationeja sieppaavien aineiden (esim. anisoli, fenoli jne.) läsnäollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa kuten vedessä alkoholissa (esim. metanoli, etanoli jne.), metyleenikloridissa, kloroformissa, tetrakloorimetaanissa, tetrahydrofuraanissa, niiden seoksessa tai missä tahansa muussa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Liuottimena voidaan käyttää myös nestemäistä emästä tai happoa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentaen.

Eliminointireaktioon sopiva pelkistysmenetelmä voi olla kemiallinen pelkistäminen ja katalyyttinen pelkistäminen.

Sopivia pelkistimiä, joita käytetään kemiallisessa pelkistyksessä, ovat metallin (esim. tina, sinkki, rauta jne.) tai metalliyhdisteen (esim. kromikloridi, kromiasetaatti jne.) ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon (esim. muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trifluorietikkahappo, p-tolueeni-sulfonihappo, suolahappo, bromivetyhappo jne.) yhdistelmät.

Katalyyttisessä pelkistyksessä käytettäväksi sopivia katalyyttejä ovat tavanomaiset katalyytit kuten platinakatalyytit (esim. platinalevy, sienimäinen platina, platinamusta, kolloidaalinen platina, platinaoksidi, platinalanka jne.), palladiumkatalyytit (esim. sienimäinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, palladium/hiili, kolloidaalinen palladium, palladium/bariumsulfaatti, palladium/bariumkarbonaatti jne.), nikkelikatalyytit (esim. pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli jne.), kobolttikatalyytit (esim. pelkistetty koboltti, Raney-koboltti jne.), rautakatalyytit (esim. pelkistetty rauta, Raney-rauta jne), kuparikatalyytit (esim. pelkistetty kupari, Raney-kupari, Ullman-kupari jne.) ja vastaavat.

Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai niiden seoksessa. Lisäksi siinä tapauksessa että kemiallisessa pelkistämisessä käytettävät, edellä mainitut hapot ovat nestemäisiä, myös niitä voidaan käyttää liuottimena. Katalyyttisessä pelkistämisessä käytettävä sopiva liuotin voi lisäksi olla edellä mainittu liuotin tai muu tavanomainen liuotin kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani jne. tai niiden seos.

Tämän pelkistämisen reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentaen.

Vaihe 3

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (V) tai sen aminoryhmän reaktiivinen johdos tai sen suola reagoimaan yhdisteen (VI) tai sen karboksiryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa ja tarvittaessa poistamalla N-suojaryhmä.

Yhdisteen (VI) sopivien suolojen suhteen viitataan yhdisteen (II) yhteydessä esimerkkeinä annettuihin emässuoloihin.

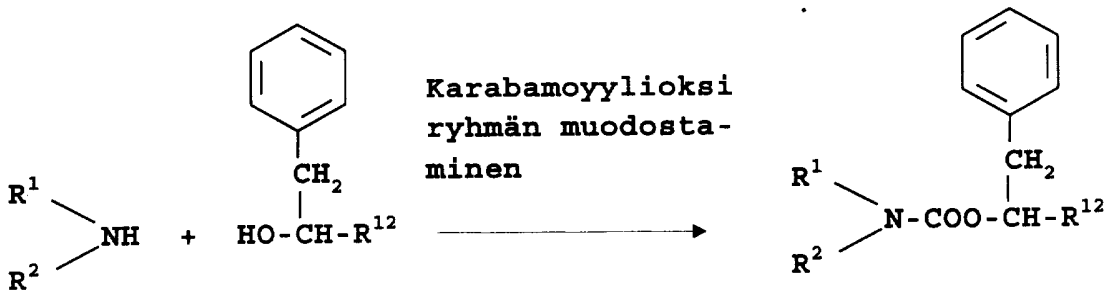
Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olosuhteiden (esim. reaktiivisen johdokset, kondensointiaineet, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin vaiheessa 1 selitettyihin tietoihin.

Siinä tapauksessa, että yhdisteen (V) imidatsolyyliryhmä on suojattu, kohdeyhdiste (I) voidaan valmistaa poistamalla lisäksi yhdisteen (V) ja yhdisteen (VI) reaktiotuotteista N-suojaryhmä.

Tämä eliminointireaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin tämän menetelmän vaihe 2. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja reaktio-olosuhteiden (esim. emäkset, hapot, pelkistimet, katalyytit, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan tämän menetelmän vaiheessa 2 selitettyihin tietoihin.

Eräät lähtöyhdisteistä (VI) ovat uusia. Ne voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

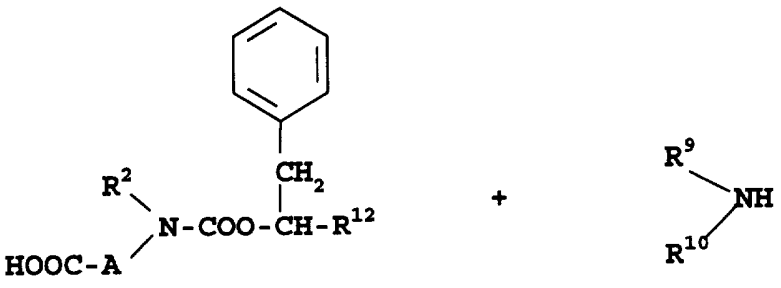
Menetelmä A



[VII] [VIII] [IX]

tai sen suola

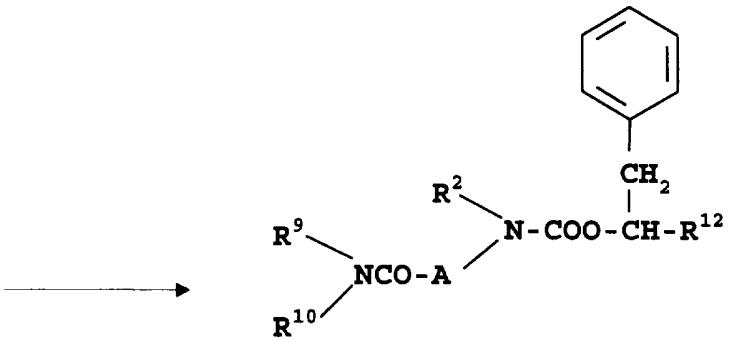
Menetelmä B



[X] [XI]

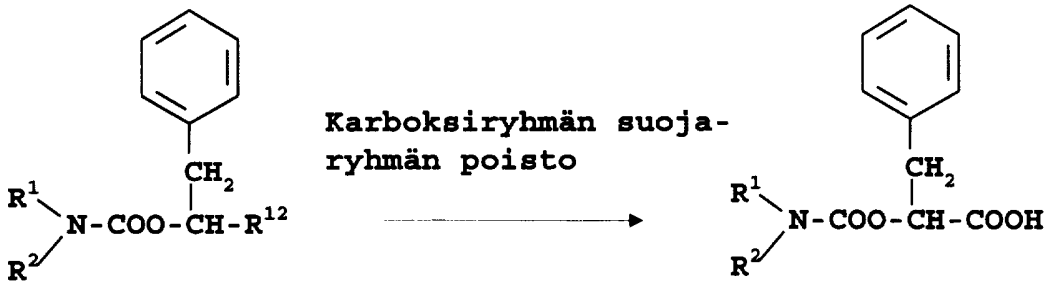
tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola



[IXa]

Menetelmä C

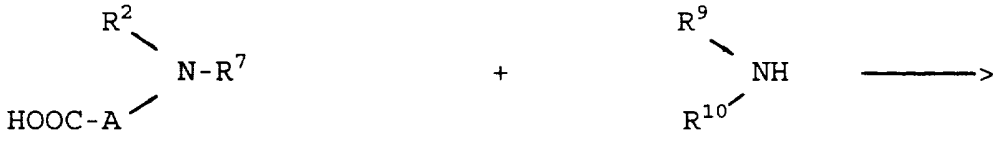


[IX] [VI]

joissa R^{12} on suojattu karboksi ja
R^1, R^2, R^9, R^{10} ja A tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

Eräät yhdisteistä (VII) ovat uusia ja, ne voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

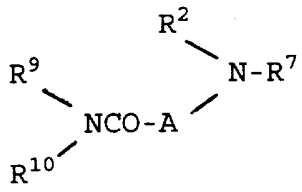
Menetelmä D



[XII] [XI]

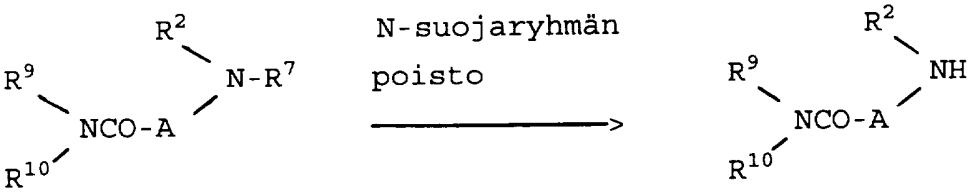
tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola



[XIII]

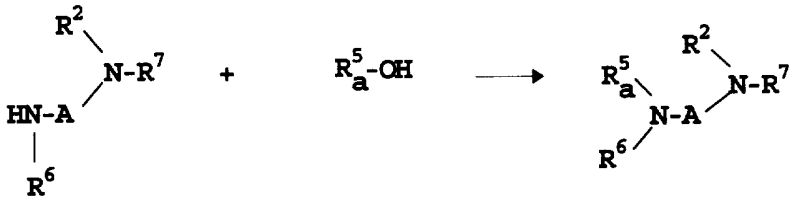
Menetelmä E



[XIII] [VIIa]

tai sen suola

Menetelmä F

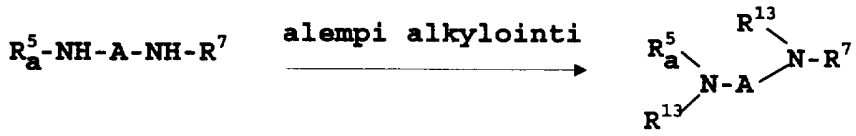


[XIV] [XV] [XVI]

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola

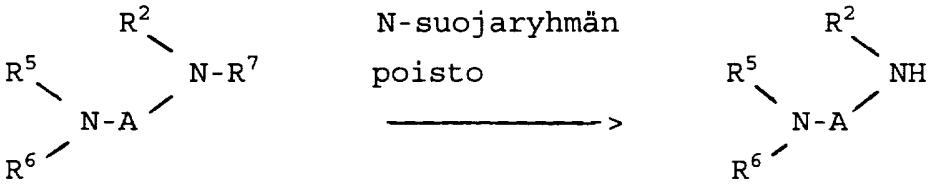
tai sen reaktiivinen johdos tai sen suola

Menetelmä G



[XIVa] [XVIb]

Menetelmä H



[XVI] [VIIb]

tai sen suola

jossa R^5_a on asyyli
R^{13} on alempi alkyyli ja
R^2, R^5, R^6, R^7, R^9, $R^{11}O$ ja A tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla tavanomaisella suojaryhmällä suojattu karboksiryhmä kuten alempi alkoksikarbonyyli (esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, sekbutoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, neopentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli jne.), valinnaisesti substituoitu ar(alempi)alkoksikarbonyyli, esim. mono- tai di- tai trifenyyli(alempi)alkoksikarbonyyli, joka voi olla substituoitu nitrolla (esim. bentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, bentshydryylioksikarbonyyli, trityylioksikarbonyyli jne.) tai vastaavat.

Seuraavassa on selvitetty yksityiskohtaisesti edellä mainittuja menetelmiä, joilla lähtöyhdisteitä valmistetaan.

Menetelmä A

Yhdiste (IX) voidaan valmistaa muodostamalla yhdisteeseen (VII) tai sen suolaan ja yhdisteeseen (VIII) karbamoyylioksiryhmä.

Yhdisteen (VII) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä edellä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan karbonyyliryhmän liittävän reagenssin läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi fosgeeni, halogeeniformaattiyhdiste (esim. etyylikloorifor maatti, trikloorimetyylikloorifor maatti jne.), N,N'-karbonyylidi-imidatsoli, metallikarbonyyliyhdisteet (esim. kobolttikarbonyyli, magnaanikarbonyyli jne.), hiilimonoksidin ja katalyyttien kuten palladiumkloridin jne. yhdistelmä tai vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä, tolueenissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentaen.

Menetelmä B

Yhdiste (IXa) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (X) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XI) tai sen aminoryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (X) ja sen reaktiivisen johdoksen sopivat suolat voivat olla samoja emässuoloja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (II) yhteydessä.

Yhdisteiden (XI) ja sen reaktiivisen johdoksen sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 1 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olosuhteiden (esim. reaktiiviset johdokset, kondensointiaineet, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheessa 1.

Menetelmä C

Yhdiste (VI) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (IX) karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 2 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olosuhteiden (esim. emäs, hapot, pelkistimet, katalyytit, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheen 2 yhteydessä.

Menetelmä D

Yhdiste (XIII) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (XII) tai sen reaktiivinen johdos karboksiryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XI) tai sen aminoryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa.

Yhdisteen (XII) ja sen reaktiivisen johdoksen sopivien suolojen suhteen voidaan viitata samoihin emässuoloihin kuin mitä on annettu yhdisteen (II) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 1 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olosuhteiden (esim. reaktiiviset johdokset, kondensointiaineet, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheessa 1.

Esimerkki E

Yhdiste (VIIa) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (XIII) N-suojaryhmä.

Yhdisteen (VIIa) sopiva suola voi olla sama kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 2 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olosuhteiden (esim. emäkset, hapot, pelkistimet, katalyytit, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheessa 2.

Menetelmä F

Yhdiste (XVI) voidaan valmistaa saattamalla yhdiste (XIV) tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen (XV) tai sen reaktiivisen johdoksen tai suolan kanssa.

Yhdisteen (VIX) ja sen reaktiivisen johdoksen sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Yhdisteen (XV) ja sen reaktiivisen johdoksen sopivat suolat voivat olla samoja emässuoloja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (II) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 1 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion tavan ja olo-

suhteiden (esim. reaktiiviset johdokset, kondensointiaineet, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheessa 1.

Menetelmä G

Yhdiste (XVIb) tai sen suola voidaan valmistaa alempi-alkyloimalla yhdiste (XVIa) tai sen suola.

Sopivia alempi-alkylointiaineita, joita voidaan tässä reaktiossa käyttää, voivat olla alempi alkyylihalogenidi (esim. metyylijodidi, etyylijodidi, propyylijodidi, butyylijodidi, butyylikloridi, pentyylikloridi jne.) tai vastaavat.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti emäksen kuten alkalimetallin (esim. natrium, kalium jne.), maa-alkalimetallin (esim. magnesium, kalsium jne.), hydridin tai sen hydroksidin, alkalimetallialkoksidin (esim. natriummetoksidi, natriumetoksidi, kalium tert-butoksidi jne.) tai vastaavan läsnäollessa.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa kuten vedessä, alkoholissa (esim. metanoli, etanoli, propanoli jne.), tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, etyyliasetaatissa, metyleenikloridissa, N,N-dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa, dietyylieetterissä tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Siinä tapauksessa että edellä mainittu alkylointiaine on neste, myös sitä voidaan käyttää liuottimena.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen, ympäristön lämpötilassa, lämmittäen tai kuumentaen.

Menetelmä H

Yhdiste (VIIb) tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä (VXI) tai sen suolasta N-suojaryhmä.

Yhdisteen (VIIb) sopivat suolat voivat olla samoja kuin mistä on annettu esimerkkejä yhdisteen (I) yhteydessä.

Tämä reaktio voidaan suorittaa oleellisesti samalla tavoin kuin vaihe 2 menetelmässä 1. Sen vuoksi tämän reaktion reaktiotavan ja reaktio-olosuhteiden (esim. emäkset, hapot, pelkistimet, katalyytit, liuottimet, reaktiolämpötila jne.) suhteen viitataan vastaaviin seikkoihin, jotka on annettu menetelmän 1 vaiheessa 2.

Edellä mainituilla menetelmillä saadut yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavalliseen tapaan kuten pulverisoimalla, kiteyttämällä uudelleen, pylväskromatografisesti, saostamalla uudelleen tai vastaavasti.

Huomattakoon, että yhdiste (I) ja muut yhdisteet voivat sisältää yhden tai useamman stereoisomeerin johtuen asymmetrisistä hiiliatomeista. Kaikki tällaiset isomeerit ja niiden seokset sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Kohdeyhdisteillä (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on voimakas reniiniä ehkäisevä aktiivisuus. Ne ovat hyödyllisiä hypotensiivisenä aineena ja terapeuttisena aineena sydämen toiminnan vajavuudessa, erityisesti oraalisessa antamistavassa.

Terapeuttista käyttöä varten voidaan käsillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä (I) ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja käyttää farmaseuttisena preparaattina, joka sisältää aktiivisena ainesosana jotakin mainittua yhdistettä seoksena

oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen antamiseen sopivan, farmaseuttisesti hyväksyttävän kanta,an kuten orgaanisen tai epäorgaanisen kiinteän tai nestemäisen apuaineen kanssa. Farmaseuttiset preparaatit voivat olla kapseleita, tabletteja, lääkerakeita, rakeita, liuoksia, suspensioita, emulsioita tai vastaavia. Haluttaessa näihin preparaatteihin voidaan laittaa mukaan apuaineita, stabilointiaineita, kostutusaineita tai emulgointiaineita, puskureita tai muita yleisesti käytettyjä lisäaineita.

Vaikkakin yhdisteiden (I) annostus vaihtelee riippuen potilaan iästä ja kunnosta, hypertonian ja sydämen toimintavajavuuden hoidossa tehokas keskimääräinen yksittäisannos voi olla noin 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg ja 1000 mg yhdistettä (I). Yleisesti sanoen päivää kohti annettava määrä voi olla välillä 0,1 mg/paino-kg ja noin 1000 mg/paino-kg.

Kohdeyhdisteen (1) hyödyllisyyden osoittamiseksi seuraavassa on annettu farmakologisia testiarvoja eräille tyypillisille yhdisteille (I).

Testatut yhdisteet

(1) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-Morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionyyli)-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(2) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-Morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-1-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(3) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metoksikarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-1-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(4) 2(S)-(N^{α}-{2(S)-(2(R)-Metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(5) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(6) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(7) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(Dimetyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-1-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(8) 2(S)-[N^{α}-[(2(S)-{N-(4-Pikolyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(9) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(R)-Dimetyyliaminokarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylilpropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(10) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(6(S)-2-Okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(11) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(4-Metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(12) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-Oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(13) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Isobutoksikarbonyylimetyyli-N-metyyli-aminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(14) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metyyli-N-fenetyylioksikarbonyylimetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(15) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(2-oksopropoksikarbonyylimetyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(16) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-(Etoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(17) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-{2-(2-Pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(18) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Tiomorfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(19) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(20) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N'-Isobutoksikarbonyyli-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(21) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(Isopropyylikarbamoyyli)-N,N'dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani

(22) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Isopropyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(23) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-Metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyyli-propionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(24) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyli-amino)etyyli]aminokarbonyylioksi}-3-fenyyli-propionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(25) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-isovaleryyli-N-metyyli-amino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(26) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(N-Metyyli-N-fenyylikarbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(27) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(N-Metyyli-N-isobutyylikarbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(28) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-Oksopiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyyli-propionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(29) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{4-(N-Metyyli-N-isopropyylikarbamoyyli)-butyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(30) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(4-Isopropyylikarbamoyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(31) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-[3-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}propyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani

(32) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(3-morfolinokarbonyylipropyyli)aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(33) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-{3-(N-isopropyyli-N-metyyli-karbamoyyli)propyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani

(34) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-[4-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}butyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani

(35) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(4-Morfolinokarbonyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(36) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(Morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(37) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-Pyridyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(38) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(1.2.3.6-Tetrahydropyridiini-1-karbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(39) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Isopropyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

(40) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Isopropyylisulfonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

Testi 1
Testimenetelmä

Ihmisplasmaa otettiin vapaaehtoisilta miehiltä, joita ei oltu hoidettu millään lääkkeellä, ja tätä plasmaa käytettiin yhteisenä lähteenä. Antikoagulanttina käytettiin etyleenidiamiinitetraetikkahapon (EDTA) dinatriumsuolaa. Plasman reniiniaktiivisuus mitattiin angiotensiini I:n (Ang I) muodostumisnopeutena sen jälkeen kun oli inkuboitu (37°) endogeenistä reniiniä ja angiotensinogeeniä plasmassa pH-arvossa 6,0. Inkubointiseos sisälsi 250 µl plasmaa, 5 µl (fenyylimetyyli)sulfonyylifluoridia, 30 µl puskuria (natrium, kalium-fosfaatti, pH 6,0) ja 15 µl testattavaa yhdistettä 50-prosenttisessa etyylialkoholivesivehikkelissä. 90 minuutin inkuboinnin jälkeen muodostunut Ang I mitattiin RIA (radioimmunoassay) -menetelmällä, joka suoritettiin kaupallisella kitillä. RENCTK 100 (valmistaja Commissariat A L'energic Atomique). Näytteitä inkuboitiin duplikaatteina ja jokainen koeputki mitattiin kaksinkertaisena RIA:ssa. Plasman

reniiniaktiivisuuden ehkäisyprosentti laskettiin vertaamalla testattavan yhdisteen kanssa muodostunutta Ang I:n määrää tapaukseen, jossa testattavaa yhdistettä ei ollut. Testattavan yhdisteen se konsentraatio, joka ehkäisi 50-prosenttisesti plasman reniiniaktiivisuuden (IC_{50}), määritettiin Probit-menetelmällä.

Testin tulokset

Testattu yhdiste	IC_{50} (M)
(1)	$1,9 \times 10^{-8}$
(2)	$8,0 \times 10^{-8}$
(3)	$3,3 \times 10^{-8}$
(4)	$1,3 \times 10^{-8}$
(5)	$2,5 \times 10^{-8}$
(6)	$4,1 \times 10^{-8}$
(7)	$4,0 \times 10^{-8}$
(8)	$4,6 \times 10^{-8}$
(9)	$3,0 \times 10^{-8}$
(10)	$2,1 \times 10^{-8}$
(11)	$1,9 \times 10^{-8}$
(12)	$2,9 \times 10^{-8}$
(13)	$3,4 \times 10^{-8}$
(14)	$4,8 \times 10^{-8}$
(15)	$3,3 \times 10^{-8}$
(16)	$3,8 \times 10^{-8}$
(17)	$3,3 \times 10^{-8}$
(18)	$3,0 \times 10^{-8}$
(19)	$4,8 \times 10^{-9}$
(20)	$7,0 \times 10^{-8}$
(21)	$4,3 \times 10^{-8}$
(22)	$6,3 \times 10^{-8}$
(23)	$4,0 \times 10^{-9}$
(24)	$8,7 \times 10^{-9}$
(25)	$1,4 \times 10^{-8}$
(26)	$2,4 \times 10^{-8}$
(27)	$4,6 \times 10^{-8}$

(28)	$4,4 \times 10^{-8}$
(29)	$1,6 \times 10^{-8}$
(30)	$6,4 \times 10^{-9}$
(31)	$1,3 \times 10^{-8}$
(32)	$1,5 \times 10^{-8}$
(33)	$1,7 \times 10^{-8}$
(34)	$7,5 \times 10^{-9}$
(35)	$5,3 \times 10^{-9}$
(36)	$9,8 \times 10^{-9}$
(37)	$3,8 \times 10^{-8}$
(38)	$4,4 \times 10^{-8}$
(39)	$3,7 \times 10^{-8}$
(40)	$5,7 \times 10^{-8}$

Testi 2
Testimenetelmä

Käytettiin cynomolgus-uros- tai naarasapinoita (Macaca fascicularis), joiden paino oli noin 2,5 - 3,5 kg. Natriumin ehtyminen saatiin aikaan antamalla furosemidia 15 mg/kg subkutaanisti 1 päivä ennen testattavan yhdisteen antamista ja sen jälkeen 10 mg/kg intravenöösisti 30 minuuttia ennen yhdisteen antamista.

Testattavat yhdisteet liuotettiin laimeaan yksimooliseen suolahappoon (pH 5-6) ja annettiin oraalisesti valveilla oleville ja koulutetuille apinoille, jotka oli laitettu kiinnitystuoleihin. Apinoiden käsivarren ympärillä oli pneumaattinen muhvi, jonka avulla mitattiin oskilometrisesti keskimääräinen valtimoverenpaine (MAP) (Model BP-203 NPJ, valmistaja Nippon Colin).

MAP mitattiin tunteina 0 (annostelua edeltävä perusviiva), 0,5, 1, 2, 3, 4 ja 6 testattavan yhdisteen antamisen jälkeen. Maksimaalinen hypotensiivinen vaikutus laskettiin MAP:n maksimaalisena prosentuaalisena laskuna käsittelyä edeltävästä arvosta.

Verinäytteet otettiin annostelun jälkeen tunteina 0, 0,5, 1, 2, 4 ja 6 apinan ulommasta kyynärlaskimosta päällystettyjen koeputkien EDTA:n dinatriumsuolaan, sentrifugoitiin 10 minuuttia (3000 kierrosta minuutissa, 4°C) ja saadusta plasmasta määritettiin plasman reniiniaktiivisuus (PRA). PRA mitattiin Ang I:n muodostumisnopeutena samalla periaatteella kuin mitä kuvattiin testissä 1. 100 µl näyteplasmaa sekoitettiin 100 µl:n kanssa angiotensinaasi-inhibiittien (3 mM 8-hydroksikinoliinisulfaatti ja 5 mM 2,3-dimerkaptopropanoli, SB-REN-1, SORIN BIOMEDICA, Italia) liuosta. Puolet (100 µl) seoksesta inkuboitiin 37°C:ssa yhden tunnin ajan ja muodostunut Ang I määritettiin kaupallisen RIA-kitin (DINABOTT) avulla. Reaktioseoksen toista puoliskoa (100 µl) pidettiin 4°C:ssa 1 tunti plasmassa jo olevan Ang I:n mittaamiseksi ja arvon korjaamiseksi. PRA:n ehkäisyprosentti laskettiin seuraavan kaavan avulla:

$$\text{Ehkäisyprosentti} = \left(1 - \frac{D_{37} - D_4}{A_{37} - A_4}\right) \times 100$$

A_{37}: muodostunut angiotensiini I -määrä inkuboitaessa 37°C:ssa plasmaa, joka otettiin ennen testattavan yhdisteen annostelua

A_4: muodostunut angiotensiini I -määrä pidettäessä 4°C:ssa plasmaa, joka otettiin ennen testattavan yhdisteen annostamista

D_{37}: muodostunut angiotensiini I -määrä inkuboitaessa 37°C:ssa plasmaa, joka otettiin testattavan yhdisteen annostelun jälkeen

D_4: muodostunut angiotensiini I -määrä pidettäessä 4°C:ssa plasmaa, joka otettiin testattavan yhdisteen annostelun jälkeen

Testin tulokset

Testattu yhdiste	Annos [mg/kg(Po)]	Suurin hypotensiivinen vaikutus (%)	PRA:n suurin ehkäisy-% (%)
(5)	32	18	92
(23)	3,2	19	99
(24)	3,2	15	93

Seuraavat valmistusesimerkit ja esimerkit on annettu kohdeyhdisteiden (I) suositeltavien valmistustapojen havainnollistamiseksi.

Seuraavissa valmistusesimerkeissä ja esimerkeissä käytetty TLC-levy oli Kieselgel 60F 254 (Tavaramerkki: valmistaja Merck & Co.) (Paksuus: 0,5 mm).

Valmistusesimerkki 1

N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinin (1,02 g) ja morfoliinin (0,48 g) seokseen kuivassa metyleenikloridissa lisättiin N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia (1,05 g) ja seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Liuos pestiin 1% sitruunahapon vesiliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, sen jälkeen liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 4-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)morfoliinia (1,36 g).
Rf : 0,57 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)

Valmistusesimerkki 2

4-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)morfoliinin (1,37 g) liuosta trifluorietikkahapossa (20 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 1

tunti. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 4-(N-metyyli-β-alanyyli)morfoliini-trifluorietikkahapposuolaa (1,44 g).
Rf : 0,17 (kloroformi : metanoli: etikkahappo, 8:1:1. V/V)

Valmistusesimerkki 3

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 1.

(1) 4-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)tiomorfoliini (798 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alaniinista (610 mg) ja tiomorfoliinista (372 mg).
Rf : 0,79 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(2) 2-[(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)amino]-tiatsoli (639 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (610 mg) ja 2-aminotiatsolista (361 mg).
Rf : 0,63 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(3) 2-[(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)aminometyyli]pyridiini (902 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (610 mg) ja 2-pikolyyliamiinista (389 mg).
Rf : 0,55 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(4) 4-[2-[N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)-aminoetyyli]morfoliini (931 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (610 mg) ja 4-(2-aminoetyyli)morfoliinista (469 mg).
Rf : 0,53 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(5) 2-[2-{N-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)-N-metyyliamino}etyyli]pyridiini (1,08 g) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (711 mg) ja 2-(2-metyyliaminoetyyli)pyridiinistä (572 mg).
Rf : 0,61 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(6) 1-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)-4-metyylipiperatsiini (460 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alaniinista (711 mg) ja 4-metyylipiperatsiinista (421 mg).
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(7) 2-[N-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)-N-metyyliamino]pyridiini (324,3 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (508 mg) ja 2-(metyyliamino)pyridiinistä (325 mg).
Rf : 0,63 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(8) 3-[(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alanyyli)aminometyyli]pyridiini (1,03 g) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alaniinista (711 mg) ja 3-pikolyyliamiinista (454 mg).
Rf : 0,43 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(9) 1-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)-1,2,3,6-tetrahydropyridiini (645 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (813 mg) ja 1,2,3,6-tetrahydropyridiinistä (399 mg).
Rf : 0,68 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(10) N-Isopropyyli-N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-β-alaniiniamidi (893 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (813 mg) ja isopropyyliamiinista (284 mg).
Rf : 0,62 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(11) (N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alanyyli)glysiinietyyliesteri (830 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinista (600 mg) ja glysiinietyyliesteri-hydrokloridista (495 mg).
Rf : 0,50 (etyyliasetaatti)

(12) N,N-Dimetyyli-N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-β-alaniiniamidi (1,15 g) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-

alaniinista (1,02 g) ja dimetyyliamiini-hydrokloridista (0,45 g).
Rf : 0,50 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)

(13) 4-(N-t-Butoksikarbonyylisarkosyyli)morfoliini (386 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyylisarkosiinista (284 mg) ja morfoliinista (144 mg).
Rf : 0,66 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)

(14) 4-(N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-D-alanyyli)morfoliini (738,4 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-D-alaniinista (610 mg) ja morfoliinista (290 mg).
Rf : 0,41 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:1, V/V)

(15) 2-[N-(N-t-Butoksikarbonyylisarkosyyli)-N-metyyliamino]-etyylibentseeni (897,4 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyylisarkosiinista (568 mg) ja N-metyyli-N-fenetyyliamiinista (446 mg).
Rf : 0,47 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:1, V/V)

(16) N.N-Dimetyyli-N^{α}-t-butoksikarbonyylisarkosiiniamidi (1,08 g) saatiin N-t-butoksikarbonyylisarkosiinista (0,95 g) ja dimetyyliamiinihydrokloridista (0,45 g).
Rf : 0,41 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)

(17) N-n-Butyyli-N^{α}-t-butoksikarbonyylisarkosiiniamidi (581 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyylisarkosiinista (473 mg) ja n-butyyliamiinista (201 mg).
Rf: 0,50 (etyyliasetaatti:bentseeni:etikkahappo, 20:20:1, V/V)

(18) 4-(N-t-Butoksikarbonyylisarkosyyli)aminometyyli]pyridiini (595,3 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyylisarkosiinista (473 mg) ja 4-pikolyyliamiinista (297 mg).
sp. : 115-116°C
Rf: 0.50 (metanoli:kloroformi, 1:6, V/V)

(19) N,N-Dimetyyli-N^{α}-t-butoksikarbonyyli-D-proliiniamidi (559,1 mg) saatiin N-t-butoksikarbonyyli-D-proliinista (455 mg) ja dimetyyliamiinihydrokloridista (180 mg).
Rf: 0,27 (etyyliasetaatti:bentseeni:etikkahappo, 20:20:1, V/V)

Tässä valmistusesimerkissä saatujen yhdisteiden t-butoksikarbonyyliryhmät poistettiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 2 ja näin saatuja trifluorietikkahapposuola-yhdisteitä käytettiin lähtöyhdisteinä valmistusesimerkissä 33.

Valmistusesimerkki 4

(I) N-t-butoksikarbonyylisarkosinaalin (1,50 g) ja glysiinimetyyliesteri-hydrokloridin (1,63 g) liuokseen metanolissa (60 ml) lisättiin natriumsyanoboorihydridin (544 mg) liuos metanolissa (10 ml) ympäristön lämpötilassa. Seosta sekoitettiin yön yli samassa lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena kloroformi), jolloin saatiin N-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]glysiinimetyyliesteri (1,04 g) öljynä.
Rf: 0,69 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1. V/V)

(2) N-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]glysiinimetyyliesterin (1,06 g) liuosta trifluorietikkahapossa (15 ml) sekoitettiin 1 tunti $0^{\circ}C$:ssa. Liuotin haihdutettiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös liuotettiin 6N ammoniakkimetanolissa (20 ml). Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 1-metyyli-2-piperatsinoni (490 mg) öljynä.
Rf: 0,28 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 5

(1) N-(N-t-butoksikarbonyyli-2(S)-pyrrolidinyylimetyyli)glysiinimetyyliesteri (808 mg) saatiin valmistusesimerkin 4-(1) mukaisella tavalla N-t-butoksikarbonyyliprolinaalista (1,99 g) ja glysiinimetyyliesteri-hydrokloridista (1,88 g).
Rf: 0,31 (etyyliasetaatti)

(2) 6(S)-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani (410 mg) saatiin valmistusesimerkin 4-(2) mukaisella tavalla N-(N-t-butoksikarbonyyli-2(S)-pyrrolidinyylimetyyli)glysiinimetyyliesteristä (800 mg).
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 6

N,N'-dimetyylihydratsini-dihydrokloridin (940 mg) ja trietyyliamiinin (2,15 g) liuokseen metyleenikloridissa (30 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een, lisättiin isobutyyliklooriformaattia (970 mg). Seosta sekoitettiin 1 tunti 0°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin N-isobutoksykarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsiini (922 mg) öljynä.
Rf: 0,78 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin valmistusesimerkin 6 mukaisella tavalla.

(1) N-(morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyylihydratsini (1,70 g) saatiin N,N'-dimetyylihydratsini-dihydrokloridista (1,33 g) ja morfolinokarbonyylikloridista (1,50 g).
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(2) N-bentsyylioksikarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsini (4,78 g) saatiin N,N'-dimetyylihydratsini-dihydrokloridista (4,00 g) ja bentsyylioksikarbonyylikloridista (4,8 ml).
Rf: 0,56 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(3) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidini (8,26 g) saatiin pyratsolidini-dihydrokloridista (5,81 g) ja bentsyylioksikarbonyylikloridista (6,624 g).
Rf: 0,61 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(4) 1-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiini (9,20 g) saatiin perhydropyridatsiini-dihydrokloridista (6,68 g) ja bentsyylioksikarbonyylikloridista (7,123 g).
Rf: 0,29 (heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 8

Isopropyyli-isosyanaattia (851 mg) lisättiin N,N'-dimetyylihydratsini-dihydrokloridin (1,33 g) ja trietyyliamiinin (2,02 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een. Seosta sekoitettiin 2 tuntia 0°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin N-(isopropyyli-karbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsini (771 mg) öljynä.
Rf: 0,48 (kloroformi:metanoli. 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 9

N-(bentsyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsini (1,07 g) saatiin valmistusesimerkin 8 mukaisella tavalla N,N'-dimetyylihydratsini-dihydrokloridista (1,33 g) ja bentsyyli-isosyanaatista (1,33 g).
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 10

N-bentsyylioksikarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsinin (1,2 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml) lisättiin 0°C:ssa metyyli-isosyanaattia (352 mg). Seosta sekoitettiin 6 tuntia 0°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin 5-prosenttisella suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Jäännös liuotettiin liuottimen haihduttamisen jälkeen metanoliin (20 ml) ja veteen (2 ml). Liuos hydrattiin 10% palladium/hiilellä (100 ml) 3 ilmakehän vetypaineessa tunnin ajan. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin N-(metyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsini (592 mg) öljynä.
Rf: 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 11

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 10.

(1) 1-isopropyylikarbamoyylipyratsolidini (845 mg) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidinista (1,237 g) ja isopropyyli-isosyanaatista (510,6 mg).
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(2) 1-metyylikarbamoyylipyratsolidini (774 mg) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidinista (1,237 g) ja metyyli-isosyanaatista (354 µl).
Rf: 0,42 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

Valmistusesimerkki 12

Trikloorimetyyliklooriformaattia (0,553 ml) lisättiin N-bentsyylioksikarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsinin (1,6 g) liuokseen tolueenissa (30 ml). Liuosta refluksoitiin 30 minuuttia, minkä

jälkeen siihen lisättiin 0°C:ssa dimetyyliamiinia (672 mg) ja trietyyliamiinia (2,0 g). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin 5-prosenttisella suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin metanoliin (20 ml) ja veteen (20 ml). Liuos hydrattiin 10% palladium/hiilellä (100 mg) 3 ilmakehän vetypaineessa tunnin ajan. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin N-(N,N-dimetyylikarbamoyyli-N,N'-dimetyylihydratsini (820 mg) öljynä.
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 13

N-t-butoksikarbonyylisarkosinaalin (3,46 g) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml), joka oli jäähdytetty -78°C:een, lisättiin tipoittain isopentyylimagnesiumbromidin liuos, joka oli valmistettu isopentyylibromidista (30,8 g) ja magnesiumista (4,86 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (200 ml). Lisäyksen tapahduttua annettiin reaktioseoksen lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin samassa lämpötilassa 4 tuntia. Seokseen lisättiin kyllästettyä vesipitoista ammoniumkloridia (200 ml) ja saatu seos uutettiin dietyylieetterillä (300 ml x 2). Yhdistetty uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 20% etyyliasetaatti N-heksaanissa), jolloin saatiin 1-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-2-hydroksi-5-metyyliheksaani (3,96 g).
Rf: 0,53 (heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

Valmistusesimerkki 14

Rikkitrioksidi-pyridini-kompleksia (4,77 g) lisättiin jäähauteessa jäähdyttäen 1-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-2-hydroksi-5-metyyliheksaanin (2,45 g) ja trietyyliamiinin

(3,03 g) liuokseen dimetyylisulfoksidissa (20 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yön yli, minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen (100 ml). Seos uutettiin dietyylieetterillä (100 ml x 2). Uute pestiin vedellä. kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 20% etyyliasetaatti n-heksaanissa), jolloin saatiin 1-(N-t-butoksi-karbonyyli-N-metyyliamino)-2-okso-5-metyyliheksaani (2,15 g).
Rf: 0,73 (heksaani:etyyliasetaatti, 5:2, V/V)

Valmistusesimerkki 15

N-t-butoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinin (1,0 g) ja trietyyliamiinin (537 mg) liuokseen metyleenikloridissa (20 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een, lisättiin morfolinokarbonyylikloridia (794 mg). Seosta sekoitettiin 1 tunti 0°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5-prosenttisella suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla.

Haihduttamalla liuotin saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N'-(morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini (1,11 g) öljynä.
Rf: 0,62 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 16

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 15.

(1) N-t-Butoksikarbonyyli-N'-isobutyryyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini (1,42 g) N-t-butoksi-karbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinista (1,2 g) ja isobutyryylikloridista (668 ml).
Rf: 0,31 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(2) N-t-Butoksikarbonyyli-N'-isovaleryyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini (1,17 g) N-t-butoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinista (850 mg) ja isovaleryylikloridista (0,55 ml).
Rf: 0,75 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(3) 1-[N-(t-Butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-4-[N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino]butaani (478 mg) 1-[N-(t-butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-4-metyyliaminobutaanista (500 mg) ja morfolinokarbonyylikloridista (363 mg).
Rf: 0,30 (etyyliasetaatti)

(4) 1-[N-(t-Butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-3-[N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino]propaani (930 mg) 1-[N-(t-butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-3-metyyliaminopropaanista (600 mg), morfolinokarbonyylikloridista (444 mg) ja trietyyliamiinista (301 mg).
Rf: 0,34 (etyyliasetaatti)

(5) 1-[N-(t-Butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-5-[N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino]pentaani (881 mg) 1-[N-(t-butoksikarbonyyli)-N-metyyliamino]-5-metyyliaminopentaanista (576 mg), morfolinokarbonyylikloridista (374 mg) ja trietyyliamiinista (253 mg).
Rf: 0,74 (Kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 17

5-(N-t-Butoksikarbonyyliamino)valeriaanahapon (2,173 g) ja morfoliinin (1,045 g) seokseen vedettömässä metyleenikloridissa (22 ml) lisättiin annoksittain N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia (2,30 g) 0-5°C:ssa. Sekoitettiin 3 tuntia samassa lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja veteen (100 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (100 ml). vedellä (100 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (100 ml), vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä suo-

laliuoksella (100 ml), ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihduttamalla liuotin saatiin 4-[5-(N-t-butoksikarbonyyliamino)-valeryyli]morfoliinia (1,668 g) öljynä.
Rf: 0,37 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 18

4-[5-(N-t-Butoksikarbonyyliamino)-valeryyli]morfoliinin (1,656 g) liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml) lisättiin typen alla natriumhydridiä (60% dispersio mineraaliöljyssä: 347 mg) ja metyylijodidia (2,462 g) 0-5°C:ssa. Sekoitettiin 6 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos lisättiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja veteen (200 ml). Orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (200 ml), vedellä (200 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (200 ml), vedellä (200 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 4-[5-(N-metyyli-N-t-butoksikarbonyyliamino)valeryyli]morfoliinia (1,093 g) Öljynä.
Rf: 0,38 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 19

N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinin (6,097 g) ja trietyyliamiinin (4,18 ml) seokseen etyyliasetaatissa (60 ml) lisättiin 2-bromiasetofenonia (5,972 g) annoksittain 0-5°C:ssa. Sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (200 ml). Liuos pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (200 ml), vedellä (200 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (200 ml), vedellä (200 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (200 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinifenasyyliesteriä (8,54 g) öljynä.
Rf: 0,53 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 20

(1) N-Isopropyyli-5-(N-t-butoksikarbonyyliamino)valeramidi (1,524 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkkissä 17 5-(N-t-butoksikarbonyyliamino)valeriaanahaposta (2,173 g) ja isopropyyliamiinista (673 mg).
sp.: 93,5-95°C
Rf: 0,46 (etyyliasetaatti)

(2) N-Isopropyyli-N-metyyli-5-(N-metyyli-N-t-butoksikarbonyyli-amino)valeramidi (1,399 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18 N-isopropyyli-5-(N-t-butoksikarbonyyli-amino)-valeramidista (1,502 g) ja metyylijodidista (4,951 g).
Rf: 0,19 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 21

(1) Metyyli 5-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)valeraatti (563 mg) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18 5-(N-t-butoksi-karbonyyliamino)valeriaanahaposta (2,716 g) ja metyylijodidista (14,20 g).
Rf: 0,62 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(2) Metyyli 5-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)valeraatin (557 mg) seosta metanolissa (6 ml) ja 1N natriumhydroksidiliuoksessa (3,41 ml) sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunti. Liuos väkevöitiin tyhjössä ja saatu jäännös kaadettiin veteen (20 ml) ja dietyylieetteriin (20 ml). Vesikerros erotettiin ja tehtiin happameksi 1N suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml x 3). Uute otettiin talteen ja pestiin peräkkäin vedellä (40 ml x 2) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (40 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 5-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)valeriaanahappoa (470 mg) öljynä.
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(3) N-Isopropyyli-5-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)valeramidi (384 mg) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 17 5-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)valeriaanahaposta (454 mg) ja isopropyyliamiinista (132 mg).
Rf: 0,17 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 22

(1) 4-[4-(N-t-Butoksikarbonyyliamino)butyryyli]morfoliini (1,73 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 17 4-(N-t-butoksikarbonyyliamino)voihaposta (2,03 g) ja morfoliinista (0,88 g).
Rf : 0,50 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(2) 4-[4-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)butyryyli)-morfoliini saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18.
Rf: 0,58 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 23

(1) N-Isopropyyli-4-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-butyramidi (3,13 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 17 4-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)voihaposta (3,26 g) ja isopropyyliamiinista (0,91 g).
Rf: 0,62 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(2) N-Isopropyyli-N-metyyli-4-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)butyramidi saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18.
Rf: 0,72 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 24

(1) N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-ß-alaniini-metyyliesteri (15,12 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18

N-t-butoksikarbonyyli-ß-alaniinista (28,38 g) ja metyylijodidista (102,1 g).
Rf: 0,61 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(2) N-t-Butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniini-metyyliesterin (3.911 g) liuokseen metanolissa (20 ml) ja vedessä (20 ml) lisättiin annoksittain natriumboorihydridiä (6,81 g) 4°C:ssa ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia.

Liuos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin (100 ml) ja 0,5N suolahapon (100 ml) kesken. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (100 ml), vedellä (100 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (100 ml), vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)propanoli (2,48 g) öljynä.
Rf: 0,28 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(3) 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)propanolin (2,40 g) ja trietyyliamiinin (2,07 g) liuos metyleenikloridissa (25 ml) jäähdytettiin 0°C:een ja käsiteltiin metaanisulfonyylikloridilla (1,883 g). Liuosta sekoitettiin 1 tunti 0 - 4°C:ssa, minkä jälkeen se haihdutettiin tyhjössä. Jäännös jaettiin etyyliasetaatin (25 ml) ja veden (50 ml) kesken. Erotettu orgaaninen kerros pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (50 ml), vedellä (50 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (50 ml), vedellä (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyylimetaanisulfonaatti (3,742 g) öljynä.
Rf: 0,18 (etyyliasetaatti)

(4) Natriumhydridin (336 mg: 60% dispersio öljyssä) sekoitettuun suspensioon vedettömässä tetrahydrofuraanissa (12 ml) lisättiin tipoittain 5 minuutin aikana 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)propyylimetaanisulfonaatin (2,139 g) liuos tetrahydrofu-

raanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen se jäähdytettiin 0°C:een ja lisättiin tipoittain 0 - 5°C:ssa 2-metyyli-1-propaanitiolia (758 mg). Sen jälkeen seoksen annettiin lämmetä ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin 24 tuntia. Natriumhydridiä lisättiin vielä 168 mg ja samoin 379 mg 2-metyyli-1-propaanitiolia edellä mainituissa olosuhteissa, sekoitettiin vielä 16 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml). Liuos pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (100 ml), vedellä (100 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (100 ml), vedellä (100 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoimalla n-heksaanin ja etyyliasetaatin (6:4 V/V) seoksella, jolloin saatiin 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-propyyli-isobutyylisulfidi (595 mg) öljynä.
Rf: 0,83 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 25

(1) 2,2N natriumhydroksidin (10 ml) liuos lisättiin jäähauteessa jäähdyttäen 2-(N-t-butoksikarbonyyli)aminoetaanitiolin (3,55 g) liuokseen N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 20 minuuttia, minkä jälkeen siihen lisättiin jäähauteessa jäähdyttäen 2-jodipropaanin (3,74 g) liuos N,N-dimetyyliformamidissa (2 ml). Seosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen (20 ml). Seos neutraloitiin 10% suolahapolla ja seuraavaksi uutettiin etyyliasetaatilla (40 ml x 2). Uute pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä eluoimalla heksaanin ja etyyliasetaatin (8:1, V/V) seoksella, jolloin saatiin 2-(N-t-butoksikarbonyyliamino)-etyyli-isopropyylisulfidi (3,88 g).
Rf: 0,46 (heksaani:etyyliasetaatti, 5:1, V/V)

(2) 2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli-isopropyylisulfidi saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18.
Rf: 0,55 (heksaani:etyyliasetaatti, 5:1, V/V)

Valmistusesimerkki 26

(1) N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-β-alaniinin (610 mg) liuokseen kuivassa metyleenikloridissa (10 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een, lisättiin oksalyylikloridia (439 ml) ja kolme pisaraa N,N-dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös kuivaan metyleenikloridiin (10 ml) ja liuokseen lisättiin 0°C:ssa 2-merkaptopyridiniä (350 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 4 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 0,5% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin S-2-pyridyyli 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)propaanitioaatti (490 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,61 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(2) S-2-pyridyyli 3-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-propaanitioaatin (490 mg) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (20 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een, lisättiin tipoittain isobutyylimagnesiumbromidin liuos, joka oli valmistettu isobutyylibromidista (1,13 g) ja magnesiumista (200 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (30 ml), ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin kyllästettyyn vesipitoiseen ammoniumkloridiin (50 ml). Saatu liete uutettiin dietyylieetterillä (50 ml x 2) ja yhdistetty uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)-3-okso-5-metyyliheksaani (400 mg) öljynä.
Rf: 0,64 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

Valmistusesimerkki 27

(1) Etyleenidiamiini (308 g) ja metyyli-isobutyraatin (87,15 g) seosta sekoitettiin 15 tuntia 80°C:ssa. Ylimääräinen etyleenidiamiini poistettiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml). Liukenematon aines erotettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin ja tislattiin, jolloin saatiin N-isobutyryylietyleenidiamiini (84,45 g).
kp.: 106-108°C/1mmHg

(2) Di-t-butyylidikarbonaatin (137,5 g) liuos metyleenikloridissa (1 l) lisättiin tipoittain N-isobutyryylietyleenidiamiinin (82,02 g) liuokseen metyleenikloridissa (1 l) samalla jäähdyttäen jäähauteessa. Seosta sekoitettiin 3 tuntia ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen n-heksaani-etyyliasetaatista (2:1, V/V, 1.6 l), jolloin saatiin N-t-butoksikarbonyyli-N'-isobutyryylietyleenidiamiini (117,6 g).
sp.: 116-117°C

(3) N-t-butoksikarbonyyli-N'-isobutyryyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiini (129 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 18 N-t-butoksikarbonyyli-N'-isobutyylietyleenidi-amiinista (105 g), metyylijodidista (85,2 ml) ja 60% natriumhydridistä (38,3 g).
Rf: 0,59 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkeissä 13 - 27 saatujen yhdisteiden t-butoksikarbonyyliryhmät poistettiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 2 ja näin saatuja trifluorietikkahapposuola-yhdisteitä käytettiin lähtöyhdisteinä valmistusesimerkissä 33.

Valmistusesimerkki 28

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 15.

(1) 1-Asetyyli-2-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiini (647 mg) asetyylikloridista (195,5 µl) ja 1-bentsyylioksikarbonyyli-perhydropyridatsiinista (550,7 mg).
Rf: 0,68 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(2) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-butyryyliperhydropyridatsiini (782 mg) saatiin butyryylikloridista (287,3 µl) ja 1-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiinista (550,7 mg).
Rf: 0,79 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(3) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-isobutyryyliperhydropyridatsiini (320 mg) 1-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiinista (220,3 mg) ja isobutyryylikloridista (116 µl).
Rf : 0,84 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(4) 1-Bentsoyyli-2-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiini (350 mg) 1-bentsyylioksikarbonyyliperhydropyridatsiinista (220,3 mg) ja bentsoyylikloridista (127 µl).
Rf: 0,76 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(5) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-sykloheksyylikarbonyyliperhydropyridatsiini (427 mg) 1-bentsyylioksikarbonyyli-perhydropyridatsiinista (220,3 mg) ja sykloheksyylikarbonyylikloridista (148 µl).
Rf: 0,83 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(6) 1-Asetyyli-2-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiini (222 mg) asetyylikloridista (78,2 µl) ja 1-bentsyylioksi-karbonyylipyratsolidiinista (206,2 mg).
Rf: 0,66 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(7) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-isobutyryylipyratsolidiini (1,796 g) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (1,237 g) ja isobutyryylikloridista (696 µl).
Rf: 0,82 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(8) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-metoksiasetyylipyratsolidiini (973 mg) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (825 mg) ja metoksiasetyylikloridista (366 µl).
Rf: 0,74 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(9) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-morfolinokarbonyylipyratsolidiini (1,797 g) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (1,237 g) ja morfolinokarbonyylikloridista (0,897 g).
Rf: 0,76 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

Valmistusesimerkki 29

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 1.

(1) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-(4-dimetyyliaminobutyryyli)-pyratsolidiini (1,47 g) 1-bentsyylioksikarbonyyli-pyratsolidiinista (1,237 g) ja 4-dimetyyliaminovoihappo-hydrokloridista (1,01 g).
Rf: 0,62 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(2) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-bentsyyliaminoasetyylipyratsolidiini (1,36 g) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (825 mg) ja hippurihaposta (717 mg).
Rf: 0,68 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(3) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-(N-t-butoksikarbonyyli-L-leusyyli)pyratsolidiini (4,25 g) 1-bentsyylioksikarbonyyli-pyratsolidiinista (2,475 g) ja N-t-butoksikarbonyyli-L-leusiinista (2,988 g).
Rf: 0,88 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(4) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-(N-asetyyli-L-leusyyli)pyratsolidiini (2,35 g) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (1,718 g) ja N-asetyyli-L-leusiinista (1,442 g).
Rf: 0,70 (kloroformi:metanoli, 9:1,V/V)

(5) 1-Bentsyylioksikarbonyyli-2-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)pyratsolidiini (2,442 g) 1-bentsyylioksikarbonyylipyratsolidiinista (2,475 g) ja N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidiinista (4,913 g).
Rf: 0,72 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

Valmistusesimerkeissä 28 ja 29 saatujen yhdisteiden bentsyylioksikarbonyyliryhmät poistettiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 10 ja näin saatuja yhdisteitä käytettiin lähtöaineina valmistusesimerkissä 33.

Valmistusesimerkki 30

t-Butoksikarbonyyliglysyylipiperatsiini (2,13 g) saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 1 piperatsiinista (1,034 g) ja t-butoksi-karbonyyliglysiinistä (2,102 g).
sp.: 169-170,5°C
Rf: 0,48 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

Valmistusesimerkki 31

Trikloorimetyyliklooriformaattia (0,122 ml) lisättiin bentsyyli 2(S)-hydroksi-3-fenyylipropionaatin (256 mg) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta refluksoitiin 18 tuntia. Seos jäähdytettiin 0°C:een ja siihen lisättiin morfolinia (348 mg). Seosta sekoitettiin 3 tuntia samassa lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (40 ml). Liuos pestiin Peräkkäin 5% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 25% etyyliasetaatti n-heksaanissa), jolloin saatiin bentsyyli 2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionaatti (367 mg) öljynä.
Rf: 0,52 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 2:1, V/V)

Valmistusesimerkki 32

Trikloorimetyyliklooriformaattia (0,244 ml) lisättiin bentsyyli 2(S)-hydroksi-3-fenyylipropionaatin (513 mg) liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta refluksoitiin 18 tuntia. Seos jäähdytettiin 0°C:een ja siihen lisättiin 4-(N-metyyli-ß-alanyyli)morfoliini-trifluorietikkahapposuolan (1,44 g) ja trietyyliamiinin (701 mg) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml). Liuos pestiin peräkkäin 50% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 50% etyyliasetaatti n-heksaanissa), jolloin saatiin bentsyyli 2(S)-[N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (726 g) öljynä.
Rf: 0,49 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 33

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 31 tai 32.

(1) Bentsyyli 2(S)-(N,N-dietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,64 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(2) Bentsyyli 2(S)-(2-metoksietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,63 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(3) Bentsyyli 2(S)-(N-metoksikarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,29 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(4) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-hydroksietyyli)-N-metyyliamino-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,67 (etyyliasetaatti)

(5) Bentsyyli 2(S)-(N'-asetyyli-N'-metyyli-N-metyylihydratsinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,38 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(6) Bentsyyli 2(S)-(2(S)-metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,36 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(7) Bentsyyli 2(S)-(N-n-butyyli-N-etyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,69 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(8) Bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,58 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(9) Bentsyyli 2(S)-(2(R)-metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,35 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(10) Bentsyyli 2(S)-(N-n-butyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,67 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(11) Bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-fenyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,65 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(12) Bentsyyli 2(S)-(2(S)-hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,19 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(13) Bentsyyli 2(S)-heksametyleeni-iminokarbonyylioksi-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,62 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(14) Bentsyyli 2(S)-(2(R)-hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,16 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(15) Bentsyyli 2(S)-[N-(1(R)-morfolinolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,58 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:3, V/V)

(16) Bentsyyli 2(S)-(N-(2-dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,43 (etyyliasetaatti)

(17) Bentsyyli 2(S)-(N-morfolinokarbonyylimetyyli-N-metyyli-aminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,35 (etyyliasetaatti)

(18) Bentsyyli 2(S)-(N-dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,44 (etyyliasetaatti)

(19) Bentsyyli 2(S)-(N-(n-butyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
sp.: 48-50°C
Rf : 0,61 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 3:1, V/V)

(20) Bentsyyli 2(S)-[N-(4-pikolyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
sp.: 98-100°C
Rf : 0,60 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(21) Bentsyyli 2(S)-[N-(N-metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyyli-metyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyyliPropionaatti
Rf: 0,52 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:3, V/V)

(22) Bentsyyli 2(S)-(2(R)-dimetyyliaminokarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,31 (etyyliasetaatti)

(23) Bentsyyli 2(S)-(6(S)-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]-nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,42 (etyyliasetaatti)

(24) Bentsyyli 2(S)-(4-Metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyyli-oksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,41 (etyyliasetaatti)

(25) Bentsyyli 2(S)-(3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,38 (etyyliasetaatti)

(26) Bentsyyli 2(S)-(N-isobutoksikarbonyylimetyyli-N-metyyli-aminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,69 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(27) Bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-fenetyylioksikarbonyyli-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,72 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(28) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(5-metyyli-2-oksoheksyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,62 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(29) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-hydroksi-5-metyyliheksyy-li)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,42 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(30) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-oksopropoksikarbonyylimetyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,82 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(31) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(etoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,88 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(32) Bentsyyli 2(S)-(2(S)-metoksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,92 (etyyliasetaatti)

(33) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(2-morfolinoetyyliaminokarbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,59 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(34) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(2-pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,21 (etyyliasetaatti)

(35) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-[N-[2-(2-pyridyyli)etyyli]-N-metyyliaminokarbonyyli]etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,15 (etyyliasetaatti)

(36) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(3-pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,11 (etyyliasetaatti)

(37) Bentsyyli 2(S)-[N-[2-{N-(2-pyridyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli}-etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,25 (etyyliasetaatti)

(38) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-isopropyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,67 (etyyliasetaatti)

(39) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(4-metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(40) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-tiomorfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,76 (etyyliasetaatti)

(41) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(2-tiatsolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,83 (etyyliasetaatti)

(42) Bentsyyli 2(S)-(N-{2-(1,2,3,6-tetrahydropyridiini-1-karbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3 fenyylipropionaatti
Rf: 0,83 (etyyliasetaatti)

(43) Bentsyyli 2(S)-(2-isopropyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,73 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(44) Bentsyyli 2(S)-[N'-(metyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,68 (etyyliasetaatti)

(45) Bentsyyli 2(S)-[N'-(N,N-dimetyylikarbamoyyli)-N,N'dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,79 (etyyliasetaatti)

(46) Bentsyyli 2(S)-[N'-(morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(47) Bentsyyli 2(S)-[N'-(isopropyylikarbamoyyli)-N'N'dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,77 (etyyliasetaatti)

(48) Bentsyyli 2(S)-[N'-(bentsyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(49) Bentsyyli 2(S)-(N'-isobutoksikarbonyyli-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(50) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-hydroksietyyli)-N-etyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,64 (etyyliasetaatti)

(51) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,43 (etyyliasetaatti)

(52) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyli-amino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,57 (etyyliasetaatti)

(53) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-{2-(N-isovaleryyli-N-metyyli-amino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,64 (etyyliasetaatti)

(54) Bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-[4-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}butyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,34 (etyyliasetaatti)

(55) Bentsyyli 2(S)-[N-(4-morfolinokarbonyylibutyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,34 (etyyliasetaatti)

(56) Bentsyyli 2(S)-(3-hydroksipiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti (490 mg) bentsyyli 2(S)-hydroksi-3-fenyylipropionaatista (513 mg), 3-hydroksipiperidiini-hydrokloridista (551 mg) ja trietyyliamiinista (405 mg)
Rf: 0,70 (etyyliasetaatti)

(57) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-fenasyylioksikarbonyylietyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,78 (etyyliasetaatti)

(58) Bentsyyli 2(S)-[N-{4-(N-metyyli-N-isopropyylikarbamoyyli)-butyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,59 (etyyliasetaatti)

(59) Bentsyyli 2(S)-[N-(4-isopropyylikarbamoyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,56 (etyyliasetaatti)

(60) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-[3-[N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino]propyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,31 (etyyliasetaatti)

(61) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(3-morfolinokarbonyyli-propyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,20 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 5:1, V/V)

(62) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-[3-(N-isopropyyli-N-metyylikarbamoyyli)propyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,48 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 5:1, V/V)

(63) Bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-{2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (1,6 g) bentsyyli 2(S)-hydroksi-3-fenyylipropionaatista (1,36 g) ja N-t-butoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylietyleenidiamiinista (1,0 g).
Rf: 0,59 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(64) Bentsyyli 2(S)-[N-(3-isobutyylitiopropyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,53 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

(65) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-[5-(N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino)pentyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,43 (etyyliasetaatti)

(66) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(3-isopropyylikarbamoyyli-propyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,32 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 5:1, V/V)

(67) Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(3-okso-5-metyyliheksyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,52 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(68) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-isopropyylitioetyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,46 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 2:1, V/V)

(69) Bentsyyli 2(S)-(2-asetyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,41 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(70) Bentsyyli 2(S)-(2-butyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,68 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(71) Bentsyyli 2(S)-(2-isobutyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,66 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(72) Bentsyyli 2(S)-(2-bentsoyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,66 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(73) Bentsyyli 2(S)-(2-sykloheksyylikarbonyyliperhydro-pyridat-siini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,72 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(74) Bentsyyli 2(S)-(2-asetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,25 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(75) Bentsyyli 2(S)-(2-isobutyryylipyratsolidiini-1-karbonyyli-oksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,50 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(76) Bentsyyli 2(S)-(2-metoksiasetyylipyratsolidiini-1-karbonyy-lioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,20 (etyyliasetaatti : n-heksaani, 1:1, V/V)

(77) Bentsyyli 2(S)-[2-(4-dimetyyliaminobutyryyli)-pyratsoli-diini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,17 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(78) Bentsyyli 2(S)-(2-bentsoyyliaminoasetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,19 (etyyliasetaatti:n-heksaani1 1:1, V/V)

(79) Bentsyyli 2(S)-(2-metyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-kar-bonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,67 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(80) Bentsyyli 2(S)-(2-morfolinokarbonyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,45 (etyyliasetaatti)

(81) Bentsyyli 2(S)-[2-(N-t-butoksikarbonyyli-1-leusyyli)pyrat-solidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,50 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(82) Bentsyyli 2(S)-[2-(N-asetyyli-L-leusyyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,30 (etyyliasetaatti)

(83) Bentsyyli 2(S)-[2-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{im}-tosyyli-1-histidyyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,18 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(84) Bentsyyli 2(S)-(4-metyylipiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,25 (etyyliasetaatti)

(85) Bentsyyli 2(S)-(4-metyylikarbamoyylipiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,21 (etyyliasetaatti)

(86) Bentsyyli 2(S)-[4-(t-butoksikarbonyyliglysyyli)-piperatsiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,33 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(87) Bentsyyli 2(S)-[4-(morfolinokarbonyyli)piperatsiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,49 (etyyliasetaatti)

(88) Bentsyyli 2(S)-(3-hydroksipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0.61 (etyyliasetaatti)

(89) Bentsyyli 2(S)-(2-oksatsolidinoni-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,41 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(90) Bentsyyli 2(S)-(1,2,3,6-tetrahydropyridiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf: 0,81 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(91) Bentsyyli 2(S)-(3-tiatsolidiinikarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
sp.: 75-75,5°C
Rf : 0,75 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(92) Bentsyyli 2(S)-tiomorfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,82 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

(93) Bentsyyli 2(S)-(2(R)-metyyli-3(R)-dimetyylikarbamoyylimorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,64 (etyyliasetaatti)

(94) Bentsyyli 2(S)-(2(S)-isobutyyli-4-metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,73 (etyyliasetaatti)

(95) Bentsyyli 2(S)-(6(S)-3(S)-morfolinokarbonyylimetyyli-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti
Rf : 0,78 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 34

Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-fenasyylioksikarbonyylietyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatin (1,0 g) liuokseen etikkahapossa (10 ml) lisättiin huoneen lämpötilassa annoksittain sinkkipölyä (1,0 g). Sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen lisättiin sinkkipölyä (0,2 g). Reaktioseosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yön yli ja suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja 0,5N suolahappoon (30 ml). Orgaaninen kerros uutettiin 1N natriumhydroksidiliuoksella (20 ml x 3). Yhdistetty vesiuute tehtiin happameksi 1N suolahapolla pH-arvoon 2 ja uutettiin kloroformilla (50 ml x 3). Uute pestiin kyllästetyllä suolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin

bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-[2-karboksietyyli)aminokarbonyyli-oksi]-3-fenyylipropionaatti (543 mg) öljynä.
Rf : 0,11 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 35

Bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)aminokarbonyyli-oksi]-3-fenyylipropionaatin (460 mg) ja isobutyyliamiinin (143 ml) seokseen vedettömässä metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin annoksittain 0 - 5°C:ssa N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)-karbodi-imidi-hydrokloridia (274 mg). Sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 tuntia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin 0,5N suolahapolla (30 ml), vedellä (30 ml), vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (30 ml), vedellä (30 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (30 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-isobutyylikarbamoyylietyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaattia (440 mg) öljynä.
Rf : 0,59 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 36

Seuraavat yhdisteet valmistettiin valmistusesimerkin 35 mukaisella tavalla.

(1) Bentsyyli 2(S)-[N(2-(N-metyyli-N-fenyylikarbamoyyli)etyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (510 mg) bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatista (460 mg) ja N-metyylianiliinista (154 mg).
Rf: 0,74 (etyyliasetaatti)

(2) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(N-metyyli-N-isobutyylikarbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (586 mg) bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)amino-

karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatista (846 mg) ja N-metyyli-N-isobutyyliamiinista (230 mg).
Rf: 0,70 (etyyliasetaatti)

(3) Bentsyyli 2(S)-[N-[2-{N-metyyli-N-(2-pikolyyli)karbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (941 mg) bentsyyli 2(S)-(N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)amino-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatista (771 mg) ja N-metyyli-N-(2-pikolyyli)amiinista (257 mg).
Rf: 0,26 (etyyliasetaatti)

(4) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-syklopentyylikarbamoyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (543 mg) bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)aminokarbonyyli-oksi]-3-fenyylipropionaatista (578 mg) ja syklopentyyliamiinista (154 mg).
Rf: 0,33 (etyyliasetaatti)

(5) Bentsyyli 2(S)-[N-{2-(2-metoksietyylikarbamoyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (517 mg) bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)aminokarbonyyli-oksi]-3-fenyylipropionaatista (578 mg) ja 2-metoksietyyliamii-nista (136 mg).
Rf: 0,60 (etyyliasetaatti)

(6) Bentsyyli 2(S)-[N-(2-morfolinokarbamoyylietyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatti (721 mg) bentsyyli 2(S)-[N-metyyli-N-(2-karboksietyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatista (787 mg) ja 4-aminomorfolinista (251 mg).
Rf: 0,09 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 37

Bentsyyli 2(S)-(3-hydroksipiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyyli-propionaatin (477 mg) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin pyridiniumdikromaattia (0,99 g) ja seosta sekoitettiin

ympäristön lämpötilassa yön yli. Seos johdettiin Florisil (tavaramerkki: valmistaja Floridin Co.) (60-100 mesh) -pylvään läpi käyttämällä eluointiaineena dietyylieetteriä ja sen jälkeen metyleenikloridia. Väkevöimällä alipaineessa saatiin bentsyyli 2(S)-(3-oksopiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti (278 mg).
Rf: 0,65 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 38

Bentsyyli 2(S)-(3-oksopyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti saatiin valmistusesimerkin 37 mukaisella tavalla.
Rf: 0,55 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 39

m-Klooriperbentsoehappoa (117 mg) lisättiin erittäin bentsyyli 2(S)-[N-(3-isobutyylitiopropyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatin (120 mg) jäissä jäähdytettyyn metyleenikloridi (3 1)-liuokseen. Lisäyksen tapahduttua poistettiin jäähdytyshaude ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia. Liuos laimennettiin etyyliasetaatilla (20 ml) ja pestiin peräkkäin 10% vesipitoisella natriumbisulfaatilla (20 ml x 2), vedellä (20 ml), kyllästetyllä vesipitoisella natriumbikarbonaatilla (20 ml x 2), vedellä (20 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella ja sen jälkeen kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin bentsyyli 2(S)-[N-(3-isobutyylisulfonyylipropyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti (145 mg) öljynä.
Rf: 0,15 (n-heksaani:etyyliasetaatti, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 40

Bentsyyli 2(4)-[N-{2-isopropyylisulfonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti saatiin valmistusesimerkin 39 mukaisella tavalla.
Rf: 0,58 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 2:1, V/V)

Valmistusesimerkki 41

Bentsyyli 2(S)-(3-tiatsolidinikarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatin (371 mg) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen metyleenikloridissa (7 ml) lisättiin 80% m-klooriperbentsoehappoa (215 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin 10% natriumsulfiitin vesiliuosta ja metyleenikloridia ja seos erotettiin. Erotettu vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (2 kertaa). Yhdistetty uute pestiin peräkkäin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella. kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Saadut kiteet pestiin n-heksaanilla, jolloin saatiin bentsyyli 2(S)-(1-okso-tiatsolidini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti (350 mg).
sp.: 84-85°C
Rf: 0,29 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 42

Bentsyyli 2(S)-(1-oksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti saatiin valmistusesimerkin 41 mukaisella tavalla.
sp.: 100-101°C
Rf: 0,29 (etyyliasetaatti)

Valmistusesimerkki 43

80% m-klooriperbentsoehappoa (431 mg) lisättiin bentsyyli 2(S)-(3-tiatsolidinikarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatin (371 mg) liuokseen metyleenikloridissa (7 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 päivää. Sen jälkeen lisättiin 10% natriumsulfiitin vesiliuosta ja metyleenikloridia ja seos erotettiin. Vesikerros uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetty uute pestiin peräkkäin 2 kertaa kyllästetyllä natriumvetykarbonaatin liuoksella ja natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin

saatiin bentsyyli 2(S)-(1,1-dioksotiatsolidini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti (330 mg). sp.: 110,5-111,5°C
Rf: 0,84 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

Valmistusesimerkki 44

Bentsyyli 2(S)-(1,1-dioksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionaatti saatiin valmistusesimerkin 43 mukaisella tavalla.
sp.: 77-78°C
Rf: 0,46 (etyyliasetaatti:n-heksaani, 1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 45

Bentsyyli 2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionaatin (300 mg) liuos metanolissa (20 ml) hydrattiin 10% palladium/-hiilellä (30 mg) kolmen ilmakehän vetypaineessa yhden tunnin ajan. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionihappo (220 mg) öljynä.
Rf: 0,59 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 46

Bentsyyli 2(S)-[N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatin (726 mg) liuos metanolissa (150 ml) ja vedessä (10 ml) hydrattiin 10% palladium/-hiilellä (80 mg) kolmen ilmakehän vetypaineessa yhden tunnin aikana. Liuos suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2(S)-[N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo (573 mg).
sp.: 120-124°C
Rf: 0,67 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 47

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 45 tai 46.

(1) 2(S)-(N,N-Dietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,71 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(2) 2(S)-(2-Metoksietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,55 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(3) 2(S)-(N-Metoksikarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,60 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(4) 2(S)-[N-(2-Hydroksietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,38 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(5) 2(S)-(N'-Asetyyli-N'-metyyli-N-metyylihydratsinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,64 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(6) 2(S)-(2(S)-Metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,50 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(7) 2(S)-(N-n-Butyyli-N-etyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,49 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(8) 2(S)-(N-Metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(9) 2(S)-(2(R)-Metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,50 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(10) 2(S)-(N-n-Butyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(11) 2(S)-(N-Metyyli-N-fenyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(12) 2(S)-(2(S)-Hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(13) 2(S)-Heksametyleeni-iminokarbonyylioksi-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(14) 2(S)-(2(R)-Hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,28 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(15) 2(S)-[N-(1(R)-Morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,26 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)
0,75 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(16) 2(S)-[N-(2-Dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
sp.: 138-144°C
Rf : 0,63 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(17) 2(S)-(N-Morfolinokarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,16 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)
0,53 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(18) 2(S)-(N-Dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,51 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(19) 2(S)-[N-(n-Butyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,53 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(20) 2(S)-[N-(4-Pikolyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,08 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(21) 2(S)-[N-(N-Metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,66 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(22) 2(S)-(2(R)-Dimetyyliaminokarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,38 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(23) 2(S)-(6(S)-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,44 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(24) 2(S)-(4-Metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,25 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(25) 2(S)-(3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,30 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(26) 2(S)-(N-Isobutoksikarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,29 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(27) 2(S)-(N-Metyyli-N-fenetyylioksikarbonyylimetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(28) 2(S)-[N-Metyyli-N-(5-metyyli-2-oksoheksyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,18 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(29) 2(S)-[N-Metyyli-N-(2-hydroksi-5-metyyliheksyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,19 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(30) 2(S)-[N-Metyyli-N-(2-oksopropoksikarbonyylimetyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,24 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(31) 2(S)-[N-{2-(Etoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,14 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(32) 2(S)-(2(S)-Metoksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,57 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(33) 2(S)-(N-(2-(2-Morfolinoetyyliaminokarbonyyli)etyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,16 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(34) 2(S)-[N-{2-(2-Pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0.31 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(35) 2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-Pyridyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyyli]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,31 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(36) 2(S)-[N-(2-(3-Pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,16 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(37) 2(S)-[N-[2-{N-(2-Pyridyyli)-N-metyyliaminokarbonyyli}-etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,34 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(38) 2(S)-[N-(2-Isopropyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,40 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(39) 2(S)-[N-{2-(4-Metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,12 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(40) 2(S)-(2-Isopropyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,54 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(41) 2(S)-[N'-(Metyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,51 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(42) 2(S)-[N'-(N,N-Dimetyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,63 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(43) 2(S)-[N'-(Morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,08 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(44) 2(S)-[N'-(Isopropyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,53 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(45) 2(S)-[N'-(Bentsyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,40 (etyyliasetaatti:bentseeni:etikkahappo, 20:20:1, V/V)

(46) 2(S)-(N'-Isobutoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,34 (etyyliasetaatti:bentseeni:etikkahappo, 20:20:1, V/V)

(47) 2(S)-[N-(2-Hydroksietyyli)-N-etyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,32 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(48) 2(S)-[N-Metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,33 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(49) 2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyliamino)-etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
sp.: 104-109°C
Rf : 0,43 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(50) 2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-isovaleryyli-N-metyyliamino)-etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
sp.: 108-110°C
Rf : 0,54 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(51) 2(S)-[N-Metyyli-N-[4-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}butyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,21 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(52) 2(S)-[N-{2-(N-Metyyli-N-fenyylikarbamoyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,25 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(53) 2(S)-(N-{2-(N-Metyyli-N-isobutyylikarbamoyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,35 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(54) 2(S)-[N-(4-Morfolinokarbonyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,27 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(55) 2(S)-(3-Oksopiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(56) 2(S)-[N-Metyyli-N-(2-isobutyylikarbamoyylietyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,24 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(57) 2(S)-[N-{4-(N-Metyyli-N-isopropyylikarbamoyyli)butyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(58) 2(S)-[N-(4-Isopropyylikarbamoyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,30 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(59) 2(S)-[N-Metyyli-N-[3-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}propyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,21 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(60) 2(S)-[N-Metyyli-N-(3-morfolinokarbonyylipropyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,18 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(61) 2(S)-[N-Metyyli-N-{3-(N-isopropyyli-N-metyylikarbamoyyli)-propyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,19 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(62) 2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyli-amino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(63) 2(S)-[N-[2-{N-Metyyli-N-(2-pikolyyli)karbamoyyli}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,19 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(64) 2(S)-[N-(2-Syklopentyylikarbamoyylietyyli)-N-metyyliamino-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,30 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(65) 2(S)-[N-{2-(2-Metoksietyylikarbamoyyli)etyyli}-N-metyyli-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,21 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(66) 2(S)-[N-(2-Morfolinokarbamoyylietyyli)-N-metyyliamino-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,16 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(67) 2(S)-[N-Metyyli-N-[5-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyli-amino}pentyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,33 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(68) 2(S)-[N-Metyyli-N-(3-isopropyylikarbamoyylipropyyli)-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,16 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(69) 2(S)-[N-Metyyli-N-(3-okso-5-metyyliheksyyli)aminokarbo-nyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,17 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(70) 2(S)-(2-Asetyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,41 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(71) 2(S)-(2-Butyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,52 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(72) 2(S)-(2-Isobutyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,49 (kloroformi:etikkahappo:metanoli, 16:1:1, V/V)

(73) 2(S)-(2-Bentsoyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,47 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(74) 2(S)-(2-Sykloheksyylikarbonyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,55 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(75) 2(S)-(2-Asetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,22 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(76) 2(S)-(2-Isobutyryylikarbonyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,36 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(77) 2(S)-(2-Metoksiasetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,32 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(78) 2(S)-[2-(4-Dimetyyliaminobutyryyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,17 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(79) 2(S)-(2-Bentsoyyliaminoasetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,32 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(80) 2(S)-(2-Metyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(81) 2(S)-(2-Morfolinokarbonyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,21 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(82) 2(S)-[2-(N-t-Butoksikarbonyyli-1-leusyyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(83) 2(S)-[2-(N-Asetyyli-L-leusyyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,22 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(84) 2(S)-[2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)-pyratsolidiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf: 0,16 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(85) 2(S)-(4-Metyylipiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,18 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(86) 2(S)-(4-Metyylikarbamoyylipiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,11 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(87) 2(S)-[4-(t-Butoksikarbonyyliglysyyli)piperatsiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,24 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(88) 2(S)-[4-(Morfolinokarbonyyli)piperatsiini-1-karbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,13 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(89) 2(S)-(3-Oksopyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,46 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(90) 2(S)-(2-Oksatsolidinoni-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,15 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(91) 2(S)-(2(R)-Metyyli-3(R)-dimetyylikarbonyylimorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 30:1:1, V/V)

(92) 2(S)-(2(S)-Isobutyyli-4-metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 30:1:1, V/V)

(93) 2(S)-(6(S)-3(S)-Morfolinokarbonyylimetyyli-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,10 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 48

Bentsyyli 2(S)-[N-(2-tiomorfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatin (418 mg) liuokseen metanolissa (5 ml), joka oli jäähdytetty 0°C:een, lisättiin 1N natriumhydroksidin vesiliuosta (1,33 ml). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa yksi tunti. Metanolin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt emäksinen vesiliuos pestiin kloroformilla (5 ml x 2). Sen jälkeen vesiliuos tehtiin happameksi PH-arvoon 2 5% suolahapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla (10 ml x 2). Uute pestiin vedellä (10 ml) ja natriumkloridin kyllästetyllä vesili-

uoksella (10 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 2(S)-[N-(2-tiomorfolinokarbonyyli-etyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappoa (31 mg).
Rf : 0,6 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 49

Bentsyyli 2(S)-[N-(2-isopropyylitioetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionaatin liuokseen (623 mg) etanolissa (10 ml) lisättiin 1N kaliumhydroksidia (3 ml) ympäristön lämpötilassa ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Liuos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös jaettiin veden (20 ml) ja dietyylieetterin (20 ml) kesken. Vesikerros erotettiin ja tehtiin happameksi pH-arvoon 2 10% suolahapolla ja tuote uutettiin kloroformilla (20 ml x 2). Uutteet pestiin vedellä (30 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 2(S)-[N-(2-isopropyylitioetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappoa (48 mg). Rf : 0,84 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

Valmistusesimerkki 50

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 48 tai 49.

(1) 2(S)-[N-(2-(2-Tiatsolyyliaminokarbonyyli)etyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,56 (kloroformi:motanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(2) 2(S)-[N-{2-(1.2,3.6-Tetrahydropyridiini-1-karbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(3) 2(S)-[N-(3-Isobutyylitiopropyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(4) 2(S)-[N-(3-Isobutyylisulfonyylipropyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,14 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(5) 2(S)-[N-(2-Isopropyylisulfonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,58 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(6) 2(S)-(1,2,3,6-Tetrahydropyridiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,37 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(7) 2(S)-(3-Tiatsolidiinikarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(8) 2(S)-(1-Oksotiatsolidiini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
sp.: 148,5-149,5°C
Rf : 0,17 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(9) 2(S)-(1,1-Dioksotiatsolidiini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,19 (etyyliasetaatti)

(10) 2(S)-Tiomorfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionihappo
Rf : 0,54 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(11) 2(S)-(1-Oksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionihappo
sp.: 162-163°C
Rf : 0,19 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 16:1:1, V/V)

(12) 2(S)-(1,1-Dioksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyyli-propionihappo
sp.: 92,5-93,5°C

Valmistusesimerkki 51

(1) N-t-butoksikarbonyyli-L-sykloheksyylialaninaalin (7,73 g) -78°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (200 ml) lisättiin tipoittain isopentyylimagnesiumbromidin liuos, joka oli valmistettu isopentyylibromidista (46,4 g) ja magnesiumista (7,47 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (500 ml). Lisäyksen tapahduttua annettiin reaktioseoksen lämmetä ympäristön lämpötilaan 2 tunnin aikana ja kaadettiin kyllästettyyn vesipitoiseen ammoniumkloridiin (500 ml). Saatu seos uutettiin eetterillä (500 ml x 2) ja uute yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin öljyksi (10,1 g). Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (1 kg) (eluointiaineena 10% etyyliasetaatti heksaanissa), jolloin saatiin 2(S)-t-butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (3,03 g).
Rf: 0,67 (bentseeni:etyyliasetaatti, 4:1, V/V)
$[\alpha]^{20}_D$: -23,46° (c 1,0, MeOH)

(2) 2(S)-t-butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (600 mg) liuosta trifluorietikkahapossa (10 ml) sekoitettiin 30 minuuttia 0°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (412 mg) öljynä.
Rf: 0,63 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(3) N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidiinin (2,77 g) ja 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (1,49 g) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa

metyleenikloridissa (60 ml) lisättiin N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidiä (1,25 g). Seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 3 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (200 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 0,5% suolahapolla, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 1% metanoli kloroformissa), jolloin saatiin 2(S)-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (1,61 g) amorfisena jauheena.
sp.: 55-58°C
Rf: 0,56 (bentseeni:etyyliasetaatti:etikkahappo, 20:20:1, V/V)

(4) 2(S)-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (1,20 g) liuosta trifluorietikkahapossa (20 ml) sekoitettiin 3 tuntia -5°C:ssa. Seos väkevöitiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä jolloin saatiin 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (982 mg) öljynä.
Rf: 0,67 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Valmistusesimerkki 52

(1) 2(S)-t-butoksikarbonyyliamino-1-sykloheksyyli-3-hydroksi-6-metyyliheptaanin (100 g) liuosta kloorivety (58,2 g)/dioksaanissa (400 ml) sekoitettiin 1,5 tuntia 20-30°C:ssa. Liuokseen lisättiin metyleenikloridia (500 ml) ja vettä (500 ml) ja eronnut vesikerros uutettiin metyleenikloridilla (300 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja pestiin peräkkäin 5% suolahapolla (400 ml). 25% ammoniakkivedellä (300 ml) ja vedellä (300 ml). Liuotin haihdutettiin ja öljymäinen jäännös liuotettiin isopropyylialkoholiin (420 ml). Tämä liuos lisättiin tipoittain L-vii-

nihapon (34,4 g) liuokseen vedessä (52 ml) ja isopropyylialkoholissa (570 ml) 70-80°C:ssa.

Jäähdyttämisen jälkeen otettiin saatu sakka talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin puhdistamaton L-viinihapposuola (51,9 g).
sp.: 114-119°C
$[\alpha]^{25}_D$: -9,5° (c=1,0, 50% vedetön metanoli)

(2) Tämä puhdistamaton yhdiste (51,9 g) liuotettiin refluksoituvaan isopropyylialkoholiin (986 ml). Liuos suodatettiin ja suodokseen lisättiin vettä (52 ml). Jäähdyttämisen jälkeen otettiin saatu sakka talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-metyyliheptaanin puhdistettu L-viinihapposuola (46,7 g).
sp.: 119-122°C
$[\alpha]^{25}_D$: -10,5° (c=1,0, 50% vedetön metanoli)

(3) 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (46,7 g) puhdistetun L-viinihapposuolan ja metyleenikloridin (374 ml) seokseen lisättiin 25% ammoniakkivettä (140 ml) ja vettä (47 ml). Erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä (140 ml) ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (28,1 g).

Esimerkki 1

2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionihapon (86 mg) ja 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (150 mg) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa metyleenikloridissa (20 ml), lisättiin N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia (60 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 6 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin metyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin 5% suolahapolla.

1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (20 ml) ja liuokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa pyridinhydrokloridia (326 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin vedellä. 1M natriumbikarbonaatin liuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin ohutlevykromatografisesti silikageelillä (kloroformi:metanoli, 8:1, V/V), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-(2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (98,2 mg) amorfisena jauheena.
sp.: 91-95°C
Rf: 0,61 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

Esimerkki 2

2(S)-[N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihapon (449 mg) ja 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (300 mg) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa metyleenikloridissa (30 ml) lisättiin N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi-hydrokloridia (140 mg). Seosta sekoitettiin yön yli 5°C:ssa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin 5% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (20 ml), minkä jälkeen ympäristön lämpötilassa liuokseen lisättiin pyridiinihydrokloridia (650 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin ohutlevykromatografisesti silikageelillä (kloroformi:meta-

noli, 6:1, V/V), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (221 mg) amorfisena jauheena.
sp.: 80-87°C
Rf: 0,48 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

Esimerkki 3

Oksalyylikloridia (0,051 ml) ja kolme pisaraa N,N-dimetyyliformamidia lisättiin 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi 2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappoa (222 mg) kuivassa metyleenikloridissa (10 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös kuivaan metyleenikloridiin (5 ml) ja liuos lisättiin 0°C:ssa 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (300 mg) ja trietyyliamiinin (57 mg) liuokseen metyleenikloridissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 3 tuntia samassa lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (10 ml), minkä jälkeen liuokseen lisättiin ympäristön lämpötilassa pyridiinihydrokloridia (650 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin ohutlevykromatografisesti silikageelillä (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (297 mg) amorfisena jauheena.

sp.: 69-74°C
Rf: 0,45 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Esimerkki 4

Oksalyylikloridia (0,054 ml) ja kolme pisaraa N,N-dimetyyliformamidia lisättiin 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi 2(S)-[N-metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyliamino)-etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihappoa (217 mg) kuivassa metyleenikloridissa (20 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Jäännös liuotettiin kuivaan metyleenikloridiin (5 ml) liuottimen haihduttamisen jälkeen ja liuos lisättiin 0°C:ssa liuokseen, joka sisälsi 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaania (300 mg) ja trietyyliamiinia (63 mg) metyleenikloridissa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 3 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5% suolahapolla. 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (15 ml), minkä jälkeen siihen lisättiin ympäristön lämpötilassa pyridinihydrokloridia (650 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin ohutlevykormatografisesti silikageelillä (kloroformi: metanoli, 9:1, V/V), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}-aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (295 mg) amorfisena jauheena.
sp.: 68-72°C
Rf : 0,46 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Esimerkki 5

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin esimerkeissä 1 - 4.

(1) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N,N-Dietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyyli-propionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 75-79°C
Rf : 0,61 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(2) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Metoksietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-84°C
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(3) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metoksikarbonyylimetyyli-N-metyyliamino-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 84-87°C
Rf : 0,55 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(4) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-(2-Hydroksietyyli)-N-metyyliaminokarbo-nyylioksi)-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 82-86°C
Rf : 0,57 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(5) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N'-Asetyyli-N'-metyyli-N-metyylihydratsino-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 88-92°C
Rf : 0,68 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(6) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(S)-Metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 71-76°C
Rf : 0,31 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(7) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-n-Butyyli-N-etyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 67-71°C
Rf : 0,27 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(8) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklo-heksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 66-69°C
Rf : 0,30 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(9) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(R)-Metoksikarbonyylipyrrolidiini-1-karbo-nyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-79°C
Rf : 0,41 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(10) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-n-Butyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 67-71°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(11) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metyyli-N-fenyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 83-87°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(12) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(S)-Hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 94-101°C
Rf : 0,29 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(13) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-Meksametyleeni-iminokarbonyylioksi-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 71-77°C
Rf : 0,36 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(14) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(R)-Hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 93-99°C
Rf : 0,30 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(15) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(1(R)-Morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 92-97°C
Rf : 0,42 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(16) 2(2)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Dimetyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 55-60°C
Rf : 0,39 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(17) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Morfolinokarbonyylimetyyli-N-metyyli-aminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 91-94°C
Rf : 0,49 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(18) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Dimetyyliaminokarbonyylimetyyli-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyli-heptaani
sp.: 79-83°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(19) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(n-Butyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyli-heptaani
sp.: 77-81°C
Rf : 0,55 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(20) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N-(4-Pikolyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyli-heptaani
sp.: 80-89°C
Rf : 0,36 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(21) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(N-Metyyli-N-fenetyyliaminokarbonyylimetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 72-80°C
Rf : 0,42 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(22) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(R)-Dimetyyliaminokarbonyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 100-102°C
Rf : 0,70 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(23) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(6(S)-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 91-96°C
Rf : 0,42 (metanoli/kloroformi, 10%, V/V)

(24) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(4-Metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyyli-oksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 81-85°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(25) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 108-112°C
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(26) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Isobutoksikarbonyylimetyyli-N-metyyli-aminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 58-60°C
Rf : 0,62 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(27) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metyyli-N-fenetyylioksikarbonyylimetyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 54-57°C
Rf : 0,64 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(28) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-Metyyli-N-(5-metyyli-2-oksoheksyyli)-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 65-67°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(29) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N-Metyyli-N-(2-hydroksi-5-metyyliheksyyli)-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 76-78°C
Rf : 0,24 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(30) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(2-oksopropoksikarbonyyli-metyyli)aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 65-68°C
Rf : 0,78 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(31) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(Etoksikarbonyylimetyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 72-75°C
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(32) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(S)-Metoksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 72-77°C
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(33) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(2-Morfolinoetyyliamino-karbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 60-64°C
Rf : 0,26 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(34) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(2-Pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 64-68°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(35) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-[2-[N-{2-(2-Pyridyyli)etyyli}-N-metyyli-aminokarbonyyli]etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyy-lipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 55-58°C
Rf : 0,17 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(36) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(3-Pikolyyliaminokarbonyyli)etyyli}N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 67-71°C
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(37) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-[2-{N-(2-Pyridyyli)-N-metyyliaminokarbo-nyyli}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropio-nyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-77°C
Rf : 0,27 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(38) 2(S)-(N^{α}-[2(S)-{N-(2-Isopropyyliaminokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 78-83°C
Rf : 0,49 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(39) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-{2-(4-Metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyy-liheptaani
sp.: 65-71°C
Rf : 0,17 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(40) 2(S)-(N^{α}-[2(S)-{N-(2-Tiomorfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 66-72°C
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(41) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(2-Tiatsolyyliaminokarbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli-N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-metyyliheptaani
sp.: 100-106°C
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(42) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(1,2,3,6-Tetrahydropyridiini-1-karbonyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 67-73°C
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(43) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Isopropyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 86-89°C
Rf : 0,46 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(44) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N'-(Metyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 112-116°C
Rf : 0,50 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(45) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(N,N-Dimetyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 75-79°C
Rf : 0,54 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(46) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(Morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 86-92°C
Rf : 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(47) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(Isopropyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 94-99°C
Rf : 0,54 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(48) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N'-(Bentsyylikarbamoyyli)-N,N'-dimetyyli-hydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 99-104°C
Rf : 0,31 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(49) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N'-Isobutoksikarbonyyli-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 74-77°C
Rf : 0,24 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(50) 2(S)-(N^{α}-[2(S)-{N-(2-Hydroksietyyli)-N-etyyli-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-84°C
Rf : 0,53 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(51) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-isovaleryyli-N-metyyli-amino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 68-72°C
Rf : 0,44 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(52) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-[4-{N-(morfolino-karbonyyli)-N-metyyliamino}butyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 64-67°C
Rf : 0,53 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(53) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(N-Metyyli-N-fenyylikarbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 67-71°C
Rf : 0,47 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(54) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-{2-(N-Metyyli-N-isobutyylikarbamoyyli)-etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-79°C
Rf : 0,50 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(55) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(4-Morfolinokarbonyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 72-78°C
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(56) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-Oksopiperidinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 86-90°C
Rf : 0,41 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(57) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(2-isobutyylikarbamoyyli-etyyli)aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 79-83°C
Rf : 0,54 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(58) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(4-(N-Metyyli-N-isopropyylikarbamoyyli)-butyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 64-71°C
Rf : 0,46 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(59) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N-(4-Isopropyylikarbamoyylibutyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 74-80°C
Rf : 0,41 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(60) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-[3-{N-(morfolino-karbonyyli)N-metyyliamino}propyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 62-66°C
Rf : 0,51 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(61) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(3-morfolinokarbonyylipropyyli)aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 60-63°C
Rf : 0,39 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(62) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(3-(N-isopropyyli-N-metyylikarbamoyyli)propyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyyli-propionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 70-73°C
Rf : 0,41 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(63) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-{2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli]}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 61-65°C
Rf : 0,50 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(64) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-[2-{N-Metyyli-N-(2-pikolyyli)-karbamoyyli}etyyli]-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 65-69°C
Rf : 0,48 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(65) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N-(2-Syklopentyylikarbamoyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 86-92°C
Rf : 0,68 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(66) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-{2-(2-Metoksietyylikarbamoyyli)etyyli}-N-metyyliaminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 68-74°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(67) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Morfolinokarbamoyylietyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 92-98°C
Rf : 0,39 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(68) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(3-Isobutyylitiopropyyli)-N-metyyli-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 62-68°C

Rf : 0,53 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(69) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(3-Isobutyylisulfonyylipropyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi})-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 77-82°C
Rf : 0,57 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(70) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-Metyyli-N-[5-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}pentyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 58-61°C
Rf : 0,33 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(71) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(3-isopropyylikarbamoyyli-propyyli)aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 62-66°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(72) 2(S)-(N^{α}-[2(S)-{N-Metyyli-N-(3-okso-5-metyyliheksyyli)-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 68-72°C
Rf : 0,32 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(73) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N-(2-Isopropyylitioetyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 70-74°C
Rf : 0,46 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(74) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-Isopropyylisulfonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 68-71°C
Rf : 0,42 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(75) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Asetyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-84°C
Rf : 0,39 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(76) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Butyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-77°C
Rf : 0,58 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(77) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Isobutyryyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-81°C
Rf : 0,36 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(78) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Bentsoyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 77-82°C
Rf : 0,49 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(79) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Sykloheksyylikarbonyyliperhydropyridatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 70-76°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(80) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Asetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 77-82°C
Rf : 0,30 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(81) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Isobutyryylipyratsolidiini-1-karbonyyli-oksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 66-73°C
Rf : 0,33 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(82) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Metoksiasetyylipyratsolidiini-1-karbonyy-lioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-84°C
Rf : 0,34 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(83) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{2-(4-Dimetyyliaminobutyryyli)-pyratsoli-diini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histi-dyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 58-63°C
Rf : 0,05 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(84) 2(S)-[N-{2(S)-(2-Bentsoyyliaminoasetyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 98-102°C
Rf : 0,35 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(85) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Metyylikarbamoyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-83°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(86) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Morfolinokarbonyylipyratsolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani

sp.: 79-87°C
Rf : 0,28 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(87) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{2-(N-t-Butoksikarbonyyli-L-leusyyli)-pyratsolidiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 83-89°C
Rf : 0,39 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(88) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{2-(N-Asetyyli-L-leusyyli)pyratsolidiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 58-93°C
Rf : 0,26 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(89) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{2-(N^{α}-t-Butoksikarbonyyli-L-histidyyli)-pyratsolidiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 74-81°C
Rf : 0,21 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(90) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(4-Metyylipiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 82-86°C
Rf : 0,19 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(91) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(4-Metyylikarbamoyylipiperatsiini-1-karbo-nyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 107-112°C
Rf : 0,37 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(92) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{4-(t-Butoksikarbonyyliglysyyli)piperatsiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 84-89°C
Rf : 0,19 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(93) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{4-(Morfolinokarbonyyli)piperatsiini-1-karbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 81-88°C
Rf : 0,24 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(94) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-oksopyrrolidiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 80-84°C
Rf : 0,40 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(95) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2-Oksatsolidinoni-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 82-89°C
Rf : 0,25 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(96) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(1,2,3,6-Tetrahydropyridiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 69-74°C
Rf : 0,38 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(97) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(3-Tiatsolidiinikarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 76-82°C
Rf : 0,34 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(98) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(1-Oksotiatsolidiini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 90-96°C
Rf : 0,22 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(99) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(1,1-Dioksotiatsolidiini-3-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyy-li-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 89-95°C
Rf : 0,32 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(100) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(Tiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipro-pionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 78-82°C
Rf : 0,36 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(101) 2(S)-(N^{α}-(2(S)-(1-Oksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli)-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 90-96°C
Rf : 0,23 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(102) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(1,1-Dioksotiomorfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 99-103°C
Rf : 0,31 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(103) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(R)-Metyyli-3(R)-dimetyylikarbamoyyli-morfolinokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 92-97°C
Rf : 0,45 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(104) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(2(S)-Isobutyyli-4-metyyli-3-oksopiperatsiini-1-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 88-92°C
Rf : 0,50 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(105) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(6(S)-3(S)-Morfolinokarbonyylimetyyli-2-okso-1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nonaani-4-karbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 113-117°C
Rf : 0,37 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Esimerkki 6

(1) N-t-butoksikarbonyyli-L-histidiinin (363 mg) ja 2(S)-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (294 mg) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (30 ml) lisättiin difenyylifosforyyliatsidin (390 mg) liuos kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (5 ml) ja trietyyliamiinia (144 mg). Seosta sekoitettiin yön yli ympäristön lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 10% sitruunahappoliuoksella, natriumbikarbonaatin kyllästetyllä liuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä, jolloin saatiin 2(S)-(N-t-butoksikarbonyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (384 mg) amorfisena jauheena. sp.: 96-100°C
Rf: 0,47 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(2) 2(S)-(n-t-butoksikarbonyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (383 mg) liuosta trifluorietikkahapossa (10 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 30 minuuttia. Seos väkevöitiin tyhjössä, minkä jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml). Liuos pestiin natriumbikarbonaatin

kyllästetyllä liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2(S)-(L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (275 mg) amorfisena jauheena.
sp.: 126-130°C
Rf: 0,11 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(3) 2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipropionihapon (120 mg) ja 2(S)-(L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (142 mg) 0°C:een jäähdytettyyn seokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (20 ml) lisättiin liuos, joka sisälsi difenyylifosforyyliatsidia (108 mg) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (5 ml) ja trietyyliamiinia (40 mg). Seosta sekoitettiin 16 tuntia ympäristön lämpötilassa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml). Liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin ohutlevykromatografisesti silikageelillä (kloroformi:metanoli. 6:1. V/V), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-(2(S)-morfolinokarbonyylioksi-3-fenyylipriopionyyli)-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani (177 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,63 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 6.

(1) 2(S)-[N^{α}-{2(S)-(N,N-dietyyliaminokarbonyylioksi)-3-fenyylipropionyyli}-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 73-77°C
Rf: 0,49 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

(2) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli)-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 82-86°C
Rf: 0,49 (kloroformi:metanoli, 9:1, V/V)

(3) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N'-(morfolinokarbonyyli)-N,N'-dimetyylihydratsinokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-L-histidyyli]-amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani
sp.: 76-80°C
Rf: 0,48 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Esimerkki 8

2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-{2-(N-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliamino)etyyli)aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (114 mg) liuosta trifluorietikkahapossa (10 ml) sekoitettiin 0°C:ssa 1 tunti. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (20 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-metyyli-N-(2-metyyliaminoetyyli)-aminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania (88 mg) amorfisena jauheena.
sp.: 65-68°C
Rf: 0,20 (kloroformi:metanoli, 6:1, V/V)

Esimerkki 9

(1) 2(S)-(N^{α}-t-butoksikarbonyyli-N^{α}-metyyli-N^{im}-tosyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (200 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (2 l) ja metanolissa (500 ml) lisättiin 1-hydroksibentsotriatsolia (128,1 g) ja 3-(N,N-dimetyyliamino)propyyliamiinia (32,3 g) ympäristön lämpöti-

lassa. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 16 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (800 ml) ja liuos pestiin peräkkäin natriumbikarbonaatin 1M liuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin trifluorietikkahappoon (500 ml) ja metyleenikloridiin (500 ml) ja liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Liuottimen haihduttamisen jälkeen liuotettiin jäännös veteen (1 l). Liuokseen lisättiin neutraalisuuteen asti 28% ammoniumhydroksidia, minkä jälkeen liuos uutettiin metyleenikloridilla (1 l x 2). Yhdistetyt uutteet pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin dietyylietteristä (2 l), jolloin saatiin 2(S)-(N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (46,0 g).
Rf: 0,16 (kloroformi:metanoli:etikkahappo, 8:1:1, V/V)

(2) 2(S)-(N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaanin (900 mg) ja trietyyliamiinin (494 mg) liuokseen metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin 0°C:ssa trityylikloridia (696 mg). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-trityyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)hydroksi-6-metyyliheptaani (1,46 g) amorfisena jauheena.
Rf: 0,43 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(3) 2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionihapon (976 mg) 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen kuivassa metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin oksalyylikloridia (0,22 ml) ja kolme pisaraa N,N-dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti ja lisättiin 0°C:ssa 2(S)-(N^{α}-metyyli-N^{im}-trityyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-

metyyliheptaanin (1,40 g) ja N-metyylimorfolinin (502 mg) liuokseen metyleenikloridissa (20 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti. Liuottimen haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (30 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 5% suolahapolla, 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-N^{im}-trityyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (2,21 g) amorfisena jauheena.
Rf: 0,80 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

(4) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-(N-metyyli-N-(2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-N^{im}-trityyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania (1,00 g) liuotettiin 50% etikkahappoon (20 ml) ja liuosta kuumennettiin 1 tunti 60°C:ssa. Ympäristön lämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen erotettiin saatu trifenyylikarbinoli suodattamalla ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja liuos pestiin peräkkäin 1M natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä (eluointiaineena 5% metanoli kloroformissa), jolloin saatiin 2(S)-(N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}-etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani (700 mg) amorfisena jauheena.
Rf: 0,45 (kloroformi:metanoli, 10:1, V/V)

Esimerkki 10

4N kloorivetyä dioksaaniliuoksessa (1,9 ml) lisättiin 0°C:een jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-syklohek-

syyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania (4,55 g) etanolissa (50 ml). Seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 10 minuuttia, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin etanolista (5 ml) ja etyyliasetaatista (150 ml), jolloin saatiin 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfolinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani-monohydrokloridi (3,93 g).

sp.: 175-177°C

$[\alpha]^{20}_{D}$: -51,93° (c 1,0, MeOH)

Esimerkki 11

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

(1) 2(S)-[N^{α}-(2(S)-{N-metyyli-N-{2-(N-isobutyryyli-N-metyyliamino)etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli)amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani-monohydrokloridi

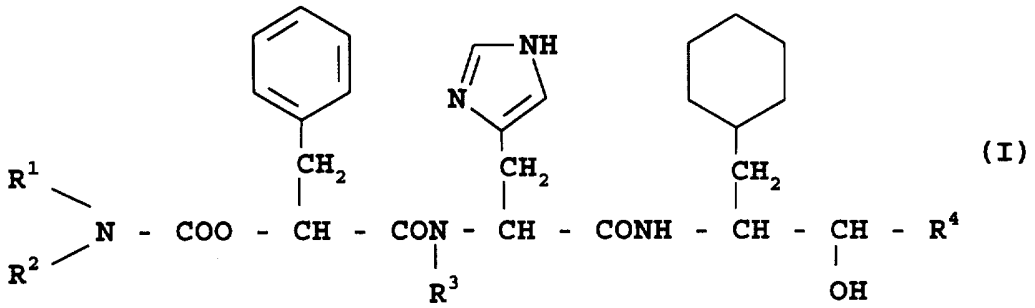
sp.: 118-122°C

(2) 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfolinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaani-monohydrokloridi

sp.: 108-116°C

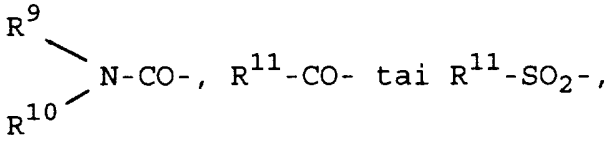
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokasta substituoitua aminokarbonyylioksipropionyyli-histidyyliaminoalkoholiyhdistettä, jonka kaava (I) on



(I)

jossa R^1 on alempi alkyyli valinnaisesti substituoituna substituentilla hydroksi, alempia alkoksi, fenyyli, alempi alkyylitio tai ryhmällä, jonka kaava on



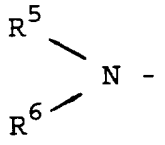
[jossa

R^9 ja R^{10} on kukin vety, fenyyli, syklo(alempi)alkyyli, tiatsolyyli, pyridyyli, morfoliino tai alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu alkoksikarbonyylillä, alempi alkoksilla, fenyylillä tai morfoliinolla, tai

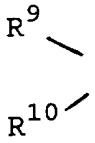
R^9 ja R^{10} yhdessä niihin kiinnittyneen typpiatomin kanssa muodostavat morfoliinon, tiomorfoliinon, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yyli tai piperatsin-1-yylin, joka on substituoitu alempi alkyylillä,

R^{11} on fenyyli, syklo(alempi)alkyyli, alempi alkyyli, joka voi olla substituoitu ryhmällä alempi alkoksi tai mono- tai di(alempi)alkyyliamino, tai alempi alkoksi, joka voi olla substituoitu alkanoyylillä tai fenyylillä],

tai ryhmä, jonka kaava on:

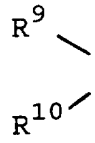


[jossa R^5 on vety tai ryhmä, jonka kaava on



N-CO-, R^{11}-CO- tai R^{11}-SO_2-,

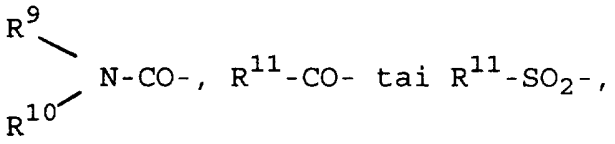
[jossa
R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty), ja R^6 on vety tai alempi alkyyli];
fenyyli; tai amino, joka voi olla substituoitu alempi alkyylillä tai ryhmällä, jonka kaava on



N-CO-, R^{11}-CO- tai R^{11}-SO_2-,

[jossa
R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty], ja
R^2 on vety tai alempi alkyyli; tai
R^1 ja R^2 yhdessä niihin kiinnittyneen typpiatomin kanssa muodostavat morfoliinon, tiomorfoliinon, sen 1-oksidin tai 1,1-dioksidin, pyrrolidin-1-yylin, pyratsin-1-yylin, piperidiinon, piperatsin-1-yylin, tiatsolidin-3-yyli, sen 1-oksidin tai 1,1-dioksidin, oksatsolidin-3-yylin, perhydropyridatsin-1-yylin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yylin, heksametyleeni-iminon tai 1,4-diatsabisyklo[4.3.0]nona-4-yylin, joista jokainen voi olla substituoitu alempi alkyylillä, hydroksi(alempi)alkyylillä, alkoksi(alempi)alkyylillä, morfoliinokarbonyyli(alempi)alkyylillä, oksolla, bentsoyyliglysyylillä, t-butoksikarbonyyli-glysyylillä,

asetyylileusyylillä, t-butoksikarbonyylihistidyylillä tai ryhmällä, jonka kaava on



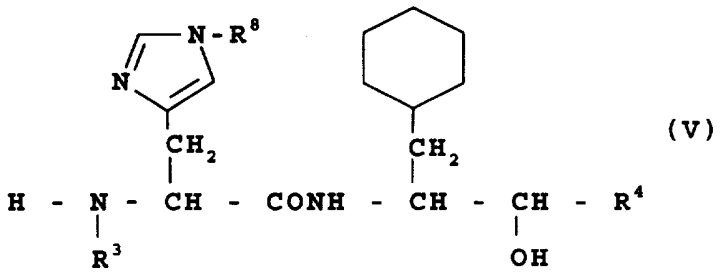
[jossa

R^9, R^{10} ja R^{11} on edellä määritelty];

R^3 on vety tai alempi alkyyli; ja

R^4 on alempi alkyyli;

tai sen suolaa, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava (V) on

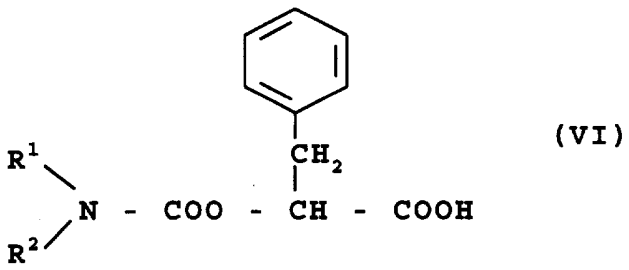


(V)

jossa R^8 on vety tai N-suojaryhmä, ja

R^3 ja R^4 tarkoittavat samaa kuin edellä,

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola saatetaan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava (VI) on



(VI)

jossa

R^1 ja R^2 tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen karboksiryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa ja tarvittaessa poistetaan N-suojaryhmä, jolloin saadaan kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola.

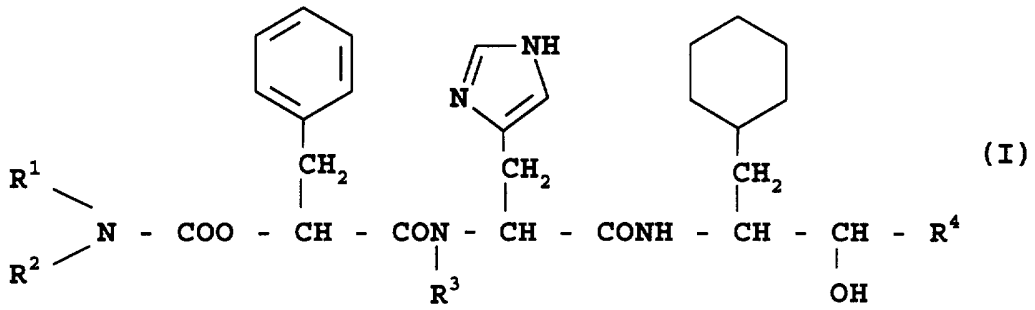
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfoliinokarbonyylietyyli)-N-metyyliaminokarbonyylioksi}-3-fenyylipropionyyli-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania tai sen hydrokloridia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-[2-{N-(morfoliinokarbonyyli)-N-metyyliamino}etyyli]aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania tai sen hydrokloridia.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyyli-N-{2-[N-isobutyryyli-N-metyyliamino]etyyli}aminokarbonyylioksi]-3-fenyylipropionyyli]-N^{α}-metyyli-L-histidyyli]amino-1-sykloheksyyli-3(S)-hydroksi-6-metyyliheptaania tai sen hydrokloridia.

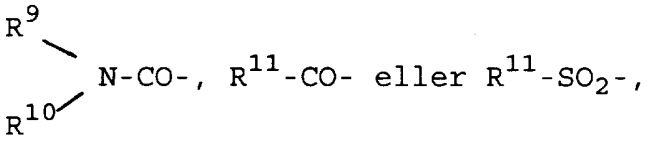
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmakologiskt värdefull substituerad aminokarbonyloxipropionyl-histidylaminoalkohol-förening med formeln (I)



(I)

där R^1 är lägre alkyl eventuellt substituerad med substituenten hydroxi, lägre alkoxi, fenyl, lägre alkyltio eller med gruppen med formeln



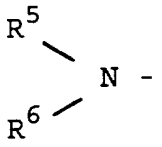
[där

R^9 och R^{10} är var och en väte, fenyl, cyklo(lägre)alkyl, tiazolyl, pyridyl, morfolino eller lägre alkyl, som kan vara substituerad med alkoxikarbonyl, lägre alkoxi, fenyl eller morfolino, eller

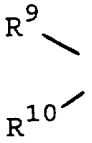
R^9 och R^{10} tillsammans med anslutande kväveatom bildar morfolino, tiomorfolino, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl eller piperazin-1-yl, som är substituerad med lägre alkyl,

R^{11} är fenyl, cyklo(lägre)alkyl, lägre alkyl, som kan vara substituerad med gruppen lägre alkoxi eller mono- eller di(lägre)alkylamino, eller lägre alkoxi, som kan vara substituerad med alkanoyl eller fenyl]

eller gruppen med formeln:

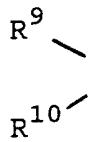


[där R^5 är väte eller en grupp med formeln



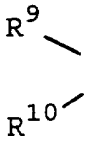
N-CO-, R^{11}-CO- eller R^{11}-SO_2-,

[där R^9, R^{10} och R^{11} är ovan definierade), och R^6 är väte eller lägre alkyl];
fenyl; eller amino, som kan vara substituerad med lägre alkyl eller gruppen med formeln



N-CO-, R^{11}-CO- eller R^{11}-SO_2-,

[där R^9, R^{10} och R^{11} är ovan derinierade], och
R^2 är väte eller lägre alkyl; eller
R^1 och R^2 tillsammans med anslutande kväveatom bildar morfolino, tiomorfolino, dess 1-oxid eller 1,1-dioxid, pyrrolidin-1-yl, pyrazin-1-yl, piperidin, piperazin-1-yl, tiazolidin-3-yl, dess 1-oxid eller 1,1-dioxid, oxazolidin-3-yl, perhydropyridazin-1-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, hexametylen-imino eller 1,4-diazabicyklo[4.3.0]nona-4-yl, av vilka var och en kan vara substituerad lägre alkyl, hydroxi(lägre)alkyl, alkoxi(lägre)alkyl, morfolinkarbonyl(lägre)alkyl, oxo, bentsoylglycyl, t-butoxkarbonyl-glycyl, actylleucyl, t-butoxkarbonylistidyl eller gruppen med formeln



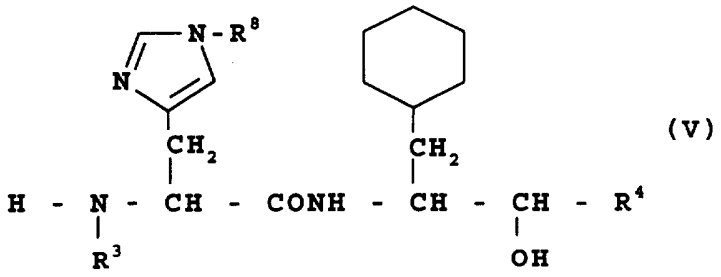
N-CO-, R^{11}-CO- tai R^{11}-SO_2-,

[där R^9, R^{10} och R^{11} är ovat definierade];

R^3 är väte eller lägre alkyl; och

R^4 är lägre alkyl;

eller dess salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (V)

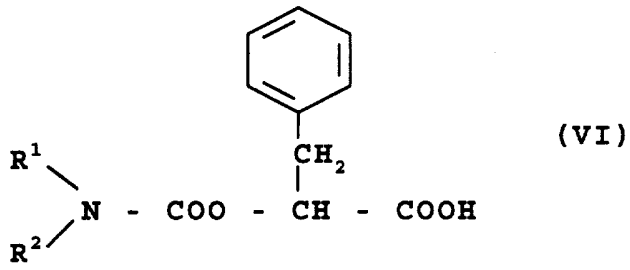


(V)

där R^8 är väte eller N-skyddsgrupp, och

R^3 och R^4 avser det samma som ovan,

eller dess reaktiva derivat i aminogruppen eller dess salt omsätts med en förening med formeln (VI)



(VI)

där

R^1 och R^2 avser båda det samma som ovat, eller med dess karboxigrupps reaktiva derivat eller dess salt och vid behov avlägsnas N-skyddsgruppen, varvid erhålls en förening med formeln (I) eller dess salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2(S)-[N^{α}-[2(S)-{N-(2-morfolinokarbonyletyl)-N-metylaminokarbonyloxi}-3-fenylpropionyl-N^{α}-metyl-L-histidyl]amino-1-cyklohexyl-3(S)-hydroxi-6-metylheptan eller dess hydroklorid framställs.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyl-N-[2-{N-(morfolinokarbonyl)-N-metylamino}etyl]aminokarbonyloxi]-3-fenylpropionyl-N^{α}-metyl-L-histidyl]amino-1-cyklohexyl-3(S)-hydroxi-6-metylheptan eller dess hydroklorid framställs.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2(S)-[N^{α}-[2(S)-[N-metyl-N-{2-[N-isobutyryl-N-metyl-amino]etyl}aminokarbonyloxi]-3-fenylpropionyl]-N^{α}-metyl-L-histidyl]amino-1-cyklohexyl-3(S)-hydroxi-6-metylheptan eller dess hydroklorid framställs.