

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 841052 A7**

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

(21)	Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application	841052
(51)	Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification C07C	
(22)	Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date	15.03.1984
(23)	Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date	15.03.1984
(41)	Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public	17.09.1984
(43)	Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date	12.06.2019
(32) (33) (31)	Etuoikeus - Prioritet - Priority	
	16.03.1983 US 475804	

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •USV Pharmaceutical Corporation, 1 Scarsdale Road, Tuchahoe, NY 10707, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Piwinski, John J., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Suh, John T., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Menard, Paul R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Jones, Howard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 •Neiss, Edward S., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Yhdisteitä verenpainetautien hoitamiseksi.

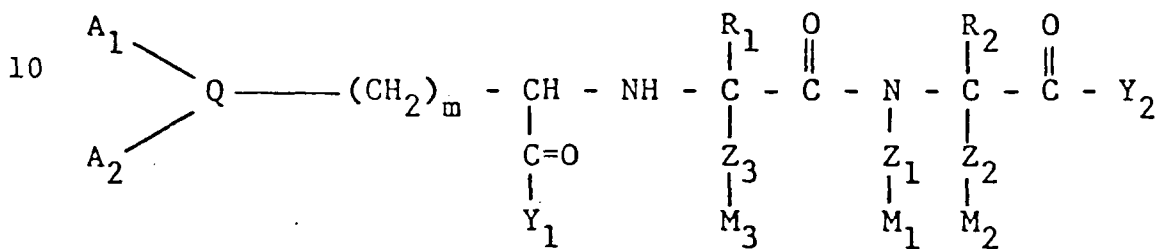
Föreningar för behandling av blodtryckssjukdomar.

13.04.1984

Yhdisteet hypertension hoitamiseksi

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja niistä tehtyjä valmisteita, joilla on käyttöä hypertension hoitamiseksi siitä kärsiville.

Laalasti ottaen tämä keksintö käsittää yhdisteet, joiden kaava on:

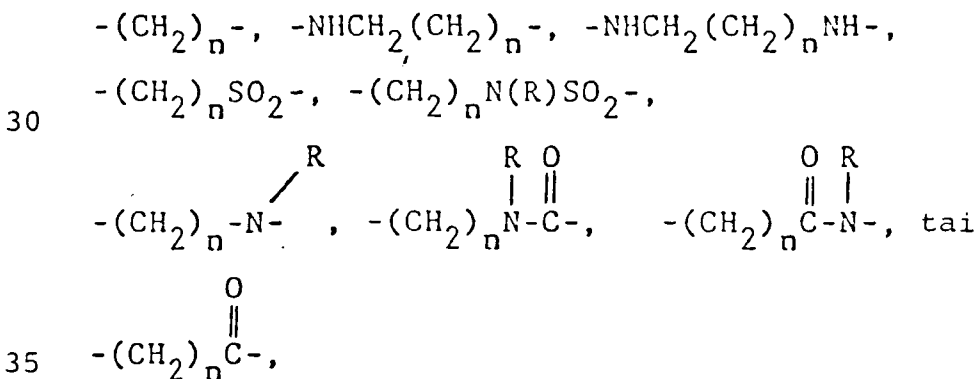


(1)

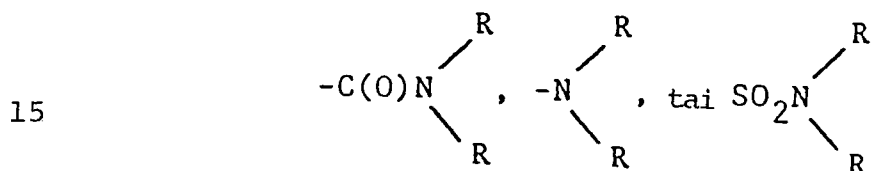
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa A_1 ja A_2 ovat riippumattomasti vetyjä, halogeeneja, hydroksi-, alkyyli-, alkoksi- tai trifluorimetyyliryhmiä; Q on fenyyli tai yhdistetty aryyli- tai sykloalkyyli; m on 0-3; Y_1 ja Y_2 ovat riippumattomasti -OR tai



R_1 ja R_2 ovat riippumattomasti R, sykloalkyyli tai aminoalkyyli; Z_1 , Z_2 ja Z_3 , lukien kohti M-substituenttia ovat joukosta, johon kuuluu



jossa n on 0-6; M_1 , M_2 ja M_3 ovat riippumattomasti joukosta, johon kuuluu: vety, alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, yhdistetty polysyklinen aryyli tai yhdistetty sykloalkyyliaryyli, jossa enintään 3 hiiliatomia M_1 :stä, M_2 :sta ja M_3 :sta voi olla karbonyyli ($>C=O$) tai korvautua -NH-:lla, -O-:lla, -S-:lla, =N-:llä tai -SO₂-:lla ja M_1 , M_2 ja M_3 kukin ovat substituomattomia tai substituoituja 1-3 halogeenilla, alkyyllillä, aminoalkyyllillä, aralkyyllillä, sykloalkyyllillä, nitroalkyyliaminoryhmällä, asyyliamino-, asyyliaminoalkyyli-, asyyliaminoalkyyliamino-, trifluorimetyyli-, nitro-, sylaani-, -OR, -SR, -C(O)OR, -S(O)R, -SO₂R



substituenteilla; kun M_3 on substituoitu aryyli, Z_1M_1 ja Z_2M_2 voidaan liittää yhteen, jolloin muodostuu alkyleenisilta, joka on enintään 6 hiiliatomin pituinen ja joka on mahdollisesti substituoitu alemmalla alkyyllillä tai yhdistetty aryyliarenkaaseen; R on kussakin tapauksessa riippumattomasti vety, alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, heteroalkyyli, heteroaralkyyli tai heteroaryyli; edellyttäen, että vähintään yksi joukosta M_1 , M_2 ja M_3 on tai sisältää aryyliarenkaan, jolloin aryyliarenkas sisältää kaksi tai kolme substituenttia, jotka eivät ole vetyjä; jossa alkyyliiryhmät ja alkyyliosuudet sisältävät enintään 9 hiiliatomia, sykloalkyyliiryhmät ja -osuudet ovat tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä ja sisältävät 3-12 atomia, ja aryyliarenkaat sisältävät enintään 12 atomia.

Edullisiin tämän keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat ne, joiden yleinen kaava on kuten yllä on esitetty, jossa Y_1 ja Y_2 ovat kukin hydroksi-, bentsyyli-

oksi-, tai alempia alkoksiryhmiä; R_1 ja R_2 kumpikin ovat vetyä, alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, sykloalkyyli- tai ω -amino("omega-amino")alkyyliä, jolloin aminoryhmä on mono- tai disubstituoitu vedyllä, alkyylillä, 5 aryyllillä tai aralkyyllillä tai se tuodaan tyydyttyneeseen tai tyydyttymättömään yksi tai kaksirenkaiseen heterosykliseen osuuteen, jossa on edullisesti enintään 12 atomia renkaassa; m on 1 tai 2; A_1 ja A_2 ovat vetyjä tai alempia alkyylejä; ja Q on fenyyli tai indanyyli.

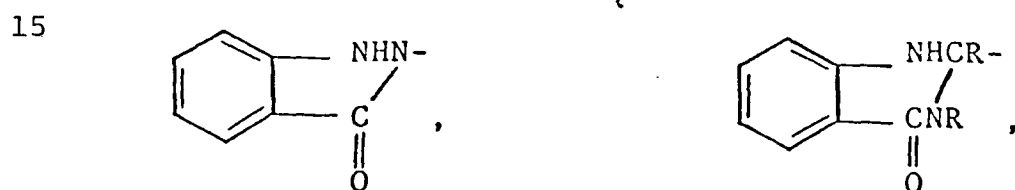
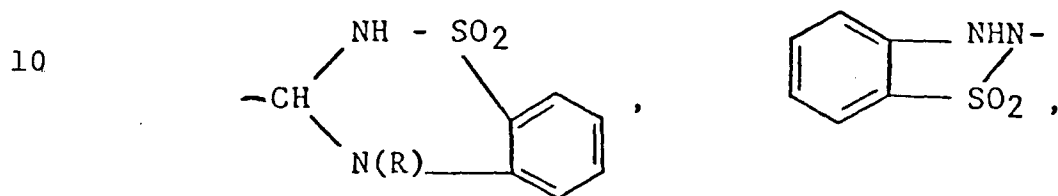
10 Alkyyliryhmät per se ja alkyylisuudet alkoksi-, aralkyyli-, sykloalkyyli-, aminoalkyyli- jne ryhmissä voivat olla suoraketjuisia tai haaroittuneita ja sisältävät edullisesti 1-9 hiiliatomia. Tällaisiin ryhmiin lukeutuvat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, 15 isobutyyli, tertiäärinen butyyli, amyli, iso-amyli, heksyyli, oktyyli jne. Edullisesti alkyyliryhmät ovat alempia alkyylejä viitaten alkyyliryhmiin, joissa on 1-6 hiiliatomia, suoraketjuisiin tai haaroittuneisiin. Sykloalkyyliiryhmät ja -osuudet ovat tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä ja sisältävät 3-12 hiiliatomia ja edullisesti 3-9 hiiliatomia. 20

Edullisiin rakenteisiin lukeutuvat ne, joissa Z_1 , Z_2 ja/tai Z_3 on kemiallinen sidos, niin että vähintään yksi komponentti M liittyy suoraan molekyylin muuhun osaan, 25 ja sellaiset ylläolevat yleisen määritelmän mukaiset rakenteet, joissa n on 0, 1, 2, 3 tai 4 ja R on vety tai alempi alkyyli.

Edullisiin rakenteisiin M_1 -, M_2 - ja M_3 -ryhmälle lukeutuvat vety, sykloalkyyli, alkyyli, aryyli, yhdistetty aryyli-sykloalkyyli, heteroaryyli ja yhdistetty 30 aryyli-heterosykloalkyyli.

Edulliset sykliset ja polysykliset rengasrakenteet, mukaanlukien ne, jotka kuuluvat $M_1:n$, $M_2:n$ ja $M_3:n$ määritelmään, sisältävät enintään 20 hiiliatomia ja sisältävät radikaaleja kuten syklopropyyli, syklobutyyli, 35

syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli, adamantyyli, norbornyyli, fenyyl, tolyyli, bentsyyli, fenetyyli, indolyyli, hydroksibentsyyli, indanyyli, naftyyli, tetrahydronaftyyli, dekaanihydronaftyyli, pyridyyli, kinyyli, isokinolyyli, guanidiini, pyrrolidyyli, pyrrolyyli, morfolinyyli, furfuryyli, tetrahydrofurfuryyli, bentsimidatsolyyli, tienyyli, imidatsolyyli, tetrahydroisokinolyyli,



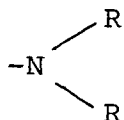
20 erityisesti mukaanlukien kaikki tässä mainitut radikaalien isomeerit, joissa on enemmän kuin yksi isomeeri. Sykloalkyyli-, aryyli- ja yhdistetty aryyli-sykloalkyyli-rakenne voi myös sisältää enemmän kuin yhden, edullisesti jopa kolme, heteroatomia, so. rikki-, happi- tai typ-
25 piatomeja, muodostaen näin heterorenkaan.

M_1 :stä, M_2 :sta ja M_3 :sta vähintään yksi ja edullisesti yksi on aryyli tai siinä on aryyliosuus, ja aryyli-ryhmä tai -osuus kantaa kahta tai kolmea substituenttia, jotka eivät ole vetyä. Tällainen M_i -ryhmä on edullisesti liitetty pääketjuun ei-labiileilla sidoksilla niin, että molekyyli (1) kestää lohkeamatta vatsassa ja on näin ollen vahingoittumaton joutuessaan vereen, mikä seikka parantaa yhdisteen terapeuttista vaikutusta ja kesto-
30 aikaa ja voi vähentää ei-toivottavia sivuvaikutuksia.

35 Rakenteisiin, joissa on aryyliosuus, lukeutuvat aryyli,

Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa on läsnä ainakin yksi sulfamyyli-ryhmä; näillä yhdisteillä on myös merkittävää diureettista aktiivisuutta ACE-inhibition lisäksi. Eri-
 5 tyistä arvoa on sellaisilla yhdisteillä, joihin sisältyy sulfamyyli-substituoituja fenyyliryhmiä ja bentso-
 tiadiatsiini-1, sen 1-dioksiedeja ja 3,4-dihydrojohdannaisia, erityisesti kaavan I Z_1M_1 - tai Z_2M_2 -ryhmien osina.
 Sellaisessa merkinnässä kuten:

10

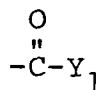


jossa R on kirjoitettu kahdesti, on haluttu osoittaa,
 15 että kumpikin R voi olla mikä tahansa aiemmin R:ksi lueteltu substituentti.

Halogeeniryhmiin lukeutuvat fluori, kloori, bromi ja jodi. Edullisia heteroatomeja ovat S, O ja N. Edullisia asyyli-ryhmiä ovat alempi alkyyli-karbonyyli ja aryyli-
 20 li-karbonyyli.

Edullisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa vähintään yksi ja edullisemmin sekä R_1 että R_2 ovat vetyjä tai alempia alkyylejä.

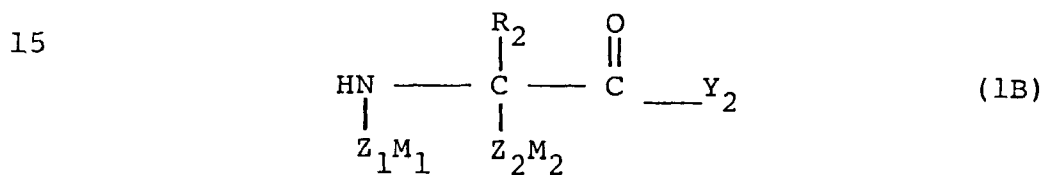
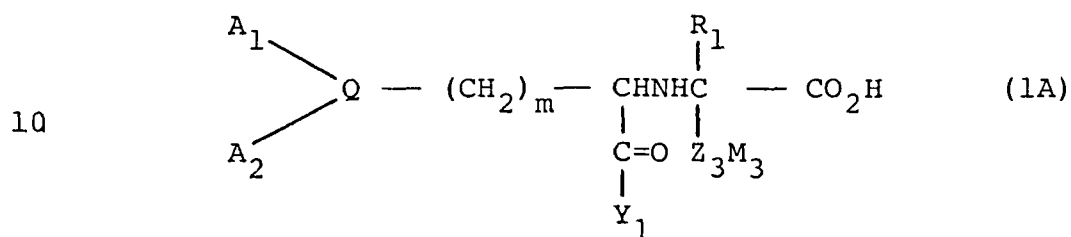
Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan
 25 helposti käyttämällä tunnettuja lähtöaineita ja menetelmiä. Alaa tuntevat ymmärtävät, että hiiliatomit, joihin R_1 ja



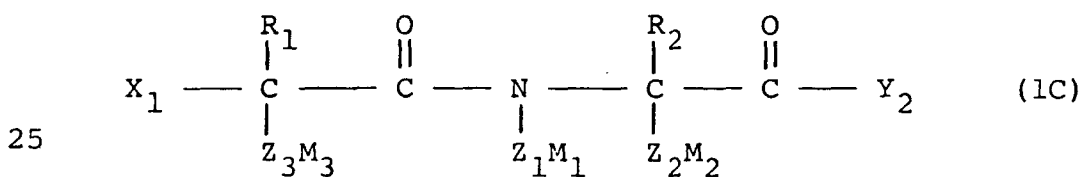
30 ovat kiinnittyneet, voivat olla epäsymmetrisyyskeskuksia, siten että keksinnön yhdisteet voivat olla (R, R), (R, S), (S, R) ja (S, S)-muodoissa. Hiiliatomi, johon R_2 on kiinnittynyt, voi myös olla epäsymmetrisyyskeskus. Yksittäiset isomeerit ja mainittujen muotojen diastereo-
 35 isomeeriset seokset kuuluvat keksinnön alueeseen. Edulli-

silla muodoilla on (S, S) tai (S, S, S) konfiguraatio.

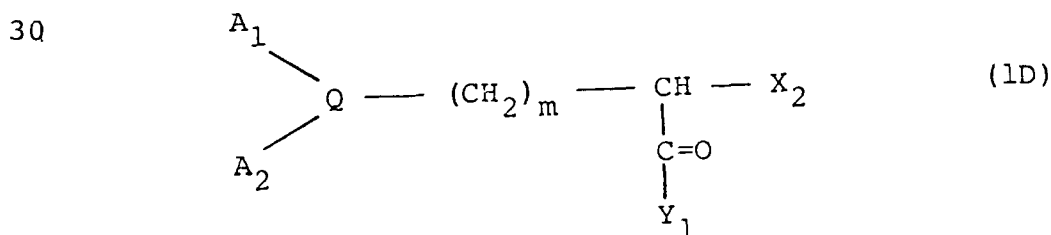
Tämän keksinnön mukaisia tuotteita voidaan valmistaa hapon, jonka kaava on 1A amidinmuodostusreaktiolla tai sen amidia muodostavan johdannaisen reaktiolla kaavan 1(B) mukaisen yhdisteen kanssa.



Vaihtoehtoisesti näitä yhdisteitä voidaan muodostaa kaavan 1C mukaisen yhdisteen kondensaatiolla:



jossa kaavassa X_1 on halogeeni tai aminoryhmä, kaavan 1D mukaisen yhdisteen kanssa:



jossa X_2 on halogeeni tai aminoryhmä, vetyhalogenidia

poistavissa olosuhteissa. Ilmeisesti, kun X_1 on halogeeni, X_2 täytyy olla aminoryhmä ja kun X_1 on aminoryhmä, X_2 täytyy olla halogeeni vetyhalogenidin eliminoimiseksi ja yhdisteen muodostamiseksi.

5 Tässä mainitut amidia muodostavat olosuhteet käsittävät kuvattujen happojen tunnettujen johdannaisten käyttöä, kuten asyylihalogenidit, anhydridit, anhydridiseokset, alemmat alkyyliesterit, karbodiimidit, karbonyyliidiimidatsolit ja niin edelleen. Reaktiot suoritetaan orgaanisissa liuottimissa kuten asetonitriilissä, 10 tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, etikkahapossa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa ja sen kaltaisissa liuottimissa. Amidinmuodostusreaktio tapahtuu huoneen lämpötilassa tai kohotetussa lämpötilassa. Kohotetun 15 lämpötilan käyttö on sen vuoksi mukavaa, että se sallii jonkinverran lyjemmät reaktioajat. Voidaan käyttää lämpötiloja, jotka ovat 0°C ja reaktiosysteemin refluksointilämpötilan välillä. Edelleen mukavuuden vuoksi amidinmuodostusreaktio voidaan suorittaa emäksen kuten tertiäristen orgaanisten amiinien, esim. trimetyyliamiinin, 20 pyridiinin, pikoliinien jne. läsnäollessa, erityisesti silloin, kun vetyhalogenidia muodostuu amidinmuodostusreaktiossa, esim. asyylihalogenidia ja aminoyhdistettä. Niissä reaktioissa, joissa syntyy vetyhalogenidia, voidaan myös tietysti käyttää mitä tahansa yleisesti käytettyjä vetyhalogenidin akseptoreja.

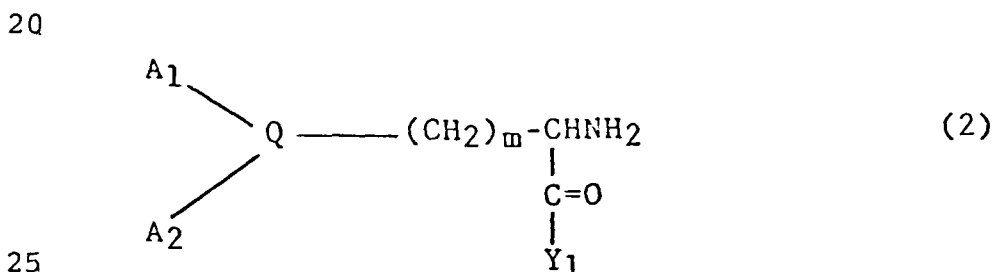
Alfa-halogeenihappojohdannaisen kondensaatiossa voidaan käyttää samanlaisia reaktio-olosuhteita, liuottimia ja vetyhalogenidi-akseptoreita kuin amidinmuodostuksessa. 30

Erilaisia näiden uusien yhdisteiden substituentteja voi olla läsnä lähtöaineissa tai niitä voidaan lisätä amidituotteiden muodostamisen jälkeen tunnetuille substitutiomenetelmillä tai konversioreaktioilla. Näin 35 ollen nitror ryhmä voidaan lisätä lopulliseen tuotteeseen

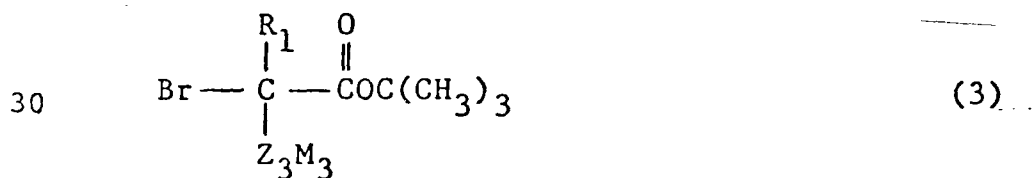
aromaattisen renkaan nitrauksella ja nitroriymä voi-
 daan muuttaa muiksi ryhmiiksi kuten aminoryhmäksi pelkis-
 tämällä ja halogeeniryhmäksi aminoryhmän diatsotoinnilla
 ja korvaamalla diatsoryhmä. Muitakin reaktioita voidaan
 5 suorittaa muodostuneella amidituotteella. Aminoryhmät
 voidaan alkyloida, jolloin muodostuu mono- ja dialkyyli-
 aminoryhmiä, merkapto- ja hydroksiryhmiä voidaan alky-
 loida, jolloin muodostuu vastaavia eettereitä. Näin ollen
 voidaan käyttää substitutio- tai muunnosreaktioita eri-
 10 laisten substituenttien tuomiseksi lopullisten tuotteiden
 molekyylisiin. Jos reaktiivisia ryhmiä on läsnä, ne
 pitäisi tietysti suojata sopivilla sulkuryhmillä minkä
 tahansa aiemmin mainitun reaktion aikana, erityisesti
 kondensaatioreaktion aikana, jolloin muodostetaan amidi-
 15 liittymät.

Seuraavassa jaksossa kuvataan yksityiskohtainen
 kaava tämän keksinnön mukaisten tuotteiden valmistami-
 seksi.

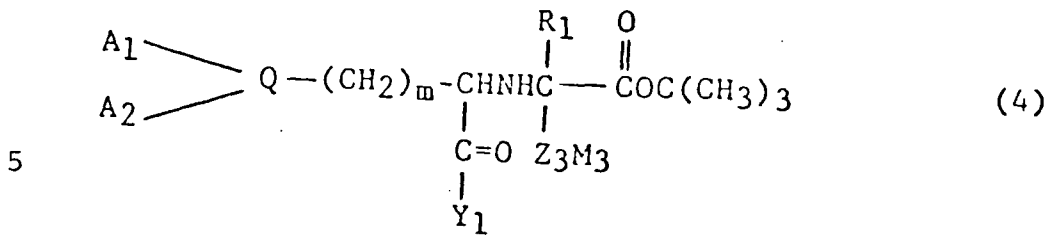
Yhdiste, jonka kaava on (2)



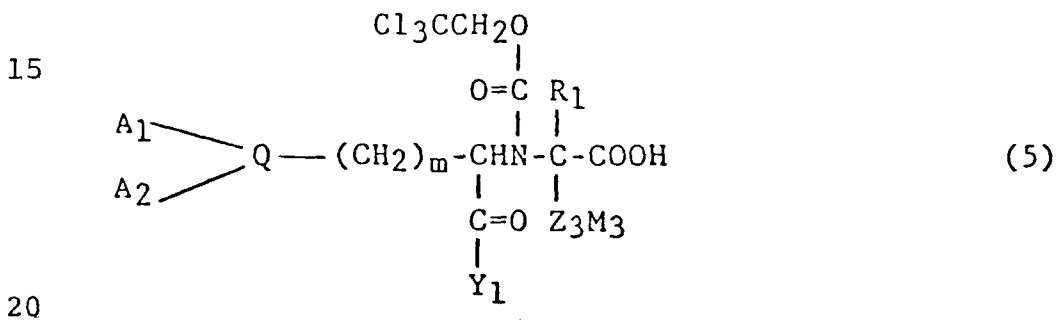
annetaan reagoida yhdisteen (3) kanssa:



jossa A_1 , A_2 , m , Y_1 , R_1 , Z_3 ja M_3 ovat kuten on määri-
 tetty aiemmin (Y_1 on edullisesti alkoksiryhmä ei-toivo-
 35 tun sidoksenmuodostumisen estämiseksi Y_1 paikalla); jol-
 loin tuotetaan yhdistettä (4):



jonka annetaan reagoida 2,2,2-trikloorietyylikloorifor-
 m-atin kanssa typpiatomin suojaamiseksi, ja N-suojatun
 10 tuotteen annetaan reagoida vahvan HCl:n kanssa t-butyyl-
 iä esteröivän ryhmän poistamiseksi, jolloin muodostuu
 yhdiste (5):



jonka annetaan reagoida yhdisteen (6) kanssa:

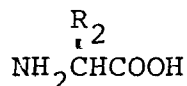


jolloin saadaan yhdistettä (7).

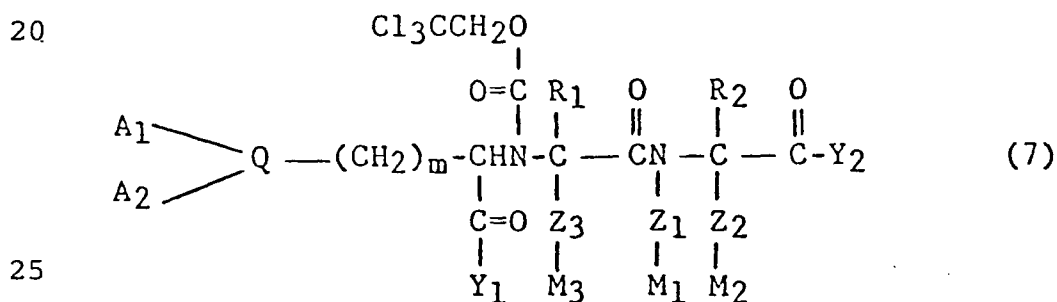
30 Reaktio voidaan suorittaa konvertoimalla yhdiste
 (5) happokloridiksi reaktiolla oksalyylikloridin kanssa,
 ja lisäämällä sitten yhdistettä (6). Vaihtoehtoisesti
 yhdisteet (4) ja (6) voidaan kondensoida suoraan, t-bu-
 tyylin hapoksi hydrolysoinnin jälkeen, sopivan liittä-
 35 misaineen kuten DCC:n (disykloheksyylikarbodi-imidi) tai

CDi:n (N,N'-karbonyylidi-imidatsoli) läsnäollessa reaktiolla, joka on tuttu peotidisynteesialaa tunteville. Vaikka eteneminen liittämiseen kautta on edullinen, kun reaktio voidaan saada etenemään korkeammalla saannolla kuin vastaavalla happokloriditiellä, tämän tien onnistumistodennäköisyys määritellään tapaus tapaukselta; näinollen kaiken kaikkiaan happokloriditie on edullinen paitsi kun suoran liittämisen tien havaitaan toimivan paremmin.

10 Yhdistettä (6) voidaan valmistaa alalla tunnetuilla menetelmillä.



15 voidaan N-suojata karbonyylibentsyylioksi- tai samantyyppisellä suojaavalla ryhmällä, ja sitten substituoida haluttu Z_2M_2 alfa-hiileen. Sitten typen suojaus poistetaan ja se substituoidaan halutulla Z_1M_1 -ryhmällä.



Yhdisteen (7) N-suojaus poistetaan sinkillä etikkahapossa, ja sitten haluttaessa esteriryhmät, sellaiset kuin esim. Y_1 ja/tai Y_2 -asemassa, konvertoidaan vapaaksi hapoksi yleisesti tunnetuilla reagensseilla kuten HCl tai NaOH. Kuten mukana olevista esimerkeistä voidaan nähdä, tunnetaan menetelmiä konvertoida joitakin, mutta ei kaikkia, esteröityjä ryhmiä hapoksi. Kukin yllä olevista reaktioista etenee sopivassa liuotuksessa lämpötilassa vllillä $0-150^\circ C$.

35

Reaktiotuotteet saadaan joskus diastereoisomeeriseoksena, joka voidaan erottaa tavallisilla fraktiokiteytys- tai kromatografiamenetelmillä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat
5 happosuoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten
happojen kanssa, jotka suolat kuuluvat myös keksinnön
alueeseen. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden farma-
seuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan
valmistaa tavanomaisilla reaktioilla antamalla vapaan
10 aminohapon tai aminoesterin reagoida sopivan hapon
kanssa, jolloin saadaan haluttu anioni, joko liuot-
timesta tai väliaineesta, johon suola on liukenematon,
tai vedessä, ja poistamalla vesi pakastuskuivauksella.
Vahvojen happojen suolat ovat edullisia. Esimerkkinä,
15 mutta ei rajoittavana, farmaseuttisesti hyväksyttä-
vistä happosuoloista ovat vetykloridi-, vetybromidi-,
rikki-, typpi-, etikka-, fumaari-, maleiini-, maliini-
ja sitruunahappojen suolat.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat
20 suoloja myös emästen kanssa. Tällaisiin sopiviin suo-
loihin lukeutuvat suolat alkali- ja maa-alkalimetallien,
kuten natriumin, kaliumin, magnesiumin ja kalsiumin kans-
sa, sekä raudan kanssa, ja suolat ammoniakkin ja amiinien
kanssa, ka kvaternaariset ammoniumsuolat.

25 Entsyymireniinin tai angiotensinogeenin veriplas-
massa olevan pseudoglobuliinin toiminta tuottaa deka-
peptidi-angiotensiini I:ä. Angiotensiini I oktapeptidi-
angiotensiini II:ksi. Jälkimmäinen on aktiivinen presso-
riaine, joka toimii aiheuttavana aineena hypertension
30 erilaisissa muodoissa erilaisilla nisäkäslajeilla, esim.
rotilla ja koirilla. Tämän keksinnön laajuuteen kuulu-
vat yhdisteet, jotka puuttuvat reniiniangiotensiini I -
angiotensiini II-sarjaan, inhiboivat angiotensiini I:ä
konvertoivaa entsyymiä ja ovat siksi hyödyllisiä vähen-
35 nettäessä tai helpotettaessa hypertensiota. Edelleen tä-

män keksinnön laajuuteen kuuluvat yhdisteet, joilla on diureettista aktiivisuutta, edistävät helpotusta hypertensioon edistämällä diureesia, ja niillä on sen mukaan käyttöä hoidettaessa kongestiivista sydänvikaa. Yhdisteillä, jotka kuuluvat tämän keksinnön laajuuteen, voi samanaikaisesti olla myös ACE-inhiboivaa ja diureettista aktiivisuutta, mikä on erityisen odottamatonta koska sellaista simultaanista aktiivisuutta ei voida ennustaa aikaisempien yhdisteiden perusteella. Näin ollen annostettaessa yhdistettä, joka sisältää yhtä kaavan (I) mukaista yhdistettä tai niiden kombinaatiota tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, hypertensiosta kärsivien nisäkkäiden hypertensio helpottuu. Yksi annostus, tai edullisesti kahdesta neljään jaettua päivään nosta, sovitettuna välille noin 0,1-100 mg/kg/päivä, edullisesti noin 1-50 mg/kg/päivä. on sopiva verenpaineen alentamiseksi. Aine annostetaan edullisesti oraalisesti, mutta parenteraalinen tie, kuten subkutaani, intramuskulaarinen, intravenaalinen tai intraperitoneaalinen, on myös käyttökelpoinen.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää verenpaineen alentamiseksi formuloimalla yksi tai useampi niistä yhdistelmiksi kuten tableteiksi, kapseleiksi tai eliksiireiksi oraaliseen annostukseen tai steriileiksi liuoksiksi tai suspensioiksi parenteraaliseen annostukseen. Noin 10-500 mg kaavan (I) yhdistettä tai yhdisteiden seosta tai niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja yhdistetään fysiologisesti hyväksyttävään liuottimeen, kantajaan, täyteaineeseen, sitojaan, säilöntäaineeseen, stabilisointiaineeseen, makuaineeseen jne. yksikköannosmuotoon hyväksyttävän farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Aktiivisen aineen määrä näissä yhdistelmissä tai valmisteissa on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus esitetyllä alueella.

Kuvaavia lisäaineita, joita voidaan lisätä tabletteihin, kapseleihin jne ovat seuraavat: sitoja kuten

tragenttikumi, akaasia, maissitärkkelys tai tai gela-
 tiini, täyteaine kuten dikalsiumfosfaatti, desintegroi-
 tiaine kuten maissitärkkelys, perunatarkkelys, algiini-
 happo ne; voiteluaine kuten magnesiumstearaatti; makeu-
 5 tusaine kuten sukroosi, laktoosi tai sakkariini; maku-
 aine kuten piparminttu, talvikkiöljy tai kirsikka. Kun
 yksikköannosmuoto on kapseli, se voi sisältää ylläole-
 vien tyyppisten aineiden lisäksi nestemäisen kantaja-
 aineen kuten rasvaöljyn.

10 Erilaisia muita materiaaleja voi olla läsnä pääl-
 lysteinä tai muutoin modifioimassa annosyksikön fysikaa-
 lista muotoa. Esimerkiksi tabletit voidaan päällystää
 sellakalla, solerilla tai kummallakin. Siirappi tai elik-
 siiri voi sisältää aktiivista ainetta, sukroosia makeu-
 15 tusaineena, metyyli- ja propyyli- ja propyyli- ja propyyli-
 neena, väriainetta tai makuainetta kuten kirsikka- tai
 appelsiinimakuainetta.

Steriilit yhdistelmät injektointiin voidaan formu-
 loida tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti
 20 liuottamalla tai suspendoimalla aktiivinen aine liuotti-
 meen kuten veteen injektiota varten, luonnossa esiinty-
 vään kasviöljyyn kuten seesamöljyyn, kookos-öljyn, päh-
 kinäöljyyn, puuvillansiemenöljyyn jne tai synteettiseen
 rasvaliuottimeen kuten etyylioleaattiin jne. Puskureita,
 25 säilöntäaineita, antioksidantteja jne voidaan halut-
 taessa lisätä.

Erityisiä keksinnön toteutuksia kuvataan seuraa-
 vissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

30 Seosta, jossa oli 25,3 g (0,141 mol) L-2-amido-4-
 fenyylibutyryihappoa (I-A) 400 ml:ssa 5N etanolipitois-
 ta vetykloridia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 7 päi-
 vää. Reaktioseos konsentroidtiin vakuumissa, ja tuotetta
 hierrettiin eetter-n kanssa. Valkoinen kiinteä aine suo-
 35 datettiin pois, liuotettiin kaliumkarbonaatin kylläiseen

vesiliuokseen ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Orgaaniset osuudet yhdistettiin, pestiin kerran suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin 23,6 g (81 %) etyyli-L-2-amino-4-fenylibutyraattia (I-B) öljynä: $[\alpha]_D^{25} \text{MeOH} = +35,5^\circ$.

Seosta, jossa oli 96,2 g (0,629 mol) 2-bromipropionihappoa, 64,0 g (0,592 mol) bentsyylialkoholia ja 2 ml väkevää rikkihappoa 200 ml:ssa metyleenikloridia, refluksoitettiin 22 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin peräkkäin vedellä, kylläisellä kaliumkarbonaatin vesiliuoksella, kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä. Sitten se kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, konsentroitiin vakuumissa ja tislattiin lyhyellä tiellä, jolloin saatiin fraktio (kp 90-110°C; 0,1 mmHg), joka sisälsi 62,1 g (43 %) bentsyyli-2-bromipropionaattia (I-C) öljynä.

Seosta, jossa oli 9,6 g (0,046 mol) yhdistettä (I-B), 17,0 g (0,069 mol) yhdistettä (I-C) ja 7,0 ml (0,050 mol) trietyyliamiinia 100 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 12 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännös otettiin eetteriin ja pestiin kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suolavedellä. Se kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin, konsentroitiin vakuumissa, ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla (Water's 500, 10 % etyyliasetaatteja heksaaneissa), jolloin saatiin N-[(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-D-alaniinibentsyyliesteriä ja sen jälkeen 4,6 g (27 %) N-[(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alaniinibentsyyliesteriä (I-D) öljyinä.

Seosta, jossa oli 5,40 g (14,6 mmol) yhdistettä (I-D) ja 1,0 g 10 % palladiumia aktiivihiilellä 300 ml:ssa absoluuttista etanolia, hydrattiin (40 psi) 2,77 bar paineessa 2 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos konsent-

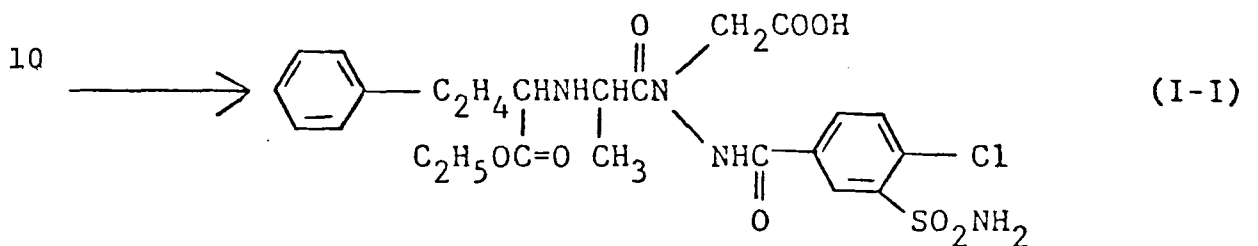
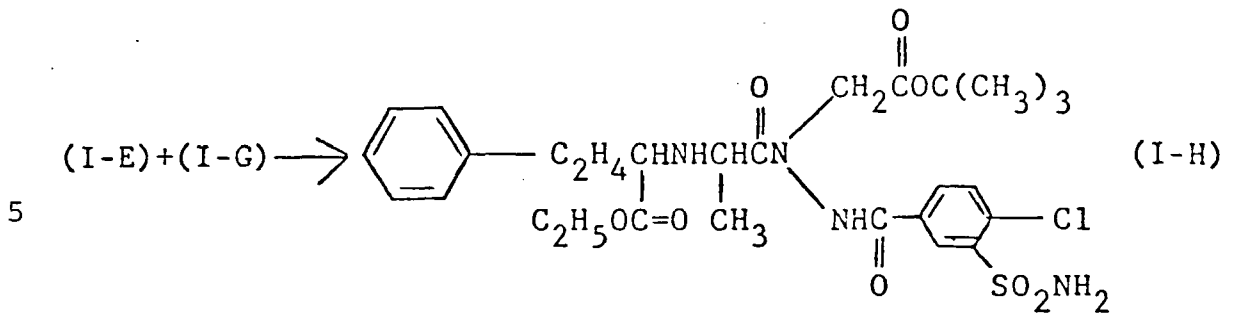
roitiin vakuumissa. Jäännöstä hierrettiin pentaanin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 3,25 g (80 %) N-[(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alaniinia (I-E) valkoisena kiinteänä aineena: sp 147-148°C.

5 Liuokseen, jossa oli 50 ml (1,58 mol) vedetöntä hydratsiinia 5 litrassa eetteriä huoneen lämpötilassa, lisättiin voimakkaasti sekoittaen annoksittain 32,5 g (0,128 mol) 4-kloori-3-sulfamoylibentsoylikloridia. 2 tunnin kuluttua seoksen annettiin laskeutua ja pinnalla oleva neste dekantoitiin. Jäännös liuotettiin sitten 10 300 ml:aan kuumaa vettä. Kuuma liuos suodatettiin ja suodosta jäädytettiin yön yli. Sakka suodatettiin pois, pestiin eetterillä ja kuivatettiin vakuumissa, jolloin saatiin 10,2 g (32 %) 4-kloori-3-sulfamoylibentsoylih-
15 hydratsidia (I-F) valkeana kiteisenä kiinteänä aineena: sp. 228-231°C).

Suspensioon, jossa oli 14,5 g (58,1 mmol) yhdistettä (I-F) ja 8,04 g (58,2 mmol) kaliumkarbonaattia 60 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia 0°C lämpötilassa, 20 lisättiin sekoittaen tipoittain yhden tunnin aikana 9,59 ml (59,4 mmol) t-butyylibromiasetaattia. Kun oli sekoitettu 1 tunti huoneen lämpötilassa, reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan vettä ja uutettiin kolme kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset osuudet kuivat-
25 tiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuumissa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla (Water's 500, 72 % etyyliasetaatti heksaaneissa, k'= 5,5), jolloin saatiin kiinteä tuote, joka etyyliasetaatista/heksaaneista suoritettuna uudelleenkitetyksen jälkeen antoi 5,75 g (27 %) 1-t-butyylidikarboksi-
30 metyyli-2-(4-kloori-3-sulfamoylibentsoyyl)hydratsiinia (I-G) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 125-128°C.

Liuokseen, jossa oli 0,84 g (3,0 mmol) yhdistettä (I-E), 1,09 g (2,98 mmol) yhdistettä (I-G) ja 0,811 g

- (5,29 mmol) 1-hydroksibentsotriatsolihydraattia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania 0°C lämpötilassa, typpi-kehässä, lisättiin tipoittain liuosta, jossa oli 0,62 g (3,0 mmol) N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä 10 ml:ssa
- 5 kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseoksen annettiin asteittain lämmitä huoneen lämpötilaan. 1,5 tunnin kulluttua liuokseen lisättiin 0,40 ml (2,9 mmol) trietyyl-amiinia tipoittain. Seoksen annettiin sekoittua yön yli, minkä jälkeen se suodatettiin ja konsentroidtiin vakuumis-
- 10 sa. Jäännös otettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kahdesti kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja kerran vedellä ja suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuumissa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti
- 15 HPLC:lla (Water's 500, 35 % metyleenikloridi eetterissä, $k' = 4,9$), jolloin saatiin 424 mg (23 %) 1- \sqrt{N} - $\sqrt{(1S)}$ -1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli $\sqrt{}$ -L-alanyyli $\sqrt{}$ -1-t-butylikarboksimetyyli-2-(4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyyli)hydratsiinia (I-H) lasimaisena.
- 20 Seosta, jossa oli 420 mg (0,672 mmol) yhdistettä (I-H) 15 ml:ssa 4N vetykloridia dioksaanissa, sekoitettiin 15,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos konsentroidtiin vakuumissa, ja jäännöstä hierrettiin eetterin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 408 mg (100 %)
- 25 1- \sqrt{N} - $\sqrt{(1S)}$ -1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli $\sqrt{}$ -L-alanyyli $\sqrt{}$ -1-karboksimetyyli-2-(4-kloori-3-sulfamoyylibentsoyyli)hydratsiinihydrokloridia (I-I) valkoisena kiinteänä aineena: sp. 144°C (pehmenee).



15 Esimerkki II

Seokseen, jossa oli 122,6 g (0,801 mol) 2-bromi-
propionihappoa ja 2,5 ml konsentroitua rikkihappoa 400 ml:
ssa metyleenikloridia -78°C lämpötilassa ja typpikehäs-
sä, annettiin kuplia 300 ml isobutyleeniä. Reaktioseok-
sen annettiin hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan.
20 22 tunnin kuluttua seos konsentroititiin vakuumissa ja
jäännös otettiin eetteriin ja pestiin kolme kertaa kyl-
läisellä natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja kerran suo-
lavedellä. Se kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatet-
ttiin ja konsentroititiin vakuumissa, jolloin saatiin 104,9 g
25 (63 %) t-butyyl-2-bromipropionaattia (II-A) öljynä.

Seosta, jossa oli 24,0 g (0,116 mol) yhdistettä
(I-B), 31,1 g (0,148 mol) yhdistettä (II-A) ja 18,0 ml
(0,129 mol) trietyyliamiinia 200 ml:ssa asetonitriiliä,
30 refluksoititiin 10 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja kon-
sentroititiin vakuumissa. Jäännös otettiin eetteriin ja
pestiin kahdesti vedellä, kerran kyläisellä kaliumkar-
bonaatin vesiliuoksella, jälleen kerran vedellä ja
kerran suolavedellä. Se kuivattiin magnesiumsulfaatilla,
35 suodatettiin, konsentroititiin vakuumissa ja käsiteltiin

kromatografisesti HPLC:lla (Water's 500, 10 % etyyli-
 asetaatti heksaaneissa) jolloin saatiin 11,83 g (31 %) N -[$(1S)$ -1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]- D -ala-
 niini- t -butyyliesteriä ($k' = 2,6$) ja 15,75 g (41 %)
 5 N -[$(1S)$ -1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]- L -ala-
 niinin t -butyyliesteriä (II-B) ($k' = 4,0$).

Seosta, jossa oli 10,00 g (29,81 mmol) yhdistet-
 tä (II-B), 4,00 ml (49,5 mmol) pyridiiniä ja 4,40 ml
 (32,0 mmol) 2,2,2-trikloorietyyliklooriformaattia 75
 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, refluksoitettiin typpi-
 kehässä 3,5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin ja konsent-
 roitiin vakuuissa. Jäännös otettiin eetteriin ja pes-
 tiin neljä kertaa 1N vesipitoisella vetykloridihapolla
 ja kerran suolavedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin mag-
 nesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuu-
 15 missa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla (Wa-
 ter's 500, 15 % eetteri heksaaneissa, $K' = 2,4$) jolloin
 saatiin 13,78 g (90 %) N -[$(1S)$ -1-etoksikarbonyyli-3-
 fenyyliipropyyli]- N -(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-
 20 L -alaniinin t -butyyliesteriä (II-C) öljynä.

Seosta, jossa oli 13,72 g (26,86 mmol) yhdistet-
 tä (II-C) 150 ml:ssa 4N vetykloridia dioksaanissa, se-
 koitettiin tyypikehässä 9 tuntia huoneen lämpötilassa.
 Seos konsentroidtiin vakuuissa ja jäännös käsiteltiin
 25 kromatografisesti silikageelillä (20 cm x 5,2 cm, heksaa-
 nit \rightarrow 70 % eetteriä heksaaneissa), jolloin saatiin 10,22 g
 (84 %) N -[$(1S)$ -1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]- N -
 (2,2,2-trikloorietoksi-karbonyyli)- L -alaniinia (II-D),
 joka kiinteytyi seisoessaan: sp. 73-75°C.

30 Seosta, jossa oli 46,8 g (0,173 mol) 2,4-dikloori-
 5-sulfamoyylibentsoehappoa 400 ml:ssa 5N etanolipi-
 toista vetykloridiliuosta, sekoitettiin huoneen lämpö-
 tilassa 64 tuntia. Reaktioseos konsentroidtiin vakuumis-
 sa ja tuote uudelleen kiteytyi kuumasta eetteristä, jol-
 35 loin saatiin 38,5 g (75 %) etyyli-2,4-dikloori-5-sulfamo-
 yylibentsoaattia (II-E), sp. 119-122°C.

Seosta, jossa oli 29,9 g (0,107 mol) N α -bentsyylioksikarbonyyli-L-lysiiniä, 30 ml etanolia ja 9,0 ml konsentroitua rikkihappoa 250 ml:ssa metyleenikloridia, refluksoitiin 22,5 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 13 lisäämällä varovasti kylläistä kaliumkarbonaatin vesiliuosta. Vesifaasi poistettiin ja orgaaninen faasi pestiin vielä kerran kylläisellä kaliumkarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitettiin vakuumissa, jolloin saatiin 29,8 g (91 %) etyyli-N α -bentsyylioksikarbonyyli-L-lysinaattia (II-F) öljynä.

Seosta, jossa oli 20,6 g (66,8 mmol) yhdistettä (II-F) ja 8,50 g (28,5 mmol) yhdistettä (II-E) 30 ml:ssa tetrahydrofuraania, refluksoitiin 51 tuntia. Reaktioseos konsentroitettiin vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka otettiin etyyliasetattiin ja pestiin kerran 10 % etikkahapon vesiliuoksella ja kerran vedellä. Orgaaninen osa kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitettiin vakuumissa, jolloin saatiin viskoosia öljyä, joka käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla (Water's 500, 80 % eetteriä heksaaneissa, $k' = 6,0$), jolloin saatiin 9,6 g (59 %) kahden regioisomeerin seosta: etyyli-N α -bentsyylioksikarbonyyli-N ϵ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoyylifenyyli)-L-lysinaatti (II-Ga) (sp. 86-89 $^{\circ}$ C) ja etyyli-N α -bentsyylioksikarbonyyli-N ϵ -(5-kloori-4-etoksikarbonyyli-2-sulfamoyylifenyyli)-L-lysinaatti (II-Gb) (sp. 140-143 $^{\circ}$ C).

Seosta, jossa oli 10,2 g (17,9 mmol) yhdisteiden (II-Ga) ja (II-Gb) seosta 200 ml:ssa 1,8 M vetybromidia jääetikkahapossa, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4,25 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 3,0 litralla eetteriä ja saostunut tuote kerättiin ja sitä hierrettiin eetterin kanssa. Kiinteytynyt tuote suodatettiin suspensiosta, jolloin saatiin 7,73 g (84 %) regioisomeerien seosta: etyyli-N ϵ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfa-

moyylifenylyli)-L-lysinaatti-hydrobromidi (II-Ha) ja etyyli-N ϵ -(5-kloori-4-etoksikarbonyyli-2-sulfamoyyli-fenylyli)-L-lysinaattihydrobromidia (II-Hb).

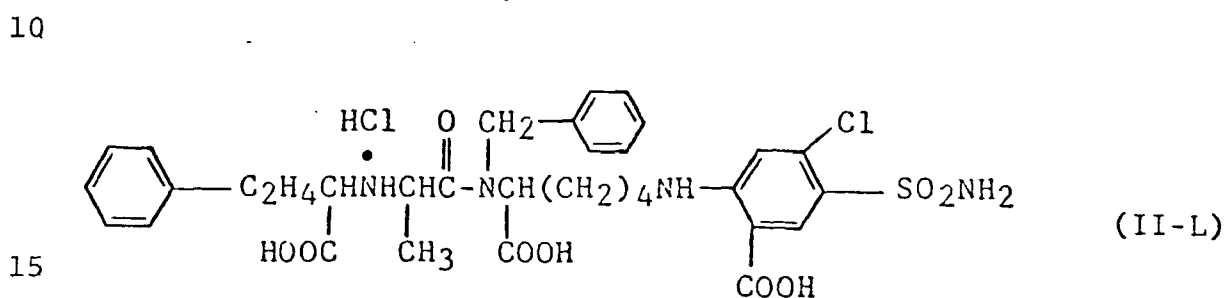
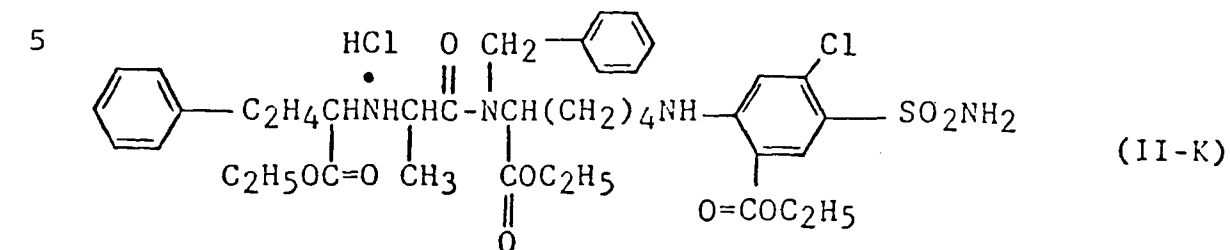
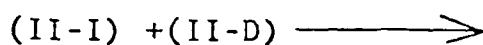
Seokseen, jossa oli 7,73 g (15,0 mmol) yhdistettä (II-Ha) ja (II-Hb) ja 4,20 ml (30,1 mmol) trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa, lisättiin tipoittain 2,00 ml (16,8 mmol) bentsyylibromidia. Sitten seosta refluksoitiin 7,5 tuntia, min-
 5 kää jälkeen se suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa.
 10 Jäännös käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla (Water's 500, 15 % eetteri metyleenikloridissa) jolloin saatiin erikseen 1,5 g (19 %) etyyli-N α -bentsyyli-N ϵ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoyylifenylyli)-L-lysinaattia (II-I) (k' = 3,3) ja 1,5 g (19 %) etyyli-N α -bentsyyli-N ϵ -(5-kloori-4-etoksikarbonyyli-2-sulfamoyylifenylyli)-
 15 L-lysinaattia (II-J) (k' = 7,4).

Seokseen, jossa oli 728 mg (1,60 mmol) yhdistettä (II-D) 10 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia huoneen lämpötilassa ja tyypikehässä, lisättiin tipoittain 0,40 ml
 20 (4,59 mmol) oksalyylidikloridia ja sen jälkeen 10 μ l (0,13 mmol) N,N-dimetyyliformamidia. Tämän vaiheen tarkoitus oli konvertoida yhdiste (II-D) happokloridikseen. 3,5 tunnin kuluttua reaktioseos konsentroitiin vakuumissa, ja saatu happokloridi liuotettiin 3 ml:aan kuivaa metyleenikloridia. Tähän seokseen lisättiin sitten tipoittain liuos-
 25 ta, jossa oli 820 mg (1,56 mmol) yhdistettä (II-I) ja 0,250 ml (1,79 mmol) trietyyliamiinia 6 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia. 1 tunnin kuluttua reaktioseos otettiin metyleenikloridiin ja pestiin kolme kertaa 1N vetykloridihapon vesiliuoksella, kerran kylläisellä natriumbi-
 30 karbonaatin vesiliuoksella ja kerran suolavedellä. Orgaaninen osuus kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin vakuumissa, jolloin saatiin raakaa etyyli-N α -bentsyyli-N α -N ϵ -(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropylyli-N-(2,2,2-trikloorietoksikarbo-
 35

nyyli-4-sulfamoyylifenyyli)-L-lysinaattia, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa puhdistamatta edelleen. Raaka tuote liukeni 10 ml:aan jääetikkahappoa ja sitä käsiteltiin tyypikehässä 1,20 g:lla
 5 (18,4 mmol) sinkkipölyä. 1,75 tunnin kuluttua suspensio suodatettiin seliitin läpi ja konsentroitiin vakuu-
 missa. Jäännös otettiin metyleenikloridiin ja pestiin kolme kertaa kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuok-
 10 magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin va-
 kuumissa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti HPLC:lla
 (Water's 500, 55 % etyyliasetaattia heksaaneissa, $k' = 4,5$), jolloin saatiin 509 mg (41 %) etyyli-N α -bentsyy-
 li-N α - $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli $\overline{\text{L}}$ -
 15 alanyyli $\overline{\text{L}}$ -N ϵ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoyyli-
 fenyyli)-L-lysinaattia (II-Kb). Tämän yhdisteen käsittely
 eetteripitoisella vetykloridilla antoi 443 mg sen hydro-
 kloridisuolaa (II-K) valkeana kiinteänä aineena: sp.
 103-107°C (pehmenee).

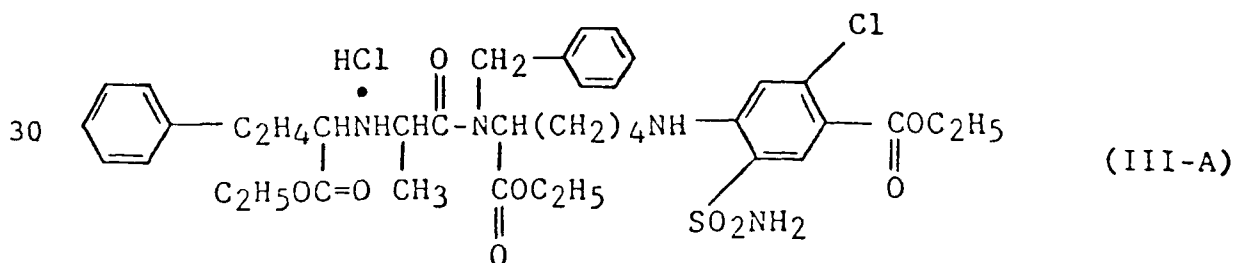
20 Seosta, jossa oli 326 g (0,396 mmol) yhdistettä
 (II-K) ja 3,0 ml 1,0 N (3,0 mmol) natriumhydroksidin
 vesiliuosta 3 ml:ssa etanolia, sekoitettiin huoneen läm-
 pötilassa 22 tuntia. Reaktioseos tehtiin happamaksi pH-
 arvoon 1 1,0 N vetykloridihapon vesiliuoksella ja uutet-
 25 tiin sitten neljä kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset
 osuudet yhdistettiin, pestiin kerran suolavedellä, kui-
 vattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroi-
 tiin vakuuissa. Jäännöstä hierrettiin eetterin kanssa
 ja suodatettiin, jolloin saatiin 291 mg (99 %) N α -bents-
 30 yyli-N α - $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{L}}$ (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli $\overline{\text{L}}$ -ala-
 nyyli $\overline{\text{L}}$ -N ϵ -(2-karboksi-5-kloori-4-sulfamoyylifenyyli)-
 L-lysiinihydrokloridia (II-L) valkeana kiinteänä aineena:
 sp. 172-176°C (pehmenee).

Reaktio eteni seuraavasti:



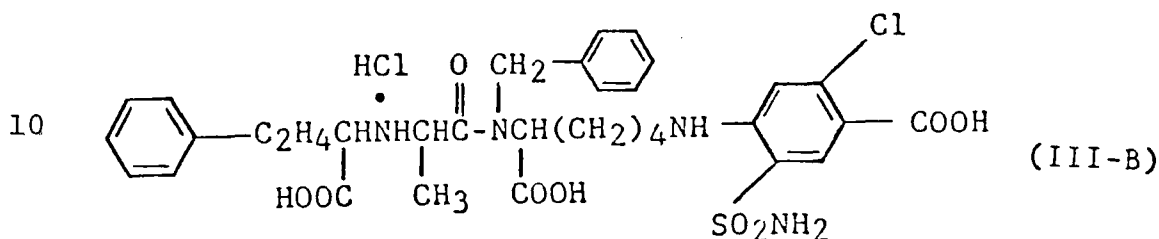
Esimerkki III

Yhdisteiden (II-D) ja (II-J) annettiin reagoida
 20 identtisellä reaktio- ja eristysvaiheilla, ja käyttäen
 identtisiä olosuhteita ja reagensseja kuin käytettiin
 yhdisteen (II-K) valmistamisessa. Tuote, yhdiste (III-A)
 oli etyyli-N α -bentsyyli-N α -[N-(1S)-l-etoksikarbonyy-
 li-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(5-kloori-4-etok-
 25 sikarbonyyli-2-sulfamoyylifenyyli)-L-lysinaatin vetyklo-
 ridisuola, valkoinen kiinteä aine, sp. 102-106 $^{\circ}$ C (peh-
 menee).



Yhdisteen (III-A) annettiin reagoida natriumhydr-
 35 oksidin kanssa ja sitten vetykloridihapon kanssa, saman-

laisissa olosuhteissa, joissa yhdiste (II-K):kin oli, yhdisteen (III-B) valmistamiseksi; N α -bentsyyli-N α -[(N-[(1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(4-karboksi-5-kloori-2-sulfamoyylifenyyli)-L-lysiini-
5 hydrokloridi, valkoinen kiinteä aine, sp. 163-165°C (peh- menee).



Esimerkki IV

15 Erillisiin 500 ml hydrausastioihin, joista kum-
pikin sisälsi 100 ml dioksaania ja 9,0 ml (160 mmol) vä-
kevää rikkihappoa, pantiin 11,0 g (39,2 mmol) ja 10,6 g
(37,8 mmol) N ϵ -bentsyylioksikarbonyyli-L-lysiiniä. Kak-
si liuosta jäähdytettiin -78°C lämpötilaan ja 140 ml
20 kondensoitua (-78°C) isobutyleeniä lisättiin kuäpaankin
astiaan. Seoksia ravisteltiin sitten mekaanisesti (Parr-
ravistin) huoneen lämpötilassa 4 tuntia (26 psi) (1,80
bar). Reaktioseokset yhdistettiin ja kaadettiin 1000 ml:
aan (1,0 mol) jääkylmää liuosta, jossa oli 1,0 N nat-
25 riumhydroksidin vesiliuosta, ja uutettiin peräkkäin kol-
me kertaa eetterillä. Orgaaniset osuudet yhdistettiin
(noin 3000 ml), pestiin kerran suolavedellä, kuivat-
tiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroititiin
vakuumissa, jolloin saatiin 16,7 g (64 %) t-butyyl-N ϵ -
30 bentsyylioksikarbonyyli-L-lysinaattia (IV-A) öljynä.

Liuokseen, jossa oli 20,1 g (59,7 mmol) yhdis-
tettä (IV-A) ja 4,80 ml (59,3 mmol) pyridiiniä 150 ml:
ssa kuivaa tetrahydrofuraania -5°C lämpötilassa, typpi-
kehässä, lisättiin tipoittain 15 minuutin aikana 8,50 ml
35 (60,2 mmol) trifluorietikkahapon anhydridiä. Reaktio-

seoksen annettiin hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan. 16 tunnin kuluttua seos konsentroitiin vakuuissa. Jään-
 nös otettiin eetteriin ja pestiin kahdesti 1,0 N vety-
 kloridihapon vesiliuoksella, kahdesti kylläisellä natrium-
 5 bikarbonaatin vesiliuoksella ja kerran suolavedellä. Or-
 gaaninen osuus kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suoda-
 tettiin ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin
 kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin eetteristä/
 heksaaneista, jolloin saatiin 20,1 g (78 %) t-butyyl-
 10 N ϵ -bentsyylioksikarbonyyli-N α -trifluoriasetyyli-L-ly-
 sinaattia (IV-B): sp. 77-79°C.

Seosta, jossa oli 24,7 g (57,1 mmol) yhdistettä
 (IV-B) ja 2,87 g 10 % palladiumia aktiivihielellä 250 ml:
 ssa absoluuttista etanolia, hydrattiin 55 psi (3,8 bar)
 15 paineessa 2 tuntia. Seos suodatettiin seliitin läpi ja
 suodos konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin 17,0 g
 (100 %) t-butyyl- α -trifluoriasetyyli-L-lysinaattia
 (IV-C) viskoosina öljynä.

Seokseen, jossa oli 17,7 g (59,3 mmol) yhdistettä
 20 (IV-C) ja 18,0 ml (129 mmol) trietyyliamiinia 100 ml:
 ssa kuivaa tetrahydrofuraania -5°C lämpötilassa ja typpi-
 kehässä, lisättiin tipoittain 30 minuutin aikana liuos-
 ta, jossa oli 15,4 g (60,7 mmol) 4-kloori-3-sulfamoyyli-
 bentsoylikloridia 70 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania.
 25 Liuoksen annettiin hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan.
 64 tunnin kuluttua seos konsentroitiin vakuuissa. Jään-
 nös otettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kahdesti 1,0 N
 vetykloridihapon vesiliuoksella, kahdesti natriumbi-
 karbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja kerran suola-
 30 vedellä. Orgaaninen osuus kuivattiin magnesiumsulfaatilla,
 suodatettiin ja konsentroitiin vakuuissa, jolloin saa-
 tiin öljyä, joka käsiteltiin kromatografisesti HPLC:llä
 (Water's 500, 50 % etyyliasetaatti heksaaneissa, k' =
 3,0), jolloin saatiin 16,8 g (55 %) t-butyyl-N ϵ -(4-
 35 kloori-3-sulfamoyylibentsooyli)-N α -trifluoriasetyyli-
 L-lysinaattia (IV-D) lasimaisena.

Seosta, jossa oli 11,10 g (21,51 mmol) yhdistettä (IV-D) ja 53,0 ml (53,0 mmol) 1,0 N natriumhydroksidin vesiliuosta 50 ml:ssa etanolia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Reaktiota jäähdytettiin
 5 lisäämällä 80 ml (80,0 mmol) 1,0 N vetykloridihapon vesiliuosta. Seoksen pH säädettiin arvoon 9 lisäämällä varovasti kylläistä natriumbikarbonaatin vesiliuosta, ja uutettiin sitten kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset osuudet yhdistettiin (noin 500 ml), pestiin
 10 kerran suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin vakuuissa. Tuote uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista/heksaaneista, jolloin saatiin 6,74 g (75 %) t-butyylimuonon-(4-kloori-3-sulfamoylibentsoyylimuonon)-L-lysiiniä (IV-E) valkeana kiinteänä
 15 aineena: sp. 158-160°C.

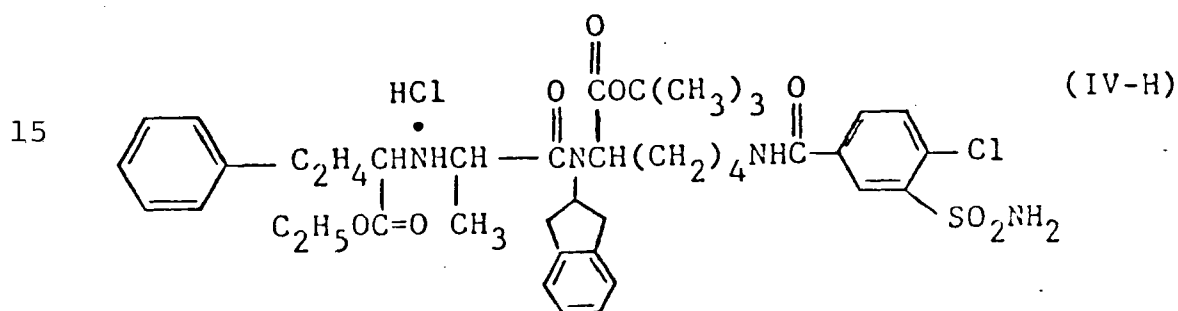
Seosta, jossa oli 8,38 g (19,1 mmol) yhdistettä (IV-E), 34,1 g (173 mmol) 2-bromi-indaania ja 13,3 g (158 mmol) natriumbikarbonaattia 130 ml:ssa asetonitriiliä tyypikehässä, refluksoitiin 48 tuntia. Reaktioseos
 20 konsentroitiin vakuuissa, ja jäännös otettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kahdesti vedellä ja kerran suolavedellä. Se kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroitiin vakuuissa. Jäännös käsiteltiin kromatografisesti HPLC:llä (Water's 500, 70 % etyyli-
 25 asetaatti heksaaneissa, $k' = 3,8$), jolloin saatiin 83,9 g (82 %) t-butyylimuonon-(4-kloori-3-sulfamoylibentsoyylimuonon)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-L-lysiiniä (IV-F):
 sp. 65-68°C; $[\alpha]_D^{MeOH} = +14,7^\circ$.

Seokseen, jossa oli 4,64 g (10,2 mmol) tuotetta
 30 (II-D) 40 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia huoneen lämpötilassa ja tyypikehässä, lisättiin tipoittain 7,30 ml (83,8 mmol) oksalyylikloridia ja sen jälkeen 30 μ l (0,39 mmol) N,N-dimetyyliformamidia, 3,5 tunnin kuluttua reaktioseos konsentroitiin vakuuissa. Jäännös (noin
 35 4,9 g) liuotettiin 25 ml:aan kuivaa metyleenikloridia,

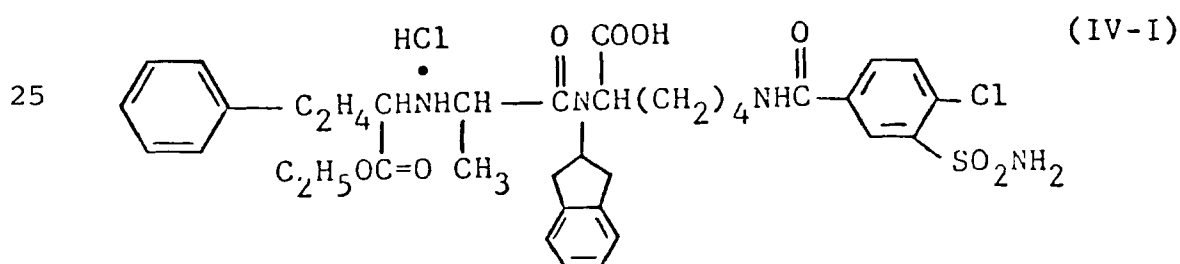
pantiin typpikehään ja jäädytettiin -5°C lämpötilaan. Tähän seokseen lisättiin sitten tipoittain 25 minuutin aikana liuosta, jossa oli 3,98 g (7,42 mmol) yhdistettä (IV-F) ja 7,50 ml (53,8 mmol) trietyyliamiinia
 5 40 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia. Liuoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan. 15,25 tunnin kuluttua seos konsentroidtiin vakuuissa. Jäännös otettiin etyyliasetaatettiin ja pestiin neljä kertaa 1,0 N vetykloridihapon vesiliuoksella (noin 1000 ml) ja kerran suolavedellä.
 10 Se kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuuissa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti HPLC:llä (Water's 500, 7 % etikkahappo etyyliasetaatissa, $k' = 5,8$), jolloin saatiin 5,02 g (70 %) t-butyylim-N-(4-kloori-3-sulfamoylibentsoyyli)-
 15 N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-N-(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli-L-lysinaattia (IV-G) lasimaisena.

Seosta, jossa oli 5,02 g (5,16 mmol) yhdistettä (IV-G) 25 ml:ssa jääetikkahappoa huoneen lämpötilassa,
 20 ja typpikehässä, käsiteltiin 9,80 g:lla (150 mmol) sinkkipölyä. 7 tunnin kuluttua suspensio suodatettiin seliitin läpi ja konsentroidtiin vakuuissa. Hierrettäessä jäännöstä eetterin kanssa saatiin 4,71 g kiinteätä ainetta, joka liuotettiin natriumbikarbonaatin kylläiseen vesiliuokseen.
 25 Liuos uutettiin sitten kolme kertaa etyyliasetaatilla. Orgaaniset osuudet yhdistettiin, pestiin kerran suolavedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin vakuuissa. Tuote käsiteltiin kromatografisesti HPLC:llä (Water's 500, etyyliasetaatit/heksaanit/metanoli (5/4/1), $k' = 2,7$), jolloin
 30 saatiin t-butyylim-N-(4-kloori-3-sulfamoylibentsoyyli)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-N-(1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli-L-lysinaattia. Tämän yhdisteen käsittelystä eetteripitoisella vetykloridilla saatiin 2,88 g (67 %) sen vetykloridisuolaa (IV-H) valkoisena kiinteänä aineena.
 35

Seosta, jossa oli 1,14 g (1,36 mmol) yhdistettä (IV-H) 50 ml:ssa 4 N vetykloridia dioksaanissa huoneen lämpötilassa ja tyypikehässä, sekoitettiin 17 tuntia. Seos konsentroititiin vakuumissa ja jäännöstä hierrettiin 5 heksaanien kanssa, suodatettiin pois ja kuivattiin (T noin 70°C) vakuumissa, jolloin saatiin 844 mg (80 %) N-(4-kloori-3-sulfamoylibentsooyli)-N'-((2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-N'-((1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyyli-propyyli)-L-alanyyli)-L-lysiinihydrokloridia (IV-I) val- 10 keana kiinteänä aineena: sp. 158-162°C (pehmenee).



20



30

Esimerkki V

Liuosta, jossa oli natriumbisulfiittia (72,8 g, 0,70 m) vedessä (390 ml) lisättiin tipoitain kiehuvaan seokseen, jossa oli 4-kloori-3-nitro-5-sulfamoylibentsoehappoa (38,6 g, 0,14 m) vedessä (390 ml). Seosta refluk- 35

soitiin sitten 1 tunti, tehtiin happamaksi pH-arvoon 2 väkevällä vetykloridihapolla ja refluksoitiin vielä 30 minuuttia. Jäähdyessä muodostui valkoinen sakka, joka otettiin talteen ja pestiin vedellä, saanto: 23,9 g
5 (68 %) 3-amino-4-kloori-5-sulfamoylibentsoehappoa (V-A).

Yhdistettä (V-A) (10,0 g, 0,040 m) liuotettiin etanoliin (100 ml)/rikkihappoon (1,5 ml) ja refluksoitiin 5 tuntia. Liuos konsentroitiin vakuuissa ja jäännös käsiteltiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Saatu kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja uudelleenkiteytettiin etanolin vesiliuoksesta. Saanto: 6,8 g (61 %) etyyli-3-amino-4-kloori-5-sulfamoylibentsoaattia (V-B).
10

Dinatriumiminodiasetaatti-monohydraattia (11,7 g, 0,060 m) liuotettiin veteen (40 ml) ja jäähdytettiin 0°C lämpötilaan. Bentsyyliklooriformaattia (13,3 g) (0,078 m) lisättiin annoksittain, ja liuoksen pH pidettiin välillä 9-12 lisäämällä 2 N natriumhydroksidiliuosta tarvittaessa. Kun lisäys oli saatu loppuun liuosta sekoitettiin vielä 3 tuntia - 0-10°C lämpötilassa, ja uutettiin sitten dietyylieetterillä. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi väkevällä vetykloridihapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin, jolloin saatiin
20 13,0 g (81 %) N-bentsyylioksikarbonyyli-iminodietikkahappoa (V-C).
25

Yhdistettä (V-C) (6,3 g, 24 mmol) ja etikkahapon anhydridiä (13,0 g, 0,127 m) yhdistettiin ja sekoitettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Etikkahappo ja anhydridi poistettiin vakuuissa ja jäännös uudelleenkiteytettiin heksaaneista/etyyliasetaatista, jolloin saatiin 7,2 g (78 %) N-bentsyylioksikarbonyyli-iminodietikkahapon anhydridiä (V-D).
30

Yhdistettä (V-B) (5,6 g 20 mmol) ja yhdistettä (V-D) (5,5 g, 22 mmol) liuotettiin asetonitriiliin (80 ml)
35

ja sekoitettiin 3 päivää. Sitten seos suodatettiin, jolloin saatiin haluttua tuotetta. Lisää epäpuhtautta ainetta voitaisiin saada konsentroimalla suodos ja pesemällä ruskea jäännös heksaani/etyyliasetaatilla.

5 Kokonaissaanto: 10,1 g (96 %) etyyli-3- \overline{N} -bentsyylioksi-karboonyyli-N-(karboksimeyyli)glysiiniamidi $\overline{7}$ -4-kloori-5-sulfamoylibentsoattia (V-E).

Yhdistettä (V-E) (10,1 g, 19,1 mmol) yhdistettiin etikkahapon kanssa,

10 joka sisälsi 32 % vetybromidia (60 ml kaikkiaan) ja annettiin seistä 1,75 tuntia. Sitten liete pestiin useita kertoja eetterillä ja kuivattiin vakuudessa 80°C lämpötilassa, jolloin saatiin etyyli-3- \overline{N} -(karboksimeyyli)-glysiiniamidi $\overline{7}$ -4-kloori-5-sulfamoylibentsoattivety-

15 bromidia (8,1 g, 89 %). Tämä aine liuotettiin veteen (70 ml), liuos suodatettiin ja neutraloitiin 1 N natriumhydroksidiliuoksella (17 ml). Saatu sakka otettiin talteen ja pestiin vedellä ja etanolilla, jolloin saatiin 6,1 g (91 %) etyyli-3- \overline{N} -(karboksimeyyli)-glysiini-

20 amidi $\overline{7}$ -4-kloori-5-sulfamoylibentsoattia (V-F).

Liuosta, jossa oli yhdistettä (V-F) (6,1 g, 15 mmol) etanolissa (125 ml) ja jossa oli rikkihappoa (1 ml) refluksoitiin 24 tuntia ja konsentroititiin sitten vakuudessa. Natriumbikarbonaattiliuosta lisättiin ja sakka

25 otettiin talteen ja pestiin vedellä, saanto 5,7 g (87 %) etyyli-3- \overline{N} -(etoksikarboonylimetyyli)glysiiniamidi $\overline{7}$ -4-kloori-5-sulfamoylibentsoattia (V-G).

Liuosta, jossa oli yhdistettä (V-G) (2,97 g, 7,04 mmol) ja trietyyliamiinia (0,819 g, 8,09 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (100 ml), lisättiin liuokseen,

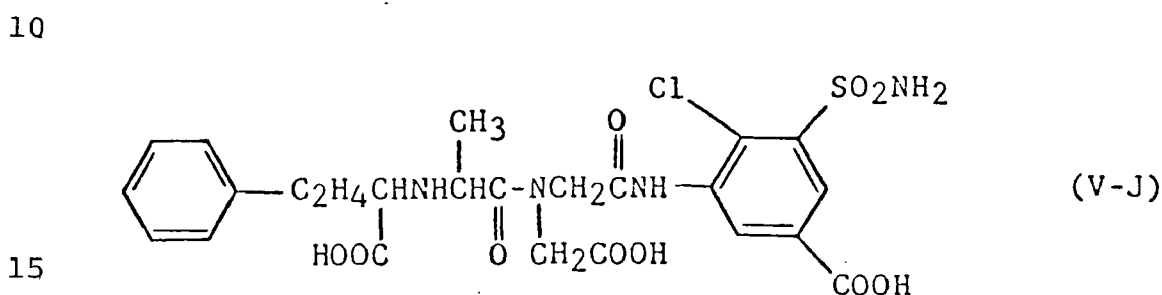
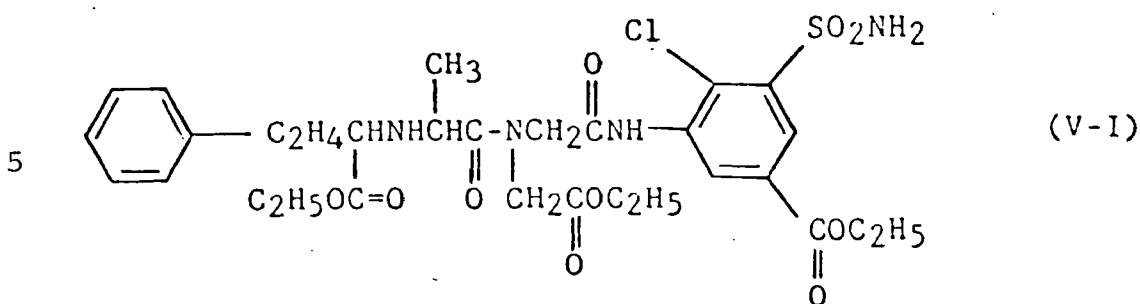
30 jossa oli 7,04 mmol yhdisteen (II-D) happokloridia (katso esim. II) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun oli sekoitettu yön yli, seos suodatettiin ja suodos laimennettiin vedellä, kunnes muodostui toinen faasi. Seos uutettiin

35 metyleenikloridilla ja orgaaninen osuus pestiin 1N HCl:llä,

kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella ja suola-
vedellä. Kun oli kuivattu natriumsulfaatilla, liuos
konsentroidtiin vakuuissa, jolloin saatiin 5,8 g (saan-
to 96 %) valkoista vaahtoa, etyyli-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksi-
5 karbonyyli-3-fenyylipropyyli $\overline{\text{L}}$ -N-(2,2,2-trikloorietoksi-
karbonyyli)-L-alanyyli $\overline{\text{L}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ -(2-kloori-5-etoksikarbo-
nyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminokarbonyylimetyyli $\overline{\text{L}}$ -
glysinaattia (V-H).

Yhdistettä (V-H) (5,8 g, 6,7 mmol) liuotettiin
10 etikkahappoon ja sinkkipölyä (5,9 g, 90 mmol) lisättiin.
Seosta sekoitettiin voimakkaasti 4 tuntia, ja suodatet-
tiin sitten seliitin läpi. Suodos konsentroidtiin ja jään-
nöksenä oleva etikkahappo poistettiin atseotrooppisesti
tolueenin kanssa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin
15 ja liuos pestiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuok-
sella, vedellä ja suolavedellä. Orgaaninen osuus kuivat-
tiin natriumsulfaatilla ja konsentroidtiin vakuuissa
vaahdoksi, joka oli etyyli-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-
3-fenyylipropyyli $\overline{\text{L}}$ -L-alanyyli $\overline{\text{L}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ -(2-kloori-5-etoksi-
20 karbonyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminokarbonyylimetyy-
li $\overline{\text{L}}$ glysinaattia (V-I).

Natriumhydroksidia (0,146 g, 3,65 mmol) vedessä
(0,3 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli yhdistettä (V-I)
(0,486 g, 0,71 mmol) 3,0 ml:ssa metanolia. Liuosta se-
25 koitettiin kaksi tuntia ja konsentroidtiin sitten vakuu-
missa, huoneen lämpötilassa. Jäännös liuotettiin veteen
ja liuos neutraloitiin konsentroidulla HCl:lla, jolloin
muodostui valkoinen sakka. Suodatukselta saatiin 0,24 g
(saanti 56 %) N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{L}}$ (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli $\overline{\text{L}}$ -
30 L-alanyyli $\overline{\text{L}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ -(2-kloori-5-karboksi-3-sulfamoyyli-
fenyyli)-2-aminokarbonyylimetyyli $\overline{\text{L}}$ glysiiniä (V-J).



Esimerkki VI

Seosta, jossa oli 3-nitro-3-fenoksi-5-sulfamyyli-
bentsoehappoa (3,7 g, 0,011 mol), 10 % palladiumia hii-
20 lellä (0,5 g) ja etanolia (100 ml) ravistettiin Parr-
hydraajassa 1,5 tuntia vedyn paineessa 40 psi (2,76 bar).
Katalyytti suodatettiin pois ja suodos konsentroitiin
valkoiseksi kiinteäksi aineeksi. Saanto: 3,2 g (94 %)
3-amino-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoehappoa (VI-A).

25 Seosta, jossa oli yhdistettä (VI-A) (6,17 g,
0,020 mmol), 2-nitroetyyliasettaattia (2,66 g, 0,020 mmol),
natriumasetattitrihydraattia (2,72 g, 0,020 mol), etik-
kahappoa (1,20 g, 0,020 mol) ja vettä (6 ml), lämmitet-
tiin 75^oC lämpötilaan 20 minuutin aikana ja jäähdytet-
30 tiin sitten. Sakka suodatettiin ja pestiin vedellä ja
etanolilla, jolloin saatiin 3,93 g (51,5 %) yhdistettä
(VI-B), 3-(2-nitroetyyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyyli-
bentsoehappoa.

35 Yhdistettä (VI-B) (4,0 g, 10 mmol) ja katalyytti-
nen määrä Ranye-nikkeliä lietettiin veteen (90 ml)/etano-
liin (90 ml). Seosta hydrattiin Parr-laitteella 3,5 tuntia

vedyn alkupaineen ollessa 51 psi (3,52 bar). Seosta suodatettiin sitten ja sakka uutettiin useita kertoja kuumalla vedellä. Suodos ja uutokset yhdistettiin ja konsentroidtiin, jolloin saatiin 3,6 g (97 %) yhdistettä
 5 (VI-C), 3-(2-aminoetyyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyyli-
 bentsoehappoa.

Yhdistettä (VI-C) (4,4 g, 12 mmol) lisättiin etanoliiin (150 ml) ja sen jälkeen rikkihappoa (1,5 ml). Liuosta refluksoidtiin 18 tuntia ja konsentroidtiin siteen
 10 vakuuimissa. Jäännös liuotettiin veteen ja neutraloitiin
 natriumbikarbonaattiliuoksella, ja uutettiin sitten etyyli-
 asetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin suolavedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja konsentroidtiin, jolloin
 saatiin 4,0 g (84 %) yhdistettä (VI-D), etyyli-3-(2-ami-
 15 noetyyliamino)-4-fenoksi-5-sulfamoyylibentsoaattia.

Seosta, jossa oli bromietikkahappoa (34,8 g, 0,25 mol), bentsyylialkoholia (27,0 g, 0,25 mol), p-tolueeni-sulfonihappoa (3 g, 0,02 mol) ja sykloheksaania (200 ml), refluksoidtiin 6 tuntia pullossa, jossa oli Dean Stark-
 20 loukku, jäähdytin ja mekaaninen sekoitin. Seos jäähdytet-
 tiin ja sekoitettiin 10 minuuttia kylläisellä natriumbi-
 karbonaattiliuoksella (150 ml). Orgaanista kerrosta uutet-
 tiin sitten vielä neljä kertaa kylläisellä natriumbikarbo-
 naattiliuoksella, pestiin vedellä ja suolavedellä ja kon-
 25 sentroidtiin sitten vakuuimissa. Bentsyylibromiasetaatin
 saanto oli kvantitatiivinen.

Liuosta, jossa oli yhdistettä (VI-D) (2,8 g, 7,4 mmol) ja trietyyliamiinia (1,0 g, 10 mmol) tetrahydrofu-
 raanissa (100 ml), jäähdytettiin 0°C lämpötilaan. Bents-
 30 yylibromiasetaattia (1,9 g, 8,1 mmol) lisättiin ja liuok-
 sen annettiin sekoittua huoneen lämpötilassa 2 päivää.
 Seos suodatettiin ja suodos konsentroidtiin vakuuimissa.
 Jäännös puhdistettiin suuripaineisella nestekromatogra-
 fiaalla, jolloin saatiin yhdistettä (VI-E), etyyli-3-
 35 \overline{N} -(bentsyylioksikarbonyylimetyyli)-amino $\overline{7}$ -etyyliamino $\overline{7}$ -

4-fenoksi-5-sulfamoylibentsoaattia. Kun edetään tämän bentsyyliyhdisteen t-butyylialanalogin kautta, saadaan tyydyttäviä tuloksia.

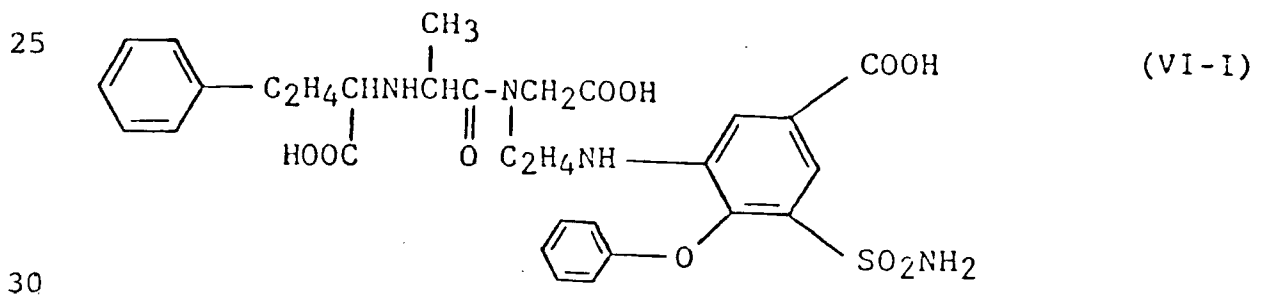
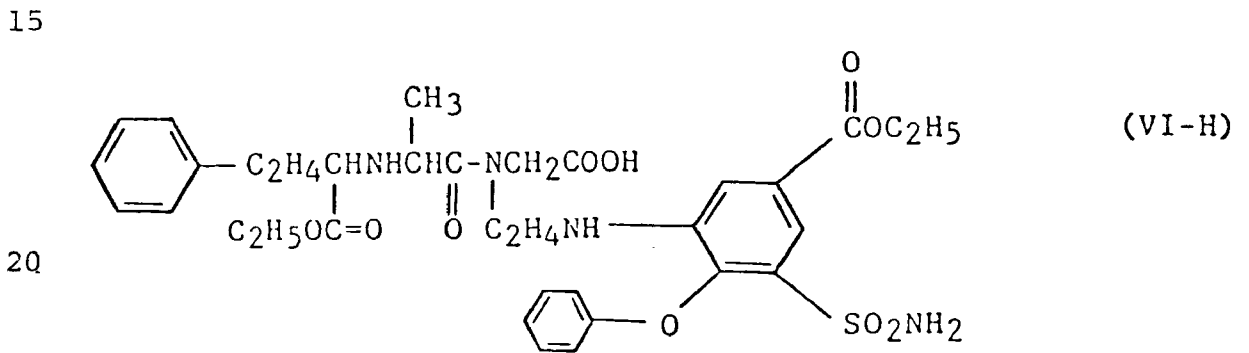
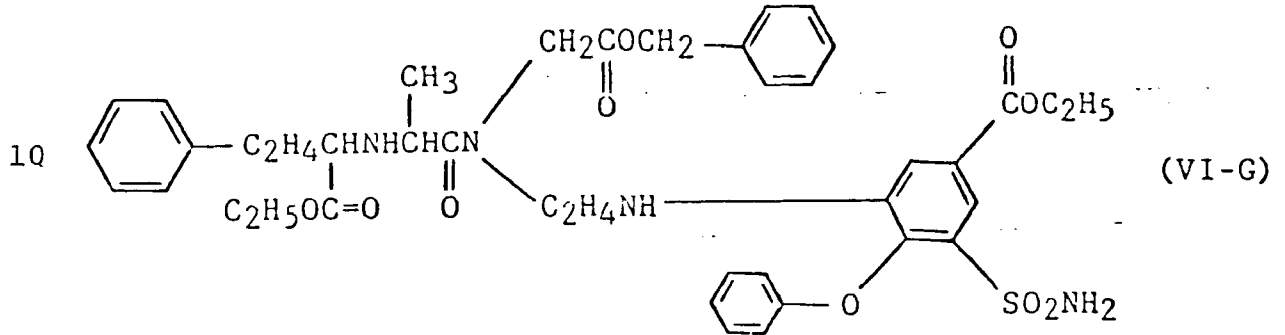
5 Liuosta, jossa oli yhdistettä (VI-E) (0,93 g, 1,8 mmol) ja trietyyliamiinia (0,20 g, 2,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (25 ml), lisättiin yhtenä annoksena 1,76 mmol:iin yhdisteen (II-D) happokaloridia (katso esimerkiksi II) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin 2 tuntia ja suodatettiin sitten. Suodos laimennettiin 10 yhtä suurella määrällä vettä ja seos uutettiin metuleenikloridilla. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja suolavedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Konsentroidaessa saatiin (1,39 g, 82 %) yhdisteen (VI-F) vaahtoa, bentsyyli-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{C}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\overline{\text{N}}$ -(2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli)-L-alanyyli- $\overline{\text{N}}$ -(2-fenoksi-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminoetyyli- $\overline{\text{N}}$ -glysinaattia.

20 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ suojaava ryhmä poistettiin yhdisteestä (VI-F) liuottamalla 1,0 g (1,0 mmol) yhdistettä (VI-F) 6,9 ml:aan etikkahappoa ja lisäämällä sinkkipölyä (0,91 g, 14 mmol). Seosta sekoitettiin 4 tuntia ja suodatettiin. Suodos konsentroidiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti, jolloin saatiin yhdistettä (VI-G), bentsyyli-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{C}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\overline{\text{N}}$ -L-alanyyli- $\overline{\text{N}}$ -(2-fenoksi-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminoetyyli- $\overline{\text{N}}$ -glysinaattia.

30 Yhdistettä (VI-G) liuotetaan etanoliin ja katalyyttinen määrä 10 % palladiumia hiilellä lisätään. Seosta hydrataan 6 tuntia vedyn alkupaineessa 50 psi (3,45 bar). Katalyytti suodatetaan pois ja suodos konsentroidaan, jolloin saadaan tuotetta (VI-H), N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{C}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\overline{\text{N}}$ -L-alanyyli- $\overline{\text{N}}$ -(2-fenoksi-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminoetyyli- $\overline{\text{N}}$ -glysiiniä.

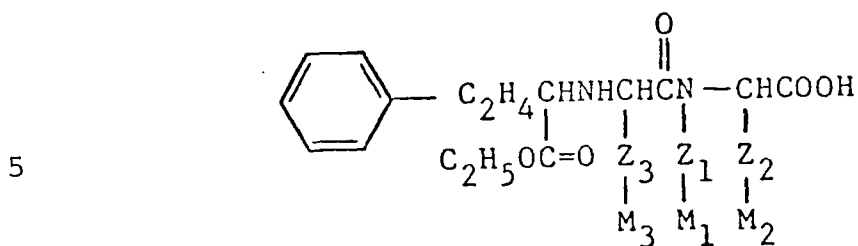
35 Yhdistettä (VI-H) lisätään natriumhydroksidin vesiliuokseen etanolissa. Seosta sekoitetaan 2 tuntia ja kon-

sentroidaan sitten vakuumissa. Jäännös liuotetaan ve-
 teen ja neutraloidaan väkevällä vetykloridihapolla.
 Saatu sakka otetaan talteen, jolloin saadaan yhdistettä
 (VI-I), N- \overline{N} - \overline{N} -(1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli]-L-ala-
 5 nyyli]-N- \overline{N} -(2-fenoksi-5-karboksi-3-sulfamoyylifenyyl)-
 2-aminoetyyli]glysiiniä,

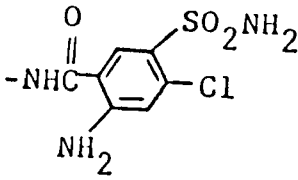
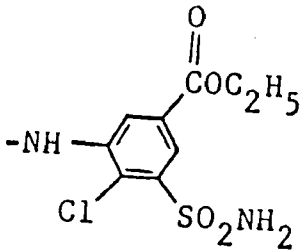
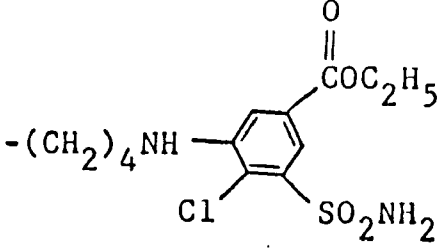
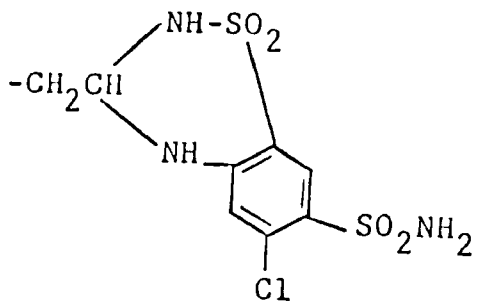


Esimerkit VII-XIV

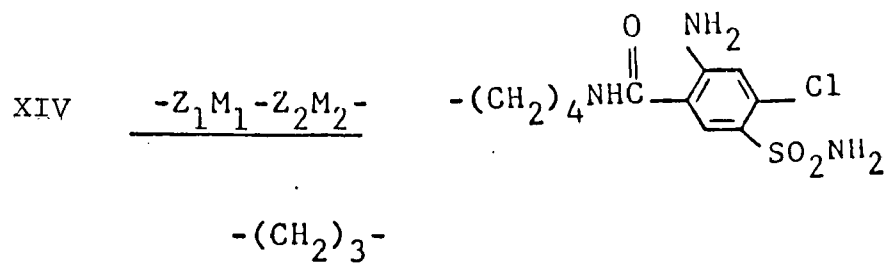
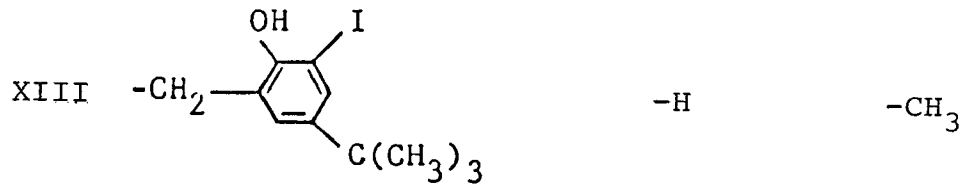
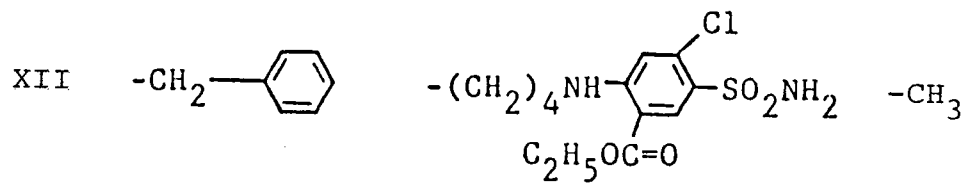
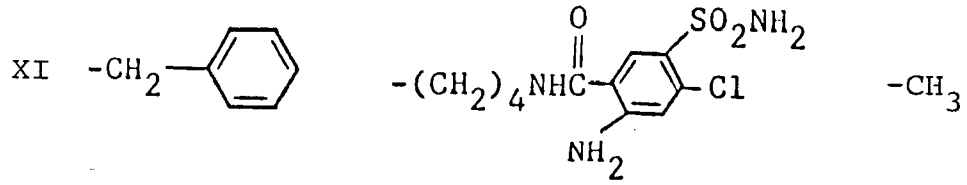
Seuraavat yhdisteet tehdään analogisesti aiem-
 min mainittujen menetelmien ja alan tuntemuksen kanssa.



	Esimerkki	Yhdiste
10	VII	1- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli- $\underline{\text{L}}$ -1-karboksimetyyli-2-(2-amino-4-kloori-5-sulfamoylibentsooyli)hydratsiini
	VIII	1- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli- $\underline{\text{L}}$ -1-karboksimetyyli-2-(2-kloori-3-sulfamoyyli-5-etoksikarbonyylifenyyli)hydratsiini
15	IX	$\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -(2-kloori-3-sulfamoyyli-5-etoksikarbonyylifenyyli)-4-aminobutyli-glysiini
20	X	6-kloori-3,4-dihydro-3- $\underline{\text{N}}$ -(karboksimetyyli)- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli-aminometyyli-7-sulfamoyyli-2H-1,2,4-bentso-tiadiatsiini-1,1-dioksidi
25	XI	$\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -(2-amino-4-kloori-5-sulfamoylibentsooyli)- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -bentsyyli- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli- $\underline{\text{L}}$ -lysiini
	XII	$\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -bentsyyli- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoyylifenyyli)- $\underline{\text{L}}$ -lysiini
30	XIII	$\underline{\text{N}}$ -(5-t-butyli-2-hydroksi-3-jodibentsyyli)- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{L}}$ -alanyyli-glysiini
35	XIV	$\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{L}}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli- $\underline{\text{N}}$ - $\underline{\text{N}}$ -(2-amino-4-kloori-5-sulfamoylibentsooyli)- $\underline{\text{L}}$ -lysyli- $\underline{\text{L}}$ -proliini

Esimerkki	$-Z_1M_1$	$-Z_2M_2$	$-Z_3M_3$
VII		-H	-CH ₃
VIII		-H	-CH ₃
IX		-H	-CH ₃
X		-H	-CH ₃

Esimerkki $-Z_1M_1$ $-Z_2M_2$ $-Z_3M_3$

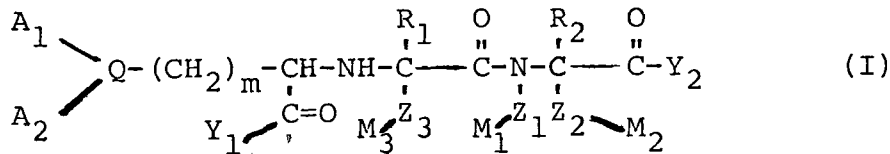


Esimerkit XV-XVI

- XV 6-kloori-3,4-dihydro-3- \overline{N} -(etoksikarbonyyli-
 metyyli)-N- \overline{N}' - $\overline{[}$ (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyy-
 lipropyyli $\overline{]}$ -L-alanyyli $\overline{]}$ -aminometyyli $\overline{]}$ -7-sulfa-
 moyyli-2H-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidi
 5
- XVI 6-kloori-3,4-dihydro-3- \overline{N} -(karboksimeyyli)-N-
 \overline{N}' - $\overline{[}$ 1-karboksi-3-fenyylipropyyli $\overline{]}$ -L-alanyyli $\overline{]}$ -
 aminometyyli $\overline{]}$ -7-sulfamoyyli-2H-1,2,4-bentsotia-
 diatsiini-1,1-dioksidihydrokloridi
 10

Patenttivaatimukset:

1. Kaavan (I)



5 sittää kaavan (1A) mukaisen hapon kondensoimisen kaavan (1B) mukaisen aminoyhdisteen kanssa amidia muodostavissa olosuhteissa; tai kaavan (1C) mukaisen yhdisteen kondensoimisen kaavan (1D) mukaisen yhdisteen kanssa olosuhteissa, joissa poistuu vetyhalogenidia; mahdollisesti substituutio- tai konversioreaktioilla erilaisien substituuttien tuomisen saataviin tuotteisiin ja mahdollisesti saatavien tuotteiden suolan muodostamisen happojen tai emästen kanssa, erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttävien happosuolojen.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sulkuryhmiä käytetään ei-toivottujen sivureaktioiden ehkäisemiseen, ja sulkuryhmit poistetaan tuotteen muodostamisen jälkeen.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetussa tuotteessa on ainakin yksi asymmetrinen hiiliatomi, ja sen substituentit ovat "S"-konfiguraatiossa.

25 4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että ainakin jompi kumpi R_1 :stä ja R_2 :sta on vety.

30 5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Z_1M_1 ja Z_2M_2 liitetään yhteen, jolloin muodostuu proliini tai tetrahydroisokinoliinirengas typpi- ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat vastaavasti yhdistyneet.

6. Minkä tahansa patenttivaatimusten 1-5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että A_1 , A_2 , R_1 ja R_2 ovat vetyä, Y_1 ja Y_2 ovat riippumattomasti hydroksiryhmiä tai alempia alkoksiryhmiä ja m on 2.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote on yksi seuraavista:

- 1- \overline{N} - \overline{C} (1S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-1-karboksimetyyli-2-(4-kloori-3-sulfamoyyli-bentsooyli)hydratsiini,
- 1- \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-1-t-butyylikarboksimetyyli-2-(4-kloori-3-sulfamoylibentsooyli)hydratsiini,
- 10 etyyli-N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoylifenyli)-L-lysinaatti,
- N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(5-kloori-2-karboksi-4-sulfamoylifenyli)-L-lysiini,
- 15 etyyli-N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(5-kloori-4-etoksikarbonyyli-2-sulfamoylifenyli)-L-lysinaatti,
- N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N ϵ -(5-kloori-4-karboksi-2-sulfamoylifenyli)-L-lysiini,
- 20 t-butyyli-N ϵ -(4-kloori-3-sulfamoylibentsooyli)-N α -(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-L-lysinaatti,
- 25 N ϵ -(4-kloori-3-sulfamoylibentsooyli)-N α -(2,3-dihydro-1H-inden-2-yyli)-N α - \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-L-lysiini,
- etyyli-N- \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} -(2-kloori-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoylifenyli)-2-aminokarbonyylimetyyli)glysinaatti,
- 30 N- \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} -(2-kloori-5-karboksi-3-sulfamoylifenyli)-2-aminokarbonyylimetyyli]glysiini,
- bentsyyli-N- \overline{N} - \overline{C} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} -(2-fenoksi-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoylifenyli)-2-aminoetyyli]glysinaatti,
- 35

- N- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} - (2-fenoksi-5-etoksikarbonyyli-3-sulfamoyyli-fenyyli)-2-aminoetyyli]glysiini,
- 5 N- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} - (2-fenoksi-5-karboksi-3-sulfamoyylifenyyli)-2-aminoetyyli]glysiini,
- 1- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-1-karboksimetyyli-2-(2-amino-4-kloori-5-sulfamoyyllibentsoyyli)hydratsiini,
- 10 1- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-1-karboksimetyyli-2-(2-kloori-3-sulfamoyyli-5-etoksikarbonyylifenyyli]hydratsiini,
- N- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-N- \overline{N} - (2-kloori-3-sulfamoyyli-5-etoksikarbonyylifenyyli)-4-aminobutyyli]glysiini,
- 15 N \in - (2-amino-4-kloori-5-sulfamoyyllibentsoyyli)-N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-L-lysiini,
- N α -bentsyyli-N α - \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyyli-propyyli]-L-alanyyli]-N \in - (5-kloori-2-etoksikarbonyyli-4-sulfamoyylifenyyli)-L-lysiini,
- 20 N-(5-t-butyli-2-hydroksilyyli-3-jodibentsyyli)-N- \overline{N} - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-glysiini,
- 25 N- \overline{N} α - \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-N \in - \overline{Z} -2-amino-4-kloori-5-sulfamoyyllibentsoyyli]-L-lysyli]-L-proliini,
- 6-kloori-3,4-dihydro-3- \overline{N} - (etoksikarbonyylimetyyli)-N-N'- \overline{Z} (1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-aminometyyli]-7-sulfamoyyli-2H-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidi ja
- 30 6-kloori-3,4-dihydro-3- \overline{N} - (karboksimetyyli)-N- \overline{N} '- \overline{Z} -1-karboksi-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-aminometyyli]-7-sulfamoyyli-2H-1,2,4-bentsotiadiatsiini-1,1-dioksidi-
- 35 hydrokloridi.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote on 6-kloori-3,4-dihydro-3- \overline{N} -(etoksikarbonyylimetyyli)-N- $\overline{N'}$ - $\overline{[(1S)-1}$ -etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli]-L-alanyyli]-aminometyyli]-7-sulfamoyyli-3H-1,2,4-bentsotiadiaatsiini-1,1-dioksidi, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että tuote sisältää sulfamyylisubstituoidun fenyylin tai bentsotiodiaatsiini-1,1-dioksidin tai 3,4-dihydrobentsotiadiaatsiini-1,1-dioksidin, erityisesti Z_1M_1 tai Z_2M_2 substituentissa.

10. Farmaseuttisen yhdistelmän valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 ja erityisesti patenttivaatimuksen 9 mukaan valmistetun yhdisteen yhdistämisen farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att Z_1M_1 och Z_2M_2 förenas för att tillsammans med kväve- och kolatomerna, vid vilka de är bundna, bilda en prolin- eller tetra-
5 hydroisokinolinring.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav, att A_1 , A_2 , R_1 och R_2 är väte, Y_1 och Y_2 är oberoende av varandra hydroxi eller lägre alkoxi, och m är 2.

10 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda produkten är någon av nedanstående föreningar:
1- \overline{N} -(1S)-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-1-karboximetyl-2-(4-klor-3-sulfamoylbensoyl)-hydrazin,
15 1- \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-1-t-butyl-karboximetyl-2-(4-klor-3-sulfamoylbensoyl)-hydrazin,
etyl-N α -bensyl-N α - \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-N ϵ -(5-klor-2-etoxikarbonyl-4-sulfamoylfenyl)-L-lysinat,
20 N α -bensyl-N α - \overline{N} -(1S)-1-karboxi-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-N ϵ -(5-klor-2-karboxi-4-sulfamoylfenyl)-L-lysin,
etyl-N α -bensyl-N α - \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-N ϵ -(5-klor-4-etoxikarbonyl-2-sulfamoylfenyl)-L-lysinat,
25 N α -benzyl-N α - \overline{N} -(1S)-1-karboxi-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-N ϵ -(5-klor-4-karboxi-2-sulfamoylfenyl)-L-lysin,
t-butyl-N ϵ -(4-klor-3-sulfamoylbensoyl)-N α -(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N α - \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-L-lysinat,
30 N ϵ -(4-klor-3-sulfamoylbensoyl)-N α -(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-N α - \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-L-lysin,
etyl-N- \overline{N} -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl]-L-alanyl]-N- \overline{N} -(2-klor-5-etoxikarbonyl-3-sulfamoylfenyl)-2-amino-
35 karbonylmetyl]-glycinat,

- N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-karboxi-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ - (2-klor-5-karboxi-3-sulfamoylfenyl)-2-aminokarbonylmetyl $\overline{\text{Z}}$ -glycin,
- benzyl-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ - (2-fenoksi-5-etoxikarbonyl-3-sulfamoylfenyl)-2-aminoetyl $\overline{\text{Z}}$ -glycinat,
- 5 N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ - (2-fenoksi-5-etoxikarbonyl-3-sulfamoylfenyl)-2-aminoetyl $\overline{\text{Z}}$ -glycin,
- 10 N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-karboxi-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ - (2-fenoksi-5-karboxi-3-sulfamoylfenyl)-2-aminoetyl $\overline{\text{Z}}$ -glycin, 1- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -1-karboximetyl-2-(2-amino-4-klor-5-sulfamoylbensoyl)-hydrazin,
- 15 1- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -1-karboximetyl-2-(2-klor-3-sulfamoyl-5-etoxikarbonylfenyl)-hydrazin,
- N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N- $\overline{\text{N}}$ - (2-klor-3-sulfamoyl-5-etoxi-karbonylfenyl)-4-amino-butyl $\overline{\text{Z}}$ -glycin,
- 20 N $\overline{\text{E}}$ - (2-amino-4-klor-5-sulfamoylbensoyl)-N $\overline{\alpha}$ -bensyl-N $\overline{\alpha}$ - $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -L-lysin,
- N $\overline{\alpha}$ -bensyl-N $\overline{\alpha}$ - $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -N $\overline{\text{E}}$ - (5-klor-2-etoxikarbonyl-4-sulfamoylfenyl)-L-lysin,
- 25 N-(5-t-butyl-2-hydroxyl-3-jodbenzyl)-N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl)-glycin,
- N- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{\alpha}$ - $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -N $\overline{\text{E}}$ - $\overline{\text{Z}}$ -2-amino-4-klor-5-sulfamoylbensoyl $\overline{\text{Z}}$ -L-lysyl $\overline{\text{Z}}$ -L-prolin,
- 30 6-klor-3,4-dihydro-3- $\overline{\text{N}}$ -(etoxikarbonylmetyl)-N- $\overline{\text{N}}$ '- $\overline{\text{Z}}$ -(1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl- $\overline{\text{Z}}$ -aminometyl $\overline{\text{Z}}$ -7-sulfamoyl-2H-1,2,4-bensotiadiazin-1,1-dioxid och
- 35 6-klor-3,4-dihydro-3- $\overline{\text{N}}$ -(karboximetyl)-N- $\overline{\text{N}}$ '- $\overline{\text{Z}}$ -1-karboxi-3-fenylpropyl $\overline{\text{Z}}$ -L-alanyl $\overline{\text{Z}}$ -aminometyl $\overline{\text{Z}}$ -7-sulfamoyl-2H-1,2,4-bensotiadiazin-1,1-dioxid-hydrokloridi.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten är 6-klor-3,4-dihydro-3- \bar{N} -(etoxikarbonylmetyl)-N- \bar{N}' - \bar{C} (1S)-1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl $\bar{7}$ -L-alanyl $\bar{7}$ -aminometyl $\bar{7}$ -7-sulfamoyl-2H-1,2,4-bensotiadiazin-1,1-dioxid, och farmaceutiskt acceptabla salt därav.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten inkluderar en sulfamylsubstituerad fenyl- eller bensotiadiazin-1,1-dioxid- eller 3,4-dihydrobensotiadiazin-1,1-dioxid-grupp, speciellt i Z_1M_1 - eller Z_2M_2 -substituenten.

10. Förfarande för framställning av en farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att man kombinerar en eller flera föreningar eller salt som framställts enligt förfarandet i patentkravet 1 och speciellt i patentkravet 9, med en farmaceutiskt godtagbar bärare.