

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 922867 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **922867**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D263/34
C07D277/56
C07D233/90
C07D413/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.06.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.06.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.12.1992**

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

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

21.06.1991 JP 3-247155

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Tanabe Seiyaku Co., - Ltd., 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Nunami, Ken-ichi, Japan, JAPAN, (JP)
2 •Iwasaki, Tameo, Hyogo-ken, JAPAN, (JP)
3 •Matsumoto, Kazuo, Japan, JAPAN, (JP)
4 •Yano, Koji, Japan, JAPAN, (JP)
5 •Yamaguchi, Isao, Japan, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Keijo Heinonen Oy, Fredrikinkatu 61 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Dikarbonihappojohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi
Dikarbonsyraderivat och förfarande för framställning av dem

DIKARBOKSYyliHAPPOJOHDANNAISET JA MENETELMÄ NIIDEN VALMISTAMISEKSI

Keksinnön taustaa

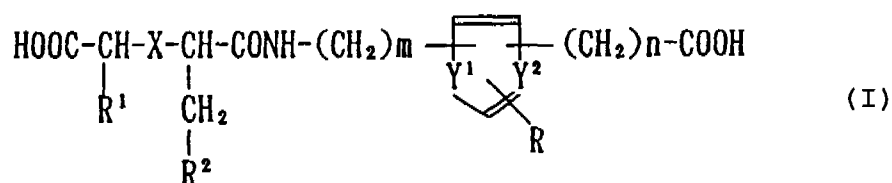
Tämä keksintö koskee uutta dikarboksyylihapojohdannaista, jolla on verenpainetta alentava vaikutus ja/tai sydänvikaa parantava vaikutus, sekä menetelmää sen valmistamiseksi.

On tunnettua, että eteisen natriumvirtaisuutta aiheuttava peptidi (ANP), jota erittyy eteisen lihassoluista, ja jolla on voimakas diureettinen, natriumvirtaisuutta aiheuttava sekä verisuonia laajentava vaikutus sekä inhiboiva vaikutus munuais-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmään, on tehokas parantamaan korkeata verenpainetta sekä sydänvikaa. ANP on itsessään kuitenkin polypeptidi ja heikosti imeytyvä ruoansulatusalueilla, joten sen antotapa on rajoittunut parenteraaliseen menetelmään. Toisaalta on tunnettua, että ANP:tä inaktivoi neutraali metalloendopeptidaasi, ja että entsyymin inhibiittori lisää ANP:n koncentraatiota veressä ja sitä voidaan myös käyttää lääkkeenä parantamaan korkeata verenpainetta ja/tai sydänvikaa.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön tarkoituksena on tarjota käyttöön uusi dikarboksyylihapojohdannainen, jolla on erinomainen neutraalia metalloendopeptidaasia inhiboiva vaikutus, ja joka on käyttökelpoinen verenpainelääkkeenä ja/tai lääkkeenä, joka parantaa sydänvikaa.

Tämä keksintö koskee dikarboksyylihapojohdannaista, jota esittää seuraava kaava (I):



jossa R on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, fenyyli-
 tai hydroksyyli-
 ryhmä; R¹ on suora tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alempi alkyyliryhmä substituotuna jollakin seuraavista ryhmistä: aryyli-
 ryhmä, rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen
 monosyklinen ryhmä ja sykloalkyyli-
 ryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia; R² on substituoitu tai substituomaton aryyli-
 ryhmä, sykloalkyyli-
 ryhmä, jossa on 4-8 hiiliato-
 mia, tai rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen
 ryhmä; X on rikkiatomi, happiatomi tai substituoitu tai
 substituomaton iminoryhmä; Y¹ on iminoryhmä, happiatomi
 tai rikkiatomi ja Y² on typpi-
 atomi, tai Y¹ on viny-
 leeniryhmä ja Y² on ryhmä: -CH=; m on 0-3; ja n on 0 tai
 1,

sen esterinä tai farmaseuttisesti sopivia suoloja.

Kuvaus edullisista toteutusmuodoista

Seuraavassa keksintöä esitellään yksityiskohtaisesti.

Spesifisenä esimerkkinä tämän keksinnön mukaisesta yhdisteestä voidaan mainita yhdisteet, joissa R¹ on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, alempi alkyyliryhmä substituotuna fenyyli-
 ryhmällä, alempi alkyyliryhmä substituotuna tienyyli-
 ryhmällä tai alempi alkyyliryhmä substi-
 tuoituna sykloheksyyli-
 ryhmällä; R² on fenyyli-
 ryhmä, fenyyli-
 ryhmä substituotuna alemmalla alkoksiryhmällä, sykloheksyyli-
 ryhmä, tienyyli-
 ryhmä tai indolyli-
 ryhmä; ja X on rikkiatomi, happi-
 atomi, iminoryhmä tai iminoryhmä substituotuna alemmalla alkyyliryhmällä. Näiden joukossa farmaseuttisesti edullinen yhdiste on yhdiste, jossa R¹ on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, alempi alkyyliryhmä substituotuna fenyyli-
 ryhmällä tai alempi alkyyliryhmä substituotuna tienyyli-
 ryhmällä; R² on fenyyli-
 ryhmä, fenyyli-
 ryhmä substituotuna alem-
 malla alkoksiryhmällä tai indolyli-
 ryhmä; X on iminoryhmä tai iminoryhmä substituotuna alemmalla alkyyliryhmällä; Y¹ on imino-
 ryhmä, happiatomi tai rikkiatomi; Y² on typpi-
 atomi; m on 2; ja n on 0, ja edelleen edullinen yhdiste on sellainen, jossa R on vetyatomi, R¹ on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä,

jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alempi alkyyliryhmä substituotuna fenyyli-ryhmällä; R^2 on fenyyli-ryhmä tai indolyyliryhmä; X on iminoryhmä; Y^1 on happiatomi tai rikkiatomi; Y^2 on typpi-atomi; m on 2; ja n on 0.

Tämän keksinnön mukaisessa halutussa yhdisteessä (I) vapaalla karboksyylihapolla on erinomainen farmakologinen aktiivisuus, ja sen esteri on lääkkeen esiaste, joka metaboloituu in vivo ja hydrolysoituu vapaaksi karboksyylihapoksi, jolla on aktiivisuutta. Niinpä tällaisena esterijäännöksenä voidaan käyttää mitä tahansa, joka ei osallistu farmaseuttisten vaikutusten tuottamiseen in vivo, ja joka on farmaseuttisesti sopiva. Spesifisenä esimerkkinä esteriyhdisteestä voidaan mainita esimerkiksi mono- C_{1-8} -alkyyli-esteri, di- C_{1-8} -alkyyli-esteri, mono(fenyyli-alempi alkyyl-)esteri, di(fenyyli-alempi alkyyl-)esteri ja mono- C_{1-8} -alkyyli-mono(fenyyli-alempi alkyyl-)esteri. Näiden joukossa edullinen esteriyhdiste on mono- tai di- C_{1-8} -alkyyli-esteriyhdiste, ja erityisen edullinen on mono- tai dietyyli-esteriyhdiste. Edelleen tämän keksinnön mukaisen yhdisteen (I) farmaseuttisesti sopivana suolana tai sen esterinä voidaan mainita esimerkiksi epäorgaaninen happoadditiosuola, kuten hydrobromidi, hydrokloridi, sulfaatti, fosfaatti ja nitraatti; ja orgaaninen happoadditiosuola, kuten metaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, oksalaatti, fumaraatti, maleaatti, tartraatti ja sitraatti.

Tämän keksinnön mukainen haluttu yhdiste (I) käsittää 4 lajia optisesti aktiivista isomeeria, jotka perustuvat kahteen asymmetriseen hiiliatomiin, sekä niiden seoksen. Niiden joukossa farmaseuttisesti erittäin edullisia ovat ne, joissa molemmilla kahdella asymmetrisellä hiiliatomilla on S-konfiguraatio (tässä jäljessä puhutaan "(S-S)-isomeeristä").

Tämän keksinnön halutussa yhdisteessä (I) alempi alkyyliryhmä ja alempi alkoksiryhmä merkitsevät alkyyliryhmää, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja alkoksiryhmää, jossa on 1-6 hiiliatomia, vastaavasti.

Haluttua yhdistettä (I), sen esteriä tai suolaa voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti, ja niitä voidaan käyttää farmaseuttisena valmisteena sekoittamalla oraalisesti tai parente-

raalisesti annettavaksi sopivan täyteaineen kanssa. Farmaseuttinen valmiste voi olla joko kiinteä valmiste, kuten tabletti, kapseli ja jauhe, tai nestemäinen valmiste, kuten liuos, suspensio ja emulsio. Lisäksi parenteraalisesti annettaessa sitä voidaan käyttää myös injektiona.

Annos vaihtelee riippuen antomenetelmästä, potilaan iästä, painosta ja tilasta, sekä hoidettavan sairauden laadusta, mutta yleensä se voi edullisesti olla noin 1-100 mg/kg, erityisesti noin 3-30 mg/kg päivässä.

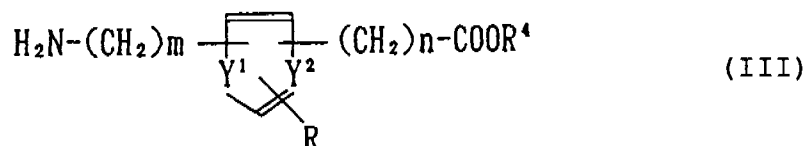
Tämän keksinnön mukaisesti haluttu yhdiste (I) voidaan valmistaa seuraavasti:

(1) suorittamalla kondensoimisreaktio karboksyylihapolle, jota esittää seuraava kaava (II):



jossa R^3 on karboksyyli ryhmän suojaryhmä; X^1 on rikiatomi, happiatomi tai substituoitu tai substituoimaton iminoryhmä; ja R^1 ja R^2 merkitsevät molemmat samaa kuin edellä määriteltiin,

tai sen suolalle tai sen vapaan karboksyyli ryhmän reaktiiviselle johdannaiselle, sekä amiiniryhmälle, jota esittää kaava (III):



jossa R^4 on karboksyyli ryhmän suojaryhmä; ja R , Y^1 ja Y^2 , m ja n merkitsevät kaikki samaa kuin edellä määriteltiin,

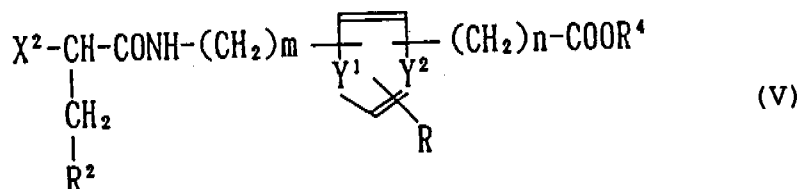
tai sen suolalle, tai

(2) suorittamalla kondensoimisreaktio etikkahappoyhdisteelle, jota esittää kaava (IV):



jossa Z^1 on reaktiivinen jäännös; ja muilla symboleilla on samat merkitykset kuin edellä määriteltiin,

sekä seuraavan kaavan (V) mukaiselle yhdisteelle:



jossa X^2 on tioliryhmä, hydroksyyliiryhmä tai substituoitu tai substituoimaton aminoryhmä; ja muilla symboleilla on samat merkitykset kuin edellä määriteltiin,

tai sen suolalle, ja sitten

(3) suorittamalla mainitun tuotteen alkylointi, kun X^1 on substituimaton iminoryhmä tai X^2 on substituimaton aminoryhmä, jos halutaan, ja

(4) poistamalla suojaryhmä(t) R^3 ja/tai R^4 , jos vielä halutaan.

Suojaryhminä R^3 ja R^4 karboksyyliiryhmälle voidaan mainita alempi alkyyliesteri, halogeenisubstituoitu alkyyliesteri, fenyyli-alempi alkyyliesteri ja fenasyyliesteri. Reaktiivisena jäännöksenä Z^1 voidaan sopivasti käyttää halogeeniatomia, alempaa alkyylisulfonyylioksi-ryhmää ja alempaa alkyylifenyyli-sulfonyylioksi-ryhmää (esim. p-tolueenisulfonyylioksi-ryhmää).

Karboksyylihappoyhdisteen (II) suolana voidaan sopivasti käyttää alkalimetallisuolaa ja maa-alkalimetallisuolaa, ja amiiniyhdis-

teen (III) ja yhdisteen (V) suoloina voidaan sopivasti käyttää epäorgaanista suolaa, kuten mineraalihapposuola, ja orgaanisten happojen suolaa.

Karboksyylihappoyhdisteen (II) tai sen suolan ja amiiniyhdisteen (III) tai sen suolan välinen kondensaatioreaktio voidaan sopivasti suorittaa dehydraavan aineen läsnäollessa. Dehydraavana aineena voidaan käyttää mitä tahansa ainetta, jota voidaan käyttää peptidisynteesiin, ja esimerkkeinä voidaan mainita vesiliukoinen karbodi-imidi, kuten 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi, ja disykloheksyylikarbodi-imidi.

Toisaalta kondensaatioreaktio karboksyylihappoyhdisteen (II) karboksyyliryhmässä olevalle reaktiiviselle johdannaiselle ja amiiniyhdisteelle (III) tai sen suolalle, sekä etikkahappoyhdisteen (IV) ja yhdisteen (V) tai sen suolan välinen kondensaatioreaktio voidaan suorittaa sopivasti happoakseptorin läsnäollessa tai ilman sellaista. Happoakseptorina voidaan sopivasti käyttää mitä tahansa orgaanista emästä, kuten tri-alempi alkyylimiamiini, N,N-di-alempi alkyylimiamiini ja pyridiini; sekä epäorgaanista emästä, kuten alkalimetallihydroksidi, alkalimetallivetykarbonaatti, alkalimetallikarbonaatti ja alkalimetallihydridi. Karboksyylihappoyhdisteen (II) karboksyyliryhmässä olevana reaktiivisena jäännöksenä voidaan käyttää niitä, joita tavallisesti käytetään peptidisynteesissä, esimerkiksi mitä tahansa happohalogenidia, aktiivista esterää, sekahappoanhydridiä ja atsidia.

Nämä reaktiot suoritetaan edullisesti sopivan liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta jäädyttäen tai huoneenlämmössä, erityisesti lämpötilassa $-30^{\circ} - 30^{\circ}\text{C}$. Liuotin ei ole erityisesti rajoitettu, kunhan se on inaktiivinen reaktioissa, mutta liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi dimetyyliformamidia, tetrahydrofuraania, dioksaania, asetonitriiliä ja heksametyylifosforitriamidia tai näistä muodostettua liuotinseosta.

Kun X^1 lähtöyhdisteissä (II) tai (V) on substituoimaton iminoryhmä tai X^2 on substituoimaton aminoryhmä, saatu tuote, joka edellä on kuvattu, voidaan edelleen alempialkyloida. Alempi alkylointi voidaan suorittaa tavanomaisen menetelmän mukaan, esimerkiksi se voidaan suorittaa antamalla mainitun tuotteen reagoida alemman

alkyylihalogenidin kanssa. Reaktio alemman alkyylihalogenidin kanssa voidaan sopivasti suorittaa happoakseptorin läsnäollessa liuottimessa. Alempana alkyylihalogenidina voidaan sopivasti käyttää metyylijodidia tai etyylijodidia. Happoakseptorina ja liuottimena voidaan käyttää samoja, joita edellä kuvattiin. Reaktio suoritetaan edullisesti jäähdyttämällä tai kuumentamalla, erityisesti suunnilleen huoneenlämmössä.

Suojaryhmä(t) R^3 ja/tai R^4 voidaan poistaa näin saadusta tuotteesta tavanomaisella menetelmällä, kuten katalyyttisellä hydrolyysillä ja happamalla hydrolyysillä riippuen mainitun suojaryhmän lajista.

Ylläolevien reaktioiden joukossa reaktiot (1), (3) ja (4) tapahtuvat ilman rasemoitumista, niin että kun käytetään optisesti aktiivista lähtöainetta, voidaan saada vastaava optisesti aktiivinen haluttu tuote (I). Edelleen kondensoitumisreaktiossa (2) tapahtuu nukleofiilinen substituutio (SN_2 -reaktio) asymmetrisessä hiiliatomissa. Koska reaktio tapahtuu ilman rasemoitumista välittömällä reaktion olosuhteet, kuten happoakseptorin laji, sopivasti, voidaan saada optisesti aktiivinen haluttu yhdiste, jolla on haluttu konfiguraatio, käyttämällä optisesti aktiivista lähtöainetta, jolla alunperin on sopiva konfiguraatio. Kun saatu haluttu yhdiste on raseeminen muunnos, se voidaan erottaa vastaaviksi optisesti aktiivisiksi isomeereiksi tavanomaisella menetelmällä (esim. kromatografialla).

Lähtöyhdisteet (II) voidaan valmistaa antamalla etikkahappoyhdisteen (IV) reagoida etikkahappoyhdisteen kanssa, jota esittää kaava (VI):



jossa R^5 on karboksyyli-ryhmän suojaryhmä; ja R^2 ja X^2 merkitsevät kumpikin samaa kuin edellä on määritelty,

happoakseptorin (esim. kaliumkarbonaatti) läsnäollessa liuottimessa (esim. heksametyylifosforitriamidi), ja poistamalla sitten suojaryhmä R^5 .

Amiiniyhdiste (III), jossa R on vetyatomi, Y^1 on happiatomi, Y^2 on typpi-atomi ja n on 0, voidaan valmistaa suorittamalla sykli-sointireaktio aminohappoyhdisteelle, jota esittää kaava (VII):



jossa R^6 on suojaryhmä aminoryhmälle; ja m:llä on sama merkitys kuin edellä on määritetty,

ja isosyanoetikkahappoyhdisteelle, jota esittää kaava (VIII):



jossa R^4 :llä on sama merkitys kuin edellä määriteltiin,

happoakseptorin (esim. trietyyliamiini) läsnäollessa liuottimessa (esim. dimetyyliformamidi), ja poistamalla suojaryhmä R^6 . Edelleen yhdiste (III), jossa n on 1, voidaan valmistaa antamalla edellä saadun tuotteen reagoida diatsometaanin kanssa ja käsittelemällä tuote sitten hopeabentsoaatilla.

Amiiniyhdiste (III), jossa Y^1 on rikkiatomi tai typpi-atomi ja Y^2 on typpi-atomi, voidaan valmistaa käsittelemällä oksatsolirengasta amiiniyhdisteessä (III), jossa Y^1 on happiatomi ja Y^2 on typpi-atomi, liuottimessa (esim. metanolissa) hapolla (esim. vetykloridihapolla), jolloin tapahtuu kertaalleen renkaan avautuminen, sekä sulkemalla rengas uudelleen rikittäväällä hapolla (esim. p-metoksifenyyllitionofosfiinisulfidin dimeerillä) tai iminoivalla aineella (esim. ammoniumasetatti). Edelleen voidaan lähtöyhdiste (III), jossa on renkaassa substituentti (R), saada valitsemalla alkyloiva aine, rikittävä aine tai iminoiva aine sopivasti, kun renkaan uudelleensulkemisreaktiota suoritetaan oksatsolirenkaan avaamisen jälkeen. Lisäksi yhdiste (III), jossa Y^1 on rikkiatomi, Y^2 on typpi-atomi, m on 0 ja n on 1, voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Beil., 27, 336, ja yhdiste (III), jossa Y^1 on vinyleeniryhmä ja Y^2 on ryhmä:

-CH=, voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Beil., 14, 383.

Amiiniyhdiste (V) voidaan valmistaa suorittamalla kondensaatioreaktio etikkahappoyhdisteelle, jota esittää kaava (IX):



jossa X^3 esittää suojattua, substituoitua tai substituointimatonta aminoryhmää tai suojattua tioliryhmää,

tai sen karboksyyli-ryhmän reaktiiviselle johdannaiselle ja amiiniyhdisteelle (III) esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu yhdisteiden (II) ja (III) reaktiossa, ja poistamalla sitten suojaryhmä X^3 :sta.

Ylläolevien reaktioiden joukossa etikkahappoyhdisteen (IX) ja amiiniyhdisteen (III), sekä etikkahappoyhdisteen (IV) ja etikkahappoyhdisteen (VI) väliset reaktiot voivat tapahtua ilman raseemoitumista kuten edellä kuvattiin reaktiossa (1) ja reaktiossa (2). Niinpä käyttämällä optisesti aktiivista yhdistettä lähtöaineena, voidaan saada optisesti aktiivinen yhdiste (II) tai (V). Lisäksi, kun saatu yhdiste on raseeminen muunnos, se voidaan erottaa vastaaviksi optisiksi isomeereiksi tavanomaisella menetelmällä (esim. kromatografialla).

ESIMERKIT

Tätä keksintöä kuvataan nyt tarkemmin viittaamalla seuraaviin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

(1) Seosta, jossa oli 33 g bentsyyli-2-bromi-4-fenyylibutyraattia, 22,1 g (L)-fenyylialaniini tert. butyyliesteriä, 13,8 g kaliumkarbonaattia ja 30 ml heksametyylifosforitriamidia, sekoi-

tettiin huoneenlämmössä yön yli. Sitten seokseen lisättiin etyyliasettaattia, ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin ja kuivattiin, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelillä, jolloin saatiin 16,6 g N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyylialaniinin tert. butyyliesteriä ja 9,9 g N-((1R)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyylialaniinin tert.butyyliesteriä öljyisinä tuotteina, vastaavasti.

(S-S)-isomeeri

NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (s, 9H), 1.76 ~ 2.06 (m, 3H), 2.51 ~ 2.70 (m, 2H), 2.78 ~ 2.97 (m, 2H), 3.30 ~ 3.49 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.07 ~ 7.28 (m, 10H), 7.34 (s, 5H).

(2) Kun 4,73 g:aa ylläolevaa (S-S)-isomeeriä ja 30 ml trifluori-etikkahappoa oli sekoitettu jäällä jäähdyttäen 10 minuuttia ja edelleen huoneenlämmössä 50 minuuttia, liuotin poistettiin. Jäännökseen lisättiin 10 % kaliumkarbonaatin vesiliuosta neutraloinnin aikaansaamiseksi, ja muodostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 3,09 g N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyylialaniinia.

S.p.: 141-143,5°C

(3) Seosta, jossa oli 4,2 g saatua tuotetta, 3,27 g 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-(2-aminoetyyli)oksatsolimonohydrobromidia, 1,53 g 1-hydroksibentsotriatsolimonohydraattia, 1,4 ml trietyyliamiinia, 1,9 g 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodiimidihydrokloridia ja 30 ml dimetyyliformamidia, sekoitettiin lämpötilassa -20°C 1 tunti ja sitten huoneenlämmössä yön yli. Liuotin poistettiin, ja jäännökseen lisättiin etyyliasettaattia. Seost pestiin ja kuivattiin, ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografiolla (liuotin: kloroformi-etyyliasetatti), jolloin saatiin 4,52 g 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyylialaniinyli]aminoetyyli}oksatsolia värittömänä

öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃) δ: 1.68 ~ 1.97 (m, 2H), 2.38 ~ 2.76 (m, 3H),

2.97 ~ 3.59 (m, 7H), 4.95, 5.06 (ABq, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.02 ~ 7.42 (m, 20H), 7.67 (s, 1H).

Esimerkit 2-4

(1) Vastaavat lähtöyhdisteet (IV) ja (VI) käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(1) seuraavassa taulukossa 1 esitettyjen yhdisteiden saamiseksi.

Taulukko 1

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3 \\ \qquad \qquad \\ \text{R}^1 \qquad \text{Bzl} \end{array} $			
	R ¹	R ³	R ¹ -ryhmällä substituoitun asymmetrisen hiiliatomin abs.konfiguraatio	Fysikaaliset ominaisuudet Tila:
2-(1)	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	S	öljym. tuote
			R	öljym. tuote
3-(1)	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	Bzl	S	öljym. tuote
			R	öljym. tuote
4-(1)	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₂ H ₅	S	öljym. tuote
			R	öljym. tuote

Huom. 1: Bzl on bentsyyli-ryhmä (sama jäljessä)

Huom. 2: * merkitsee asymmetristä hiiliatomia, jolla on S-konfiguraatio (sama jäljessä).

(2) Edellä kohdassa (1) saadut tuotteet, joilla on (S-S)-konfiguraatio, käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 2 esitetyt (S-S)-isomeeriyhdisteet.

Taulukko 2

Esimerkki nro	$ \begin{array}{c} * \qquad \qquad * \\ R^3OOC-CH-NH-CH-COOH \\ \qquad \qquad \\ R^1 \qquad \qquad Bzl \end{array} $		
	R^1	R^3	Fysikaaliset ominaisuudet
2-(2)	$-CH_2CH_2C_6H_5$	C_2H_5	S.p. : 134 to 137 °C
3-(2)	$-(CH_2)_7-CH_3$	Bzl	S.p. : 129 to 131 °C
4-(2)	$-(CH_2)_7-CH_3$	C_2H_5	S.p. : 110 to 114 °C

(3) Edellä kohdassa (2) saadut tuotteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 3 esitetyt (S-S)-isomeeriyhdisteet.

Taulukko 3

Esimerkki nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\overset{*}{\text{CH}}(\text{R}^1)-\text{NH}-\overset{*}{\text{CH}}(\text{Bzl})-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{COOR}^4 \end{array} $				
	R ¹	R ³	Y ¹	R ⁴	Fysikaaliset ominais. Olomuoto:
2-(3)	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	S	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 1.8 (t, 3H) 1. 4.1 (t, 3H) 1. 7.1~1. 8.8 (m, 2H) 2. 4.9~2. 8.0 (m, 3H) 3. 0.5~3. 6.3 (m, 5H) 3. 9.3~4. 1.2 (m, 2H) 4. 4.0 (q, 2H) 7. 1.0~7. 3.6 (m, 10H) 8. 6.0 (s, 1H)
3-(3)	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	Bzl	O	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 0. 7.8 (t, 3H) 1. 1.6 (t, 3H) 1. 1.5~1. 6.0 (m, 12H) 1. 4.0~1. 5.4 (m, 2H) 2. 6.5~2. 7.4 (m, 1H) 2. 9.8~3. 1.7 (m, 2H) 3. 1.9~3. 3.2 (m, 2H) 3. 5.4~3. 6.8 (m, 2H) 3. 9.3~4. 0.8 (m, 1H) 5. 0.0 (q, 2H) 7. 1.0~7. 3.9 (m, 10H) 7. 7.6 (s, 1H)
4-(3)	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₂ H ₅	O	Bzl	SP: 58~59°C

Esimerkit 5-14

Vastaavat lähtöyhdisteet (II) ja (III) käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin halutut (S-S)-isomeerien yhdisteet, jotka on esitetty seuraavissa taulukoissa 4-6.

Taulukko 4

Esimerkki nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{NH}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOR}^4 \\ \qquad \qquad \\ (\text{CH}_2)_2 \text{ Bzl} \qquad \text{O} \quad \text{N} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \qquad \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array} $		
	R ³	R ⁴	Fysik. ominaisuudet; olomuoto
5	Bzl	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 36 (t, 3H) 1. 64 (br-s, 1H) 1. 76~1. 96 (m, 2H) 2. 42~2. 78 (m, 3H) 2. 88~3. 32 (m, 5H) 3. 41~3. 64 (m, 2H) 4. 34 (q, 2H) 5. 00 (q, 2H) 7. 04~7. 37 (m, 15H) 7. 67 (s, 1H)
6	C ₂ H ₅	Bzl	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 17 (t, 3H) 1. 69 (br-s, 1H) 1. 68~1. 95 (m, 2H) 2. 46~2. 76 (m, 3H) 3. 03~3. 30 (m, 5H) 3. 39~3. 60 (m, 2H) 4. 02 (q, 2H) 5. 34 (s, 2H) 7. 10~7. 43 (m, 15H) 7. 70 (s, 1H)
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 17 (t, 3H) 1. 38 (t, 3H) 1. 70 (br-s, 1H) 1. 76~1. 96 (m, 2H) 2. 47~2. 78 (m, 3H) 2. 95~3. 30 (m, 5H) 3. 43~3. 63 (m, 2H) 3. 90~4. 11 (m, 2H) 4. 37 (q, 2H) 7. 12~7. 36 (m, 10H) 7. 71 (s, 1H)

Taulukko 5

Esimerkki nro	$\begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\overset{*}{\underset{\text{R}^1}{\text{CH}}}-\text{NH}-\overset{*}{\underset{\text{Bzl}}{\text{CH}}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{COOR}^4 \end{array}$			
	R ¹	R ²	R ⁴	Fysik. ominaisuudet; olomuoto
8	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Bzl	CH ₃	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 7~2. 05 (m, 3H) 2. 42~2. 69 (m, 2H) 2. 84 (dd, 1H) 3. 07 (dd, 1H) 3. 19 (t, 1H) 3. 36 (dd, 1H) 3. 85 (s, 3H) 4. 75 (d, 2H) 4. 97, 5. 07 (ABq, 2H) 7. 03~7. 38 (m, 15H) 7. 66 (t, 1H) 7. 72 (s, 1H)
9	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Bzl	C(CH ₃) ₃	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 58 (s, 9H) 1. 73~1. 95 (m, 2H) 2. 42~2. 63 (m, 2H) 2. 66~2. 79 (m, 1H) 3. 02~3. 21 (m, 2H) 3. 25~3. 36 (m, 1H) 3. 39~3. 62 (m, 2H) 5. 00 (q, 2H) 7. 03~7. 37 (m, 15H) 7. 64 (s, 1H)
10	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 0. 87 (t, 3H) 1. 16 (t, 3H) 1. 20~1. 32 (m, 12H) 1. 41 (t, 3H) 1. 38~1. 55 (m, 2H) 2. 68~2. 79 (m, 1H) 2. 97~3. 16 (m, 3H) 3. 22~3. 40 (m, 2H) 3. 56~3. 72 (m, 2H) 4. 01 (q, 2H) 4. 39 (q, 2H) 7. 16~7. 35 (m, 5H) 7. 78 (s, 1H)

Taulukko 6

Esimerkki nro.	$R^3OOC-\overset{*}{\underset{R^1}{CH}}-\overset{*}{NH}-\overset{*}{\underset{Bzl}{CH}}-CONH-(CH_2)_2-\text{[pyrrolidine ring]}-COOR^4$				
	R ¹	R ³	Y ¹	R ⁴	Fysik. ominais.; olomuoto
11	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Bz l	S	C ₂ H ₅	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 40 (t, 3H) 1. 72~1. 98 (m, 2H) 2. 41~2. 63 (m, 2H) 2. 68~2. 80 (m, 1H) 3. 00~3. 23 (m, 2H) 3. 22~3. 33 (m, 1H) 3. 41~3. 60 (m, 2H) 4. 39 (q, 2H) 4. 92~5. 10 (m, 2H) 7. 03~7. 67 (m, 15H) 8. 56 (s, 1H)
12	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	S	Bz l	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 78 (t, 3H) 1. 73~1. 95 (m, 2H) 2. 52~2. 78 (m, 3H) 3. 03~3. 62 (m, 7H) 3. 94~4. 12 (m, 2H) 5. 38 (s, 2H) 7. 09~7. 70 (m, 15H) 8. 56 (s, 1H)
13	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	Bz l	O	Bz l	SP: 58~59°C
14	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Bz l	S	Bz l	siirappi NMR (CDCl ₃) δ : 1. 72~1. 98 (m, 2H) 2. 39~2. 62 (m, 2H) 2. 64~2. 78 (m, 1H) 2. 97~3. 20 (m, 2H) 3. 24~3. 33 (m, 1H) 3. 34~3. 57 (m, 4H) 4. 90~5. 09 (m, 2H) 5. 37 (s, 2H) 7. 01~7. 48 (m, 20H) 8. 55 (s, 1H)

Esimerkki 15

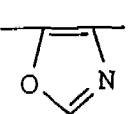
1,8 g:lle 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli-alanyyli]-aminoetyyli}oksatsolia suoritettiin katalyyttinen hydraus 50 ml:ssa dime-tyyli-formamidia siten, että läsnä oli 100 mg palladiummustaa, 3 ilmakehän paineessa 5 tunnin ajan. Kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, liuotin poistettiin. Saadut kiteet uudelleenki-tytettiin metanolista, jolloin saatiin 1,1 g 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli-alanyyli]-aminoetyyli}oksatsolia.

S.p.: 179-181°C (hajosi)

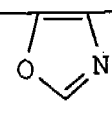
Esimerkit 16-22

Esimerkeissä 3-6, 8, 9 ja 13 saadut tuotteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 15, jolloin saatiin (S-S)-isomeerien halutut tuotteet, jotka on esitetty taulukoissa 7 ja 8.

Taulukko 7

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{-OOC}-\overset{*}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{-NH}-\overset{*}{\text{CH}}(\text{Bzl})\text{-CONH}-(\text{CH}_2)_2\text{-} \end{array} $  COOR^4		
	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet
16	C ₂ H ₅	H	Sp.: 127 ~ 129 °C hydrokloridi: 170 ~ 171 °C
17	H	C ₂ H ₅	M.P.: 225 ~ 227 °C (haj.)
18	H	CH ₃	M.P.: 221 °C (haj.)
19	H	C(CH ₃) ₃	M.P.: 204 °C (haj.)

Taulukko 8

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{-OOC}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{NH}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOR}^4 \\ \qquad \qquad \\ (\text{CH}_2)_7 \quad \text{Bzl} \end{array} $ 		
	R ³	R ⁴	Fysikaaliset omin.
20	H	H	SP.: 170 ~ 174 °C
21	C ₂ H ₅	H	SP.: 126 ~ 128 °C
22	H	C ₂ H ₅	SP.: 165 ~ 169 °C

Esimerkki 23

Seosta, jossa oli 2,2 g 4-bentsyylioksidikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-etoksidikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli-alanyyli]-aminoetyyli}-tiatsolia ja 30 ml 25% vetybromidin etikkahappoliuosta, sekoitettiin huoneenlämmössä yksi päivä. Kun liuotin oli poistettu, seos neutraloitiin 10 % kaliumkarbonaatin vesiliuoksella. Saadut kiteet uudelleenkiteytettiin metanolin ja isopropyylieetterin sekaliuoksesta, jolloin saatiin 1,27 g 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-etoksidikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli-alanyyli]-aminoetyyli}-tiatsolia.

S.p.: 121-124°C

Esimerkit 24 ja 25

Esimerkeissä 11 ja 14 saadut tuotteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 23, jolloin saatiin (S-S)-isomeerien halutut tuotteet, jotka on esitetty seuraavassa taulukossa 9.

Taulukko 9

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{-OOC}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{NH}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{COOR}^4 \\ \qquad \qquad \\ (\text{CH}_2)_2 \quad \text{Bzl} \end{array} $		
	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet
24	H	C ₂ H ₅	SP.: 211 ~ 212 °C
25	H	H	SP.: 174 °C (haj.)

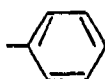
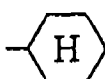
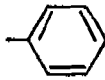
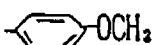
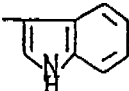
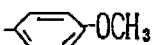
Esimerkit 26-35

(1) Seosta, jossa oli 5,91 g etyyli-(2R)-3-fenyyli-2-p-tolueenisulfonyylioksipropionaattia, 15,7 g (L)-fenyylialaniinin bentsyyliesteriä, 2,91 g di(isopropyyli)etyyliamiinia ja 5 ml heksametyylifosforitriamidia, sekoitettiin 70°C:ssa 2 päivää, ja sitten siihen lisättiin etyyliasetaattia. Seos pestiin ja kuivatettiin, jonka jälkeen liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: heksaani:etyyliasetaatti = 9:1), jolloin saatiin 4,45 g (saanto: 69%) N-((1S)-1-etoksikarbonyyli-2-fenyylietyyli)-(L)-fenyylialaniinin bentsyyliesteriä öljyisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃:ssa) δ: 1.08 (t, 3H), 2.95 (t, 4H), 3.55 ~ 3.69 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 5.01 (ABq, 2H), 7.08 ~ 7.33 (m, 15H).

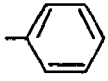
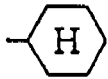
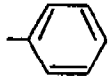
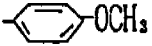
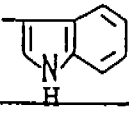
Vastaavat lähtöyhdisteet käsiteltiin samalla tavalla kuin edellä kuvattiin, jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 10 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 10

Esim. nro .	$\begin{array}{c} R^3OOC-\overset{\bullet}{CH}-NH-\overset{\bullet}{CH}-COOR^5 \\ \qquad \qquad \\ R^1 \qquad \qquad CH_2 \\ \\ R^2 \end{array}$				
	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	Fysikaaliset ominaisuudet
27-(1)	-CH ₂ CH ₂ - 		Bzl	-C(CH ₃) ₃	Olomuoto: öljyinen tuote
28-(1)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	"	"	"
29-(1)	-CH ₂ CH ₂ - 		"	"	"
30-(1)	-(CH ₂) ₇ CH ₃		-C(CH ₃) ₃	Bzl	"
31-(1)	-CH ₂ CH ₂ - 	"	"	"	"
32-(1)	Isopentyl	"	Bzl	-C(CH ₃) ₃	"
33-(1)	-CH ₂ CH ₂ - 		-CH ₂ CH ₃	Bzl	"
34-(1)	-CH ₂ - 		-CH ₃	"	SP . =87 ~89°C
35-(1)	"		"	"	Olomuoto: öljyinen tuote

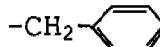
(2) Edellä saadut tuotteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(2) tai esimerkissä 15, jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 11 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 11

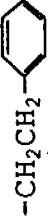
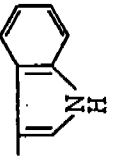
Esim. nro	$ \begin{array}{c} R^3OOC-\dot{C}H-NH-\dot{C}H-COOH \\ \quad \quad \\ R^1 \quad \quad CH_2 \\ \\ R^2 \end{array} $			
	R ¹	R ²	R ³	Fysikaaliset ominaisuudet
26-(2)	-CH ₂ - 		-CH ₂ CH ₃	SP.: = 150~151°C
27-(2)	-CH ₂ CH ₂ - 	"	Bzl	SP.: = 121~123°C
28-(2)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	"	SP.: = 146~148°C
29-(2)	-CH ₂ CH ₂ - 		"	SP.: = 126~129°C
30-(2)	-(CH ₂) ₇ CH ₃		-C(CH ₃) ₃	SP.: = 150~152°C
31-(2)	-CH ₂ CH ₂ - 	"	"	SP.: = 144~146°C
32-(2)	Isopentyl	"	Bzl	SP.: = 146~148°C
33-(2)	-CH ₂ CH ₂ - 		-CH ₂ CH ₃	Öljyinen tuote
34-(2)	-CH ₂ - 		-CH ₃	SP.: = 110~112°C
35-(2)	"		"	Öljyinen tuote

(3) Edellä saadut tuotteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin seuraavissa taulukoissa 12 ja 13 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 12

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\overset{*}{\underset{\text{R}^1}{\text{CH}}}-\text{NH}-\overset{*}{\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{R}^2}{\text{CH}}}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOBzl} \end{array} $ 			
	R ¹	R ²	R ³	Fysikaaliset ominaisuudet
26-(3)			-CH ₂ CH ₃	Olomuoto: siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.13 (t, 3H), 1.71 (s, 1H), 2.45~2.62 (m, 2H), 2.74~3.38 (m, 8H), 3.89~4.17 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 7.11~7.49 (m, 15H), 7.75 (s, 1H)
27-(3)	-CH ₂ CH ₂ - 	"	Bzl	Olomuoto: siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 0.65~1.83 (m, 15H), 2.67~2.81 (m, 1H), 2.98~3.18 (m, 2H), 3.18~3.41 (m, 3H), 3.52~3.71 (m, 2H), 4.91~5.34 (m, 4H), 7.10~7.42 (m, 15H), 7.74 (s, 1H)
28-(3)	-CH ₂ CH(CH ₂) ₃	"	"	Sp. 93 ~ 95 °C
29-(3)	-CH ₂ CH ₂ - 		"	Olomuoto: siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 0.72~1.04 (m, 2H), 1.06~1.78 (m, 11H), 1.78~2.05 (m, 3H), 2.47~2.79 (m, 2H), 3.12~3.30 (m, 2H), 3.30~3.72 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.07~7.46 (m, 15H), 7.69 (s, 1H)
30-(3)	-(CH ₂) ₇ CH ₃		-C(CH ₃) ₃	Olomuoto: siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 0.83~0.86 (m, 3H), 1.11~1.58 (m, 14H), 1.36 (s, 9H), 2.70~3.18 (m, 3H), 3.18~3.39 (m, 3H), 3.42~3.70 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.13~7.43 (m, 10H), 7.76 (s, 1H)
31-(3)	-CH ₂ CH ₂ - 	"	"	Olomuoto: siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.39 (s, 9H), 1.66~1.92 (m, 2H), 1.93 (broad s, 1H), 2.46~2.84 (m, 3H), 2.95~3.28 (m, 7H), 5.34 (s, 2H), 7.11~7.43 (m, 16H), 7.68 (s, 1H)
32-(3)	isopentyyli	"	Bzl	Sp. 67 ~ 69 °C

Taulukko 13

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3 \text{OOC}-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOR}^4 \\ \quad \quad \\ \text{R}^1 \quad \text{CH}_2 \quad \text{R}^2 \\ \\ \text{Y}^1 \quad \text{N} \end{array} $					Fysikaaliset ominaisuudet
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Y ¹	
33- (3)			-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	O	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.19 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.80~1.97 (m, 3H), 2.47~2.74 (m, 3H), 2.88~3.27 (m, 6H), 3.43~3.63 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.93~4.17 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.72, 6.94 (ABq, 2H), 7.07~7.31 (m, 7H), 7.71 (s, 1H)
34- (3)			-CH ₃	Bzl	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.97 (broad s, 1H), 2.40~2.52 (m, 1H), 2.71~2.95 (m, 5H), 3.16~3.21 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.28~3.40 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.39~6.44 (m, 1H), 7.02~7.66 (m, 15H), 7.71 (s, 1H), 8.18 (broad s, 1H)
35- (3)	"		"	-CH ₂ CH ₃	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.42 (t, 3H), 1.77 (broad s, 1H), 2.46~2.59 (m, 2H), 2.76~3.06 (m, 6H), 3.16~3.42 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.38 (broad s, 1H), 6.85, 7.07 (ABq, 2H), 7.15~7.34 (m, 5H), 7.76 (s, 1H)

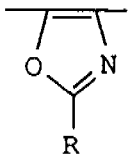
Esimerkit 36-47

Vastaavat lähtöyhdisteet käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1-(3), jolloin saatiin seuraavissa taulukoissa 14 ja 15 esitetyt yhdisteet.

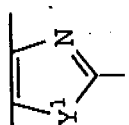
Taulukko 14

Esim. nro	$\text{Bzl-OOC-}\overset{*}{\underset{\text{(CH}_2\text{)}_2\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{-NH-}\overset{*}{\underset{\text{Bzl}}{\text{CH}}}\text{-CONH-(CH}_2\text{)}_2\text{-}\text{[Imidazole ring with R]}-\text{COOR}^4$		
	R ⁴	R	Fysikaaliset ominaisuudet
36	Bzl	-CH ₃	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.62~1.95 (m, 2H), 2.45~3.60 (m, 10H), 2.38 (s, 3H), 4.94, 5.05 (ABq, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.02~7.39 (m, 20H)
37	"		Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.67~1.83 (m, 2H), 1.90 (broad s, 1H), 2.32~2.61 (m, 2H), 2.68~2.79 (m, 1H), 3.00~3.69 (m, 8H), 4.94, 5.04 (ABq, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.93~7.55 (m, 24H), 8.00~8.05 (m, 2H)
38	n-Oct	H	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 0.03~0.90 (m, 3H), 1.18~1.46 (m, 10H), 1.63~2.00 (m, 4H), 2.41~2.65 (m, 8H), 2.67~2.80 (m, 1H), 3.01~3.15 (m, 1H), 3.16~3.36 (m, 4H), 3.37~3.67 (m, 2H), 4.24~4.31 (m, 2H), 4.91~5.10 (m, 2H), 7.03~7.37 (m, 15H), 7.67 (s, 1H)
39	n-Bu	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 0.89~0.97 (m, 2H), 1.32~1.51 (m, 2H), 1.64~2.00 (m, 4H), 2.41~2.65 (m, 2H), 2.67~2.80 (m, 1H), 3.01~3.15 (m, 1H), 3.16~3.36 (m, 4H), 3.37~3.67 (m, 2H), 4.24~4.31 (m, 2H), 4.91~5.10 (m, 2H), 7.03~7.37 (m, 15H), 7.67 (s, 1H)
40	i-Bu	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.72~1.96 (m, 2H), 2.41~2.62 (m, 2H), 2.64~2.79 (m, 1H), 3.01~3.11 (m, 1H), 3.12~3.32 (m, 4H), 3.38~3.63 (m, 2H), 4.01~4.10 (m, 2H), 4.92~5.10 (m, 2H), 7.03~7.39 (m, 15H), 7.67 (s, 1H)
41	i-Pr	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.82~2.05 (m, 2H), 2.51~2.59 (m, 2H), 2.80~3.00 (m, 1H), 3.08~3.11 (m, 1H), 3.12~3.25 (m, 2H), 3.26~3.55 (m, 4H), 4.97~5.11 (m, 2H), 5.15~5.29 (m, 1H), 7.03~7.38 (m, 15H), 7.66 (s, 1H)

Taulukko 14 (jatkuu)

Esim. nro	$\text{Bzl-OOC-}\overset{*}{\underset{\substack{ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5}}{\text{CH}}\text{-NH-}\overset{*}{\underset{ }{\text{CH}}}\text{-CONH-(CH}_2)_2\text{-}$  COOR^4		
	R ⁴	R	Fysikaaliset ominaisuudet
42	Bzl	-OH	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.70~1.91 (m, 2H), 2.40~2.61 (m, 2H), 2.68~2.80 (m, 1H), 2.82~2.95 (m, 2H), 2.98~3.10 (m, 1H), 3.12~3.24 (m, 1H), 3.36~3.45 (m, 1H), 3.39~3.52 (m, 2H), 4.90~5.10 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.01~7.37 (m, 20H), 8.38 (broad s, 1H)

Taulukko 15

Esim. nro	$\begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^4 \\ \qquad \\ \text{R}^1 \qquad \text{Bzl} \end{array}$  $\text{R} = \text{H}$						Fysikaaliset ominaisuudet	
	R ¹	R ³	R ⁴	Y ¹	m			
43	-CH ₂ CH ₂ - 	t-Bu	Bzl	S	2	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.39 (s, 9H), 1.63~1.92 (m, 2H), 2.43~2.70 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.93~3.10 (m, 2H), 3.22~3.56 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 7.10~7.48 (m, 16H), 8.58 (s, 1H)		
44	-CH ₂ - 	Et	Et	"	"	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.14 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 1.50 (broad s, 1H), 2.40~3.41 (m, 10H), 3.89~4.09 (m, 2H), 4.46 (q, 2H), 6.43 (broad s, 1H), 7.11~7.38 (m, 10H), 8.64 (s, 1H)		
45	-CH ₂ CH ₂ - 	CH ₃	CH ₃	O	1	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.5~2.0 (m, 4H), 2.5~2.9 (m, 2H), 3.07~3.47 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.93~7.31 (m, 1H), 7.75 (s, 1H)		
46	"	Bzl	Bzl	"	3	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.63 (s, 1H), 1.72~1.96 (m, 4H), 2.52~2.70 (m, 2H), 2.75~3.34 (m, 8H), 4.97, 5.07 (ABq, 2H), 5.3 (s, 2H), 7.01~7.39 (m, 20H), 7.73 (s, 1H)		
47	"	"	"	NH	2	Olomuoto:siirappi NMR (in CDCl ₃) δ: 1.6~2.2 (m, 2H), 2.4~3.7 (m, 8H), 4.96, 5.06 (ABq, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.00~7.44 (m, 21H)		

Esimerkki 48

(1) Seos, jossa oli 2,56 g (2S)-3-(2-tienyyli)-2-(bentsyylioksi-karbonyyliamino)propionihappoa, 2,39 g 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-(2-aminoetyyli)oksatsolihydrobromidia, 1,42 g 1-hydroksibentsotriatsolihydraattia ja 30 ml dimetyyliformamidia, jäähdytettiin -20°C:een, ja seokseen lisättiin 1,77 g 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia. 10 minuutin kuluttua seokseen lisättiin 0,93 g trietyyliamiinia, ja seoksen lämpötila palautettiin vähän kerrallaan huoneenlämpöön, ja seosta sekoitettiin yön yli. Liuotin poistettiin ja etyyliasetaattia lisättiin jäännökseen. Seos pestiin ja kuivattiin ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: kloroformi:etyyliasetaatti = 19:1), jolloin saatiin 3,5 g 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((2S)-3-(2-tienyyli)-2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)propionyyli)amino]etyyli}oksatsolia siirappina.

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 3.15 ~ 3.28 (m, 4H), 3.46 ~ 3.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.31 (s, 3H), 6.47 (br s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.83 ~ 6.88 (m, 1H), 7.09 ~ 7.12 (m, 1H), 7.32 ~ 7.42 (m, 10H), 7.69 (s, 1H).

(2) Seosta, jossa oli 2,67 g saatua seosta ja 20 ml 25% vetybromidin etikkahappoliuosta, sekoitettiin huoneenlämmössä 10 minuuttia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin ja jäännös muutettiin jauhemaiseksi lisäämällä etyylietteriä. Seosta, jossa oli 1,67 g saatua jauhetta, 1,67 g (1R)-1-bentsyylioksikarbonyyli-1-(p-tolueenisulfonyylioksi)-3-fenyylipropaania, 1,75 ml trietyyliamiinia ja 20 ml heksametyylifosforitriamidia, sekoitettiin 75°C:ssa yön yli, ja sitten seokseen lisättiin etyyliasetaattia. Seos pestiin ja kuivattiin ja sen jälkeen liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: kloroformi:etyyliasetaatti = 98:2), jolloin saatiin 2,1 g 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((2S)-3-(2-tienyyli)-2-(N-((1S)-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino)propionyyli)amino]etyyli}oksatsolia.

S.p.: 81-83°C

Esimerkit 49-51

(1) Vastaavia lähtöyhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 48-(1), jolloin saatiin seuraavat yhdisteet.

49-(1): 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-(N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyyli)amino}oksatsoli

S.p.: 148-149°C

50-(1): 3-bentsyylioksikarbonyyli-1-{N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyyli)amino}bentseeni

S.p.: 141-143°C

51-(1): 4-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-2-((N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyyli)amino)tiatsoli

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 3.03 ~ 3.38 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.73 ~ 4.89 (m, 1H), 5.07 ~ 5.09 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.55 ~ 5.70 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.04 ~ 7.41 (s, 1H).

(2) Edellä kohdassa (1) saatuja yhdisteitä sekä vastaavia lähtöyhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 48-(2), vastaavasti, jolloin saadaan seuraavat yhdisteet.

49-(2): 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-(2-tienyyli)propyyli)-(L)-fenyyli)amino}etyyli}oksatsoli

Olomuoto: siirappi

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 1.66 (br s, 1H), 1.5 ~ 1.9 (m, 2H), 2.31 ~ 2.39 (m, 2H), 2.60 (dd, 1H), 3.13 ~ 3.33 (m, 5H), 3.33 ~ 3.49 (m, 2H), 5.02, 5.11 (ABq, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.16 ~ 7.52 (m, 16H), 7.69 (s, 1H).

50-(2): 3-bentsyylioksikarbonyyli-1- $\{[N-((1S)-1-bentsyylioksi-$
 karbonyyli-3-fenyylipropyli)-(L)-fenyyli]alanyyli]amino}bentsee-
 ni

Olomuoto: siirappi

NMR(CDCl₃:ssa) δ : 1.60 ~ 2.25 (m, 4H), 2.51 ~ 3.02 (m, 2H),
 3.13 ~ 3.45 (m, 2H), 4.98, 5.08 (ABq, 2H), 5.32, 5.41
 (ABq, 2H), 6.85 ~ 7.44 (m, 24H), 7.7 ~ 8.0 (m, 1H).

51-(2): 4-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-2- $\{(N-((1S)-1-bentsyy-$
 lioksikarbonyyli-3-fenyylipropyli)-(L)-fenyyli]alanyyli)amino}-
 tiatsoli

Olomuoto: siirappi

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 1.85 ~ 2.06 (m, 2H), 2.07 ~ 2.29 (m, 2H),
 2.53 ~ 2.76 (m, 2H), 2.81 ~ 3.00 (m, 1H), 3.44 ~ 3.56
 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 5.15 ~ 5.17 (m, 4H), 6.80 ~
 7.42 (m, 21H).

Esimerkit 52-68

Esimerkeissä 26-32, 36-39, 41-43, 46, 47 ja 49 saatuja tuotteita
 käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 15, vastaavasti,
 jolloin saatiin yhdisteet, jotka on esitetty seuraavissa taulu-
 koissa 16-18.

Taulukko 16

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{-OOC}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{NH}-\overset{*}{\text{CH}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOR}^4 \\ \qquad \qquad \\ (\text{CH}_2)_2 \quad \text{Bzl} \\ \qquad \qquad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \qquad \text{O} \quad \text{N} \\ \qquad \qquad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \qquad \qquad \quad \text{R} \end{array} $			
	R	R ³	R ⁴	Fysikaaliset ominaisuudet
52	-CH ₃	H	H	Sp.: 174 ~ 175 °C (haj.)
53		"	"	Sp.: 207 ~ 209 °C (haj.)
54	H	t-Bu	"	Sp.: 128 ~ 209 °C
55	"	H	n-Oct	Sp.: 191 ~ 192 °C
56	"	"	n-Bu	Sp.: 217 ~ 218 °C
57	"	"	i-Pr	Sp.: 212 ~ 213 °C
58	-OH	"	H	Sp.: 105 °C (haj.)

Taulukko 17

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{HOOC}-\overset{*}{\underset{\text{R}^1}{\text{CH}}}-\overset{*}{\underset{\text{CH}_2}{\text{NH}}}-\text{CH}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH} \\ \text{Y}^1 \quad \text{N} \end{array} $				
	R ¹	R ²	Y ¹	m	Fysikaaliset ominais.
59	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 		NH	2	Sp.: 178 °C (haj.)
60	"	"	O	3	Sp.: 179 ~ 181 °C
61	"		"	2	Sp.: 125 °C (haj.)
62	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		"	"	Sp.: 183 ~ 185 °C
63	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	"	"	"	Sp.: 187 °C (haj.)
64	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 		"	"	Sp. 110 ~ 113 °C (haj.)
65	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		"	"	Sp.: 124 ~ 127 °C (haj.)

Taulukko 18

Esim. nro	$ \begin{array}{c} \text{R}^3\text{OOC}-\overset{*}{\underset{\text{R}^1}{\text{CH}}}-\overset{*}{\text{NH}}-\underset{\text{Bzl}}{\text{CH}}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{COOH} \\ \text{Y}^1 \end{array} $			
	R ¹	R ³	Y ¹	Fysikaaliset ominaisuudet
66	-(CH ₂) ₇ CH ₃	t-Bu	O	Sp.: 136 ~ 138 °C
67	-CH ₂ - 	-CH ₂ CH ₃	"	Sp.: 53 ~ 56 °C
68	-CH ₂ CH ₂ - 	t-Bu	S	Sp.: 135 ~ 136 °C(haj.)

Esimerkki 69

Seosta, jossa oli 2,6 g esimerkissä 1 saatua yhdistettä, 0,4 ml metyylijodidia, 0,83 g kaliumkarbonaattia ja 3 ml heksametyyli-fosforitriamidia, sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Sitten seokseen lisättiin etyyliasetaattia ja liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla. Suodos pestiin ja kuivattiin, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: kloroformi:etyyliasetaatti = 95:5), jolloin saatiin 1,81 g (saanto: 68 %) 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-N-metyyli-(L)-fenyyli]aminoetyyli}oksatsolia öljyisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃:ssa) δ: 1.65 (s, 1H), 1.65 ~ 1.97 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.35 ~ 2.54 (m, 2H), 2.65 ~ 2.82 (m, 1H), 3.00 ~ 3.56 (m, 7H), 4.92 ~ 5.17 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.99 ~ 7.43 (m, 20H), 7.65 (s, 1H).

Esimerkit 70 ja 71

Esimerkeissä 50 ja 69 saatuja tuotteita käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 15, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet.

70: 3-karboksi-1-{{N-((1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli}alanyyli}amino}bentseeni

S.p.: 201-202°C (hajosi)

71: 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli)-N-metyyli-(L)-fenyyli}alanyyli}aminoetyyli}oksatsoli

S.p.: 104-106°C

Esimerkit 72 ja 73

Esimerkeissä 49 ja 51 saatuja yhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 23, jolloin saatiin seuraavat yhdisteet.

72: 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-karboksi-3-(2-tienyyli)propyyli)-(L)-fenyyli}alanyyli}aminoetyyli}oksatsoli

S.p.: 125-127°C (hajosi)

73: 4-karboksimetyyli-2-{{N-((1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli}alanyyli}amino}tiatsoli

S.p.: 178°C (hajosi)

Esimerkki 74

0,35 g:aa esimerkissä 35 saatua yhdistettä, 0,88 ml:aa 2N NaOH ja 20 ml:aa metanolia sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli, ja sitten seokseen lisättiin vettä. Metanoli poistettiin ja jäännös uutettiin etyylietterillä. Sitten vesikerros neutraloitiin 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin ja kuivatettiin, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös saatettiin jauheen

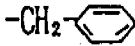
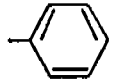
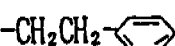
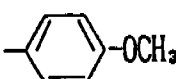
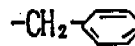
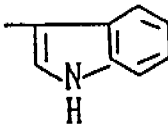
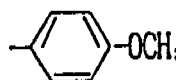
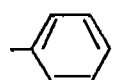
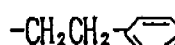
muotoon lisäämällä isopropyylieetteriä, jolloin saatiin 0,18 g 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-karboksi-2-fenyylietyyli)-3-(4-metoksifenyyli)-(L)-alanyyli]aminoetyyli}oksatsolia.

S.p.: 103-106°C

Esimerkit 75-80

Esimerkeissä 26, 33-35 ja 46 saatuja yhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 74, jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 19 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 19

Esimerkki nro	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\overset{*}{\text{CH}}-\overset{*}{\text{N}}-\text{CH}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^7 \quad \text{CH}_2 \\ \\ \text{R}^2 \end{array}$ 					
	R ¹	R ²	R ⁷	Y ¹	m	Fysikaaliset omin.
75			H	O	2	SP. = 152~154°C
76			"	"	"	SP. = 117~119°C
77			"	"	"	SP. = 147°C (haj.)
78	"		-CH ₃	"	"	SP. = 103~106°C
79	"		H	S	"	SP. = 188~189°C
80		"	"	O	1	SP. = 175~178°C

Esimerkki 81

(1) Seosta, jossa oli 1,2 g 1-tert.butoksikarbonyyli-2-fenyylietaanitiolia, 0,22 g natriumhydridiä (60 % öljyssä) ja 20 ml dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneenlämmössä 30 minuuttia. Sitten seokseen lisättiin pisaroittain jäällä jäähdyttäen liuos, jossa oli 1,7 g bentsyyli-2-bromi-3-fenyylibutyraattia liuotettuna 5 ml:aan dimetyyliformamidia, ja seosta sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti. Seokseen lisättiin etyylietteriä ja seos pestiin. Liuotin poistettiin ja jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: heksaani:etyylietteri = 95:5), jolloin saatiin 1,25 g (saanto: 51 %) 1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli-1-tert.butoksikarbonyyli-2-fenyylietyyliisulfidia öljyisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 1.30 (m, 9H), 1.96 ~ 2.24 (m, 2H), 2.59 ~ 3.14 (m, 4H), 3.35 ~ 3.66 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 7.06 ~ 7.36 (m, 15H).

(2) Seosta, jossa oli 1,47 g saatua tuotetta, 1,71 g anisolia ja 10 ml trifluorietikkahappoa, sekoitettiin huoneenlämmössä 1 tunti, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännökseen lisättiin tolueenia, ja liuotin poistettiin jälleen. Mainittu operaatio toistettiin kahdesti. 0,86 g saatua tuotetta, 0,55 g 1-hydroksibentso-triatsolihydraattia, 0,69 g 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidihydrokloridia ja 0,5 ml trietyyliamiinia sekoitettiin -20°C:ssa, ja sitten seosta sekoitettiin yön yli samalla kun lämpötila vähän kerrallaan palautettiin huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin, ja etyyliasetaattia lisättiin jäännökseen. Seos pestiin ja kuivattiin ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuotin: heksaani:etyyliasetaatti = 5:1), jolloin saatiin 1,13 g (saanto: 54 %) 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-[[3-fenyyli-2-((1S)-1-bentsyylioksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)propionyyli]aminoetyyli]-oksatsolia öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃:ssa) δ : 1.89 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.99 ~ 3.52 (m, 7H), 5.10 (m, 2H), 5.3 (m, 2H), 6.93 ~ 7.41 (m, 20H), 7.65 (s, 1H).

(3) Seosta, jossa oli 1,00 g saatua tuotetta, 2 g palladiummusta ja 50 ml metanolia, sekoitettiin vetyilmakehässä (3 atm) yön yli. Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja sitten liuotin poistettiin, jolloin saatiin 0,69 g (saanto: 95 %) 4-karboksi-3-fenyylipropyylitio)propionyyli]aminoetyyli}oksatsolia öljymäisenä tuotteena.

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75 ~ 1.98 (m, 2H), 2.22 ~ 2.39 (m, 1H), 2.50 ~ 2.62 (m, 2H), 2.73 ~ 2.89 (m, 2H), 3.01 ~ 3.36 (m, 5H), 3.36 ~ 3.66 (m, 1H), 7.15 ~ 7.37 (m, 10H), 8.25, 8.26 (s, s, 1H).

Viite-esimerkki 1

(1) Seosta, jossa oli 33,5 g N-bentsyylioksikarbonyyli-β-alaniinia, 15 g metyyli-isosyanaattia, 31,8 g dietyylifosforyylisyanidia, 23 g 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenia, 42 ml trietyyliamiinia ja 300 ml dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Sitten liuotin poistettiin, ja etyyliasetaattia lisättiin seokseen. Seos pestiin ja kuivattiin, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla ja kiteytettiin isopropyylieetteristä, jonka jälkeen suoritettiin uudelleenkiteytys etyyliasetaatin ja isopropyylieetterin seosliuoksesta, jolloin saatiin 22,6 g 4-metoksikarbonyyli-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia.

S.p.: 68-70°C

(2) 5 g:aa saatua tuotetta ja 50 ml:aa 25% vetybromidin etikkahappoliuosta sekoitettiin huoneenlämmössä 15 minuuttia, ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös kiteytettiin etyylieetteristä, jolloin saatiin 4-metoksikarbonyyli-5-(2-aminoetyyli)oksatsoli-monohydrobromidia epäpuhtaina kiteinä, jotka käytettiin seuraavaan reaktioon puhdistamattomina.

Viite-esimerkki 2

(1) Vastaavaa lähtöyhdistettä käsiteltiin samalla tavalla kuin

viite-esimerkissä 1-(1), jolloin saatiin 1-(1), jolloin saatiin seuraava yhdiste.

4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{3-tert.butoksikarbonyyliamino)propyyli}oksatsoli

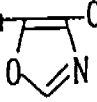
S.p.: 124-126°C

(2) Edellä saatua tuotetta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 4-bentsyylioksikarbonyyli-5-{3-aminopropyyli}oksatsolimonohydrobromidia.

Viite-esimerkit 3-9

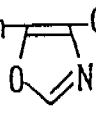
(1) Vastaavia lähtöyhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(1), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 20 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 20

Viite-esimerkin nro	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OCONH-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$  COOR^4		
	R ⁴	m	Fysikaaliset omin.
3-(1)	Bz l	1	SP. 124~126°C
4-(1)	Bz l	2	SP. 76~79°C
5-(1)	t-Bu	"	Öljyinen tuote
6-(1)	n-Oct	"	SP. 44~46°C
7-(1)	n-Bu	"	SP. 43~44°C
8-(1)	i-Bu	"	Öljyinen tuote
9-(1)	i-Pr	"	Öljyinen tuote

(2) Yllä saatuja tuotteita käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 20-a esitetyt yhdisteet.

Taulukko 20-a

Viite-esimerkin nro	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{COOR}^4 \cdot \text{HBr}$ 	
	R ⁴	m
3-(2)	Bz l	1
4-(2)	Bz l	2
5-(2)	t-Bu	2
6-(2)	n-Oct	2
7-(2)	n-Bu	2
8-(2)	i-Bu	2
9-(2)	i-Pr	2

Viite-esimerkki 10

(1) Seosta, jossa oli 30 g 4-metoksikarbonyyli-5-{2-bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia, 75 ml 2N natriumhydroksidin vesiliuosta ja 75 ml metanolia, sekoitettiin huoneenlämmössä 3 tuntia. Metanoli poistettiin ja sitten jäännökseen lisättiin pisaroittain 1N vetykloridihappoa jäillä jäähdyttäen. Saadut kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 25,8 g 4-karboksi-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia, joka käytettiin seuraavaan reaktioon puhdistamattomana.

(2) Seosta, jossa oli 2,9 g saatua tuotetta, 1,81 g disykloheksyyliamiinia, 2,33 g etyylijodidia ja 20 ml dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Liuotin poistettiin, ja jäännökseen lisättiin 30 ml etyyliasetaattia. Seos pestiin ja kuivattiin, ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin sili-kageelipylväskromatografialla ja kiteytettiin isopropyylieetteristä, jonka jälkeen uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta, jolloin saatiin 2,89 g 4-etoksikarbonyyli-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia.

S.p.: 46-48°C

(3) 3,18 g saatua tuotetta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 4-etoksikarbonyyli-5-(2-aminoetyyli)oksatsolimono-hydrobromidia epäpuhtaina kiteinä, jotka käytettiin seuraavaan reaktioon puhdistamatta.

Viite-esimerkki 11

(1) Seosta, jossa oli 36,5 g 4-metoksikarbonyyli-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia, 90 ml konsentroitua vetykloridihappoa ja 270 ml metanolia, sekoitettiin 55°C:ssa 6 tuntia. Kun liuotin oli poistettu, jäännös liuotettiin tetrahydrofuraaniin, ja liuos neutraloitiin 21 ml:lla trietyyliamiinia. Liuos jäähdytettiin edelleen 0°C:een, ja liuokseen lisättiin 450 ml muurahaishappoa ja siihen lisättiin myös pisaroittain 150 ml etikkahappoanhydridiä samassa lämpötilassa. Seosta sekoitettiin 10°C:n lämpötilassa 3 tuntia, ja siihen lisättiin jäävettä.

Liuotin poistettiin, ja sitten jäännös liuotettiin etyyliasetattiin. Seos pestiin ja kuivattiin, ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 20 g metyyli-3-okso-5-(bentsyylioksikarbonyyliamino)-2-(formyyliamino)-pentanoaattia värittömänä öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl_3) δ : 2.86 ~ 3.13 (m, 2H), 3.45 ~ 3.53 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.29 (d, 1H), 5.1 ~ 5.5 (br, 1H), 6.8 ~ 7.0 (m, 1H), 7.34 (s, 5H), 8.22 (s, 1H).

(2) Seosta, jossa oli 20 g edellä saatua tuotetta, 12,5 g 2,4-bis-(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidia ja 300 ml tolueenia, palautusjäähdytettiin 30 minuuttia. Kun liuotin oli poistettu, jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla ja kiteytettiin isopropyylieetteristä, jonka jälkeen uudelleenkiteytettiin etyyliasetatin ja isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 10,5 g 4-metoksikarbonyyli-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}tiatsolia.

S.p.: 108-110°C

(3) Saatua tuotetta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 10-(1), jolloin saatiin 4-karboksi-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}tiatsolia epäpuhtaina kiteinä, jotka käytettiin seuraavaan reaktioon puhdistamattomina.

Viite-esimerkit 12-16

(1) Vastaavia yhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 11-(1) ja (2), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 21 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 21

Viiteesimerkin nro	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{OCONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{Y}^1)=\text{N}-\text{COOR}^4$			
	Y ¹	R ⁴	R	Fysikaaliset ominais.
12-(1)	S	C ₂ H ₅	H	SP. 89~91°C
13-(1)	S	Bz l	H	SP: 99~100°C
14-(1)	O	Bz l	CH ₃	SP. 88~89°C
15-(1)	O	Bz l	C ₆ H ₅	SP. 83~84°C
16-(1)	O	Bz l	OH	SP. 111~113°C

(2) Vastaavia yhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin viiteesimerkissä 1-(2), jolloin saatiin seuraavassa taulukossa 22 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 22

Viite-esimerkin nro	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{COOR}^4 \cdot \text{HBr}$ 	
	Y¹	R⁴
12-(2)	S	C ₂ H ₅
13-(2)	S	Bz 1
14-(2)	O	Bz 1
15-(2)	O	Bz 1
16-(2)	O	Bz 1

Viite-esimerkki 17

(1) Vastaavia yhdisteitä käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 11-(1) ja (2), jolloin saatiin 1-tert.butoksi-5-bentsyylioksikarbonyyli-4-{2-tert.butoksikarbonyyliamino)etyyli}-imidatsolia.

S.p.: 124-126°C

(2) Edellä saatua tuotetta käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(2), jolloin saatiin 5-bentsyylioksikarbonyyli-4-(2-aminoetyyli)imidatsolimonohydrobromidia.

Viite-esimerkki 18

(1) Seokseen, jossa oli 2,9 g 4-karboksi-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia, 4,9 g pyridiiniä, 6 ml tert.butyylialkoholia ja 50 ml kloroformia, lisättiin pisaroittain 1,84 g fosforyylikloridia -10°C:ssa, ja seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 1 tunti ja edelleen huoneenlämmössä yön yli. Seos pestiin ja kuivattiin ja sitten liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin silikageelikromatografialla, jolloin saatiin 2,85 g 4-tert.butoksikarbonyyli-5-{2-(bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli}oksatsolia värittömänä öljymäisenä tuotteena.

NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (s, 9H), 3.22 ~ 3.28 (m, 2H), 3.50 ~ 3.59 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.33 (s, 5H), 7.74 (s, 1H).

(2) 3,45 g saatua tuotetta ja 0,9 g oksaalihappoa käsiteltiin samalla tavalla kuin viite-esimerkissä 1-(2). Saadut kiteet uudelleenkiteytettiin tetrahydrofuraanin ja isopropyylieetterin seoksesta, jolloin saatiin 2,8 g 4-tert.butoksikarbonyyli-5-(2-aminoetyyli)oksatsolimono-oksalaattia.

S.p.: 116-120°C

Dikarboksyylihapojohdannaisella (I), joka on tämän keksinnön haluttu tuote, sen esterillä ja niiden farmaseuttisesti sopivil-

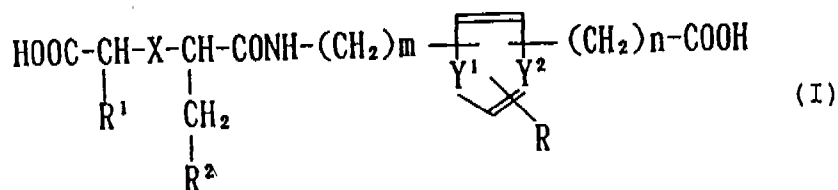
la suoloilla on erinomainen neutraalia metalloendopeptidaasia inhiboiva vaikutus, ja niillä on erinomainen diureettinen ja vasodilatatiivinen vaikutus, ja inhiboiva vaikutus reniinin ja aldosteronin eritykseen, natriumvirtaisuutta aiheuttavan peptidin (ANP) hajoamista inhiboivaan vaikutukseen perustuen. Lisäksi tämän keksinnön yhdisteet ovat myrkyllisyydeltään vähäisiä ja ne ovat erittäin turvallisia lääkkeinä. Niinpä niitä voidaan käyttää parantavana ja/tai ennaltaehkäisevänä lääkkeenä potilaille, joilla on korkea verenpaine, sydänvika tai munuaisten vajaatoimintaa. Erityisesti korkeata verenpainetta parantamaan on nykyään kliinisesti käytetty angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä inhiboivia aineita (ACE:tä inhiboivia aineita) kuten kaptopriliä ja derapriliä. Tämän keksinnön kohdetuotteella, sen esterillä ja niiden farmaseuttisesti sopivilla suoloilla on kuitenkin erinomaiset ominaisuudet sikäli, että ne vaikuttavat myös (alhaiseen) munuaisten liikapaineeseen, kun taas näillä ACE:tä inhiboivilla aineilla on suhteellisen vähäinen vaikutus siihen.

Esimerkiksi kun verenpainetta alentavaa vaikutusta tutkitaan käyttämällä liikaverenpaineisia rottia, havaittiin jokaisessa rottaryhmässä, joille oraalisesti annettiin 30 mg/kg 4-etoksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli]alanyyli]aminoetyyli}tiatsolia, 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli]alanyyli]aminoetyyli}tiatsolia, 4-etoksikarbonyyli-5-{2-[N-((1S)-1-karboksi-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli]alanyyli]aminoetyyli}tiatsolia tai 4-karboksi-5-{2-[N-((1S)-1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-(L)-fenyyli]alanyyli]aminoetyyli}oksatsolia, joka on tämän keksinnön kohdeyhdiste, merkittävä verenpainetta alentava vaikutus verrattuna rottien kontrolliryhmään, joille annettiin vain puhdistettua vettä oraalisesti.

Joillakin tunnetuilla ANP:n hajoamista inhiboivilla aineilla on neutraalia metalloendopeptidaasia inhiboivan vaikutuksen lisäksi myös angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä inhiboiva vaikutus. Tämän keksinnön kohdeyhdisteellä on kuitenkin molemmat ominaisuudet ja samalla sillä on heikko angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä inhiboiva vaikutus sekä selektiivisemmin neutraalia metalloendopeptidaasia inhiboiva vaikutus.

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Dikarboksyylihappojohdannainen, jota esittää seuraava kaava (I):



jossa R on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, fenyyliiryhmä tai hydroksyyliiryhmä; R¹ on suora tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alempi alkyyliryhmä substituotuna jollakin seuraavista ryhmistä: aryyliiryhmä, rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen monosyklinen ryhmä ja sykloalkyyliiryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia; R² on substituoitu tai substituimaton aryyliiryhmä, sykloalkyyliiryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia, tai rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen ryhmä; X on rikkiatomi, happiatomi tai substituoitu tai substituimaton iminoryhmä; Y¹ on iminoryhmä, happiatomi tai rikkiatomi ja Y² on typpi-atomi, tai Y¹ on vinyleeni-ryhmä ja Y² on ryhmä: ---CH= ; m on 0-3; ja n on 0 tai 1,

sen esterit tai farmaseuttisesti sopivat suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R¹ on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, alempi alkyyliryhmä substituotuna fenyyli-ryhmällä, alempi alkyyliryhmä substituotuna tienyyli-ryhmällä tai alempi alkyyliryhmä substituotuna sykloheksyyli-ryhmällä; R² on fenyyliiryhmä, fenyyliiryhmä substituotuna alemmalla alkoksi-ryhmällä, sykloheksyyliiryhmä, tienyyliiryhmä tai indolyliiryhmä; ja X on rikkiatomi, happiatomi, iminoryhmä tai iminoryhmä substituotuna alemmalla alkyyliryhmällä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on rikkiatomi, iminoryhmä tai iminoryhmä substituotuna alemmalla alkyyliryhmällä.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, alempi alkyyliryhmä substituoituna fenyyli-ryhmällä tai alempi alkyyliryhmä substituoituna tienyyli-ryhmällä, R^2 on fenyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä substituoituna alemmalla alkoksiryhmällä, tai indolyyliryhmä; X on iminoryhmä tai iminoryhmä substituoituna alemmalla alkyyliryhmällä; Y^1 on iminoryhmä, happiatomi tai rikkiatomi; Y^2 on typpi-atomi; m on 2 ja n on 0.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on vetyatomi; R^1 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia tai alempi alkyyliryhmä substituoituna fenyyli-ryhmällä; R^2 on fenyyli-ryhmä tai indolyyliryhmä; X on iminoryhmä; Y^1 on happiatomi tai rikkiatomi; ja Y^2 on typpi-atomi.

6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on vetyatomi, metyyli-ryhmä, fenyyli-ryhmä tai hydroksyyli-ryhmä; R^1 on sek.butyyli-ryhmä, sek.pentyyli-ryhmä, n-oktyyli-ryhmä, bentsyyli-ryhmä, fenyylietyyli-ryhmä, tienyylietyyli-ryhmä tai sykloheksyylietyyli-ryhmä; R^2 on fenyyli-ryhmä, metoksifenyyli-ryhmä, sykloheksyyli-ryhmä, tienyyli-ryhmä tai indolyyliryhmä; ja X on rikkiatomi, iminoryhmä tai metyyli-iminoryhmä.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on vetyatomi, metyyli-ryhmä tai fenyyli-ryhmä; R^1 on n-oktyyli-ryhmä, fenyylietyyli-ryhmä tai tienyylietyyli-ryhmä; R^2 on fenyyli-ryhmä, metoksifenyyli-ryhmä tai indolyyliryhmä; ja X on iminoryhmä tai metyyli-iminoryhmä.

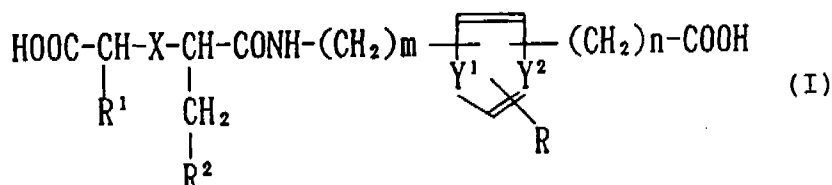
8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R on vetyatomi; R^1 on n-oktyyli-ryhmä tai fenyylietyyli-ryhmä; R^2 on fenyyli-ryhmä tai indolyyliryhmä; X on iminoryhmä; Y^1 on happiatomi tai rikkiatomi; ja Y^2 on typpi-atomi.

9. Patenttivaatimusten 1-8 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyliesteri, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai dikarboksyylihappoyhdisteen fenyyli-alempi alkyyliesteri.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on mono- tai di-alempi alkyyliesteri.

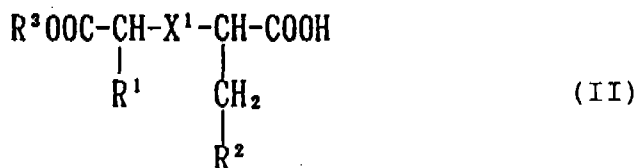
11. Patenttivaatimusten 1-10 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että molemmilla kahdesta asymmetrisestä hiiliatomista on S-konfiguraatiot.

12. Menetelmä kaavan (I) mukaisen dikarboksyylihappoyhdisteen valmistamiseksi:



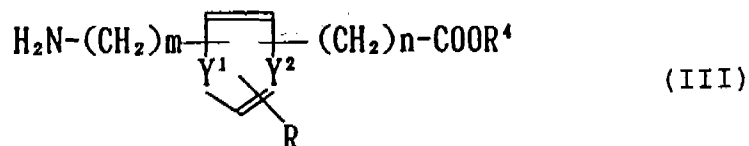
jossa R on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä tai hydroksyyli-ryhmä; R¹ on suora tai haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alempi alkyyliryhmä substituotuna jollakin seuraavista ryhmistä: aryyli-ryhmä, rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen monosyklinen ryhmä ja sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia; R² on substituoitu tai substituoinaton aryyli-ryhmä, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 4-8 hiiliatomia, tai rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen ryhmä; X on rikkiatomi, happiatomi tai substituoitu tai substituoinaton iminoryhmä; Y¹ on iminoryhmä, happiatomi tai rikkiatomi ja Y² on typpiatomi, tai Y¹ on vinyleeni-ryhmä ja Y² on ryhmä: -CH=; m on 0-3; ja n on 0 tai 1,

tai sen esterin tai farmaseuttisesti sopivan suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se sisältää seuraavat vaiheet: kondensoidaan kaavan (II) mukainen karboksyyli-happoyhdiste:



jossa R^3 on suojaryhmä karboksyyli-ryhmälle; X^1 on rik-
kiatomi, happiatomi tai substituoitu tai substituoima-
ton iminoryhmä; ja R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edel-
lä on määritetty,

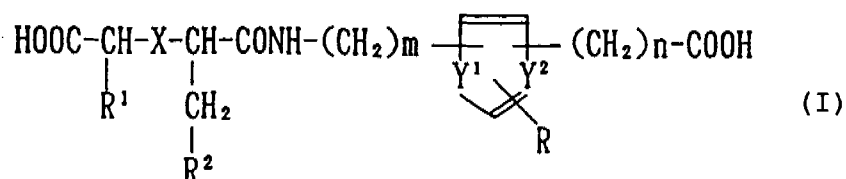
sen suola tai reaktiivinen johdannainen vapaasta karboksyyli-ryh-
mästään, sekä amiiniyhdiste, jota esittää kaava (III):



jossa R^4 on suojaryhmä karboksyyli-ryhmälle; ja R , Y^1 ,
 Y^2 , m ja n merkitsevät samaa kuin edellä on määritetty,

tai sen suola, suoritetaan haluttaessa alempi alkylointi, kun X^1
on substituoimaton iminoryhmä, lisäksi haluttaessa poistetaan
suojaryhmä(t) R^3 ja/tai R^4 , ja muutetaan muodostunut tuote este-
riksen tai farmaseuttisesti sopivaksi suolakseen, jos edelleen
halutaan.

13. Menetelmä kaavan (I) mukaisen dikarboksyylihappoyhdisteen
valmistamiseksi:



jossa R on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, fenyyli-ryhmä
tai hydroksyyli-ryhmä; R^1 on suora tai haarautunut alkyyl-
iryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alempi alkyyli-
ryhmä substituoituna jollakin seuraavista ryhmistä:
aryyliryhmä, rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen
monosyklinen ryhmä ja sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 4-8
hiiliatomia; R^2 on substituoitu tai substituoimaton
aryyliryhmä, sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 4-8 hiiliato-
mia, tai rikkiä tai typpeä sisältävä heterosyklinen

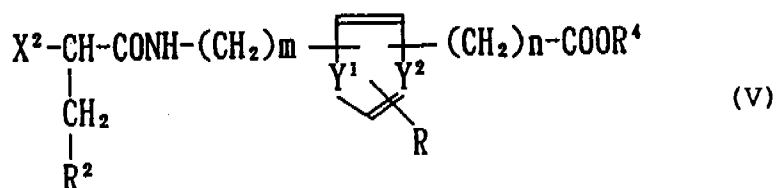
ryhmä; X on rikkiatomi, happiatomi tai substituoitu tai substituoimaton iminoryhmä; Y¹ on iminoryhmä, happiatomi tai rikkiatomi ja Y² on typpi-atomi, tai Y¹ on vinyleeni-ryhmä ja Y² on ryhmä: -CH=; m on 0-3; ja n on 0 tai 1,

tai sen esterin tai farmaseuttisesti sopivan suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää vaiheet: kondensoidaan kaavan (IV) mukainen etikkahappoyhdiste:



jossa R³ on suojaryhmä karboksyyli-ryhmälle; Z¹ on reaktiivinen jäännös; ja R¹ merkitsee samaa kuin edellä on määritelty,

sekä kaavan (V) esittämä yhdiste:



jossa R⁴ on suojaryhmä karboksyyli-ryhmälle; X² on tioli-ryhmä, hydroksyyli-ryhmä tai substituoitu tai substituoimaton aminoryhmä; ja R, R², Y¹, Y², m ja n merkitsevät samaa kuin edellä on määritelty,

tai sen suola, haluttaessa suoritetaan alempi alkylointi, kun X² on substituoimaton aminoryhmä, edelleen haluttaessa poistetaan suojaryhmä(t) R³ ja/tai R⁴, ja muutetaan muodostunut tuote esteriksi tai farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi, jos edelleen halutaan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

EP 41 - 254 032 A61C 37/64

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

27/8-97 L. P. P. P.

Allekirjoitus