

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 812539 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 812539

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.08.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.08.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 19.02.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

18.08.1980 US 179141

07.07.1981 US 280971

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck & Co Inc, Rahway N.J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Harris, Elbert E., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Patchett, Arthur A., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Thorsett, Eugene D., TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

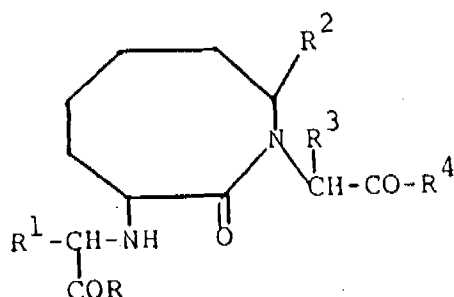
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoituja enantolaktaami- johdannaisia verenpainelääkkeiksi.

Substituerade enantolaktam-derivat som antihypertensiva medel.

Substituoituja enantolaktaami-johdannaisia verenpaine-
lääkkeiksi

Keksinnön yleiskohteena ovat enantolaktaami-joh-
dannaisten, jotka ovat käyttökelpoisia angiotensiiniä muut-
tavana entsyyminestoaineina ja verenpainelääkkeinä. Tämän
keksinnön yhdisteet voidaan esittää seuraavalla kaaval-
la:



jossa R ja R⁴ ovat samoja tai erilaiset ja ovat hydroksi,
alempi alkoksi, alempi alkeenioksi, aryylioksi, kuten
fenoksi, di-alempi alkyylimino-alempi alkoksi (esim.
dimetyyliminoetoksi), hydroksi, dihydroksi ja asyylimino-
nosubstituoitu alempi alkoksi (esim. asetyliminoetoksi,
nikotinoyyliminoetoksi, sukkiini-imidietoksi), asyylimok-
si-alempi alkoksi (pivaloyylimoksietoksi), ar-alempi alkok-
si, (kuten bentsyylimoksi, p-metoksibentsyylimoksi), amino,
hydroksiamino;
R¹ on vety, alkyili, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka
käsittää haarautuneita ja syklisiä ja tyydyttymättömiä
(kuten allyyli-) alkyili-ryhmiä, substituoitu alempi al-
kyili, jossa substituentti (substituentit) voi (voivat) ol-
la halo, hydroksi, alempi alkoksi, aryylioksi (kuten fe-
noksi), amino, alempi alkyylimino, amino-alempi alkyylitio,
hydroksi, amino-alempi alkoksi, di-alempi alkyylimino,
asyylimino, asyylimino (kuten asetamidio ja bentsamido),

aryyliamino (kuten fenyyliamino), guanidiini, ftaali-imidi, merkapto, alempi-alkyyliitio, aryyliitio (kuten fenyyliitio), karboksi, karboksiamido tai karbo-alempi alkoksi, ar-alempi alkyyli, ar-alempi alkenyyli, hetero-ar-alempi alkyyli tai hetero-ar-alempi alkenyyli (kuten bentsyyli, styryyli, indolyylietyyli, imidi-atsolyylimetyyli, naftyylietyyli), substituoitu ar-alempi alkyyli tai substituoitu hetero-ar-alempi alkyyli, joissa aryyli- tai hetero-ryyli-substituentti (substituentit) on (ovat) halo, dihalo, alempi alkyyli, hydroksi, alempi alkoksi, amino, aminometyyli, fenyylioksi, asyyliamino, di-alempi alkyyliamino, alempi alkyyliamino, karboksyyli, halo-alempi alkyyli, asyyli tai aroyyli; substituoitu ar-alempi alkyyli tai substituoitu hetero-ar-alempi alkyyli, joissa alkyyli-osa voi olla substituoitu aminolla, hydroksyyllillä tai asyyliaminolla;

R^3 on vety, alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-alempi alkyyli, hydroksifenyyli-alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, amino-alempi alkyyli, asyyliamino-alempi alkyyli, guanidiini-alempi alkyyli, imidatsolyyli-alempi alkyyli, indolyyli-alempi alkyyli, merkapto-alempi alkyyli tai alempi alkyyliitio-alempi alkyyli;

R^2 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli, aminoalkyyli, hydroksialkyyli, aryyli, heteroaryyli, aralkyyli, heteroaralkyyli, heterosykloalkyyli tai substituoitu aryyli, jossa substituentti on halo, alkyyli, aminoalkyyli tai alkoksi; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Alemmat alkyyli- tai alemmat alkenyyli-ryhmät, joita joku muuttujista edustaa, käsittävät, ellei toisin ole esitetty, suora- ja haaraketjuisia hiilivety-radikaaleja, joissa on 1-6 hiiliatomia ja joita ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, t-butyyli, pentyyli, ispentyyli, heksyyli tai vinyyli, allyyli, butenyyli j.n. Alempi alkoksi tarkoittaa alkoksia, jotka sisältää 1-6 hiiliatomia. Aralkyyli-ryhmissä, joita joku edellä esitetyistä muuttujista edustaa, on 1-4 hiiliatomia

alkyyli-osassaan ja niitä ovat esimerkiksi bentsyyli, p-metoksibentsyyli jne. Halo tarkoittaa klooria, bromia, jodia tai fluoria. Aryyli, kun se esiintyy jossakin radikaaleista, edustaa, ellei toisin ole esitetty, fenyyliä, naftyyliä tai fibenyyliä. Heteroaryyli-ryhmät, kun niitä esiintyy, käsittävät esimerkiksi pyridyylin, tienyylin, furyylin, indolyylin, bentstienyylin, imidiatsoyylin, tiatsolyylin ja kinolinyylin. Asyyliamino tarkoittaa alempia alkanoyyliamino- ja aroyyliamino-ryhmiä.

- 10 Edullisia ovat ne kaavan I yhdisteet, joissa:
 R ja R⁴ ovat itsenäisesti hydroksi, alempi alkoksi tai ar-alempi alkoksi; R¹ on alkyyli, jossa on 1-8 hiiliatomia, substituoitu alempi alkyyli, jossa alkyyli-ryhmässä on 1-5 hiiliatomia ja substituentti on amino, asyyliamino,
 15 hydroksi, amino-alempi alkyyli, amino-alempi alkoksi, aryyli, aryylioksi tai aryyliamino, aralkyyli tai heteroaralkyyli, jossa alkyyli-osa sisältää 1-3 hiiliatomia (kuten fenetyyli tai indolyylietyyli) tai substituoitu ar-alempi alkyyli (fenyyli-alempi alkyyli tai naftyyli-alempi alkyyli) ja substituoitu hetero-ar-alempi alkyyli,
 20 jossa alkyyli-ryhmät sisältävät 1-3 hiiliatomia ja joka valinnaisesti on substituoitu aminolla, hydroksilla tai asyyliaminolla ja jossa substituentti (substituentit) aryyli- tai heteroaryyli-ryhmillä on (ovat) halo, dihalo,
 25 amino, aminoalkyyli, hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkyyli, fenoksi tai bentsoyyli;
 R² on vety, alempi alkyyli, amino-alempi alkyyli, aryyli, aralkyyli, heteroaryyli tai hetero-aralkyyli;
 R³ on vety, alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli, hydroksi-fenyyli-alempi alkyyli, amino-alempi alkyyli, imidiatsolyyli-alempi alkyyli, indolyyli-alempi alkyyli,
 30 alempi alkyyli-alempi alkyyli.

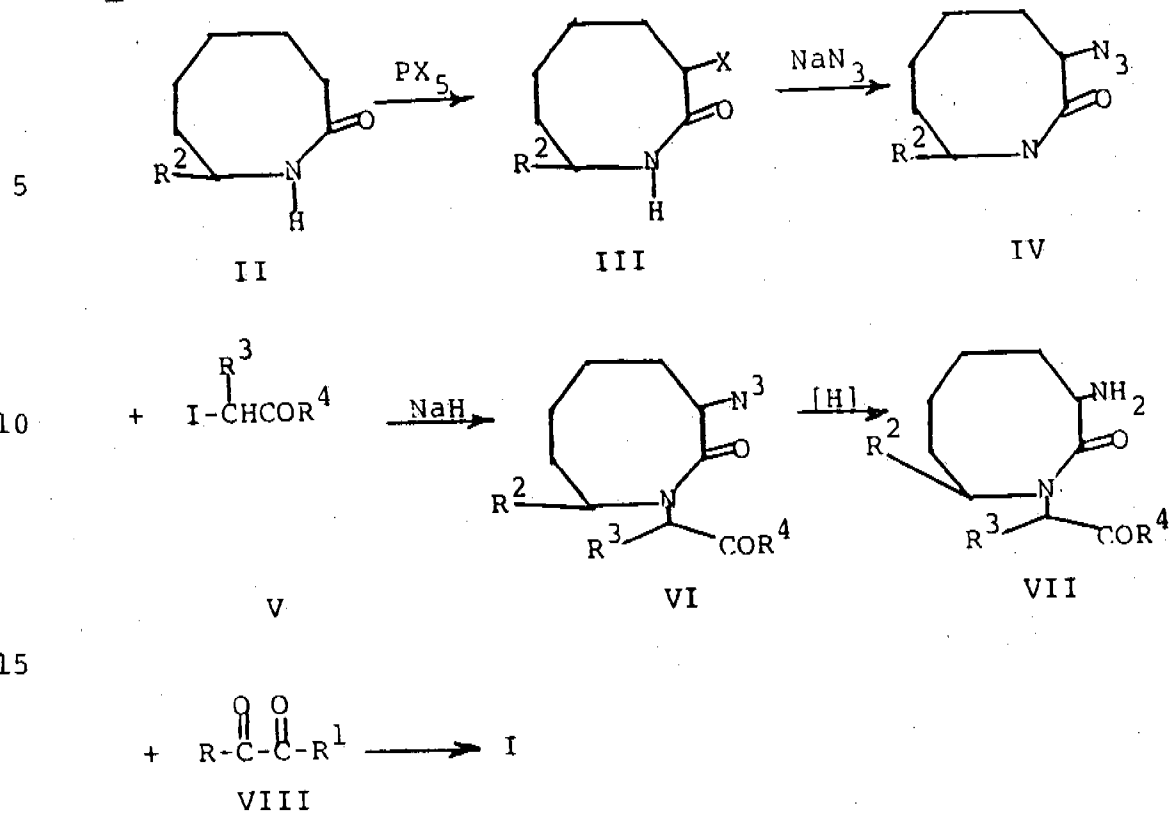
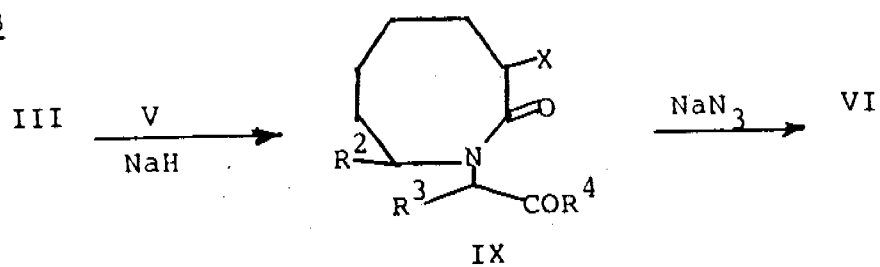
- Vielä edullisempia ovat kaavan I yhdisteet, joissa
 R ja R⁴ ovat itsenäisesti hydroksi, alempi alkoksi tai
 35 ar-alempi alkoksi; R³ on vety, alempi alkyyli, amino-alempi alkyyli, indolyyli-alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli;

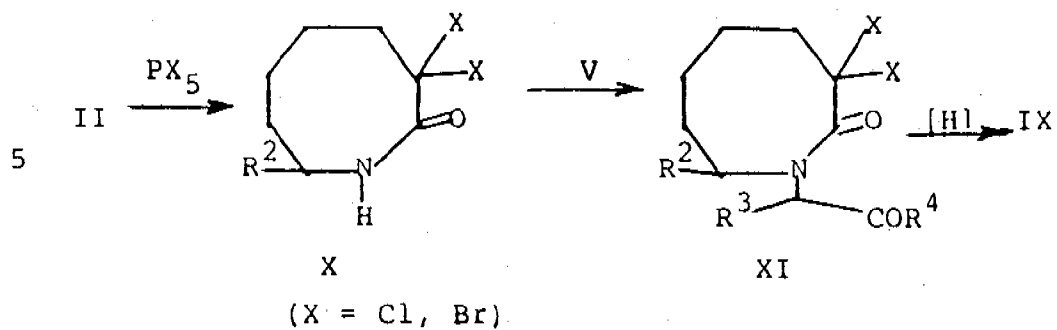
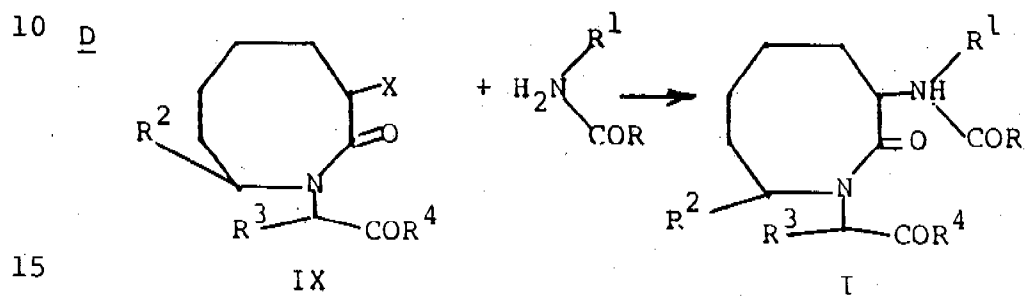
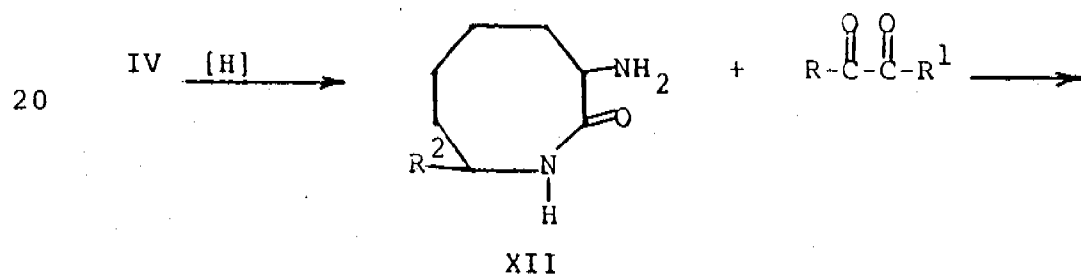
R^2 on vety tai alempi alkyyli;
 R^1 on alkyyli, jossa on 1-8 hiiliatomia; substituoitu
 alempi alkyyli, jossa alkyyliryhmä sisältää 1-5 hiiliato-
 mia ja substituentti on amino, asyyliamino, hydroksi,
 5 amino-alempi alkyylitio, aryylitio, aryylioksi; aralkyyli
 tai heteroaralkyyli, jossa alkyyli-osa sisältää 1-3 hiili-
 atomia (kuten fenetyyli tai indolyylietyyli) tai subs-
 tueuoitu ar-alempi alkyyli ja substituoitu hetero-ar-alem-
 pi alkyyli, jossa alkyyli-ryhmät sisältävät 1-3 hiiliato-
 10 mia ja ovat valinnaisesti substituoituja aminolla, hyd-
 roksilla tai asyyliaminolla ja joissa substituentti (subs-
 tituentit) aryyli- tai heteroaryyli-ryhmillä on (ovat) ha-
 lo, amino, aminoalkyyli, hydroksi tai alempi alkoksi.

Edullisimpia kaavan I yhdisteitä ovat ne, joissa
 15 R^3 on vety tai alempi alkyyli;
 R^1 on alkyyli, jossa on 1-8 hiiliatomia; substituoitu
 alempi alkyyli, jossa alkyyliryhmä sisältää 1-5 hiiliato-
 mia ja substituentti on amino, asyyliamino, hydroksi, aryy-
 litio, aryylioksi; aralkyyli tai heteroaralkyyli, jossa
 20 alkyyli-osa sisältää 1-3 hiiliatomia (kuten fenetyyli tai
 indolyylietyyli); tai substituoitu ar-alempi alkyyli tai
 substituoitu hetero-ar-alempi alkyyli, jossa alkyyli-ryhmät
 sisältävät 1-3 hiiliatomia ja substituentit aryyli- tai
 heteroaryyli-ryhmillä ovat halo- amino- aminoalkyyli, hyd-
 25 roksi tai alempi alkoksi;
 R^2 on vety tai alempi alkyyli;
 R ja R^4 ovat itsenäisesti hydroksi, alempi alkoksi tai
 bentsyylioksi.

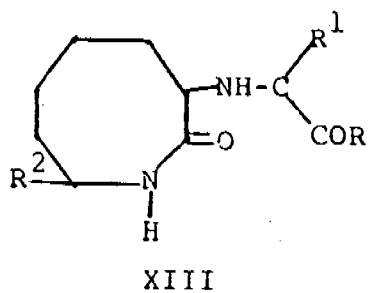
Edulliset, edullisemmat ja edullisimmat yhdisteet
 30 käsittävät myös niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät
 suolat.

Kaavan (I) tuotteita ja edullisia alaryhmiä voidaan
 valmistaa yhdellä tai useammalla menetelmällä ja alateistä,
 joita on kuvattu seuraavissa yhtälöissä. Symbolien R , R^1 ,
 35 R^2 , R^3 ja R^4 määritelmät ovat samat kuin kaavassa (I)
 paitsi jos toisin on esitetty.

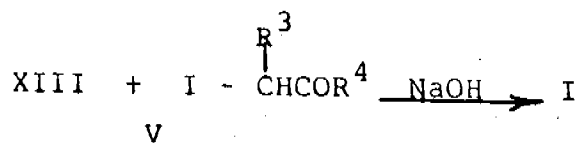
AB

CDE

25



30

F

- Perhydroatsosin-2-oni (II) tai 8-substituoitu johdannainen, joka on valmistettu 2-substituoidusta sykloheptanonista Blicke'n et al. menetelmällä, J. Am. Chem. Soc. 76, 2317 (1954) muutetaan (III):ksi
- 5 PX₅:llä, X = Br tai Cl [Nagasawa et al., J. Med. Chem. 14, 501 (1971)]. III:n reaktio natrium- tai litiumatsidin kanssa liuottimessa kuten DMF:ssa tai etanolissa [ks. esi-
- merkiksi Brenner et al., Helv. Chem. Acta, 41, 181 (1958)] antaa (IV):n, joka voidaan alkyloida jodiesteril-
- 10 lä (V) vahvan emäksen kuten natriumhydridin läsnäollessa liuottimessa, kuten DMF:ssa tai THF:ssa antamaan (VI). (VI):n pelkistäminen vedyllä ja sopivalla katalyytillä kuten palladium/hiilellä antaa (VII):n. Välituote (VII) kytketään sitten pelkistävästi ketohapon tai esterin
- 15 (VIII) kanssa liuottimessa, kuten etanolissa, käyttäen katalyyttiä, kuten palladium/hiiltä, antamaan (I). Vaihtoehtoisesti voidaan pelakistämiseen käyttää natriumsyaani-boorihydridiä.

- Ryhmiä R ja R₄ voidaan modifioida tunnetuin menetelmin, jos niin halutaan. Esimerkikis, jos R = OEt ja
- 20 R₄ = O-t-Bu, voidaan diesteri (I) muuttaa monoesteriksi R = OEt ja R₄ = OH käsittelemällä trifluorietikkahapolla. Jos R = R₄ = OEt, voidaan (I) muuttaa kahdenarvoiseksi hapoksi R = R₄ = OH emäksisellä hydrolyysillä.

- 25 Vaihtoehtoisesti voidaan (III) alkyloida (V):llä vahvan emäksen kuten natriumhydridin läsnäollessa ja välituote (IX) muuttaa (VI):ksi reaktiolla atsidi-suolan kanssa kuten edellä kuvattiin.

- Jos halutaan voidaan (IX) valmistaa alkyloimalla (X) [muuntamalla Nagasawa'n olosuhteita edellä] (IV):llä antamaan välituote (XI). (XI):n käsittely vedyllä ja katalyytillä kuten palladium/hiilellä antaa (IX):n.
- 30

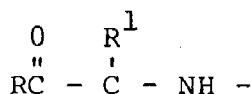
- Vaihtoehtoisesti IX (X = Cl, Br, R₄ = OH) voidaan muuttaa jodi-yhdisteeksi IX(X = J) tunnetuin menetelmin, esimerkiksi natriumjodidilla asetonissa. Tämä jodi-laktaamin reaktio aminohappoesterin kanssa liuottimessa kuten
- 35

tolueenissa tai DMF:ssa halidin poistajan, kuten Ag_2O :n läsnäollessa antaa I:n ($\text{R} \neq \text{OH}$, $\text{R}_4 \neq \text{OH}$).

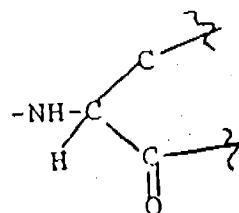
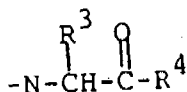
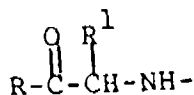
Jos halutaan, voidaan IV pelkistää vedyllä sopivan katalyytin läsnäollessa antamaan XII, joka voidaan alkyloida ketoesterillä vedyn ja sopivan katalyytin läsnäollessa antamaan XIII. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää natriumsyaaniboorihydridiä. XIII:n alkyloiminen I:n ($\text{R} \neq \text{OH}$, $\text{R}_4 = \text{OH}$) saamiseksi voidaan toteuttaa jodiesterillä vahvan emäksen, kuten natriumhydridin läsnäollessa liuottimessa kuten THF:ssä.

Lähtöainest, joita tarvitaan tässä edellä kuvattuja menetelmiä varten, ovat tunnettuja kirjallisuudessa tai niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin tunnetuista lähtöaineista.

Yleisen kaavan (I) tuotteissa, voivat hiiliatomit, joihin R^1 , R^2 ja R^3 ovat liittyneet, ja rengas-hiiliatomi, johon osanen



on liittynyt, olla asymmetrisiä. Siten tämän keksinnön yhdisteet esiintyvät diastereoisomeerisissä muodoissa tai niiden seoksissa. Edellä kuyatuissa synteeseissä voidaan käyttää rasemaatteja, enantiomeerejä tai diastereo-meerejä lähtöaineina. Kun diastereoomeerisiä välituotteita tai tuotteita saadaan synteesimenetelmistä, voidaan diastereoomeeriset välituotteet tai tuotteet erottaa kromatografisin tai jakokiteytysmenetelmin. Kun saadaan raseemisia seoksia, ne voidaan hajottaa kiteyttämällä optisesti aktiivisten happojen tai emästen suoloja tai muilla alalla tunnetuilla menetelmillä. Nämä kaavan (I) osarakenteet:



5

voiva olla kahdessa konfiguraatiossa (S tai R) ja molemmat kuuluvat tämän keksinnön piiriin, vaikka S yleensä on edullinen. Molemmat konfiguraatiot hiiliatomilla, johon R² on liittynyt, kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Tämän keksinnön yhdisteet muodostavat suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten happojen ja emästen kanssa, jotka suolat kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin. Tällaisia suoloja ovat ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat, maaalkalimetallien suolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, suolat orgaanisten emästen kanssa, esim. disyklo-heksyyliamiini-suolat, N-metyyli-D-glukamiini, suolat aminohappojen kanssa, kuten arginiini, lysiini jne. Voidaan valmistaa myös suoloja orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa; esim. HCl:n, HBr:n, H₂SO₄:n, H₃PO₄:n, metaanisulfoni-, tolueenisulfoni-, maleiini-, fumaari-, kamferisulfoni-happojen kanssa. Ei-myrkylliset fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat erityisen arvokkaita, vaikkakin myös muut suolat ovat hyödyllisiä, esim. tuotteiden eristämisessä tai puhdistamisessa.

Suolat voidaan muodostaa tavanomaisin menetelmin, kuten saattamalla tuotteen vapaa happomuoto tai vapaa emäsmuoto reagoimaan yhden tai useamman ekvivalentin kanssa sopivaa emästä tai happoa liuottimeessa tai väliaineessa, johon suola on liukenematon tai liuottimeessa kuten vedessä, joka sitten poistetaan tyhjiössä, tai pakastekuivamalla tai vaihtamalla olemassa olevan suolan ionit toiseen ioniin sopivalla ioninvaihtohartsilla.

Tämän keksinnön yhdisteet estävät angiotensiiniä muuttavaa entsyymiä ja estävät siten dekaeptidi-angiotensiini I:n muuttumisen angiotensiini II:ksi. Angiotensiini II on voimakas vedenpainetta kohottava aine. Siten seuraa verenpaineen alentuminen sen biosynteesin estämisestä erityisesti eläimissä ja ihmisissä, joiden hypertensio johtuu angiotensiini II:sta. Lisäksi muuttajaentsyyi huonontaa verisuonia laajentavaa ainetta, bradykiniiniä. Siten angiotensiiniä muuttavan entsyymin estoaaineet alentavat verenpainetta myös vahvistamalla bradykiniiniä. Vaikka näiden ja muiden mahdollisten mekanismien suhteellinen tärkeys jää todistettavaksi, ovat angiotensiinia muuttavan entsyymin estoaaineet tehokkaita verenpainetta alentavia aineita erilaisissa eläinkokeissa ja ne ovat kliinisesti käyttökelpoisia, esimerkiksi monilla ihmispotilailla, joilla on munuasi-verisuoni-, pahanlaatuinen ja itsenäinen verenpainetauti. Ks. esimerkiksi D.W.Cushman et al., Biochemistry 16, 5484 (1977).

Muuttajaentsyymin estoaaineiden arviointi suoritetaan entsyymin in vitro estomäärityksillä. Käyttökelpoinen menetelmä on esimerkiksi Piquilloud'in, A. Reinharz'in ja M. Roth'in menetelmä, Biochem. Biophys. Acta, 206 136 (1970), jossa mitataan karbobentsyylioksifenyyli-alanyylihitstidinyyli-leusiinin hydrolyysi. In vivo arvioinnit voidaan tehdä esimerkiksi normaalin verenpaineen omaavilla rotilla, joita on provosoitu angiotensiini I:llä J. R. Weeks'in ja J. A. Jones'in menetelmällä, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 125, 96 (1967).

Keksinnön yhdisteet ovat siten käyttökelpoisia hypertension hoitoon. Ne ovat käyttökelpoisia myös äkillisen ja kroonisen verentungoksesta aiheutuvan sydämen vajaatoiminnan hoidossa, sekundaarisen hyperaldosteronismin, sklerpderman, primaarisen ja sekundaarisen keuhkohypertension, munuaisen vajaatoiminta- ja munuaisen verisuonihypertension hoidossa sekä hoidettaessa verisuonitauteja, kuten migree-niä. Tämän keksinnön yhdisteiden käyttö näihin ja samankaltaisiin tauteihin ja alaan perehtyneelle selvää.

Hoidettaessa hypertensiota ja edellä mainittuja
 kliinisiä tiloja, tämän keksinnön yhdisteitä käytetään
 yhdistelmissä, kuten tabletteina, kapseleina tai eliksii-
 reinä suun kautta annettaviksi, peräpuikkoina peräsuolen
 kautta annettavaksi, steriileinä liuoksina tai suspensi-
 5 oina ruoansulatskanavan ulkopuolista tai lihaksensisäistä
 antoa varten jne. Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan an-
 taa potilaille, jotka ovat tällaisen hoidon tarpeessa,
 anoksissa, jotka antavat optimaalisen farmaseuttisen
 vaikutuksen. Vaikka annos vaihtelee potilaasta toiseen
 10 riippuen taudin luonteesta ja vakavuudesta, potilaan pai-
 nosta, potilaan noudattamasta ruokavaliosta, rinnakkaislää-
 kityksestä sekä muista tekijöistä, jotka alaan perehtyneet
 toteavat, on annos yleensä väliltä n. 1-200 mg/potilas/
 päivää, joka annos voidaan antaa yksinkertaisena annokse-
 15 na tai useampina annoksina. Edullisesti annosalue on välil-
 lä n. 2,5-100 mg/potilas/päivä.

On usein edullista antaa tämän keksinnön yhdistei-
 tä yhdistelmänä muiden verenpainelääkkeiden ja/tai virt-
 saneritystä edistävien aineiden kanssa. Tämän keksinnön
 20 yhdisteitä voidaan antaa esimerkiksi yhdessä sellaisten
 yhdisteiden kuin amiloridi, atenololi, bendroflumetiatsi-
 di, klooritalidoni, klooritiatsidi, klonidiini, kryptena-
 miiniasetaatti ja kryptenamiinitannaatit, deserpidiini,
 diatsoksidi, guanetidiinisulfaatti, hydraalatsiinihydroklori-
 25 di, hydroklooritiatsidi, hydroflumetiatsidi, metolatsoni,
 metoprololitartraatti, metyklotiatsidi, metyyliidopa,
 metyyliidopaattihydrokloridi, minoksidil, (S)-1- $\{ \angle 2-(3,4-$
 $\text{dimetoksifenyyli})\text{etyyli} \overline{7} \text{amino} \}$ -3- $\{ \angle 4-(2\text{-tienyyli})-1\text{H-imidi}$
 $\text{atsol-2-yyli} \overline{7} \text{fenoksi} \}$ -2-propanoli, polytiatsidi, metyyli-
 30 dopan pivalogloksietyyliesteri, indakrinoni ja vaihtelevia
 määriä sen enantiomeerejä, nifedipiini, verapamil, dilti-
 atsam, flumetiatsidi, bendroflumetiatsidi, atenololi (+)
 $-4-\angle 3-\{ -\angle 2-(1\text{-hydroksisykloheksyyli})\text{etyyli} \overline{7} -4\text{-okso-2-}$
 $\text{tiatsolidinyyli} \}$ propyyli $\overline{7}$ bentsoehappo, bumetanidi, pratsot-
 35 siini, propranololi, rauwolfia serpentina, resinnamiini,

reserpiini, spironolaktoni, timololi, trikloorimetiatsidi, bentstiatsidi, kinetsatsoni, trikrynafaani, triamtereeni, asetatsoliamidi, aminofylliini, syklotiatsidi, meretoksylliini-prokaiini tms. kanssa, sekä myös niiden seosten
5 ja yhdistelmien kanssa.

Tyypillisesti yksittäiset päivittäiset annokset näille yhdistelmille voivat olla väliltä n. yhdestä viidesosasta pienimpiä suositeltavia kliinisiä annoksia suositeltuihin maksimiannoksiin näille aineille, kun niit
10 tä annetaan pelkästään.

Näiden yhdistelmien kuvaamiseksi voidaan erästä tämän keksinnön verenpainetta alentavista aineista, joka on kliinisesti tehokas annoksissa 2,5- 100 mg/päivä, tehokkaasti yhdistää annosmäärissä 0,5-100 mg/päivä seuraavien yhdisteiden kanssa esitetyissä päivänosrajoissa:
15 hydrokloriditiatsidi (10-100 mg), timololi (5-6 mg), metyyliidopa (65-2999 mg), metyyliidopan pivaloyylioksietyyli-esteri (30-1000 mg), indakrinoni ja vaihtelevia määriä sen enantiomeerejä (25-150 mg) sekä (+)-4- β - $\{2-(1\text{-hydroksisykloheksyyli)etyyli}-4\text{-okso-2-tiatsolidinyyli}\}$ -propyyli-
20 bentsoehappo (10-100 mg).

Lisäksi hydroklooritiatsidin (10-100 mg) plus timololin (5-60 mg) plus tämän keksinnön muuttajaentsyymin estoaineen (0,5 - 100 mg) tai hydroklooritiatsidin (10-100 mg)
25 plus amiloridin (5-20 mg) plus tämän keksinnön muuttajaentsyymin estoaineen (0,5 - 100 mg) kolminkertaiset lääkeyhdistelmät ovat tehokkaita yhdistelmiä verenpaineen hillitsemiseksi verenpainepotilailla. Luonnollisesti näitä annosalueita voidaan säädellä yksikköpohjalla tarpeen mu-
30 kan sallimaan jaettu päivittäinen annos ja kuten edellä mainittiin, annos vaihtelee riippuen taudin luonteesta ja vakavuudesta, potilaan painosta, erikoisruokavalioista ja muista tekijöistä.

Tyypillisesti nämä yhdistelmät voidaan muodostaa
35 farmaseuttisiksi yhdistelmiksi kuten seuraavassa esitetään.

N. 0,5 - 100 mg kaavan I yhdistettä tai yhdisteseosta tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa sekoitetaan fysiologisesti hyväksyttävän liuottimen, kantimen, apuaineen, sideaineen, säilöntäaineen, stabiloimisaineen, makuaineen jne. kanssa yksikköannosmuodoiksi, joihin hyväksytyssä farmaseuttisessa käytännössä pyritään. Vaikut-
 5 tavan aineen määrä näissä yhdistelmissä tai valmisteissa on sellainen, että saadaan sopiva annos osoitetulta alueelta.

Kuvaavia apuaineita, joita voidaan yhdistää tabletteihin, kapseliin tms. ovat seuraavat: sideaine, kuten
 10 tragantti-kumi, arabikumi, maissitärkkelys tai gelatiini; apuaine, kuten hienokiteinen selluloosa; hajotusaine, kuten maissitärkkelys, esihyytelöity tärkkelys, algiini-happo jne.; liukuaine kuten magnesiumstearaatti; makeutus-
 15 aine, kuten sakkaroosi, maitosokeri tai sakkariini; mausteaine kuten piparminttu, gaulteriaöljy tai kirsikkaöljy. Kun annosyksikkömuoto on kapseli, se voi edellä mainittu-
 tyypisten aineiden lisäksi sisältää nestemäisen kantimen, kuten rasvaöljyn. Erilaisia muita aineita voi olla läsnä
 20 päällysteinä tai muulla tavalla muuttamaan annosyksikön fysikaalista muotoa. Esimerkiksi tabletit voidaan päällystää sellakalla, sokerilla tai kummallakin. Siirappi tai eliksiiri voi sisältää vaikuttavan yhdisteen, sakkaroosia makeuttimena, metyyli- ja propyyliparabeeneja säilöntäai-
 25 neina, väriainetta ja mausteen, kuten kirsikka- tai appelsiinimausteen.

Ruiskeena annettavia steriilejä yhdistelmiä voidaan muodostaa tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaisesti liuottamalla tai suspendoimalla vaikuttava aine liuotti-
 30 meen, kuten veteen injektiota varten, luonnossa esiintyvään kasviöljyyn, kuten seesamiöljyyn, kookosöljyyn, maa-
 pähkinäöljyyn, pellavansimenöljyyn jne. tai synteettiseen rasvaliuottimeen kuten etyylioleaattiin jne. Puskureita, säilöntäaineita, hapettumisen estoaineita jne. voidaan
 35 lisätä tarpeen mukaan.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä ja käsit-
tävät erikoisen edullisia suoritustuotoja. Näiden esimerk-
kien edulliset diastereomeerit eristetää pylväskromatog-
fiaa tai jakokiteyttämistä käyttäen.

5

Esimerkki 1

1-karboksimetyyli-3-[(1-karboksi-3-fenyylipropyli)amino]-
perhydroatsosin-2-oni

Voimakkaan sekoituksenalaiseen suspensioon, jossa
oli 0,80 g natriumhydridiä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania,
10 lisättiin 20 minuutin aikana liuos, jossa oli 8,0 g t-bu-
tyylijodiasetaattia ja 5,86 g 3,3-diklooriperhydroatsosin-
2-onia [Nagasawa et al., J. Med Chem. 14, 501 (1971)] liuo-
tettuna 60 ml:aan tetrahydrofuraania. Kun lisäus oli lop-
puun suoritetu reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpö-
15 tilassa 1,5 tuntia, tukahdutettiin sitten lisäämällä 5 ml
kyllästettyä NH_4Cl -liuosta. Reaktioseosta suodatettiin ja
suodos väkevöitiin. Jäännökseen lisättiin eetteriä, suoda-
tettiin ja pestiin suodos H_2O :lla ja suolaliuoksella.
Eetteriliuos kuivattiin ja väkevöitiin antamaan 9,3 g
20 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3,3-diklooriperhydroatsosin-2-
onia. Piihappogeeli-kromatografiolla valmistettiin ana-
lyyttinen näyte. Sp. 75-76,5.

Analyysi ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$:lle):

Laskettu: C, 50,33; H, 6,82; N, 4,52.

25 Löydetty: C, 50,28; H, 7,05; N, 4,59.

Liuokseen, jossa oli 3,10 g tätä esteriä 20 ml:ssa
dioksaania ja 10 ml:ssa H_2O , lisättiin 0,5 g MgO ja 0,3 g
10-%:sta palladium/hiiltä. Tätä seosta hydrattiin 40 psi:n
vedyn paineessa hunneen lämpötilassa. Reaktiodeos suodatet-
30 tiin, suodos haihdutettiin ja jäännökseen lisättiin eette-
riä. Eetteriä pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivat-
tiin ja haihdutettiin antamaan 2,75 g 1-t-butoksikarbo-
nyylimetyyli-3-klooriperhydro-atsosin-2-onia.

Valmistettiin analyttinen näyte piihappogeeli-
35 kromatografiolla käyttäen heksaani/etyyliasetaatia.
Sp. 97,5 - 99°.

Analyysi ($C_{13}H_{22}ClNO_3$:113):

Laskettu: C, 56,61; H, 8,04; N, 5,08; Cl, 12,85.

Löydetty: C, 56,79; H, 8,10; N, 5,06; Cl, 12,49.

- Vaihtoehtoisesti saatettiin 4,12 g 3-bromiperhydroatsosin-2-onia [Nagasawa et al., J. Med. Chem. 14, 501 (1971)] reagoimaan 5,0 g:n kanssa t-butyyljodiasetaattia ja 0,55 g:n kanssa natriumhydridiä, kuten edellä selostettiin. Valmiiksikäsittelyn jälkeen saatiin 5,10 g 3-bromi-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-onia.
- 10 Valmistettiin analyyttinen näyte piihappogeelikromatografialla käyttäen heksaani/etyyliasettaattia. Sp. 107,5-109.

Analyysi ($C_{13}H_{22}BrNO_3$:116):

Laskettu: C, 48,75; H, 6,93; N, 4,37.

Löydetty: C, 48,78; H, 7,12; N, 4,26.

- 15 Valmistettiin liuos, jossa oli 15,6 g monobromilaktaamia 500 ml:ssa DMF. Lisättiin 2,43 g NaJ ja 3,9 g NaN_3 ja seosta kuumennettiin sekoittaen 85-90°C:ssa 16 tuntia. Jäähdytetty reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös jaettiin 500 ml:n eetteriä ja 100 ml:n H_2O
- 20 kesken. Eetterikerros pestiin H_2O :lla ja suolaliuoksella. Eetteriliuoksesta poistettiin väri hiilellä, kuivattiin ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännökseen lisättiin 25 ml petrolieetteriä saostamaan 9,6 g 3-atsidi-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-onia.

- 25 Valmistettiin analyyttinen näyte piihappogeelikromatografisesti käyttäen heksaani/etyyliasettaattia. Sp. 101-102°C.

Analyysi ($C_{13}H_{22}N_4O_3$:116):

Laskettu: C, 55,30; H, 7,85; N, 19,84.

- 30 Löydetty: C 55,33; H, 8,07; N, 19,69.

Vaihtoehtoisesti atsidilaktaami voidaan valmistaa tällä menetelmällä edellä kuvatusta monokloorilaktaamista.

- Liuotettiin 9,5 g 3-atsidi-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-onia 85 ml:aan etanolia. Hydrattiin 40 psi:n vedyn paineessa huoneen lämpötilassa
- 35 käyttäen 1,0 g 10-%:sta palladium/hiiltä katalyyttinä.

Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin antamaan 3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-oni.

5 Analyytinen näyte varmistettiin kiteyttämällä uudelleen eetteri/heksaanista. Sp. 87-88°.

Analyysi ($C_{13}H_{24}NO_3$:lle):

Laskettu: C, 60,90; H, 9,43; N, 10,93.

Löydetty: C, 60,99; H, 9,59; N, 10,71.

10 Liuos, jossa oli 4,096 g tätä amiinia ja 4,95 g etyyli-2-okso-4-fenyylioksobutyraattia 150 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,96 g etikkahappoa, hydrattiin 40 psi:n vedyn paineessa huoneen lämpötilassa käyttäen katalyyttinä 0,5 g 10-%:sta palladium/hiiltä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä.

15 Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden heksaani/etyyliasetaatilla. 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-[(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1-perhydroatsosin-2-onin haluttu raseeminen diastereomeeri (Isomeeri B) eristettiin toisena, joka eluoituu pylvästä.

20 NMR ($CDCl_3$, TMS) δ 7,2 (s, 5H), δ 3,5-4,5 (m, 6H); δ 3,0-3,4 (m, 3H); δ 2,6-3,9 (m, 2H); δ 1,5-2,3 (m), δ 1,5 (s), δ 1,3 (t), yhteensä 22H.

Analyysi ($C_{25}H_{38}N_2O_5$:lle):

Laskettu: C, 67,24; H, 8,58; N, 6,27.

25 Löydetty: C, 66,96; H, 8,68; N, 6,06.

Vähäisempi raseeminen diastereomeeri (isomeeri A) eristettiin ensimmäisenä, joka eluoitui pylvästä.

Analyysi ($C_{25}H_{38}N_2O_5$:lle):

Laskettu: C, 67,24; H, 8,58; N, 6,27.

30 Löydetty: C, 66,98; H, 8,69; N, 6,04.

Tätä diesteriä (isomeeriä B) käsiteltiin trifluori-etikkahapolla. Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja huuhdottiin H_2O :lla useita kertoja. 1-karboksimetyyli-3-[(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-1-perhydroatsosin-2-oni eristettiin kiteisenä trifluoriasetaattisuolana. Sp. 211-213°.

35

Trifluorietikkahappo poistettiin viemällä suola Dowex 50 (H^+)-pylvään läpi ja eluimalla vesipitoisella pyridiinillä.

NMR (D_2O , NaOD, TSS) δ 1,1 (t, 3H); δ 1,3-2,2 (m, 10H);
 5 δ 2,4-4,2 (m, 10H); δ 7,1 (s, 5H).

Monoetyyliesteri-trifluoriasetaattisuolaa (isomeeriä B) käsiteltiin 1M NaOH:lla huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos vietiin Dowex 50 (H^+)-pylvää läpi eluoiden ensin H_2O :lla ja sitten vesipitoisella pyridiinillä. Sopivat jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin ja l-karboksimetyyli-3- γ -(l-karboksi-3-fenyylipropyli)amino γ perhydroatsosin-2-oni eristettiin kiteisenä kiinteänä aineena. Sp. 265-268 (hajosi).

Analyysi ($C_{19}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/2 H_2O$:lle):

15 Laskettu: C, 61,44; H, 7,26; N, 7,53.

Löydetty: C 61,26; H, 7,38; N, 7,18.

Edellä esitetty sarja toistettiin isomeeri A-diesterillä ja isomeeri A kahdenarvoinen happo eristettiin.

Esimerkki 2

20 l-karboksimetyyli-3- γ -(l-karboksi-4-fenyylibutyli)amino γ perhydroatsosin-2-oni

2,56 g 3-amino-1-t-butoksikarboksimetyyliperhydroatsosin-2-onia ja 3,30 g etyyli-5-fenyli-2-oksipentanoaattia saatettiin reagoimaan vedyn kanssa käyttäen palladium/hiiltä katalyyttinä kuten esimerkissä 1 kuvattiin. Reaktioseos käsiteltiin valmiiksi edellä kuvatulla tavalla ja kromatografian jälkeen pihappogeeelillä eristettiin kaksi raseemista diastereomeeristä diesteriä. Isomeeri A eluoituu ensin ja isomeeri B toisena.

30 900 mg isomeeriä B käsiteltiin 10 ml:lla trifluorietikkahappoa huoneen lämpötilassa 1,5 tunnin ajan. Trifluorietikkahappo poistettiin tyhjössä ja saatiin monoetyyliesteri. Tämä esteri liuotettiin 10 ml:aan 1M NaOH ja liuosta varastoitiin yli yön huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kromatografoitiin Dowex 50 (H^+):lla kuten edellä kuvattiin ja kahdenarvoinen happo (isomeeri B) eristettiin. Sp. 245-246,5 $^{\circ}$, hajosi.

Isomeeri A-diesteriä käsiteltiin kuten edellä kuvattiin ja kahdenarvoinen happo eristettiin pakastekuvattuna valkoisena jauheena.

Esimerkki 3

- 5 1-(1-karboksietyyli)-3- γ -(1-karboksi-3-fenyylipropyyli)amino/perhydroatsosin-2-oni
-

Valmistettiin liuos, jossa oli 250 mg litiumatsidia 6 ml:ssa DMF ja siihen lisättiin 412 mg 3-kromiperhydroatsosin-2-onia. Reaktioseosta kuumennettiin 23 tuntia 10 70-75°C:ssa typpiatmosfäärissä, haihdutettiin tyhjössä, jäännös liuotettiin H₂O:hon ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kuivattiin ja uutteen väkevöitiin puolijähmeäksi jään - nökseksi. Raakatuote kromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden 9:1 etyyliasetaatti/asetonitriilillä. 3-atsidi- 15 perhydroatsosin-2-oni eristettiin valkoisena kiinteänä aineena. sp. 108-109).

156 mg tätä atsidia lisättiin suspensioon, jossa oli 30 mg NaH 3 ml:ssa THF, mitä seurasi liuos, jossa oli 400 mg metyyli-2-jodipropionaattia 2 ml:ssa THF. 20 Reaktioseosta kuumennettiin typpiatmosfäärissä 55-60°C:ssa 18 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktio tukahdutettiin H₂O:lla. Lisättiin eetteriä ja orgaaninen faasi pestiin 5-%:sella NaHSO₃:lla, vedellä ja suolaliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin öljyksi. Tämä raakatuote kromatografoitiin piihappogeelillä eluoiden etyyli- 25 asetaatti/heksaanilla ja eristettiin 3-atsidi-1-(1-karbometoksietyyli)perhydroatsosin-2-oni. NMR (DCCl₃): δ 1,4-2,3 (d + m, 2H); δ 3,45 (m, 2H); δ 3,7 (s, 3H); δ 4,1 (t, 1H); δ 4,6 (2 x q, 1H).

30 Tämä esteri saippuoitiin laimealla NaOH:lla, reaktioseos tehtiin happamaksi ja uutettiin metyleenikloridilla. Kuivaamisen ja uutteen väkevöinnin jälkeen 3-atsidi-1-(1-karboksietyyli)perhydroatsosin-2-oni eristettiin. Tämä aine jakokiteytettiin asetonitriilistä disykloheksyyliamii- 35 ni-suolana halutun diastereomeerin saamiseksi.

Vaihtoehtoisesti diastereomeerit voidaan erottaa kääntöfaasikromatografialla tai eluoimalla XAD-2-hartsista eluoiden seoksella, jossa on 8 % CH_3CN ja 92 % 0,05M (pH 7)-ammoniumfosfaattipuskuria. Kummassakin tapauksessa
5 haluttu isomeeri eluoituu ensin.

Tämä happo muutettiin metyyliesterkseen käyttäen Wang'in menetelmää, J. Orgm Chem., 42, 1286 (1977).

Tämä atsidi muutettiin amiiniksi ja saatettiin reagoimaan etyyli-2-okso-4-fenyylibutyraatin kanssa
10 kuten esimerkissä 1 kuvattiin 1-(1-metoksikarbonyylietyyli)-3-(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)aminoperhydroatsosin-2-onin diastereomeerien eristämiseksi pihappogeeli-kromatografian jälkeen.

15 Isomeeri A --(eluoituu ensin): NMR (CDCl_3 , TMS): δ 1.1-1.2 (d+t+m); δ 2.5-2.9 (m); δ 3.15 (t); δ 3.3 (leveä s); δ 3.4-3.8 (m+s); δ 4.1 (q); δ 4.6 (q); δ 7.1 (s).

Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$).

20 Laskettu: C, 66.00; H, 8.18; N, 6.69.

Löydetty: C, 65.93; H, 8.43; N, 6.66.

Isomeeri B --(eluoituu toiseksi) NMR (CDCl_3 , TMS): δ 1.0-2.2 (d+t+m); δ 2.5-2.9 (m); δ 3.15 (t); δ 3.45 (s); δ 3.65 (s); δ 3.4-3.9 (leveä) δ 4.1 (q);
25 δ 4.4(q); δ 7.1 (s).

Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$).

Laskettu: C, 66.00; H, 8.18; N, 6.69.

Löydetty: C, 65.63; H, 8.08; N, 6.53.

Kumpikin näistä isomeeri-diestereistä hydrolyoitiin laimealla natriumhydroksidilla. Hydrolysaatti kromatografoitiin happamalla ioninvaihtohartsilla ja lyofiloinnin jälkeen saatiin 1-(1-karboksietyyli)-3-(1-karboksi-3-fenyylipropyyli)aminoperhydroatsosin-2-onin vastaavat isomeerit.

35 Isomeri A analyysi ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$:lle):

Laskettu: C, 59,41; H, 7,73; N, 6,92.

Löydetty: C, 59,33; H, 7,42; N, 6,87.

Isomerri B. Analyysi ($C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot 1/4 H_2O$:lle):

Laskettu: C, 63,05; H, 7,53; N, 7,35.

Löydetty: C, 63,13; H, 7,50; N, 7,28.

- 5 3-atsidi-1-(karboksietyyli)perhydroatsosin-2-onin toinen diastereomeeri muutetaan myös toiseksi sarjaksi 1-(1-karboksietyyli)-3-(1-karboksi-3-fenyylipropyli) aminoperhydroatsosin-2-onin diastereomeerejä kuten edellä selostettiin.

10 Esimerkki 4

1-karboksietyyli-3- $\angle$ (1-karboksi-3-fenyylipropyli) amino $\overline{7}$ perhydroatsosin-2-oni

- 3-atsidiperhydroatsosin-2-oni (esimerkki 3) pelkistettiin 3-aminoperhydroatsosin-2-oniksi käyttäen 10-:sta
15 Pd/C etanolissa. NMR ($CDCl_3$, TMS): 1,67 (leveä s, 8H):
2,25 (leveä s, 2H), 3,35 (m, 2H) 3,8 (m, 1H), 7,0 (leveä 1H). Liuos, jossa oli 1,42 g tätä amiinia, 0,59 g etikkahappoa ja 3,09 g etyyli-2-okso-4-fenyylibutyraattia 50 ml:ssa etanolia, hydrattiin 10-%:sella Pd/C-katalyytillä.
20 Reaktioseoksen suodattamisen ja haihduttamisen jälkeen tuote puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelillä 3- $\angle$ (1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli) amino $\overline{7}$ perhydroatsosin-2-onin eristämiseksi.

- Tämä laktaami saatettiin reagoimaan t-butyylijodi-
25 asetaatin kanssa NaH:n läsnäollessa kuten esimerkissä 1 kuvattiin. Kromatografian jälkeen piihappogeelillä saatiin 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3- $\angle$ (1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli) amino $\overline{7}$ perhydroatsosin-2-onin isomeerit A ja B, kuten esimerkissä 1 selostettiin. Käyttäen esimerkissä 1 kuvattuja menetelmiä nämä diesterit muutettiin
30 vastaaviksi kahdenarvoisiksi hapoiksi.

Esimerkki 5

1-karboximetyyli-3- $\angle$ (1-karboksi-3-fenyylipropyli) amino $\overline{7}$ -
8-m-etyyliperhydroatsosin-2-oni

- 35 Liuos, jossa oli 17 g 2-metyylisykloheptanonin 75 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa, jäähdytettiin ja lisät-

tiin annoksittain 13,2 g natriumatsidia. Reaktioseosta sekoitettiin 0^o:ssa 1 tunti ja sitten huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Reaktioseos lisättiin 150 ml:aan jäävettä, pH asetettiin 7:ään kaliumkarbonaatilla ja uutettiin kloroformilla. Uutteita käsiteltiin hiilellä, kuivattiin MgSO₄:llä
 5 suodatettiin ja haihdutettiin antamaan raaka 8-metyyliperhydroatsosin-2-oni. Puhdas tuote saatiin kiteyttämällä uudelleen heksaanista (sp. 70-73^o).

Analyysi (C₈H₁₆NO:lle):

Laskettu: C, 68,04; H, 10,71; N, 9,91.

10 Löydetty: C, 67,75; H, 10,74; N, 9,81.

Liuos, jossa oli 16,9 ml PBr₃ 70 ml:ssa bentseeniä jäähdytettiin 5^o:seen ja lisättiin tiputtaen, hyvin sekoittaen, 9,3 ml bromia. Sitten lisättiin liuos, jossa oli 12,6 g tätä laktaamia 30 ml:ssa bentseeniä. Kun lisäys
 15 oli loppuunsuoritettu reaktioseosfa kuumennettiin 60^oC:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja alempi kerros lisättiin H₂O:n ja CH₂Cl₂:n seokseen. Ravistelun jälkeen orgaaninen kerros erotettiin ja vesipitoista kerrosta uutettiin uudelleen. Orgaaniset annokset pestiin
 20 H₂O:lla ja 5-%:sella NaHSO₃:lla. Kuivattiin Na₂SO₄:llä ja väkevöitiin tyhjössä antamaan 3-bromi-8-metyyliperhydroatsosin-2-oni. Tuote puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelillä.

Analyysi (C₈H₁₅BrNO:lle):

25 Laskettu: C, 43,65; H, 6,41; N, 6,36; Br, 36,31.

Löydetty: C, 43,84; H, 6,48; N, 6,28; Br, 36,14.

14,5 g bromilaktaamia ja 9,7 g litiumatsidia liuotettiin 150 ml:aan dimetyyliformamidia ja kuumennettiin 80^o:ssa. Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös
 30 jaettiin H₂O:n ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin antamaan 3-atsidi-8-metyyliperhydroatsosin-2-oni kumimaisena kiinteänä aineena. Hiertäminen eetterillä antaa puhtaan tuotteen (sp. 111-112^o).

Analyysi (C₈H₁₅N₄O:lle):

35 Laskettu: C, 52,73; H, 7,74; N, 30,75.

Löydetty: C, 52,53; H, 7,82; N, 30,28.

5,65 g tätä atsidia saatettiin reagoimaan 7,9 g:n kanssa t-butyyljodiasetaattia ja 0,82 g:n kanssa natriumhydridiä kuten esimerkissä 1 kuvattiin antamaan l-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-atsidi-8-metyyliperhydroatsosin-2-oni, joka voidaan puhdistaa kromatografisesti pihappogeeelillä. NMR (CCl_4 , TMS): 1,0-2,2(m); 1,3 (d); 1,45 (s); 3,45 (d, $J=16h_3$); 3,95 (d, $J=16h_3$); 4,3-5,1 (m).

6,4 g tätä atsidia pelkistettiin l-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-amino-8-metyyliperhydroatsosin-2-oniksi, kuten esimerkissä 1 selostettiin. NMR (CDCl_3): 1,25 (d); 1,4 (s); 1,3-2,3 (m); 3,55 (d, $J=16h_2$); 4,2 (d, $J=16h_2$); 3,8-4,8 (m).

2,7 g täyä amiinia hydrattiin 3,9 g:n kanssa etyyli-2-okso-4-fenyylibutyraattia ja 0,59 g:n kanssa etikkahappoa, kuten esimerkissä 1 selostettiin antamaan l-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino-8-metyyliperhydroatsosin-2-oni diastereomeerien seoksena. Tämä seos kromatografoitiin pihappogeeelillä antamaan kaksi raseemista diastereomeeriä.

20 Isomeeri A (eluoituu ensin). NMR (CCl_4 , TMS): δ 1.2 (d); δ 1.3 (t); δ 1.45 (s); δ 1.3-2.2 (m); δ 2.4-2.8 (m); δ 3.3 (d, $J=17h_3$); δ 3.2-3.4 (m); δ 3.7 (t); δ 4.1 (d, $J=17h_2$); δ 4.1 (q); δ 7.1 (s).

25 Isomeeri B (eluoituu toiseksi). NMR (CCl_4 , TMS): δ 1.15 (d); δ 1.25 (t); δ 1.45 (s); δ 1.1-2.2 (m); δ 2.5-2.9 (m); δ 3.25 (d, $J=16h_2$); δ 3.2-3.65 (m); δ 4.0 (d, $J=16h_2$); δ 4.1 (q); δ 7.1 (s).

Isomeeri B muutettiin l-karboksietyyli-3-(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-amino-8-metyyliperhydroatsosin-2-oni-trifluoriasetaatti-suolaksi, kuten esimerkissä 1 selostettiin.

NMR (D_2O -DCI, dioksaani=3,63): δ 1,1 (d); δ 1,2 (t) δ 1,4-2,2 (leveä); δ 2,25 (m); δ 2,7 (m); δ 3,5 (leveä); δ 3,7 (t); δ 4-4,5 (q+m); δ 7,15 (s).

Edellä saatu monoesteri muutettiin 1-karboksimetyyli-3-(1-karboksi-3-fenyylipropyyli)amino-8-metyyliperhydroatsosin-2-oniksi, kuten esimerkissä 1 selostettiin.

NMR (D_2O +NaOD, dioksaani=3,80): δ 1,3 (d); δ 1,8 (leveä m); δ 2,7 (m); δ 3,2 (leveä t); δ 3,55 (d, $J=16H_3$); δ 4,1 (d, $J=16H_3$); δ 3,6-4,2 (m); δ 7,35 (s).

10 Esimerkki 6

(+)-1-karboksimetyyli)-3-(S)-2-(1-(S)-karboksi-3-fenyyli-propyyli)amino-perhydroatsosin-2-oni

Seosta, jossa oli 154,5 g 3-bromiperhydroatsosin-2-onia (esimerkki 1), 58,6 g natriumatsidia, 215 ml etanolia ja 215 ml H_2O , kuumennettiin $85-90^{\circ}$:ssa 22 tuntia. Liuosta varastoitiin 0° :ssa 2 tuntia ja otettiin talteen 98,4 g 3-atsidiperhydroatsosin-2-onia. Emäliuoksis-
ta eristettiin väkevöinnin jälkeen vielä 20,4 g. 100,6 g tätä atsidia alkyloitiin 150,8 g:lla t-butyyljodiasetaattia 16,5 g:n natriumhydridiä läsnäollessa, kuten esimerkissä 1 kuvattiin. Eristettiin 136,0 g 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-atsidiperhydroatsosin-2-onia. Tämä atsidipelkistettiin 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-aminoperhydroatsosin-2-oniksi, kuten esimerkissä 1 kuvattiin.

25 94,7 g tätä amiinia liuotettiin 600 ml:aan asetonitriiliä ja lisättiin lämmin (60°) liuos, jossa oli 47,5 g L-pyroglutamiinihappoa 2 l:ssa asetonitriiliä. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja varastoitiin sitten 4° :ssa 18 tuntia. Suodatettiin ja kiinteä
30 aine pestiin asetonitriilillä (2 x 200 ml) ja eristettiin 56,4 g 1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-(R)-aminoperhydroatsosin-2-oni-L-pyroglutamaattia. Tämä suola puhdistettiin muuttumattomaan sulamispisteeseen liettämällä toistuvasti asetonitriilillä (sp. $183-185^{\circ}$). (-)-1-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-(R)-aminoperhydroatsosin-2-oni eristettiin kä-
35

sittelmällä puhdasta suolaa vesipitoisella ammoniakilla,
 $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = -43,3^{\circ}$, (C=0,71, EtOH).

Suodateut emäliuokset haihdutettiin ja jäännös
 5 liuotettiin 260 ml:aan H₂O. Lisättiin 60 ml ammoniumhydrok-
 sidia ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteet kuivattiin
 ja väkevöitiin 6l,1 g:ksi amiinia.

Tämä amiini liuotettiin 600 ml:aan asetonitriiliä
 ja lisättiin 30,5 g:aan D-pyroglutamiinihappoa 2 l:ssa
 kuumaa asetonitriiliä. Suolan eristämisen ja puhdistami-
 10 sen jälkeen kuten edellä kuvattiin saatiin 51,6 g l-t-
 butoksikarbonyylimetyyli-3-(S)-aminoperhydroatsosin-2-oni-
 D-pyroglutamaattia (sp. 183-185). Tämä suola muutettiin
 (+)-l-t-butoksikarbonyylimetyyli-3-(S)-aminoperhydroatso-
 sin-2-oniksi kuten edellä kuvattiin, $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = 43^{\circ}$
 15 (C=1,55, EtOH).

Tämä amiini hydrattiin etyyli-2-okso-4-fenyyli-
 butyraatilla, kuten esimerkissä 1 kuvattiin, ja kromatog-
 rafian jälkeen, eristettiin (+)-l-t-butoksikarbonyylimetyy-
 20 li-3-(S)- α -(l-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino-
 perhydroatsosin-2-oni (isomeeri B). t-butoksiesteri pois-
 tettiin 4 N HCl:llä antamaan (+)-l-karboksimetyyli-3-(S)-
 α -(l-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-amino-
 perhydroatsosin-2-oni-hydrokloridi, sp. 171-173 (hajosi).

Analyysi (C₂₁H₃₀N₂O₅·HCl:lle):

25 Laskettu: C, 59,08; H, 7,26; N, 6,56.

Löydetty: C, 58,79; H, 7,48; N, 6,57.

$[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = 29,4^{\circ}$ (C=1,8, EtOH).

Tämä monoesteri hydrolysoitiin kuten esimerkissä 1
 kuvattiin ja puhdistamisen jälkeen eristettiin (+)-l-
 30 karboksimetyyli-3-(S)- α -(l-karboksi-3-fenyylipropyyli)
 amino- γ -perhydroatsosin-2-oni.

Analyysi (C₁₉H₂₆N₂O₅·1/4H₂O:lle):

Laskettu: C, 62,21; H, 7,14; N, 7,72.

Löydetty: C, 62,09; H, 7,23; N, 7,63.

35 $[\alpha]_{\text{Na}}^{25} = 47,2^{\circ}$ (C=1,7, 1N NaOH).

Esimerkki 7

(+)-1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-3-(1-karboksi-3-fenyylipropyli)aminoperhydroatsosin-2-oni

- (+)-3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-onia (esimerkki 6) käsiteltiin HCl:llä etyyliasetaatissa. Haihduttamisen jälkeen jäännös vietiin happaman ioninvaihtohartsin läpi ja (+)-3-amino-1-karboksi-metyyliperhydroatsosin-2-oni eluoitiin 5-%:sella pyridiinillä vedessä. $[\alpha]_D^{25} = 93,9$ (C=1,80 H₂O).
- 10 Liuosta, jossa oli 2,36 g tämän aminohapon hydrokloridi-suolaa 15 ml:ssa bentsyylialkoholia, jäähdytettiin 0°:seen ja käsiteltiin 2 ml:lla tionyylikloridia. Seosta pidettiin 2 päivää huoneen lämpötilassa. Reaktio-
- 15 seos kaadettiin eetteriin ja 30 minuutin sekoittamisen jälkeen eetteri dekantoitiin kumimaisesta tuotteesta. Eetteriliuos pestiin vedellä ja pesuvesiä käytettiin kumin liuottamiseen. Saatu vesipitoinen liuos tehtiin emäksiseksi ja uutettiin etyyliasetaatilla. Kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen eristettiin (+)-3-amino-1-bentsyyli-
- 20 oksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-oni.

- Liuosta, jossa oli 929 mg tätä bentsyyliesteriä, 3 g t-butyli-2-okso-4-fenyylibutyraattia ja 0,18 ml etikkahappoa 10 ml:ssa etanolia, käsiteltiin 650 mg:lla natriumsyaaniboorihydridiä 30 ml:ssa etanolia 3,5 tunnin
- 25 ajan. Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yli yön. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja 5-%:sen NaHCO₃:n kesken. Orgaanisen faasin haihduttaminen antoi raakatuotteen, joka puhdistettiin kromatografisesti piihappogeelillä (3:2 heksaani/etyyliasetaatte) antamaan 1-bentsyylioksikarbonylimetyyli-3-(1-t-butoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli)-amino-
- 30 perhydroatsosin-2-onin isomeerit.

Isomeeri A (eluoituu ensin): $[\alpha]_D^{25} = -12,5^\circ$ (C=2, EtOH).

Isomeeri B (eluoituu toiseksi): $[\alpha]_D^{25} = -4,2^\circ$ (C=2, EtOH).

- 35 t-butyliesteri poistettiin kummastakin isomeeristä käsittelemällä HCl:lla etyyliasetaatissa antamaan 1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-3-(1-karboksi-3-fenyylipropyli)-

aminoperhydroatsosin-2-oni.

Isomeeri A: $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (C=2, EtOH).

Isomeeri B: $[\alpha]_D^{25} = +17,5^\circ$ (C=2, EtOH).

Esimerkki 8

5 1-(1-karboksietyyli)-3-(1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyli)aminoperhydroatsosin-2-oni

3-atsidi-1-(1-karboksietyyli)perhydroatsosin-2-onin (esimerkki 3) haluttu isomeeri pelkistettiin 3-amino-1-(1-karboksietyyli)perhydroatsosin-2-oniksi vedyllä ja
10 palladium/hiilellä kuten esimerkissä 7 kuvattiin. Tämä aminohappo muutettiin bentsyyliesterihydrokloridiksi.

1 mmooli tätä esterihydrokloridia saatettiin reagoimaan 4 mmoolin kanssa etyyli-2-okso-4-fenyylibutyraattia, 1 mmoolin kanssa natriumasetaattia ja 2-3 mmoolin
15 kanssa natriumsyaaniboorihydridiä etanolissa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös jaettiin $H_2O:n$ ja etyyliasetaatin kesken. Orgaaninen liukeneva osa kromatografoitiin piihappogeelillä 1-(1-bentsyylioksikarbonyylietyyli)-3-(1-karbo-
etoksi-3-fenyylipropyyli)aminoperhydroatsepin-2-onin diastereomeerien eristämiseksi.
20

Jokainen diastereomeeri hydrattiin palladium/hiilellä vesipitoisessa dioksaanissa 1-(1-karboksietyyli)-3-(1-karboetoksi-3-fenyylipropyyli)aminoperhydroatsosin-2-onin vastaavien diastereomeerien saamiseksi.

25 Esimerkki 9

1-(1-bentsyylioksikarbonyylietyyli)-3-(1-karboetoksi-3-fenyylipropyyli)aminoperhydroatsosin-2-oni

Tämän yhdisteen diastereomeerit valmistettiin 3-amino-1-(1-bentsyylioksikarbonyylietyyli)perhydroatsosin-
30 2-onista (esimerkki 8) ja t-butyli-2-okso-4-fenyylibutyraatista seuraten esimerkin 7 menettelyä.

Esimerkki 10

Kaavan I, jossa R^2 ja $R^3 = H$ ja $R^4 = OH$, monoesteri-tuotteita

3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin
35 2-onia (esimerkki 6) kondensoitiin pelkistävästi taulukossa I lueteltujen α -ketoestereiden kanssa etyyli-2-okso-4-fe-

nyylibutyraatin asemesta palladium/hiilen läsnäollessa, kuten esimerkissä 1 kuvattiin. Käsiteltiin valmiiksi kuten mainitussa esimerkissä sekä poistaen t-butyyliesteri saatiin taulukossa II luetellut kaavan I tuotteet, joissa $R^2 = R^3 = H$ ja $R^4 = OH$.

- 5 Vaihtoehtoisesti pelkistävä kondensaatio voidaan saattaa tapahtumaan natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa, kuten esimerkissä 7 kuvattiin. Diestereiden puhdistamisen ja t-butyyliesterin poistamisen jälkeen saatiin kaavan I yhdisteet kuten edellä selostettiin ja taulukossa II on lueteltu.

Esimerkki 11

Kaavan I, jossa R^2 ja $R^3 = H$ ja $R = R^4 = OH$, kahdenarvoisia happotuotteita

- 15 Taulukossa II lueteltujen tuotteiden saippuoiminen, käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää, antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2, R^3 = H$ ja $R, R^4 = OH$, tuotteet.

- 20 Vaihtoehtoisesti voitiin bentsyyliesterit poistaa katalyyttisellä hydrauksella etanolissa 1-%:sella palladium/hiilellä. seaktioseoksen suodattaminen ja haihduttaminen antoi edellä kuvatut kaavan I tuotteet.

Esimerkki 12

Kaavan I, jossa $R^2 = R^3 = H$ ja $R = R^4 = OH$, kahdenarvoisia happotuotteita

- 25 3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-onia käsiteltiin 4N HCl:llä etyyliasetaatissa antamaan 3-amino-1-karboksimeetyyliperhydroatsosin-2-oni-hydrokloridi. Tämän hydrokloridin vesipitoinen liuos ja 3-5 ekvivalenttia α -ketohappoa taulukosta III asetettiin
- 30 pH 6,5:een natriumhydroksidilla ja käsiteltiin 3 ekvivalentilla natriumsyaaniboorihydridiä 18 tunnin ajan. Tuote absorboitiin vahvasti happamaan ioninvaihtohartsiin ja eluoitiin 5-%:sella pyridiinillä vedessä. Lyofilointi antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2, R^3 = H$ ja
- 35 $R, R^4 = OH$, tuotteet.

Esimerkki 13

Kaavan I, jossa R^2 ja $R^3 = H$, dietyyliestereitä

Taulukossa II lueteltujen kaavan I ($R^2, R^3 = H$ ja $R, R^4 = OH$) kahdenarvoisten happojen, jotka oli valmistettu kuten esimerkeissä 9 tai 10 selostettiin, käsittely etanoli-HCl:llä antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2, R^3 = H$ ja $R, R^4 =$ etoksi, vastaavat diesteri-
 5 hydrokloridit. Nämä hydrokloridit muutettiin vapaiksi emäs-diistereiksi käsittelemällä kaliumkarbonaatilla ja uuttamalla etyyliasetaatilla. Kuivaaminen ja liuottimen
 10 poisto antoi vapaat emäkset.

Esimerkki 14

Kaavan I, jossa R^2 ja $R^3 = H$, mono- ja diestereitä

Joidenkin α -ketoestereiden ja α -ketohappojen taulu-
 koista I ja III reaktio 3-amino-1-karboksimetyyliperhyd-
 15 roatsosin-2-onin bentsyyli- tai etyyliesterin kanssa natriumsyaaniboorihydrisin läsnäollessa neutraalissa pH:ssa esimerkissä 10 ja 12 kuvatulla tavalla antoi taulukossa IV luetellut tuotteet.

Esimerkki 15

20 Kaavan I, jossa R^2 on H, $R^3 = CH_3$ ja $R^4 = OH$, monoesteri-
 tuotteita

Taulukossa I luetellut α -ketoesterit voidaan kondensoida 3-amino-1-(1-bentsyylioksikarbonyylietyyli)perhydroatsosin-2-onin kanssa käyttäen esimerkissä 8 kuvattua menetelmää, jolloin, puhdistamisen ja hydraamisen
 25 jälkeen kuten on kuvattu, saadaan taulukossa II luetellut halutut esterit, joissa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja $R^4 = OH$.

Vaihtoehtoisesti, kun halutaan monobentsyyliestereita, voidaan käyttää 3-amino-1-(1-karboksietyyli)perhydroatsosin-2-onin kondensaatiota haluttujen α -ketoestereiden kanssa natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa,
 30 kuten esimerkissä 12 kuvattiin.

Esimerkki 16

Kaavan I, jossa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja $R = R^4 = OH$, kahdenarvoisia happotuotteita

- 5 Esimerkissä 15 kuvattujen monoesteri-tuotteiden saippuoiminen käyttäen esimerkissä 1 kuvattua manettelyä antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja R ja R^4 on OH , tuotteet.

- 10 Vaihtoehtoisesti bentsyyliesterit voidaan lohkaista katalyyttisesti kuten esimerkissä 11 kuvattiin antamaan edellä kuvatut tuotteet.

Esimerkki 17

Kaavan I, jossa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja R ja $R^4 = OH$, kahdenarvoisia happotuotteita

- 15 3-amino-1-(1-karboksietyyli)atsosin-2-onia (esimerkki 8) kondensoitiin taulukossa III lueteltujen α -ketohappojen kanssa kuten esimerkissä 12 kuvattiin antamaan taulukossa II luetellut tuotteet, joissa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja R sekä $R^4 = OH$.

Esimerkki 18

- 20 Kaavan I, jossa $R^2 = H$ ja $R^3 = CH_3$, dietyyliestereitä
-

- 25 Taulukossa II lueteltujen kaavan I ($R^2 = H$, $R^3 = CH_3$, $R = R^4 = OH$) kahdenarvoisten happojen käsittely etanoli-HCl:llä kuten esimerkissä 13 selostettiin, antoi taulukossa II luetellut diesterit, joissa $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$ ja R sekä $R^4 = OEt$.

Esimerkki 19

Kaavan I, jossa $R^2 = H$ ja $R^3 = CH_3$, mono- ja diestereitä

- 30 Joidenkin α -ketohappojen ja α -ketoestereiden taulukoista I ja III reaktio 3-amino-1-(1-karboksietyyli)perhydroatsosin-2-onin bentsyyli tai etyyliesterillä natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa esimerkeissä 10 ja 12 kuvatulla tavalla antoi taulukossa IV luetellut yhdisteet, joissa $R^2 = H$ ja $R^3 = CH_3$.

Esimerkki 20

Kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$ ja $R^4 = OH$, monoesteri-
tuotteita

- 3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyli-8-metyyliper-
5 hydroatsosin-2-onia (esimerkki 5) kondensoitiin pelkistä-
västi α -ketoestereiden kanssa, jotka on lueteltu taulukos-
sa I, palaadium/hiilen läsnäollessa seuraten esimerkissä
I kuvattua menettelyä. Tuotteen puhdistaminen ja t-butyyl-
esterin poistaminen kuten tässä esimerkissä kuvattiin,
10 antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$,
 $R^3 = H$ ja $R^4 = OH$, tuotteet.

- Vaihtoehtoisesti pelkistäminen suoritettiin net-
riumsyaaniboorihydridin läsnäollessa kuten esimerkissä
7 kuvattiin. Diesteri-tuotteiden puhdistamisen ja t-
15 butyyliesterin poistamisen jälkeen saatiin kaavan I yhdis-
teet, kuten edellä kuvattiin.

Esimerkki 21

Kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$ ja R ja $R^4 = OH$, kahden-
arvoisia happotuotteita

- 20 Taulukossa II luetellut kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$,
 $R^3 = H$ ja R ja $R^4 = OH$, kahdenarvoiset hapot valmistettiin
taulukossa II luetelluista estereistä ($R^2 = CH_3$, $R^3 = H$,
 R ja $R^4 = OH$), kuten esimerkissä 11 selostettiin.

Esimerkki 22

- 25 Kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, R ja $R^4 = OH$, kahdenarvoi-
sia happotuotteita

- 3-amino-1-karboksimetyyli-8-metyyliperhydroatsosin-
2-onia, joka oli valmistettu vastaavasta t-butyyliesteris-
tä (esimerkki 5), kuten esimerkissä 12 selostettiin, konden-
30 soitiin taulukossa III lueteltujen α -ketohappojen kanssa,
kuten esimerkissä 12 kuvattiin. Valmiiksikäsittely ja eris-
täminen antoi taulukossa II luetellut kaavan I, jossa
 $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, R ja $R^4 = OH$, yhdisteet.

Esimerkki 23

kaavan I, jossa $R^2 = CH_3$ ja $R^3 = H$, dietyyliestereitä

- 5 Taulukossa II lueteltujen kaavan I ($R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, R ja $R^4 = OH$) kahdenarvoisten happojen käsittely antoi etanoli-HCl:llä, kuten esimerkissä 13 kuvattiin, antoi taulukossa II luetellut diesterit, joissa $R^2 = CH_3$, $R^3 = H$, R ja $R^4 = OEt$.

Esimerkki 24

Kaavan I, joissa $R^2 = CH_3$ ja $R^3 = H$, mono- ja diestereitä

- 10 Joidenkin α -ketoestereiden ja α -ketohappojen taulukoista I ja III reaktio 3-amino-1-karboksimetyyli-8-metyyliperhydroatsosin-2-onin bentsyyli- tai etyyliesterin kanssa natriumsyaaniboorihydridin läsnäollessa, esimerkeissä 10 ja 12 kuvatulla tavalla, antoi taulukossa IV lue-
- 15 tellut tuotteet, joissa $R^2 = CH_3$ ja $R^3 = H$.

Taulukko I α -ketoesterit

- | | | |
|----|--------------|--------------------------------------|
| | a. bentsyyli | 2-okso-4-fenyylibutyraatti |
| 20 | b. etyyli | 4-p-kloorifenyyli-2-oksobutyraatti |
| | c. etyyli | 4-(3-indolyyli)-2-oksobutyraatti |
| | d. etyyli | 2-okso-4-(2-tienyyli)butyraatti |
| | e. etyyli | 2-okso-4-(2-naftyyli)butyraatti |
| | f. etyyli | 4-p-hydroksifenyyli-2-oksobutyraatti |
| 25 | g. etyyli | fenoksipyruvaatti |
| | h. etyyli | 2-okso-5-fenyylipentoaatti |
| | i. etyyli | 4-p-metoksifenyyli-2-oksobutyraatti |
| | j. etyyli | 5-metyyli-2-oksoheksanoaatti |
| | k. bentsyyli | 2-okso-6-ftaali-imidiheksanoaatti |

30

Taulukko IIKaavan I tuotteita

- | | R | R^1 |
|----|------------------|-------------------|
| | l. bentsyylioksi | fenetyyli |
| | m. etoksi | p-kloorifenetyyli |
| 35 | n. etoksi | 3-indolyylietyyli |

	o. etoksi	2-tienyylietyyli
	p. etoksi	2-naftyylietyyli
	q. etoksi	p-hydroksifenetyyli
	r. etoksi	fenoksimetyyli
5	s. etoksi	3-fenyylipropyyli
	t. etoksi	p-metoksifenetyyli
	u. etoksi	3-metyylibutyyli
	v. bentsyylioksi	4-ftaali-imidibutyyli
	w. bentsyylioksi	4-aminobutyyli

10 γ (v):n hydratsinolyysin jälkeen normaaliolosuhteissa.

Taulukko III

α -ketohapot

	x. 2-okso-4-fenyylivoihappo
15	y. 4-p-kloorifenyyli-2-okso-voihappo
	z. 4-(3-indolyyli)-2-okso-voihappo
	aa. 2-okso-4-(2-tienyyli)voihappo
	bb. 2-okso-4-(2-naftyyli)voihappo
	cc. 4-p-hydroksifenyyli-2-okso-voihappo
20	dd. fenoksi-palorypalehappo
	ee. 2-okso-5-fenyylivaleriaanahappo
	ff. 4-p-metoksifenyyli-2-oksoheksaanihappo
	99. 2-okso-6-ftaali-imidiheksaanihappo

Taulukko IV

25 Kaavan I, jossa $R^2 = R^3 = H$ mono- ja diestereitä

	R	R^1	R^4
	ii. etoksi	fenetyyli bentsyylioksi	
	jj. hydroksi	p-kloorifenetyyli bentsyylioksi	
	kk. hydroksi	2-naftyylietyyli bentsyylioksi	
30	ll. hydroksi	3-metyylibutyyli bentsyylioksi	
	mm. hydroksi	4-aminobutyyli bentsyylioksi	
	nn. hydroksi	fenetyyli etoksi	
	oo. bentsyyli	fenetyyli etoksi	

Esimerkki 25Kaavan I R²-substituoituja tuotteita

Taulukossa V luetellut tunnetut 8-substituoidut enantolaktaamit voidaan muuttaa 8-substituoiduiksi 3-amino-1-t-butoksikarbonyylimetyyliperhydroatsosin-2-oneiksi seuraamalla esimerkissä 5 kuvattua menettelyä sillä erolla, että 8-(2-aminoetyyli)enantolaktaamin paikalla on 8-(2-ftaali-imidylylietyyli)-enantolaktaami.

Näiden aminolaktaamien reaktio etyyli-2-okso-4-fenyylivoihapon kanssa ja tuotteen puhdistaminen kuten esimerkissä 5 kuvattiin antaa, t-butyyliesterin poistamisen jälkeen taulukossa VI luetellut kaavan I tuotteet.

Taulukossa VI lueteltujen monoestereiden (lukuunottamatta ftaali-imidylyli-johdannaisista) laimea alkalinen hydrolyysi, jota seurasi valmiiksikäsittely happamalla ioninvaihdolla, antoi taulukossa VII luetellut kahdenarvoiset hapot.

Taulukko V8-substituoituja enantolaktaameja

20

R²

pp. etyyli
 qq. n-propyyli
 rr. sykloheksyyli
 25 ss. 2-aminoetyyli

Taulukko VI

Kaavan I, jossa R = OEt, R³ = H ja R⁴ = OH, yhdisteitä

R¹R²

tt. fenetyyli etyyli
 30 uu. fenetyyli n-propyyli
 vv. fenetyyli sykloheksyyli
 ww. fenetyyli 2-ftaali-imidylylietyyli
 xx. fenetyyli 2-aminoetyyli-Υ
 Υ ftaali-imidi-osan poistamisen jälkeen hydratsiinilla.

Taulukko VII

Kaavan I, jossa $R^3 = H$ ja $R = R^4 = OH$, kahdenarvoisia happoja

	R^1	R^2
5	yy. fenetyyli	etyyli
	zz. fenetyyli	n-propyyli
	aaa. fenetyyli	sykloheksyyli
	bbb. fenetyyli	2-aminoetyyli
10	<u>Esimerkki 26</u>	
	Puristettu tabletti, joka sisältää 50 mg vaikuttavaa aineosaa	
		<u>Tablettia kohti mg</u>
15	1-karboksimetyyli-3- $\bar{\angle}$ (1-karboksi-3-fenyyli-1-propyyli) amino $\bar{\angle}$ perhydro-atsosin-2-onia	5
	kalsiumfosfaattia, kaksiemäksistä	245
	etyyliselluloosaa (5-%:sena liuoksena	
20	etanolissa)	<u>5</u>
		255
	Lisätään:	
	maissitärkkelystä	14
	magnesiumstearaattia	<u>1</u>
		270
25	<u>Esimerkki 27</u>	
	Kuiva täytetty kapseli, joka sisältää 5 mg vaikuttavaa aineosaa	
		<u>Kapselia kohti,mg</u>
	laktoosia	5
30	magnesiumstearaattia	273
	sekajauheita	<u>2</u>
		280

Sekoitetaan edellä mainittu vaikuttava aineosa, laksoosi ja magnesiumstearaatti ja seulotaan nro 60 seulaluvun jauheeksi. Kapseloidaan täyttäen jokaiseen nro 2:n kapseliin 280 mg.

5 Edellä esitettyjä valmistemuotoja voidaan käyttää puristettujen tablettien tai kapseleiden valmistamiseen muista edellä kuvatuista tämän keksinnön uusista yhdisteistä.

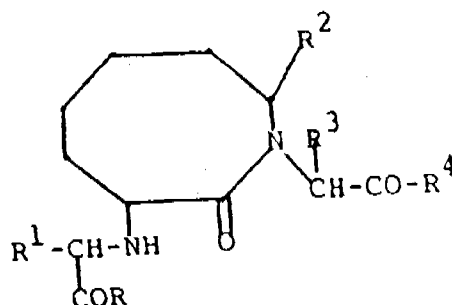
10 Edellä esitetyt esimerkit kuvaavat tiettyjen yhdisteiden, jotka ovat tämän keksinnön uusia yhdisteitä valaisevia ja tiettyjen spesifisten annosmuotojen, jotka sopivat näiden uusien yhdisteiden antamiseen, valmistusta ja on ymmärrettävä, että keksintöä ei rajoiteta näihin esimerkeissä kuvattuihin spesifisiin yhdisteisiin tai niihin spesifisiin reaktio-olosuhteisiin, jotka on 15 kuvattu näiden yhdisteiden valmistamiseksi, tai niihin spesifisiin aineosiin, jotka on sisällytetty farmaseutisiin valmisteisiin, vaan on ymmärrettävä, että keksintö käsittää niiden vaihtelut ja muunnelmat.

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava:

5

10



15

20

25

30

35

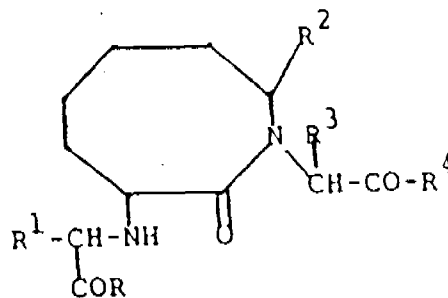
jossa R ja R⁴ ovat samoja tai erilaiset ja ovat hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkeenioksi, aryylioksi, di-alempi alkyylimino-alempi alkoksi, hydroksi, dihydroksi tai asyylimino-substituoitu alempi alkoksi, asylioksi-alempialkoksi, ar-alempi alkoksi, amino- tai hydroksiamino; R¹ on vety, alkyyl, jossa on 1-12 hiiliatomia ja joka sisältää haarautuneita ja syklisiä ja tyydyttymättömiä alkyyliryhmiä, substituoitu alempi alkyyl, jossa substituentti (substituentit) voi (voivat) olla halogeeni, hydroksi, alempi alkoksi tai aryylioksi, amino, alempi alkyylimino, amino-alempi alkyylitio, hydroksi, amino-alempi alkoksi, di-alempi alkyylimino, asyylimino, arylimino, guanidiini, ftaali-imidi, merkapto, alempi alkyylitio tai arylitio karboksi, karboksiamido tai karbo-alempi alkoksi, ar-alempi alkyyl, ar-alempi alkenyyl, hetero-ar-alempi alkyyl tai hetero-ar-alempi alkenyyl, substituoitu ar-alempi alkyyl tai substituoitu hetero-ar-alempi alkyyl, joissa substituentti (substituentit) on (ovat) halogeeni, dihalogeeni, alempi alkyyl, hydroksi, alempi alkoksi, amino, aminometyyl, fenyylioksi, asyylimino, di-alempi alkyylimino, alempi alkyylimino, karboksyyli, halogeeni-alempi alkyyl, asyyli tai aroyyli; substituoitu ar-alempi alkyyl tai substituoitu hetero-ar-alempi alkyyl-

li, joissa alkyyliosaa voi olla substituoitu aminolla, hydroksilla tai asyyliaminolla; R^3 on vety, alempi alkyyli, fenyyli, fenyyli-alempi alkyyli, hydroksifenyyli-alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, amino-alempi alkyyli, asyyliamino-alempi alkyyli, guanidiini-alempi alkyyli, imidatsolyyli-alempi alkyyli, indolyyli-alempi alkyyli, merkaptto-alempi alkyyli tai alempi alkyyli-alempi alkyyli; R^2 on vety, alempi alkyyli, sykloalkyyli, aminoalkyyli-hydroksialkyyli, aryyli, heteroaryyli, aralkyyli, heteroaralkyyli tai heterosykloalkyyli tai substituoitu aryyli, jossa substituentti on halogeeni, alkyyli, aminoalkyyli tai alkoksi; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste,
 15 t u n n e t t u siitä, että se on joku seuraavista:
 1-karboksimetyyli-3- $\overline{\wedge}$ (1-karboksi-3-fenyylipropyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-karboksimetyyli-3-(S)- $\overline{\wedge}$ (1(S)-karboksi-3-fenyyli-propyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 20 1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-3- $\overline{\wedge}$ (1-karboksi-3-fenyylipropyyli) amjno $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-bentsyylioksikarbonyylimetyyli-3-(S)- $\overline{\wedge}$ (1(S)-karboksi-3-fenyylipropyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-karboksimetyyli-3- $\overline{\wedge}$ (1-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli)-amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 25 1-karboksimetyyli-3(S)- $\overline{\wedge}$ (1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-karboksimetyyli-3(S)- $\overline{\wedge}$ (1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni-hydrokloridi;
 30 1-etoksikarbonyylimetyyli-3- $\overline{\wedge}$ (1-etoksikarbonyyli-3-fenyyli-propyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-etoksikarbonyylimetyyli-3(S)- $\overline{\wedge}$ (1(S)-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni;
 1-(1-karboksietyyli)-3- $\overline{\wedge}$ (1-etoksikarbonyyli-3-fenyyli-propyyli) amino $\overline{\wedge}$ perhydroatsosiini-2-oni; tai

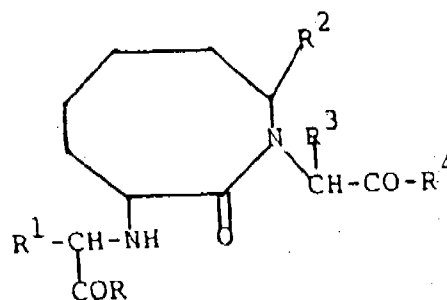
1-karboksimetyyli-3-[(1-etoksykarbonyyli-3-fenyylipropyyli)amino]-8-metyyliperhydroatsosiini-2-oni;

3. Korkean verenpaineen hoitoon käytettävä farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta ja antihypertensiivisesti tehokkaan määrän yhdistettä, joka on kaavaa:



jossa R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

4. Menetelmä korkean verenpaineen hoitamiseksi, tunnettu siitä, että potilaalle annetaan farmaseuttisesti tehokas määrä yhdistettä, jolla on kaava:

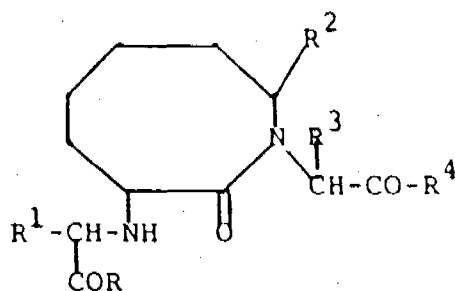


jossa R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1.

5. Kohoneen verenpaineen hoitoon käytettävä farmaseuttinen koostumus, tunnettu siitä, että se sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, antihypertensiivisesti tehokkaan määrän patenttivaatimuksen

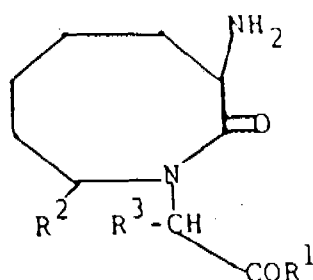
1 mukaista yhdistettä ja antihypertensiivistä ja/tai
 diureettista yhdistettä, joka on joku seuraavista:
 etenololi, bendroflumetaitsidi, klooritalidoni , kloori-
 tiatsidi, klonidiini, kryptenamiiniasetaatti, kryptena-
 5 miinitannaatit, deserpidiini, diatsoksidi, guanetidiini-
 sulfaatti, hydalatsiinihydrokloridi, hydroklooritiatsidi,
 hydroflumetaitsidi, metolatsoni, metropololitartaatti,
 metyklotiatsidi, metyylidopa, metyylidopaattihydrokloridi,
 minoksidiili, (S)-1-/1-(3,4-dimetoksifenyyli)etyyli/amino-
 10 3-/4-(2-tienyyli)-1H-imidatsoli-2-yyli/fenoksi-2-propanoli,
 polytiatsidi, metyylidopan pivalogloksietyyliesteri, inda-
 krinoni ja erilaisia määriä sen enantiomeerejä, nifedipii-
 ni, verapamiili, diltiatsami, flumetatsidi, bendroflumeti-
 atsidi, atenololi, (+)-4-3-/2-(1-hydroksisikloheksyyli)
 15 etyyli/-4-okso-2-tiatsolidinyylipropyylibentsoehappo,
 bumetanidi, pratsosiini, propranololi, rauwolfia serpen-
 tina, reskinnamiini, reserpiini, spironolaktoni, timolo-
 li, trikloorimetiatsidi bentstiatsidi, kinetatsoni, tri-
 krynafaani, triamtereeni, asetatsolamidi, aminofylliini,
 20 syklotiatsidi, meretoksilliiniprokaiini tai niiden kom-
 binaatio tai seos.

6. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla
 on kaava:



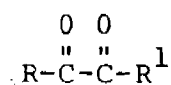
jossa R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ merkitsevät samaa kuin patent-
 tivaatimuksessa 1, t u n n e t t u siitä, että yhdiste,
 jolla on kaava:

5



alkyloidaan pelkistävästi yhdisteellä:

10



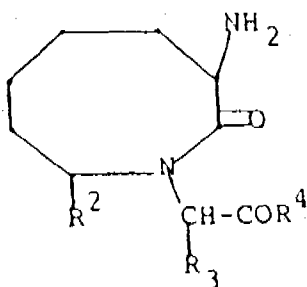
15

mitä seuraa suojaryhmien poistaminen, jos on tarpeen, antamaan haluttu tuote, ja jos halutaan, eristetään biologisesti aktiivisempi isomeeri käyttäen kromatografiaa jakokiteytystä tai hajottamista sopivalla, optisesti aktiivisella hapolla tai emäksellä ja, jos vielä halutaan, valmistetaan halutun tuotteen suola tavanomaisin menetelmin.

20

7. Yhdiste, jolla on kaava

25

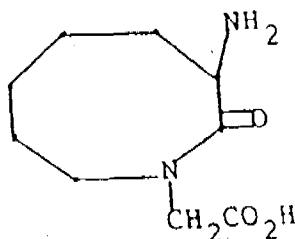


jossa R³ on vety tai alempi alkyyli; R² on vety tai alempi alkyyli; ja R⁴ on hydroksi, alempi alkoksi tai bent-syylioksi.

30

8. Yhdiste, jolla on kaava:

35



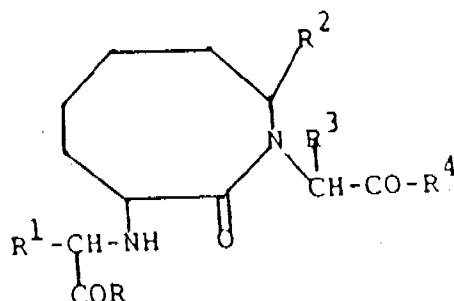
ja sen (S)-isomeeri.

Patentkrav:

1. Förening med formeln:

5

10



15

20

25

30

35

där R och R⁴ är lika eller olika och står för hydroxi, lägre alkoxi, lägre alkenoxi, aryoxi, di-lägre alkylamino-lägre alkoxi, hydroxi, dihydroxi eller acylamino-substituerad lägre alkoxi, acyloxi-lägre alkoxi, ar-lägre alkoxi, amino eller hydroxiamino; R¹ är väte, alkyl med 1-12 kolatomer innehållande grenade och cykliska och omättade alkylgrupper, substituerad lägre alkyl, där substituenten (substituenterna) kan vara halogen, hydroxi, lägre alkoxi eller aryloxi, amino, lägre alkylamino, amino-lägre alkyltio, hydroxi, amino-lägre alkoxi, di-lägre alkylamino, acylamino, arylamino, guanidin, ftalimid, merkapto, lägre alkyltio eller aryltio, karboxi, karboxamido eller karbo-lägre alkoxi, ar-lägre alkyl, ar-lägre alkenyl, hetero-ar-lägre alkyl eller hetero-ar-lägre alkenyl, substituerad ar-lägre alkyl eller substituerad hetero-ar-lägre alkyl, eller substituerad hetero-ar-lägre alkenyl, där aryl- eller hetero-arylsubstituenten (substituenterna) är halogen, dihalogen, lägre alkyl, hydroxi, lägre alkoxi, amino, aminometyl, fenyloxi, acylamino, di-lägre alkylamino, lägre alkylamino, karboxyl, halogen-lägre alkyl, acyl eller aroyl; substituerad ar-lägre alkyl eller substituerad hetero-ar-lägre alkyl, där alkyl-portionen kan vara substituerad genom amino, hydroxi eller acylamino; R³ är väte, lägre alkyl, fenyl, fenyl-lägre alkyl, hydroxi-fenyl-lägre alkyl, hydro-lägre

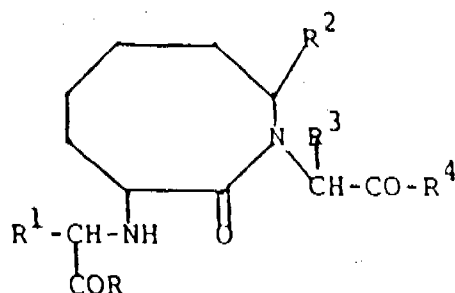
alkyl, amino-lägre alkyl, acylamino-lägre alkyl, guani-
din lägre alkyl, imidazolyl-lägre alkyl, indolyl-lägre
alkyl, merkapto-lägre alkyl eller lägre alkyltio-lägre
alkyl; R^2 är väte, lägre alkyl, cykloalkyl, aminoalkyl,
5 hydroxialkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl
eller heterocykloalkyl eller substituerad aryl, där
substituenten är halo, alkyl, aminoalkyl eller alkoxi,
samt farmaceutiskt sodragbara salter därav.

Förening med formeln I, som har valts ur gruppen:

- 10 1-karboximetyl-3- ζ (1-karboxi-3-fenylpropyl) amino ζ
perhydrozosin-2-on;
1-karboximetyl-3-(S)- ζ (S)-karboxi-3-fenylpropyl)
amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-bensyloxikarbonylmetyl-3- ζ (1-karboxi-3-fenylpropyl)
15 amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-bensyloxikarbonylmetyl-3-(S)- ζ (1(S)-karboxi-3-
fenylpropyl) amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-karboximetyl-3- ζ (1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl)-ami-
no ζ perhydroazosin-2-on;
- 20 1-karboximetyl-3(S)- ζ (1(S)-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl)
amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-karboximetyl-3(S)- ζ (1(S)-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl)
amino ζ perhydroazosin-2-on-hydroklorid;
1-etoxikarbonylmetyl-3- ζ (1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl)
25 amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-etoxikarbonylmetyl-3(S)- ζ (1(S)-etoxikarbonyl-3-fenyl-
propyl) amino ζ perhydroazosin-2-on;
1-(1-karboxietyl)-3- ζ (1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl)
amino ζ perhydroazosin-2-on; och
- 30 1-karboximetyl-3- ζ (1-etoxikarbonyl-3-fenylpropyl) amino ζ -
8-metylperhydroazosin-2-on.

3. Farmaceutisk sammansättning användbar vid
 behandling av högt blodtryck, k ä n n e t e c k n a d
 därav, att den innehåller ett farmaceutiskt godtagbart
 bärarämne och en antihypertensivt verksam mängd av före-
 5 ningen med formeln:

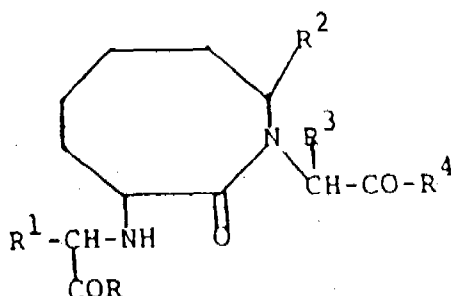
10



15 vari R, R₁, R₂, R₃ och R₄ har samma betydelse som i pa-
 tentkravet 1.

4. Förfarande för behandling av högt blodtryck,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att till patienten admi-
 nistreras en farmaceutiskt verksam mängd av föreningen
 20 med formeln:

25



30

vari R, R₁, R₂, R₃ och R₄ har samma betydelse som i patentkravet 1.

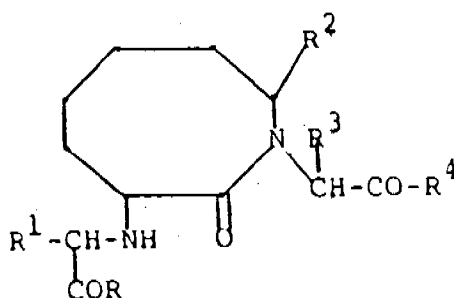
5. En farmaceutisk sammansättning användbar vid behandling av
 högt blodtryck, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en
 farmaceutiskt godtagbar bärare, en antihypertensivt verksam mängd av
 35 föreningen enligt patentkravet 1 och en antihypertensiv och/eller di-
 uretisk förening, som har valts ur gruppen:

etenolol, bendroflumetiazid , kloralidon, klortiazid, klonidin, kryptenaminacetat och kryptenamintannater, deserpidin, diazoxid, quanteidinsulfat, hydralazinhydroklorid, hydrokloriazid, hydroflumetiazid, metolazon, 5 metoprololtartat, mehyklotiazid, metyldopa, metyldopat-hydroklorid, minoxidil, (S)-1- $\bar{2}$ -(3,4-dimetoxifenyl)etyl $\bar{7}$ amino-3- $\bar{4}$ -(2-tienyl)-1H-imidazol-2-yl $\bar{7}$ fenoxi-2-propanol, polytiazid, pivalogloxietylester av metyldopa, indakrinon och olika mängder av dess enantiomerer, 10 nidedipin, verapamil, diltiazam, flumetiazid, bendroflumetiazid, etenolol, (+)-4-3- - $\bar{2}$ -(1-hydroxycyclohexyl)etyl $\bar{7}$ -4-oxo-2-tiazolidinylpropylbensoesyra, bumetanid, prazosin, propranolol, rauwolfia serpentina, reskinnamin, reserpin, spironolakton, timolol, triklormetiazid, 15 benstiazid, kinetazon, trikrynafan, triamteren, acetazolamid, aminofyllin, cyclotiazid, meretoxillin, prokain, samt blandningar och kombinationer därav.

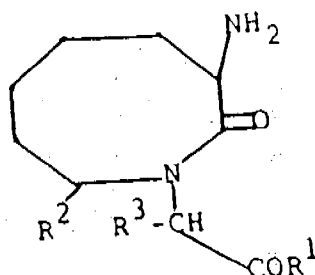
6. Förfarande för framställning av föreningar med formeln:

20

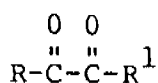
25



30 R, R₁, R₂, R₃ och R₄ har samma betydelse som i patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formel: .

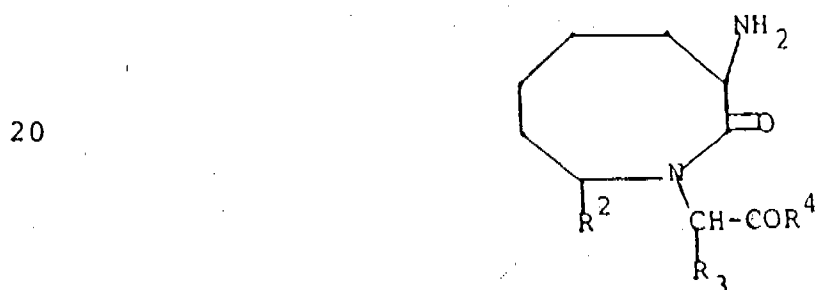


5 alkyleras reduktivt med



10 varefttet följar avlägsning av skyddsrupperna, on nöd-
vandigt, för att de den önskade produkten coh, om så
önskas, den biologiskt aktivare isomeren isoleras genom
kromatografi, fraktionerande kristallisation eller
genom sönderdelning med en lämplig optiskt aktiv syra
15 eller bas och, om vidare önskas, ett salt av den önskade
produkten framställs enligt vanliga metoder.

2. Förening med formel:



där R^3 är väte eller lägre alkyl; R^2 är väte eller
25 lägre alkyl; och R^4 är hydroxi, lägre alkoxi eller
bensyloxi.

8. Förening med formeln:



35 och (S)-isomeren därav.