

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 812307 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 812307

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 22.07.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 22.07.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 25.01.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

24.07.1980 GB 8024305 24.11.1980 GB 8037651

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Imperial Chemical Industries Limited, Imperial Chemical House, Millbank London SW1, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gravestock, Michael Barry, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

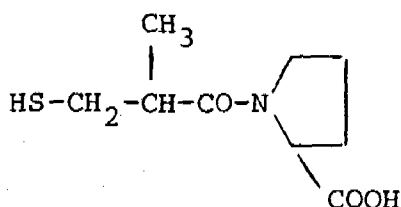
Amidijohdannaisia.

Amidderivat.

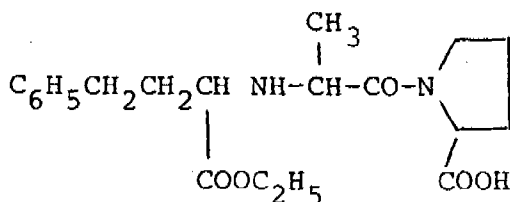
Amidijohdannaisia

Tämä keksintö koskee uusia amidijohdannaisia ja erityisesti amidijohdannaisia, jotka ovat angiotensiinin muuttajaentsyymien (josta seuraavassa käytetään lyhennettä ACE) inhibiittejä.

Tunnetaan erilaisia ACE:n inhibiittejä. Eräs on kaupallisesti saatavissa nimellä Captopril ja sen kemiallinen rakenne on

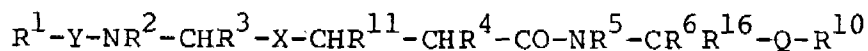


Toinen, joka tunnetaan nimellä MK 421, on pitkälle edistyneessä kliinisessä kokeiluvaiheessa ja sen kemiallinen rakenne on



Näiden yhdisteiden erilaisia analogeja on kuvattu kirjallisuudessa ja erityisesti patenttijulkaisuissa. Mutta kemiallisesta kirjallisuudesta ei kuitenkaan tunneta kemiallisessa rakenteessaan ketoryhmän sisältävää ACE-inhibiittiä ja tässä julkaisussa tarjotaankin ensimmäisen kerran tällaisia yhdisteitä.

Keksinnön mukaisesti tarjotaan amidijohdannainen, joka on kaavaa



jossa joko R^1 on vety tai viiteentoista saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on yksi substituentti, joka on amino, bentsyylioksi-karbonyyliamino, hydroksi, alkoksi, alkyylitio tai alkoksi-

5 karbonyyli, kussakin viiteen saakka hiiliatomeja, tai aryyli, aryylioksi tai aryylitio, tai jossa on kaksi tai kolme substituenttia, joista yksi on aryyli, toinen on aryyli, hydroksi, amino, bentsyylioksikarbonyyliamino, trifluorimetyyli, aryylioksi tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkoksi ja mahdollinen kolmas on aryyli tai trifluorimetyyli, tai R^1 on aryyli tai kun Y on karbonyyli tai tiokarbonyyli, se on aryylioksi, alkoksi tai aryylialkoksi, jolloin alkoksiosassa on viiteen saakka hiiliatomeja, tai R^1 on kuuteen saakka hiiliatomeja sisältävä halogeenialkyyli tai alkenyyli, halogeenialkenyyli tai sykloalkyyli, kussakin kuuteen saakka hiiliatomeja, jotka ovat substituoimattomia tai joissa on aryyli substituentti, tai R^1 on substituentti, joka on kaavaa $R^8\text{CONHCHR}^9$ - tai $R^8\text{COCH}_2\text{CHR}^9$ -, joissa R^8 on alkyyli tai sykloalkyyli, kummassakin kymme-

15 neen saakka hiiliatomeja, tai aryyli ja R^9 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli substituentti, tai R^9 on muu kuin yllä kuvattu ryhmä siten, että yhdiste $\text{H}_2\text{NCHR}^9\text{COOH}$ voi olla tavallinen aminohappo, R^2 on vety, viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli tai aryyli, R^3 on alkyyli tai alkenyyli, kummassakin viiteen saakka hiiliatomeja, jotka ovat substituoimattomia tai joissa on aryyli substituentti, tai R^3 on aryyli tai indolyylimetyyli, R^4 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli substituentti, joko R^5 on vety tai aryyli tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli substituentti, tai R^5 ja R^6 liittyvät kuvattulla tavalla toisiinsa, joko R^6 on vety, aryyli tai heterosykli tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on hydroksi-, aryyli-

20
25
30
35

tai heterosyklinen substituentti, tai R^6 ja R^5 muodostavat yhdessä 2-5 hiiliatomia sisältävän alkyleenin tai alkenyleenin tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin oksa-, tia- tai atsajohdannaisen tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin hydroksi- tai oksosubstituoidun johdannaisen, tai R^6 ja R^{16} , tai R^6 , R^{16} ja R^5 , tai R^6 ja R^{10} liittyvät alla kuvatulla tavalla toisiinsa, R^{16} on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, tai R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä 2-5 hiiliatomia sisältävän alkyleenin (so. ne muodostavat spiro sykloalkyyli-ryhmän), tai R^{16} muodostaa R^6 :n ensimmäisen hiiliatomin kanssa kaksoissidoksen, jolloin R^6 muulta osin on alkyyli tai R^6 on muulta osin yllä määriteltä substituoitu alkyyli tai R^6 ja R^5 liittyvät muulta osin toisiinsa yllä kuvatulla tavalla (so. R^5 , R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä alkylideenin), Q on karbonyyli ($=CO$) tai metyleeni ($-CH_2-$), joko R^{10} on hydroksi, amino, aryylioksi, aryyli-*titio*, alkoksi, sykloalkoksi, alkyyliamino, dialkyyliamino, syklinen amino, hydroksialkoksi, asyyliokksialkoksi, aminoalkoksi, alkyyliaminoalkoksi, dialkyyliaminoalkoksi, syklinen aminoalkoksi, aminoalkyyliamino, alkyyliaminoalkyyliamino, dialkyyliaminoalkyyliamino, syklinen aminoalkyyliamino tai aryylialkoksi, joissa jokainen alkyyli tai alkoksi sisältää viiteen saakka hiiliatomeja ja syklinen amino sisältää kuuteen saakka hiiliatomeja, tai R^{10} ja R^6 liittyvät yhteen siten, että R^{10} on happi ($-O-$) liittyneenä R^6 :n päätehiiliatomiin, kun R^6 on alkyyli, R^{11} on vety tai kolmeen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, X on karbonyyli ($=CO$), hydroksimetyleeni ($-CHOH-$), tiokarbonyyli ($-CS-$) tai oksiminometyleeni ($-C=N-OR^{20}$, jossa R^{20} on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituimaton tai jossa on aryyli substituentti), ja Y on karbonyyli, tiokarbonyyli, sulfonyyli ($-SO_2-$) tai amido ($-NHCO-$), tai tarvittaessa sen suola.

On huomattava, että keksinnön amidissa on erilaisia potentiaalisia asymmetrisiä hiiliatomeja, erityisesti hiiliatomit, joissa on substituentit R^3 , R^4 ja R^{11} näiden subs-

tituenttien ollessa muita kuin vety, sekä hiiliatomi, jossa on substituentit R^6 ja R^{16} näiden ollessa erilaiset. Siten amidi voi olla raseemisissa ja optisesti aktiivisissa muodoissa. On selvää, että keksinnön piiriin kuuluu raseeminen muoto ja jokainen optisesti aktiivinen muoto, jolla on ACE:ta inhiboivia ominaisuuksia. Tavanomaisen yleistiedon piiriin kuuluviksi luetaan optisesti aktiivisen yhdisteen valmistus ja yhdisteen ACE:ta inhiboivien ominaisuuksien määrittäminen.

5 Kun R^1 tai R^8 on alkyyli, se on sopivasti esim. metyyli, isobutyyli tai n-tridesyyli.

Kun $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{16}$ tai R^{20} on alkyyli, se on sopivasti esim. metyyli, etyyli, n-propyyli tai isobutyyli.

15 Kun R^{11} on alkyyli, se on sopivasti esim. metyyli tai etyyli.

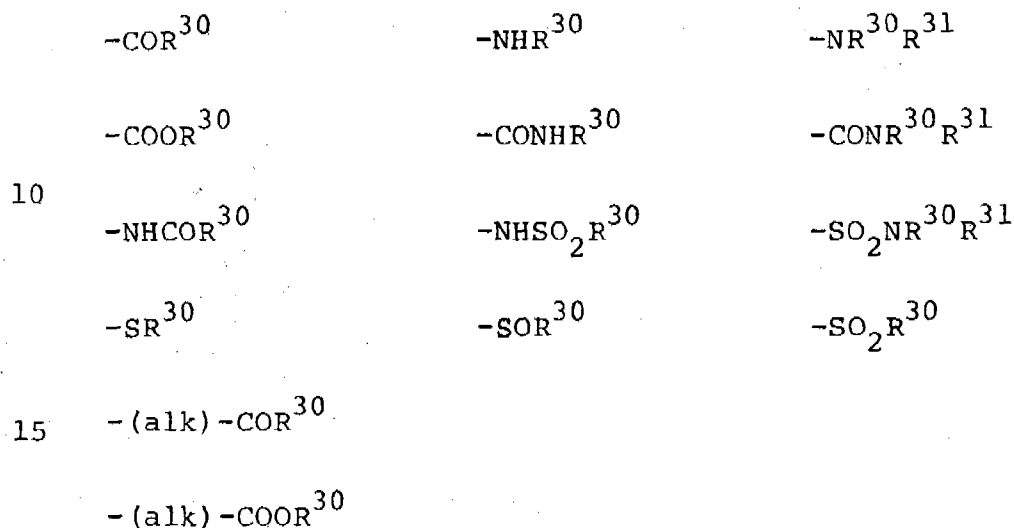
Kun R^1 tai R^{10} on alkoksi, se tai R^1 :n alkoksisubstituentti, kun mainittu ryhmä on alkyylisubstituoitu alkoksilla, on sopivasti esim. metoksi, etoksi tai tert.-butoksi.

20 Kun R^1 tai R^3 on alkenyyli, se on sopivasti esim. allyyli tai 2-metyyliprop-2-enyyli.

Kun R^1 tai R^8 on sykloalkyyli, se on sopivasti esim. syklopropyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli.

25 Kun R^1, R^2, R^3, R^5, R^6 tai R^8 on aryyli, se tai aryylisubstituentti ryhmässä $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9$ tai R^{20} , kun mainittu ryhmä on alkyylisubstituoitu aryyllillä, tai R^1 :n aryylisubstituentti, kun mainittu ryhmä on aryylin substituoima alkenyyli, halogeenialkenyyli tai sykloalkyyli, tai R^3 :n aryylisubstituentti, kun mainittu ryhmä on aryylin substituoima alkenyyli, tai R^1 :n tai R^{10} :n aryylisubstituentti, kun tämä on aryylialkoksi, so. aryylin substituoima alkoksi, on sopivasti esim. substituoimaton fenyyli tai naftyyli tai fenyyli tai naftyyli, jonka yhtenä tai useampana substituenttina on halogeeni, esim. fluori, kloori, bromi tai jodi, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, alkyylitio tai alkoksi, kussakin viiteen saakka hiiliatomeja, esim.

metyyli, etyyli, tert.-butyyli, allyyli, propargyyli, metyyli-
 metyylitio, metoksi, etoksi, hydroksi, metyleenidioksi,
 amino, nitro, syano, karboksi, karbamoyyli, trifluori-
 metoksi tai trifluorimetyyli, aryyli, esim. fenyyli tai
 5 p-kloorifenyyli tai substituentteja, jotka ovat kaavaa



joissa kaavoissa joko R^{30} ja R^{31} ovat samoina tai erilai-
 20 sina kumpikin fenyyli, trifluorimetyyli tai viiteen saak-
 ka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, esim. metyyli, etyyli
 tai n-propyyli, joka on substituoimaton ja substituoitu
 fenyyllillä, tai R^{30} ja R^{31} muodostavat yhdessä viereisen
 tyypiatomin kanssa pyrrolidinon, karboksipyrrolidinon,
 25 alkoksikarbonyylipyrrolidinon, piperidinon, 4-metyylipipe-
 ratsinon tai morfolinon ja -alk- on 1-4 hiiliatomia sisäl-
 tävä alkyleeni.

Kun R^1 tai R^{10} on aryylioksi, se tai R^1 :n aryylioksi-
 substituentti, kun R^1 on alkyylisubstituoitu aryylioksilla,
 30 on sopivasti esim. substituoimaton fenoksi tai fenoksi, jon-
 ka yhtenä tai useampana substituenttina on yllä aryylin so-
 pivina substituentteina mainittuja substituentteja.

Kun R^{10} on aryyli-
 tio, se tai R^1 :n aryyli-
 titio, kun R^1 on alkyylisubstituoitu aryyli-
 titiolla, on
 35 sopivasti esim. fenyyli-
 titio tai fenyyli-
 titio, jonka yhtenä

tai useampana substituenttina on viimeistä edellisessä kappaleessa aryylin mahdollisina substituentteina mainittuja substituentteja.

R^1 :n sopiva alkyylitio- tai alkoksikarbonyylisubstituentti, kun R^1 on alkyylisubstituoitu alkyylitiolla tai alkoksikarbonyylillä, on esim. metyyliitio tai etoksikarbonyyli.

Kun R^1 on halogeenialkyyli tai halogeenialkenyyli, se on sopivasti esim. trifluorimetyyli tai 1-kloorivinyyli.

Kun R^6 on heterosykli, se tai R^6 :n heterosyklinen substituentti, kun R^6 on alkyylisubstituoitu heterosyklillä, on sopivasti esim. indolyyli.

Kun R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä alkyleenin tai alkyleenin, tämä on sopivasti esim. etyleeni, trimetyyleeni, tetrametyyleeni, pentametyyleeni, propenyleeni ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), but-1-enyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), 2-oksatrimetyyleeni ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 2-tiatrimetyyleeni ($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$), 3-oksatetrametyyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$), 3-tiatetrametyyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$), 3-atsatetrametyyleeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 3-metyyli-3-atsatetrametyyleeni.

CH_3
($\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 2-hydroksitrimetyyleeni ($-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$), 1-oksotrimetyyleeni ($-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$) tai 1-oksotetrametyyleeni ($-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

Kun R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä alkyleenin, se on sopivasti esim. etyleeni, trimetyyleeni tai tetrametyyleeni.

Kun R^5 , R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä alkylideenin, se on sopivasti esim. propan-1-yyli-3-ylideeni ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$).

Kun R^9 on tavallisesta aminohaposta johdettu ryhmä, se on sopivasti esim. 3-aminopropyli (L-ornitiinista), 4-aminobutyryyli (L-lysiinistä), hydroksimetyyli (L-seriinistä), α -hydroksietyyli (L-treoniinista), β -hydroksietyyli (L-homoseriinistä), merkaptometyyli (L-kysteinistä), β -metyyliitioetyyli (L-metioniinista), 3-guanidinopropyli (L-arginiinistä), imidatsol-4-yyliimetyyli (L-histidiinistä), karboksietyyli (L-asparagiinihaposta) tai 2-karboksietyyli (glutamiinihaposta).

Kun R^{10} on sykloalkoksi, hydroksialkoksi tai asyylioksi-alkoksi, se on sopivasti esim. syklopentyylioksi, sykloheksyylioksi, 2-hydroksietoksi, 3-hydroksipropoksi tai pivaloyylioksimetoksi.

5 Kun R^{10} on alkyyliamino, dialkyyliamino tai syklinen amino, se on sopivasti esim. metyyliamino, etyyliamino, dimetyyliamino, pyrrolidino, piperidino, 4-metyylipiperatsi-
no tai morfolino.

10 Kun R^{10} on aminoalkoksi, alkyyliaminoalkoksi, dialkyyliaminoalkoksi, syklinen aminoalkoksi, aminoalkyyliamino, alkyyliaminoalkyyliamino, dialkyyliaminoalkyyliamino tai syklinen aminoalkyyliamino, se on sopivasti esim. etoksi, propoksi, etyyliamino tai propyyliamino substituotuna 2-
tai 3-asemassa vastaavasti aminolla, metyyliaminolla, etyyliaminolla, dimetyyliaminolla, pyrrolidinolla, piperidinol-
la, 4-metyylipiperatsinolla tai morfolinolla. Kun R^{10} on
15 syklinen aminoalkoksi tai aminoalkyyliamino, se voi vaihtoehtoisesti olla syklinen amiini, jonka yhdessä hiiliatomeissa on oksi- tai aminosubstituentti, esim. 1-metyylipiperidin-4-yylioksi tai 1-metyylipiperidin-4-yyliamino.
20

Kun Q on karbonyyli ja R^6 ja R^{10} ovat liittyneet yhteen, ryhmä $-CR^6R^{16}-Q^3-R^{10}-$ voi olla esim. laktoniryhmä 2-oksotetrahydrofuran-3-yyli tai 2-oksotetrahydropyran-3-yyli.

25 Mieluiten X, Y ja Q ovat kaikki karbonyylejä ja R^2 ja R^{11} ovat kumpikin vety.

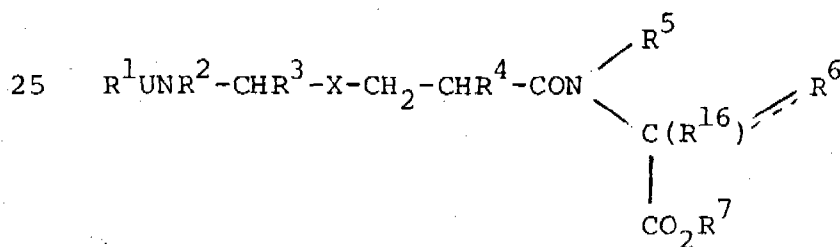
Keksinnön eräs suositeltava amidijohdannainen on yllä olevaa kaavaa, jossa R^1 on viiteentoista saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituomaton tai jossa on
30 aryyli-, aryylioksi- tai aryyliitiosubstituentti, tai R^1 on substituentti, joka on kaavaa $R^8CONHCHR^9-$ tai $R^8COCH_2CHR^9-$, jossa R^8 on alkyyli tai sykloalkyyli, kummassakin kymmeneen saakka hiiliatomeja, tai aryyli, ja R^9 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituomaton tai jossa on aryyli-
35 substituentti, tai R^9 on muu kuin yllä esitetty ryhmä siten, että yhdiste H_2NCHR^9COOH voi olla

tavallinen aminohappo, Y ja R^2 merkitsevät kuten yllä, R^3 on alkyyli tai alkenyyli, kummassakin viiteen saakka hiiliatomeja, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti, tai R^3 on aryyli tai indolyylimetyyli, X on

5 karbonyyli, hydroksimetyyleeni, tiokarbonyyli tai oksimino-metyyleeni ($=C=N-OH$), R^{11} on vety, R^4 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti, joka R^5 on vety, aryyli tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli,

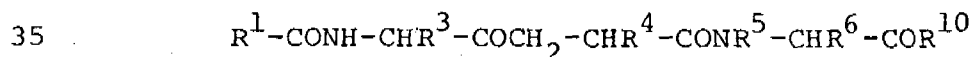
10 joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti, R^6 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli- tai heterosyklinen substituentti, tai R^6 on heterosykli tai aryyli ja R^{16} on vety, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä 2-4 hiiliatomia sisältävän alkyleenin tai alkenyleenin tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin oksa-, tia- tai atsajohdannaisen, tai R^6 , R^{16} ja R^5 liittyvät yhteen siten, että R^{16} ja R^6 :n ensimmäinen hiiliatomi muodostavat kaksoissidoksen ja R^6 ja R^5 liittyvät muulla tavoin yhteen kuten yllä on

20 kuvattu, Q on karbonyyli ja R^{10} on kaavaa $-OR^7$, jossa R^7 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli. Niinpä suositeltava amidijohdannainen on kaavaa



30 jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{16} , X ja Y merkitsevät kuten tässä luvussa on esitetty.

Keksinnön erityisen suositeltava amidijohdannainen on kaavaa



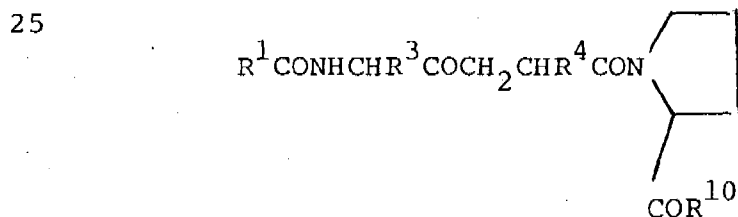
jossa R^1 on metyyli, bentsyyli, β -fenyylietyyli, bentsyylioksi, fenoksimetyyli, fenyyliitiometyyli, fenyyli, tolyyli, metoksifenyyli, metyyliitiufenyyli, monokloorifenyyli, dikloorifenyyli, fluorifenyyli, jodifenyyli, nitrofenyyli, syanofenyyli, trifluorimetyyllifenyyli, asetamidofenyyli, asetyyllifenyyli, metaanisulfonyyllifenyyli, bifenylyyli, naftyyli, bentsamidometyyli, syklopentaanikarbonamidometyyli tai β -bentsoyylietyyli, R^3 on bentsyyli, joka on substituomaton tai substituoitu metyyli-, tert-

10 butyyli-, metoksi-, fluori-, kloori-, bromi-, nitro-, syano-, trifluorimetyyli-, amino-, asetamido-, metaanisulfonamido-, trifluorimetaanisulfonamido- tai fenyyliisubstituentilla, tai R^3 on 3-fenyylipropyyli tai 3-fenyylipro-2-enyyli, R^4 on vety tai metyyli, R^5 on vety tai metyyli ja R^6 on vety, bentsyyli tai indol-3-yyli-

15 metyyli, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä ryhmän trimetyyleeni, tetrametyyleeni, pentametyyleeni, 2-hydroksitrimetyyleeni, 2-tiatrimetyyleeni, 3-tiatetrametyyleeni, 3-oksatetrametyyleeni, 3-metyyli-3-atsatetrametyyleeni, ja R^{10} on hydroksi, amino, viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkoksi, erityisesti metoksi, etoksi, isopropoksi tai

20 tert-butoksi, tai β -dimetyyliaminoetoksi tai β -morfolinoetoksi.

Keksinnön erityisen suositeltava amidijohdannainen on kaavaa



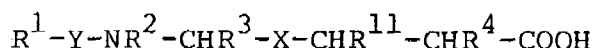
30 jossa R^1 on fenyyli, p-asetamidofenyyli tai p-syanofenyyli, R^3 on bentsyyli, p-metyyllibentsyyli tai p-metoksibentsyyli, R^4 on vety tai metyyli ja R^{10} on hydroksi, amino, metoksi, etoksi, isopropoksi tai tert-butoksi.

Jäljempänä olevissa esimerkeissä kuvataan keksinnön erityisyhdisteitä ja näistä ovat suositeltavia yhdisteitä N-(5-asetamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini, N-(5-bentsamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini ja N-(5-fenyyliasetamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini ja niiden suolat ja niiden esterit viiteen saakka hiiliatomeja sisältävän alkoholin kanssa, esim. metyyli- ja n-butyyliesterit, sekä niiden amidit. Näistä suositeltavista yhdisteistä ovat erityisen suositeltavia N-(5-bentsamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini, sen metyyliesteri ja sen amidi.

Keksinnön amidijohdannaisen, jossa R^{10} on hydroksi, sopiva suola on esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuola, esim. natrium-, kalium-, kalsium- tai magnesiumsuola tai ammonium- tai disykloheksyyliamiinisuo-

Keksinnön amidijohdannainen voidaan valmistaa joko kemiallisen menetelmän avulla, jonka tiedetään kemialliselta tyypiltään sopivan vastaavien yhdisteiden valmistukseen.

Keksinnön amidijohdannaisen suositeltavassa valmistusmenetelmässä annetaan hapon, joka on kaavaa



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X ja Y merkitsevät kuten yllä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida amiinin kanssa, joka on kaavaa

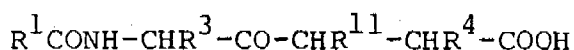


jossa R^5 , R^6 , R^{16} ja Q merkitsevät kuten yllä ja R^{12} merkitsee kuten R^{10} yllä paitsi niitä radikaaleja, joissa on vapaa hydroksi- tai aminoryhmä.

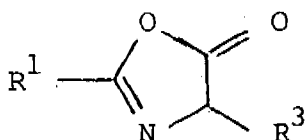
Yllä mainittu reaktio voidaan suorittaa antamalla hapon ja amiinin reagoida keskenään karbodiimidin, esim. di-

sykloheksyylikarbodi-imidin, ja N-hydroksibentsotriat-
solin läsnäollessa laimentimessa tai liuottimessa, esim.
tetrahydrofuraanissa, metyleenikloridissa tai dimetyyli-
formamidissa ympäristölämpötilassa tai sen alapuolella.

5 Yllä mainitun reaktion lähtöaines, jossa R^2 on
vety ja X ja Y on kumpikin karbonyyli, eli joka on kaavaa

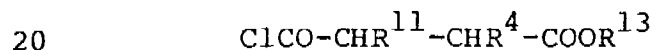


10 voidaan saada antamalla yhdisteen, joka on kaavaa



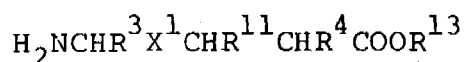
15

jossa R^1 ja R^3 merkitsevät kuten yllä, reagoida happoklo-
ridin kanssa, joka on kaavaa



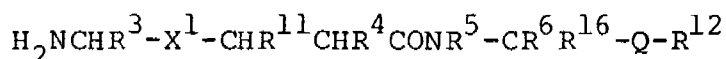
jossa R^4 ja R^{11} merkitsevät kuten yllä ja R^{13} on viiteen
saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, jonka jälkeen oksat-
solonirengas hydrolysoidaan ja hydrolysoidaan myös R^{13} :n
25 korvaamiseksi vedyllä. Lähtöaines, jossa R^2 on alkyyli,
aryylialkyyli tai ariyli, voidaan saada antamalla näin
saadun välituotteen, jossa R^{13} on alkyyli tai on korvattu
vedyllä, reagoida kaavaa $R^2\text{Z}$ olevan yhdisteen kanssa, jos-
sa R^2 merkitsee kuten yllä ja Z on korvautuva ryhmä kuten
30 halogeeniatomi tai alkaanisulfonyyli- tai areenisulfonyyli-
ryhmä, esim. kloori-, bromi- tai jodiatomi tai metaanisulfo-
nyyli- tai tolueeni-p-sulfonyyliryhmä.

Vaihtoehtoisesti lähtöaines, jossa R^2 on vety ja X
on karbonyyli tai tiokarbonyyli, voidaan saada antamalla yh-
35 disteen, joka on kaavaa



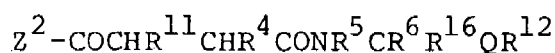
jossa R^3 , R^4 , R^{11} ja R^{13} merkitsevät kuten yllä ja X^1 on karbonyyli tai tiokarbonyyli, reagoida kaavaa $\text{R}^1\text{-Y-Z}^1$ olevan yhdisteen kanssa, jossa R^1 ja Y merkitsevät kuten yllä ja Z^1 on samanlainen korvautuva ryhmä kuin Z yllä, tai Z^1 on hydroksi (jolloin reaktio suoritetaan karbodi-imidin tai alkyylidikloroformiaatin läsnäollessa), tai, kun Y on amido, reagoida kaavaa R^1NCO olevan yhdisteen kanssa, tai, kun Y on tiokarbonyyli, reagoida kaavaa $\text{R}^1\text{CS-SCH}_2\text{COOH}$ olevan yhdisteen kanssa.

Keksinnön amidijohdannaisen, jossa R^2 on vety ja X on karbonyyli tai tiokarbonyyli, vaihtoehtoisessa valmistusmenetelmässä annetaan amiinin, joka on kaavaa

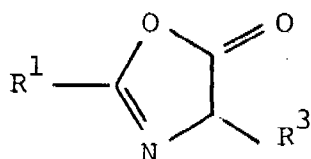


jossa R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , Q ja X^1 merkitsevät kuten yllä, reagoida kaavaa $\text{R}^1\text{-Y-Z}^1$ olevan yhdisteen kanssa, jossa R^1 , Y ja Z^1 merkitsevät kuten yllä.

Lisäksi keksinnön amidijohdannaisen, jossa R^2 on vety ja X on karbonyyli, vaihtoehtoisessa valmistusmenetelmässä annetaan yhdisteen, joka on kaavaa



jossa R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{16} ja Q merkitsevät kuten yllä ja Z^2 on korvautuva halogeeniatomi, esim. kloori- tai bromiatomi, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa



jossa R^1 ja R^3 merkitsevät kuten yllä, jonka jälkeen oksatsolo-

nirengas hydrolysoidaan.

Viimeksi mainittu reaktio voidaan suorittaa emäksen, esim. trietyyliamiinin ja/tai 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa, laimentimessa tai liuottimessa, esim. tetra-
5 hydrofuraanissa.

Keksinnön amidijohdannainen, jossa R^2 on alkyyli, aryylialkyyli tai aryyli (ja R^{10} on R^{12}), voidaan saada antamalla keksinnön vastaavan amidijohdannaisen, jossa R^2 on vety (ja R^{10} on R^{12}) reagoida kaavaa R^2Z olevan yhdisteen
10 kanssa, jossa R^2 ja Z merkitsevät kuten yllä.

Keksinnön amidijohdannainen, jossa R^3 on substituoimaton tai substituoitu alkyyli, voidaan saada hydraamalla vastaava yhdiste, jossa R^3 on substituoimaton tai substituoitu alkenyyli.

15 Keksinnön amidijohdannainen, jossa R^{10} on muu kuin hydroksi (so. jossa $Q-R^{10}$ muodostaa esteritai amidiryhmän) voidaan saada vastaavasta haposta, jossa $Q-R^{10}$ on $-COOH$, tavanomaisin esterin tai amidin muodostusmenetelmin.

Keksinnön amidijohdannainen, jossa Q on karbonyyli ja R^{10} on hydroksi, voidaan saada hydrolysoimalla keksinnön vastaava amidijohdannainen, jossa R^{10} on alkoksi, tai, kun R^{10} on tert-butoksi, pilkkomalla mainittu yhdiste happokatalyysittisesti.

Keksinnön amidijohdannainen, jossa X on hydroksimetyyleeni, voidaan saada pelkistämällä esim. alkalimetalliboori-
25 hydridillä keksinnön vastaava amidijohdannainen, jossa X on karbonyyli, ja keksinnön amidijohdannainen, jossa X on oksiminometyyleeni, voidaan saada antamalla keksinnön vastaavan amidijohdannaisen, jossa X on karbonyyli, reagoida hydroksyyliamiinin tai O-substituoidun hydroksyyliamiinijohdannai-
30 sen kanssa.

Kuten yllä mainittiin keksinnön amidijohdannaisella on ACE:ta inhiboivia ominaisuuksia. ACE on entsyymi, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi. Keksinnön
35 amidijohdannaisen ACE:ta inhiboivat ominaisuudet voidaan osoittaa sen kyvyllä estää ACE:ta pilkkomasta anbiotensiini

I:tä tai angiotensiini I:n kaltaista synteettistä peptidiä.

Angiotensiini II on verisuonien sileän lihaston voimakas supistaja ja siten se ottaa osaa verenpaineen säätelyyn. Siten yhdiste, joka estää angiotensiini I:n muuttumisen angiotensiini II:ksi vähentää angiotensiini II:n verenkierrossa olevaa määrää ja aiheuttaa verenpaineen laskun. Tästä syystä keksinnön amidijohdannaista voidaan käyttää alentamaan verenpainetta tasalämpöisissä eläimissä (ihminen mukaanlukien). Keksinnön amidijohdannaisen annoksella, joka koe-eläimessä, esim. rotassa, alentaa verenpainetta, ei voida havaita myrkyllisyysoireita.

Keksinnön amidijohdannaista voidaan antaa tasalämpöiselle eläimelle, ihminen mukaanlukien, farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka muodostuu tehoaineesta, jona on vähintään yksi keksinnön amidijohdannainen tai sen suola, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävästä laimentimesta tai kantajasta.

Sopiva koostumusmuoto on esim. tabletti, kapseli, vettä tai öljyä sisältävä liuos tai suspensio, emulsio, ruiskutettava, vettä tai öljyä sisältävä liuos tai suspensio, hajaantuva jauhe, suihke tai aerosoli.

Keksinnön amidijohdannaisen lisäksi farmaseuttinen koostumus voi sisältää yhtä tai useampaa lääkeainetta, joita ovat diureetit, esim. bendrofluatsidi, klooritiatsidi tai klooritalidoni, sekä muut verenpainetta alentavat aineet kuten beeta-adrenergiset salpaavat, esim. atenololi ja propanololi.

Käytettäessä ihmisen verenpainetaudin hoidossa voidaan olettaa, että keksinnön amidijohdannaista voidaan antaa ihmiselle suun kautta kokonaisannoksena 1-500 mg päivässä annosvälin ollessa 6-8 tuntia, tai ruiskeena laskimon annoksena 0,1-50 mg.

Suosittelavia suun kautta annon muotoja ovat tabletit ja kapselit, jotka sisältävät 1-100 mg tehoainetta. Suositeltavia laskimoon annettavia annostusmuotoja ovat teho-

aineen steriilit vesiliuokset, jotka sisältävät 0,1-1 p/t-% tehoainetta.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä sitä kuitenkaan rajoittamatta.

5 Esimerkki 1

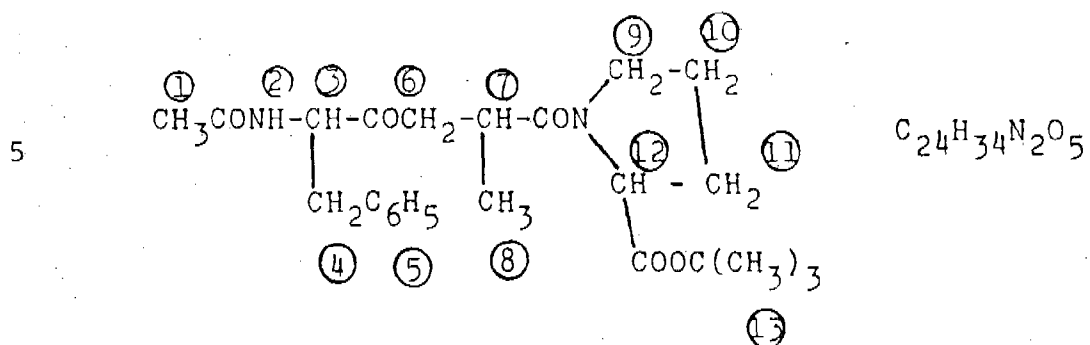
Lisättiin 3,0 g disykloheksyylikarbodi-imidiä sekoitettuun ja jäissä jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,77 g (R,S)-5-asetamido(RS)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa, 1,4 g N-hydroksibentsotriatsolia ja 1,88 g L-proliini-tert-butyyliesteriä 35 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, seoksen annettiin lämmitä laboratoriolämpötilaan ja sitten sitä sekoitettiin tässä lämpötilassa 24 tuntia. Lisättiin 5 ml etikkahappoa ja 15 minuuttia lisäyksen jälkeen seoksen annettiin jakaantua 200 ml:aan etyyliasettaattia ja 75 ml:aan 10 p/t-%-ista natriumkarbonaattivesiliuosta. Etyyliasetattikerros eristettiin, jettiin peräkkäin kahdesti 10 p/t-%:isella natriumkarbonaattivesiliuoksella, kolmasti 1-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, suodatettiin vedettömän natriumsulfaatin läpi ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin dietyylieetteriin, kiinteä disykloheksyyliurea poistettiin suodattamalla ja eetteriliuos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja kromatografioitiin silikageelipylväässä (344 mm x 42 mm, Merck K60) eluoiden metyleenikloridilla ja sitten metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella tilavuussuhteessa 1 : 1. Näin saatiin N-/(R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert-butyyliesteri (yhdiste nro 1) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin (C, H ja N), protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.

Alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 64,4 %, H 8,05 %, N 6,2 %

35 Saatu: C 64,9 %, H 8,0 %, N 5,8 %

Protonimagneettinen resonanssispektri (CDCl₃:ssä).



10

Siirtymä Piikin tyyppi Vetyatomien Erityisvetyatomeja
(δ) lukumäärä

15

20

25

30

1.15	t	3	⑧
1.45	s	9	⑬
1.95	d	3	①
1.70-2.3	m	6	④, ⑩, ⑪
3.0	m	3	⑥, ⑦
3.60	m	2	⑨
4.31	m	1	③
4.70	m	1	⑫
6.25/6.55/6.68	m	1	②
7.20	s	5	⑤

Massaspéktri (70 eV)

	Massaluku	Ioni
	431	$M^+ + 1$
	430	$C_{24}H_{34}N_2O_5 (M^+)$
5	374	$M - C_4H_8$
	357	$M - C_4H_9O$
	329	$M - COOC(CH_3)_3$
	268	$M - CH_3CONHCH(CH_2C_6H_5)$
	260	$M - \text{proliini-tert-butyyli-}$
10		esteri
	260	$M - CH_3CONH$

Lähtöaineeksena käytetty (R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo valmistettiin seuraavasti:

- Liuosta, jossa oli 29,2 g 3-metoksikarbonyylivoihappoa (J.Org.Chem., 1972, 37, 555) ja 31,5 g oksalyylidikloridia 100 ml:ssa bentseeniä, sekoitettiin laboratoriolämpötilassa neljä tuntia, haihdutettiin kuiviin ja haihdutettiin sitten kahdesti uudelleen kuiviin metyleenidikloridin ylimäärästä. Lisättiin tiputtaen 15 minuutin aikana liuos, jossa oli 20 g näin saatua 3-metoksikarbonyylibutyryylikloridia 40 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sekoitettuun liuokseen, jossa oli 17,7 g vasta tislattua 4-bentsyyli-2-metyylioksatsol-5(4H)-onia (valmistettu fenyylialaniinista ja asetanhydridistä Annalen, 1926, 449, 277 mukaan), 0,7 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 27 ml trietyyliamiinia 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, joka oli jäädytetty -50°C :seen, sellaisella nopeudella, että seoksen lämpötila ei ylittänyt -30°C . Sekoitettun seoksen annettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan neljän tunnin aikana ja sitten sekoitettiin laboratoriolämpötilassa 70 tuntia. Lisättiin 30 ml etikkahappoa, seosta seisotettiin laboratoriolämpötilassa tunti ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännöksen annettiin jakaantua 500 ml:aan etyyliasetaattia ja 200 ml:aan 2-n kloorivetyhappovesiliuosta, etyyliasetaattikerrosta pestiin peräkkäin kahdesti 2-n kloorivetyhappovesiliuok-

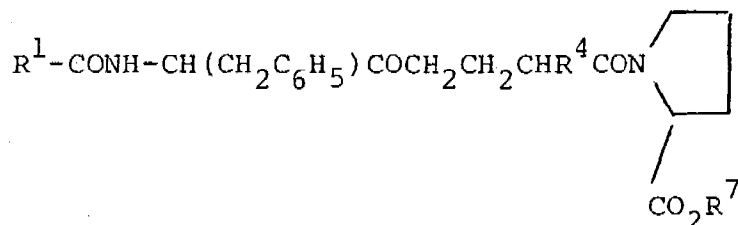
sella, kolmasti 10 p/t-%-isella natriumkarbonaattivesi-
liuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumkloridivesiliuok-
sella, suodatettiin vedettömän natriumsulfaatin läpi ja
haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin
5 kromatografioimalla 30 cm x 5 cm silikageelipylväässä
eluoiden etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksella ti-
laluussuhteessa 1 : 1 ja näin saatiin 24,75 g metyyli-(R,S)-
5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoaattia.

Seisotettiin neljä tuntia laboratoriolämpötilassa
10 seosta, jossa oli 12,6 g yllä saatua esterä ja 100 ml 2-n
natriumhydroksidivesiliuosta, pestiin kahdesti dietyylieet-
terillä, hapotettiin 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja
uutettiin etyyliasetaatilla. Uutetta pestiin kyllästetyllä
natriumkloridivesiliuoksella, suodatettiin vedettömän nat-
15 riumsulfaatin läpi ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa.
Jäännös kiteytettiin etyyliasetaatin ja eetterin seoksesta
ja näin saatiin (R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-
fenyyliheksaanihappo, sp. 115-127°C.

Esimerkki 2

20 Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä
erolla, että lähtöaineina käytettiin asianmukaista 4-ok-
so-6-fenyyliheksaanihappoa ja asianmukaista L-proliinieste-
riä. Näin saatiin alla olevassa taulukossa kuvatut yhdis-
teet:

25



30

R^1	R^4	R^7	Yhdiste nro
metyyli	metyyli	metyyli	2
metyyli	H	metyyli	3
metyyli	bentsyyli	metyyli (poolisempi isomeeri)	4

35

	R ¹	R ⁴	R ⁷	Yhdiste nro
	metyyli	bentsyyli	metyyli (poolitto- mampi isomeeri)	5
	fenyyli	metyyli	tert.-butyyli	6
5	fenyyli	H	tert.-butyyli	7
	bentsyyli	metyyli	tert.-butyyli (pooli- sempi isomeeri)	8
	bentsyyli	metyyli	tert.-butyyli (poolit- tomampi isomeeri)	9
10	bentsyyli	H	tert.-butyyli	10
	bentsamido- metyyli	H	tert.-butyyli	11
	syklopentaani- karbonamido- metyyli	metyy- li	tert.-butyyli	12
15	syklopentaa- nikarbonami- dometyyli	H	tert.-butyyli	13
	n-tridesyyli	metyyli	tert.-butyyli	14

Isomeeriset yhdisteet nro 4 ja 5 sekä yhdisteet
 20 nro 8 ja 9 eristettiin toisistaan lopullisessa kromatogra-
 fiointivaiheessa. Kaikkien yhdisteiden rakenteen osoitettiin
 oikeiksi alkuaineanalyysin, protonimagneettisen resonanssi-
 spektroskopian ja myös (yhdisteillä nro 2, 3, 4, 5, 6, 10,
 11 ja 13) massaspektroskopian avulla.

25 Esimerkki 3

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä
 erolla, että käytettiin L-fenyylialaniinietyyliesteriä L-
 proliini-tert.-butyyliesterin asemasta. Näin saatiin N-/(R,S)-
 5-asetamido-(R,S)-2-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-
 30 fenyyliheksanoyyli/-L-fenyylialaniinietyyliesteri (yhdiste
 nro 15) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaine-
 analyysin, protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja
 massaspektroskopian avulla.

Esimerkki 4

35 Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä
 erolla, että lähtöaineina käytettiin (R,S)-5-asetamido-

4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa ja N-bentsyyliglysiini-
 etyyliesteriä. Näin saatiin N-/(R,S)-5-asetamido-4-okso-
 6-fenyyliheksanoyyli/-N-bentsyyliglysiinietyyliesteri
 (yhdiste nro 6), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi al-
 5 kuaineanalyysin, protonimagneettisen resonanssispektros-
 kopian ja massaspektroskopian avulla.

Esimerkkien 2 ja 4 yhdisteiden nro 2-14 ja 16 val-
 mistuksessa käytetyt lähtöaineet (heksaanihapot) valmis-
 tettiin samanlaisten menetelmien avulla, joita käytettiin
 10 esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvatun heksaanihapon val-
 mistamiseksi. Erityisesti käytettiin seuraavia välituot-
 teita:

a) 3-etoksikarbonyyli-4-fenyyliivohappo (yhdisteil-
 le nro 4 ja 5) ja monometyylisuksinaatti (yhdisteille nro
 15 3, 7, 10, 11, 13 ja 16).

b) 2,4-dibentsyylioksatsol-5(4H)-oni (yhdisteille
 nro 8, 9 ja 10) ja 4-bentsyyli-2-fenyylioksatsol-(4H)-oni
 (yhdisteille nro 6 ja 7) (kahden viimeksi mainitun yhdisteen
 valmistus on kuvattu alla).

20 c) Metyyli-(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-
 okso-6-fenyyliheksanoaatti (yhdisteelle nro 6), etyyli-
 (R,S)-5-fenyyliasetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyli-
 heksanoaatti (yhdisteille nro 8 ja 9), etyyli-(R,S)-5-aset-
 amido-2-bentsyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoaatti (yhdisteille
 25 nro 4 ja 5), metyyli-(R,S)-5-bentsamido-5-okso-6-fenyyli-
 heksanoaatti (yhdisteelle nro 7) ja metyyli-(R,S)-5-aset-
 amido-4-okso-6-fenyyliheksanoaatti (yhdisteille nro 3 ja 16).

Yhdisteiden nro 8 ja 9 valmistuksessa välituotteena
 käytetty 2,4-dibentsyylioksatsol-5(4H)-oni valmistettiin
 30 antamalla (N-fenyyliasetyyli)-fenyylialaniinin reagoida di-
 sykloheksyylikarbodiimidin kanssa ja 4-bentsyyli-2-fenyyli-
 oksatsol-5(4H)-oni valmistettiin samalla tavoin (N-bentso-
 yyli)fenyylialaniinista.

Yhdisteiden nro 10 ja 14 (vaihtoehtoisesti myös yh-
 35 disteiden nro 8 ja 9) valmistuksessa käytetyt heksaanihappo-
 lähtöaineet valmistettiin asianmukaisesti metyyli-(R,S)-

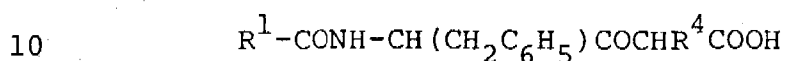
5-asetamido-4-okso-6-fenyyliheksanoaatista korvaamalla 5-asetamidoryhmä asianmukaisella amidoryhmällä, josta esimerkkinä seuraava menetelmä:

Seosta, jossa oli 10,11 g metyyli-(R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoaattia ja 100 ml 6-n kloorivetyhappovesiliuosta, kuumennettiin 100°C:ssa kuusi tuntia, pidettiin laboratoriolämpötilassa 17 tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Lisättiin 15 minuutin aikana 5 ml tionyylikloridia sekoitettuun, jäissä 10 jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli saatu jäännös 100 ml:ssa metanolia, seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa kolme tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Seosta, jossa oli 5,7 g näin saatua metyyli-(R,S)-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoaattihydrokloridia, 2,87 g 15 (N-syklopentaanikarbonyyli)glysiiniä ja 50 ml tetrahydrofuraania, sekoitettiin ja jäähdytettiin jäissä ja lisättiin peräkkäin 2,6 g N-hydroksibentsotriatsolia, 10 ml trietyyliamiinia ja 4,12 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Seosta pidettiin laboratoriolämpötilassa 17 tuntia, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöksen annettiin jakaantua etyyliasetaattiin ja 2-n kloorivetyhappovesiliuokseen ja etyyliasetaattikerros eristettiin, pestiin peräkkäin kahdesti 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella, kolmasti 10 p/t:isellä natriumkarbonaattivesiliuoksella ja kerran kyllästetyllä natriumklorodivesiliuoksella, suodatettiin vedettömän natriumsulfaatin läpi ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä ja dietylieetteriä sekoitettiin, kiinteä disykloheksyyliurea poistettiin suodattamalla ja eetteriliuos haihdutettiin kuiviin. Jäännös 30 liuotettiin metyleenikloridiin ja kromatografioitiin siliageelipylväässä eluoiden metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella tilavuussuhteessa 1 : 1. Näin saatiin metyyli-(R,S)-5-(N-syklopentaanikarbonyyli)glysinamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoaatti öljynä.

35 Sitten tämä esteri hydrolysoitiin heksaanihapoksi samalla tavoin kuin esimerkin 1 viimeisessä kappaleessa.

Näin saatiin (R,S)-5-(N-syklopentaanikarbonyyli)glysin-amido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.

- 5 Tämä yhdiste käytettiin yhdisteen nro 12 valmistamiseksi. Samalla tavoin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt yhdisteet, joiden kaikkien rakenteet osoitettiin oikeiksi samalla tavoin:

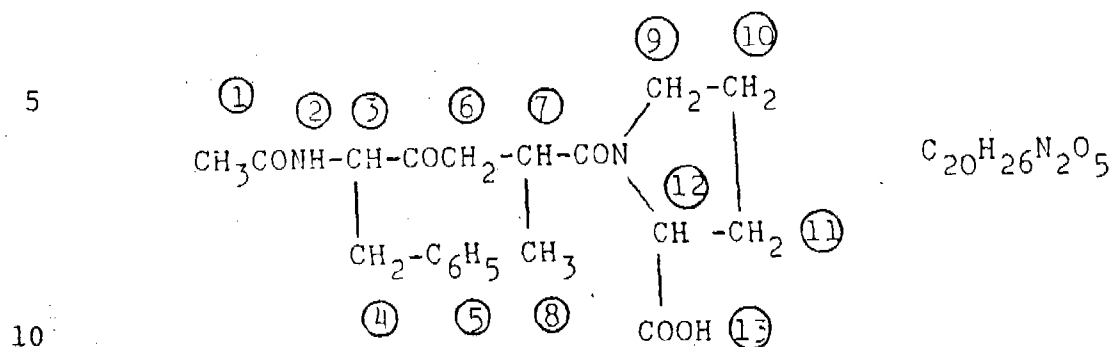


	R^1	R^4	Välituote yhdisteelle nro
15	Syklopentaanikarbonamidometyyli	H	13
	Bentsamidometyyli	H	11
	Bentsyyli	metyyli	8,9
	Bentsyyli	H	10
	Tridesyyli	metyyli	14

20

Esimerkki 5

- Seosta, jossa oli 3,04 g N-/(R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (esimerkki 1, yhdiste n:o 1) ja 20 ml trifluorietikkahapon ja veden seosta tilavuussuhteessa 9 : 1, sekoitettiin laboratoriolämpötilassa kaksi tuntia, haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja haihdutettiin sitten uudelleen kuiviin tolueenista ja sitten sykloheksaanista. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja kromatografioitiin silikageelillä eluoiden 3 t/t-%-isella metanolin metyleenikloridiliuoksella. Näin saatiin N-/(R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 21), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja 35 massaspektroskopian avulla.

Protonimagneettinen resonanssispektri (CDCl₃:ssa)

Siirtymä Piikin tyyppi Vetyatomien Erityisvetyatomeja
(δ) lukumäärä

15

20

25

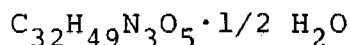
30

1.08	t	3	$\textcircled{8}$
1.91	m	3	$\textcircled{1}$
2.10	m	5	$\textcircled{7}, \textcircled{10}, \textcircled{11}$
3.00	m	4	$\textcircled{4}, \textcircled{6}$
3.62	m	2	$\textcircled{9}$
4.45	m	1	$\textcircled{3}$
4.71	t	1	$\textcircled{12}$
6.50	t	1	$\textcircled{2}$
7.20	s	5	$\textcircled{5}$
8.24	s	1	$\textcircled{13}$

Massaspektri (70 eV)

Massaluku	Ioni
374	$C_{20}H_{26}N_2O_5$ (M^+)
356	$M - H_2O$
330	$M - CO_2$
283	$M - CH_2C_6H_5$
260	$M - \text{proliini}$
212	$M - CH_3CONHCH(CH_2C_6H_5)$
168	$(212 - CO_2)$
162	$CH_3CONH^+ = CHCH_2C_6H_5$

Yhdisteen 21 näyte liuotettiin etyyliasetaattiin ja lisättiin disykloheksyyliamiinin liuos etyyliasetaattiin ja eetterin seoksessa. Seos suodatettiin ja kiinteää jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista. Näin saatiin yhdisteen 21 disykloheksyyliamiinisuola hemihydraattina, sp. 191-194°C, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin avulla.

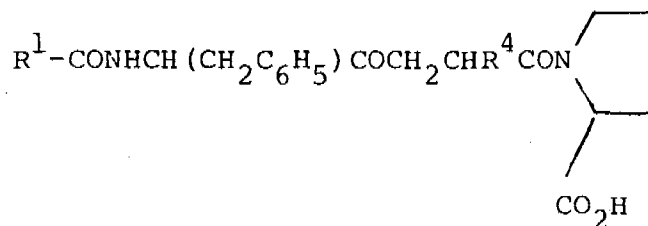


Laskettu: C 68,1 %; H 8,9 %; N 7,4 %

Saastu: C 68,5 %; H 9,1 %; N 7,2 %

Esimerkki 6

Toistettiin esimerkissä 5 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineksena asianmukaista esterä. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet:



	Lähtöaines yhdiste nro	R ¹	R ⁴	Happo yhdiste nro
	6	fenylyli	metyyli	26
	7	fenylyli	H	27
5	8	bentsyyli	metyyli	28
	9	bentsyyli	metyyli	29
	10	bentsyyli	H	30
	11	bentsamido- metyyli	H	31
10	12	syklopentaani- karbonamido- metyyli	metyyli	32
	13	syklopentaani- karbonamido- metyyli	H	33

15 Kaikkien näiden yhdisteiden rakenteet osoitettiin oikeiksi protonimagneettisen resonanssispektroskopian avulla.

Esimerkki 7

20 Liuos, jossa oli 0,7 g kaliumhydroksidia 10 ml:ssa vettä, lisättiin liuokseen, jossa oli 2,15 g N-/(R,S)-5-asetamido-4-okso-6-fenylyliheksanoyyli/-L-proliinimetyyli-esteriä (esimerkki 2, yhdiste nro 3) 40 ml:ssa etanolia, seosta sekoitettiin laboratoriolämpötilassa tunti, hapotettiin pH-arvoon 4 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella,

25 laimennettiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja uutettiin kolmasti 15 ml:n annoksilla kloroformia. Yhdistettyjä uutteita pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella ja haihdutettiin sitten kuiviin. Näin saatiin N-/(R,S)-5-asetamido-4-okso-6-fenylyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 23), sp. 50-60°C, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja protonimagneettisen resonanssispektroskopian avulla.

30 Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineksena asianmukaista metyyli- tai etyyliesteriä ja näin saatiin alla olevan taulukon yhdisteet:



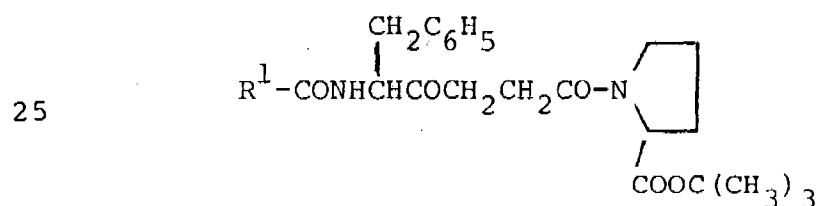
Lähtöaines yhdiste nro	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Happo yhdiste nro
4	metyyli	bentsyyli	-(CH ₂) ₃ -		24
5	metyyli	bentsyyli	-(CH ₂) ₃ -		25
15	metyyli	metyyli	H	bentsyyli	35
16	metyyli	H	bentsyyli	H	36

10 Kaikkien näiden yhdisteiden rakenteet osoitettiin oikeiksi protonimagneettisen resonanssispektroskopian avulla.

Esimerkki 8

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineina käytettiin (R,S)-5-asyyli-amino-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa (valmistettu menetelmän avulla, joka vastaa esimerkissä 4 kuvattua menetelmää yhdisteiden nro 10-14 välituotteiden valmistamiseksi) ja L-proliini-tert.-butyyliesteriä. Näin saatiin öljyinä alla olevassa taulukossa kuvatut yhdisteet, joiden kaikkien rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaine-

20 analyysin, protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.



R ¹	Yhdiste nro
4-asetamidofenyyli	17
30 4-metoksifenyyli	18
2-naftyyli	19
β-fenyylietyyli	20
β-bentsoyylietyyli	41
γ-fenoksiopropyyli	42
35 bentsyylioksi	43
4-nitrofenyyli	278
4-kloorifenyyli	279

Esimerkki 9

Lisättiin 38,3 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä sekoitettuun liuokseen, jossa oli 60 g (R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa, 30,5 g
 5 L-proliini-tert.-butyyliesteriä ja 24 g N-hydroksibentso-triatsolia 750 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, joka oli jäähdytetty 0°C:seen, seoksen annettiin lämmetä laboratoriolämpötilaan ja sekoitettiin 18 tuntia. Seos jäähdytettiin 0°C:seen ja suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin,
 10 liuosta pestiin peräkkäin 3 p/t-%:isella sitruunahappovesiliuoksella, 5 p/t-%:isella natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin
 15 vakuumissa. Jäljelle jäänyt öljy puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seoksella tilavuussuhteessa 1 : 1 ja näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri
 20 (yhdiste nro 43) öljynä.

Liuos, jossa oli 59 g yllä saatua, kahdesta isomeeristä muodostuvaa öljyä 300 ml:ssa dietyylieetteriä, pidettiin laboratoriolämpötilassa 18 tuntia ja suodatettiin sitten. Kiinteä tuote kiteytettiin etyyliasetaatin ja petro-
 25 lieetterin (kp. 40-60°C) seoksesta ja näin saatiin N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-5-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin toinen isomeeri (seuraavassa nimellä isomeeri A), sp. 126-128°C (yhdiste nro 43A).

Ensimmäisestä kiteytymisestä saadut dietyylieetteriemäliuokset haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Näin saatiin N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin toinen isomeeri
 30 öljynä (seuraavassa nimellä isomeeri B) (yhdiste nro 43B).

Sekä isomeeri A:n ja isomeeri B:n rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin, protonimagneettisen reso-
 35

nanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.

Lähtöaineeksena käytetty (R,S)-5-bentsyylioksi-karbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo saatiin seuraavasti:

- 5 Seosta, jossa oli 9,5 g (R,S)-5-asetamido-4-okso-6-fenyyliheksanoaattia (sama kuin esimerkissä 4 yhdisteille nro 3 ja 16 kuvattu välituote) ja 100 ml 6-n kloorivetyhappovesiliuosta, kuumennettiin 100°C:ssa kuusi tuntia, jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa.
- 10 Näin saatiin (R,S)-5-amino-4-okso-6-fenyyliheksaanihappohydrokloridi öljymäisenä jäännöksenä. Suspensio, jossa oli 10 g natriumbikarbonaattia 50 ml:ssa vettä, lisättiin varovasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli 9,25 yllä saatua hydrokloridia 100 ml:ssa vettä, hiilidioksidin kehityksen lakattua lisättiin liuos, jossa oli 6,1 ml bentsyylikloroformiaattia 20 ml:ssa asetonia ja seosta sekoitettiin 18 tuntia 5°C:ssa. Seosta pestiin 200 ml:lla dietyylietteriä, hapotettiin pH-arvoon 2 väkevällä kloorivetyhappovesiliuoksella ja suodatettiin. Kiinteätä jäännöstä
- 15 20 pestiin 200 ml:lla vettä ja näin saatiin (R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo, sp. 107-109°C.

Esimerkki 10

- Lisättiin 0,2 g kalium-tert.-butoksidia liuokseen,
- 25 jossa oli 25 g N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri B:tä 200 ml:ssa dietyylietteriä, seosta pidettiin viisi vuorokautta laboratoriolämpötilassa ja suodatettiin. Kiinteä jäännös kiteytettiin etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 40-60°C) seoksesta ja näin saatiin N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri A, sp. 126-128°C.
- 30

Esimerkki 11

- Seosta, jossa oli 1,0 g N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri A:ta, 18 ml trifluorietikkahappoa ja
- 35

2 ml vettä, pidettiin laboratoriolämpötilassa 40 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Lisättiin 30 ml tolueenia ja seos haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa, lopuksi paineessa 0,1 mm Hg. Näin saatiin

5 N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinin isomeeri A (yhdiste n:o 143A) öljymäisenä jäännöksenä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin, protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.

10 Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen tert.-butyyliesterin isomeeri B:tä isomeeri A:n asemasta ja näin saatiin N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinin isomeeri B (yhdiste nro 143B).

Esimerkki 12

15 Suspendoitiin 0,1 g 30 %:ista palladium-hiilikatalyyttiä liuokseen, jossa oli 0,9 g N-(5-bentsyylioksikarbonyyliamino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinin isomeeri A:ta seoksessa, jossa oli 30 ml etanolia ja 2,0 ml 1-n kloorivetyhappovesiliuosta, ja seoksen läpi kuplitettiin vettä

20 75 minuuttia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Lisättiin 30 ml tolueenia ja seos haihdutettiin uudelleen kuiviin vakuuissa, lopuksi paineessa 0,1 mm Hg. Näin saatiin N-(5-amino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinihydrokloridin isomeeri A (yhdiste nro

25 144A) vaahtona, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin, protonimagneettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian avulla.

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineksena vastaavaa isomeeri B:tä isomeeri A:n asemasta ja

30 näin saatiin N-(5-amino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinihydrokloridin isomeeri B (yhdiste nro 144B) myös vaahtona.

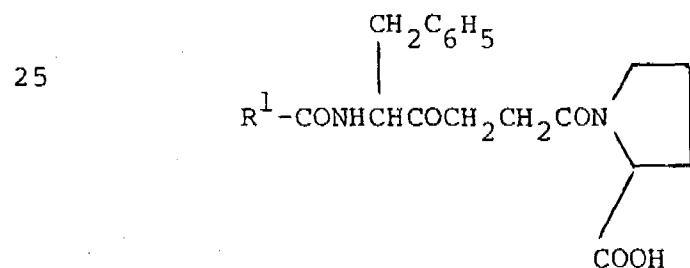
Esimerkki 13

Lisättiin 0,8 g natriumbikarbonaattia sekoitettuun

35 liuokseen, jossa oli 0,71 g N-(5-amino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinihydrokloridin isomeeri A:ta 30 ml:ssa

vettä, kun hiilidioksidin kehittyminen oli lakannut li-
sättiin liuos, jossa oli 0,4 g p-syanobentsoyylikloridia
5 ml:ssa asetonia, seosta sekoitettiin laboratoriolämpö-
tilassa neljä tuntia ja pestiin sitten 30 ml:lla dietyy-
lieetteriä. Vesiliuos hapotettiin pH-arvoon 3 2-n kloori-
vetyhappovesiliuoksella ja uutettiin 60 ml:lla etyyliase-
taattia. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haih-
dutettiin kuiviin vakuuissa. Kiinteä jäännös kiteytettiin
etyyliasetaatin ja petrolieetterin (kp. 60-80°C) seoksesta
10 ja näin saatiin N-(5-p-syanobentsamido-4-okso-6-fenyyli-
heksanoyyli)-L-proliinin isomeeri A (yhdiste nro 145A), sp.
163-165°C.

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen lähtö-
aineina asianmukaista happokloridia ja N-(5-amino-4-okso-
15 6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinihydrokloridin joko isomee-
ri A:ta tai isomeeri B:tä ja tarvittaessa saatu tuote puh-
distettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä elu-
oiden 2,5 t/t-%:isella etikkahapon etyyliasetaattiliuok-
sella. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdis-
20 teet, jotka kaikki olivat kiteytymättömiä ja joiden raken-
teet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin, protonimag-
neettisen resonanssispektroskopian ja massaspektroskopian
avulla.



30

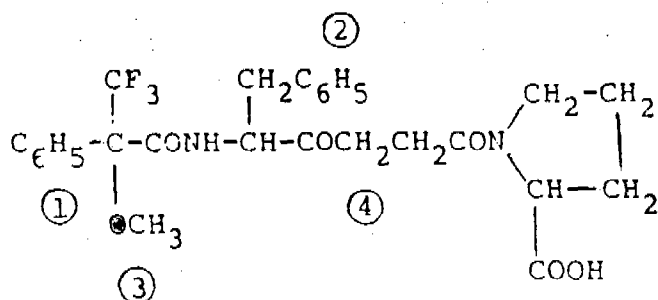
R^1	Isomeeri	Yhdiste nro
Fenyyli	A	27A
Fenyyli	B	27B
3,4-dikloorifenyyli	A	147A
35 4-amino-3,5-dikloorifenyyli	A	148A
2-trifluorimetyylifenyyli	A	149A

R ¹	Isomeeri	Yhdiste nro
3,4,5-trimetoksifenyyli	A	150 A
4-metyylitiofenyyli	B	151B
3,5-dinitrofenyyli	B	152B
5 2-karboksifenyyli	B	153B
4-bifenyylyyli	B	154B
Sykloheksyyli	A	155A
Syklopropyyli	B	156B
Fenyyli-CH=CH-	B	157B
10 Fenyyli-CH=CCl-	A	158A
Fenyyli-CH=CCl-	B	158B
(fenyyli) ₂ CH-	B	159B
CF ₃	A	160A)
fenyyli-C-		)
		) alav. 1
15 OCH ₃	B	160B)

Alaviite 1

Nämä kaksi yhdistettä valmistettiin (+)-2-metoksi-
 20 2-fenyyli-3,3,3-trifluoripropionihaposta (Dale et al.,
 J.Organic Chemistry, 1969, 34, 2543) ja puhdistettiin kro-
 matografioimalla silikageelipylväässä eluoiden 2 t/t-%-isel-
 la etikkahapon etyyliasetaattiliuoksella. Sen avulla ero-
 tettiin isomeerit A ja B toisistaan.

Molempien isomeerien alkuaineanalyysiarvot, ¹³C- ja
 25 ¹⁹F-ydinmagneettiset resonanssispektrit ja massaspektrit
 olivat identtiset, mutta suurpainenestekromatografiassa
 isomeeri A:n retentioaika oli pidempi kuin isomeeri B:n ja
 protonimagneettiresonanssispektrit olivat erilaiset, mikä
 30 ilmenee alla:

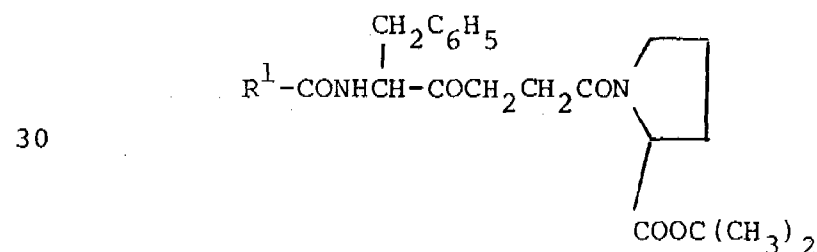


δ -arvot (ppm) (H-atomien numero ja piikin tyyppi)

	Isomeeri A	Isomeeri B	Erityis- vetyatomit
5	7,40 (5H, singletti)	7,35-7,20 (5H,) multipletti)	① + ②
	7,20 (5H, singletti)	7,15 (5H, sing- letti)	
	3,19 (3H, multipletti)	3,28 (3H, mul- tipletti)	③
10	2,63 (2H, multipletti)	2,74 (2H, mul- tipletti)	④

Protonimagneettinen resonanssispektrit osoittivat, että isomeeri A ei ollut kontaminoitunut isomeeri B:llä, mutta isomeeri B oli joskus kontaminoitunut pienellä mää-
rällä isomeeri B:tä.

Yllä kuvattu menetelmä toistettiin käyttäen läh-
töaineiksina asianmukaista happokloridia (tai fenyyli-iso-
syanaattia^x) ja N-(5-amino-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-
L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri A:ta (valmistettu
esimerkin 9 yhdisteestä 43A hydrogenolysoimalla bentsyyli-
oksikarbonyyliryhmä menetelmän avulla, joka vastaa esi-
merkissä 12 kuvattua menetelmää). Näin saatiin seuraavassa
taulukossa kuvatut yhdisteet, jotka kaikki olivat kiteyty-
mättömiä ja joiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alku-
aineanalyyysin, protonimagneettisen resonanssispektrosko-
pian ja massaspektroskopian avulla.



	R ¹	Yhdiste nro
35	Fenyyli-CH ₂ -CH(NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅)-	61A
	CH ₃ CH(NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅)-	62A
	fenyyli-NH- ^x	63A

Esimerkki 14

Toistettiin esimerkin 9 ensimmäisessä kappaleessa kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineena käytettiin (R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksaanihappoa 2-substituoimattoman yhdisteen asemasta. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesterimonohydraatti (yhdiste nro 65), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja IR-spektroskopian avulla.

Lähtöaineena käytetty heksaanihappo saatiin öljynä metyyli-(R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoaatista (esimerkki 1) ja bentsyylikloroformiaatista menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 9 viimeisessä kappaleessa kuvattua menetelmää.

Esimerkki 15

Toistettiin esimerkissä 5 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineena käytettiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste nro 65, esimerkki 14) ja että tuote puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä eluoiden etyyliasetaatin, toluenin, muurahaishapon ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 9:9:1:1. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 165) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja IR-spektroskopian avulla.

Esimerkki 16

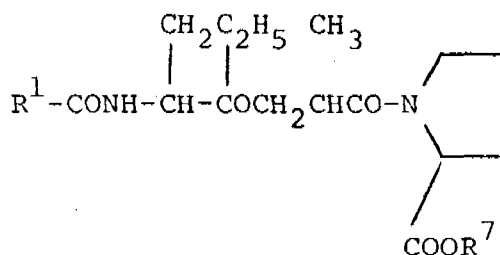
Toistettiin esimerkissä 12 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineena käytettiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 165, esimerkki 15). Näin saatiin N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliinihydrokloridiseskvihydraatti (yhdiste nro 166) vaaleankeltaisena kiintoaineena, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin avulla.

Esimerkki 17

Lisättiin 15 ml tionyylikloridia sekoitettuun, -20°C:ssa pidettyyn liuokseen, jossa oli 5 g N-(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinihydrokloridia 50 ml:ssa metanolia, seosta sekoitettiin sitten 24 tuntia, haihdutettiin kuiviin, lisättiin tolueenia ja haihdutettiin uudelleen kuiviin, kunnes tionyylikloridi on poistettu täysin. Näin saatiin N-(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinimetyyliesteri (yhdiste nro 67) öljymäisenä jäännöksenä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin avulla.

Esimerkki 18

Toistettiin esimerkissä 13 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineina käytettiin N-(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylimheksanoyyli/-L-proliinihydrokloridia (esimerkki 16) tai sen metyyliesteriä ja asianmukaista asyylikloridia. Näin saatiin öljyinä seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet, joiden kaikkien rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla:



	R ¹	R ⁷	Yhdiste nro
	2-tolyyli	H	168
	3-tolyyli	H	169
30	4-tolyyli	H	170
	3,5-dimetyylifenyyli	H	171
	2-metoksifenyyli	H	172
	2-metoksifenyyli	metyyli	72
	3-metoksifenyyli	H	173
35	3-metoksifenyyli	metyyli	73

	R^1	R^7	Yhdiste nro
	4-fluorifenyyli	H	174
	2,6-difluorifenyyli	H	175
	3-jodifenyyli	H	176
5	3-jodifenyyli	metyyli	76 (alav. 1)
	4-asetyyliifenyyli	H	177
	4-metaanisulfonyyliifenyyli	H	178
	fenoksimetyyli	H	179
	fenyyliitiometyyli	H	180
10	β -fenyylietyyli	H	181
	fenoksi	H	182
	p-hydroksifenyyli	H	183 (alav. 2)

Alaviite 1

- 15 Metyyliesteri valmistettiin antamalla vastaavan hapon reagoida tionyylikloridin ja metanolin kanssa menetelmän avulla, joka vastaa esimerkissä 17 kuvattua menetelmää.

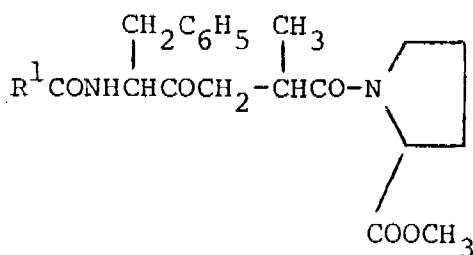
Alaviite 2

- 20 Lähtöaineeksena käytettiin p-asetoksibentsoylikloridia ja asetyyliiryhmä poistettiin ravistelemalla lopullista etyyliasetaattiliuosta ja laimeata natriumhydroksidivesiliuosta, hapottamalla sitten vesikerros ja uuttamalla etyyliasetaatilla.

Esimerkki 19

- 25 Lisättiin 1,1 g N-metyylimorfoliinia ja 0,67 g isobutylikloroformiaattia sekoitettuun, -20°C :een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 1 g o-etoksikarbonyylimetyylibentsoehappoa 40 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitettiin tässä lämpötilassa 30 minuuttia. Lisättiin liuos,
- 30 jossa oli 0,9 g N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinimetyyliesteriä 6 ml:ssa tetrahydrofuraania, seosta sekoitettiin viisi tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin,
- 35 liuosta pestiin peräkkäin 2-n kloorivetyhap-

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen asianmukaista happoa 0-etoksikarbonyylimetyyli-bentsoehapon asemasta ja näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet:



R ¹	Yhdiste nro
p-asetamidofenyyli	85
2-(bentsyylioksidikarbonyyliamino)- etyyli *)	86
2-aminoetyyli *)	87
etoksi	88

*) Johdettu L-alaniinista

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineiksina käytettiin p-asetamidobentsoehappoa ja N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-isopropyyliesteriä (valmistettu menetelmän avulla, joka vastaa esimerkissä 17 kuvattua menetelmää paitsi että metanolin asemasta käytettiin isopro-

panolia). Näin saatiin N-/(R,S)-5-p-asetamidobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-isopropyyliesteri (yhdiste nro 280).

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineiksina käytettiin p-asetamidobentsoehappoa ja N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 166, esimerkiksi 16). Näin saatiin N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 185).

10 Esimerkki 20

Liuos, jossa oli N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä 2 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin sekoitettuun, 0°C:seen jäädytettyyn ja argonsuojassa olevaan liuokseen, jossa oli 0,75 g (R,S)-5-bentsamido-6-p-syanofenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksaanihappoa ja 0,3 g 1-hydroksibentsotriatsolia 7,5 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin tunti laboratoriolämpötilassa ja jäädytettiin uudelleen 0°C:een. Lisättiin liuos, jossa oli 0,35 g L-proliini-isopropyyliesteriä 2 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografiomalla silikageelipylväässä eluoiden etyyliasetaatin ja tolueenin seoksella tilavuussuhteessa 1:1 ja näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-6-p-syanofenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksanoyyli/-L-proliini-isopropyyliesteri (yhdiste nro 89) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Lähtöaineiksena käytetty (R,S)-5-bentsamido-6-syanofenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksaanihappo saatiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli 3-metoksikarbonylibutyryylikloridia (valmistettu esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 32,1 g:sta 3-metoksikarbonylivoihappoa) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin viiden minuutin aikana sekoitettuun -30°C:een

jäähdytettyyn ja argonsuojassa olevaan liuokseen, jossa oli 32 g 2-fenyylioksatsol-5(4H)-onia ja 0,5 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 1000 ml:ssa tetrahydrofuraania, seosta sekoitettiin 30 minuuttia -30°C :ssa ja kaadettiin 200 ml:aan voimakkaasti sekoitettua jään ja veden seosta. Seos hapotettiin pH-arvoon 3 1-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja kiinteää tuotetta pestiin vedellä, kuivattiin fosforipentoksidin päällä ja kiteytettiin asetonista. Näin saatiin 4-(3-metoksikarbonylibutyryyli)-2-fenyylioksatsol-5(4H)-oni, sp. $151-154^{\circ}\text{C}$.

Lisättiin 1 ml trietyyliamiinia ja 1,35 g p-syanobentsyylibromidia sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2 g yllä mainittua oksatsolonia 10 ml:ssa dimetyyliformamidia ja seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa ja kaadettiin sitten 100 ml:aan 5 %:ista kloorivetyhappovesiliuosta. Seosta uutettiin 5 x 25 ml:lla dietyylieetteriä ja yhdistettyjä uutteita pestiin 2 x 25 ml:lla kylästettyä natriumbikarbonaattivesiliuosta ja 2 x 25 ml:lla kyllästettyä natriumkloridivesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 15 ml:aan etikkahappoa, jossa oli 0,05 g 4-dimetyyliaminopiperidiiniä, seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen neljä tuntia ja haihdutettiin sitten kuiviin vaakuumissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla sili-kageelipylväässä eluoiden tolueenin ja etyyliasetaatin seoksella tilavuussuhteessa 4 : 1. Näin saatiin (R,S)-5-bentsamido-6-p-syanofenyyli-(R,S)-5-bentsamido-6-p-syanofenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksanoaatti öljynä.

Seosta, jossa oli 1,85 g yllä mainittua esterä, 10 ml metanolia ja 8 ml 2-n natriumhydroksidivesiliuosta, sekoitettiin kaksi tuntia laboratoriolämpötilassa, hapotettiin 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja uutettiin 3 x 25 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistettyjä uutteita pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Näin

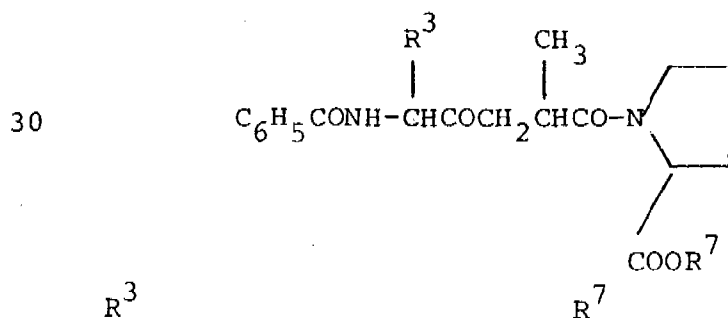
saatiin jäännöksenä (R,S)-5-bentsamido-6-p-syanofenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksaanihappo.

Lähtöaineeksena käytetty L-proliini-isopropyyli-esteri saatiin seuraavasti:

- 5 Lisättiin 30 ml tionyylikloridia 130 ml:aan -50°C :seen jäädytettyä isopropanolia, seoksen annettiin lämmetä -10°C :seen ja lisättiin 23 g L-proliinia. Seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa, kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 30 minuuttia, isopropanolin ja tionyylikloridin ylimäärä poistettiin haihduttamalla vakuumissa ja sitten tolueeni tislattiin atseotrooppisesti. Näin saatiin 1,3 g hydrokloridisuolaa, joka lisättiin 10 ml:aan 0°C :ssa olevaa 75 p/t-%:ista natriumkarbonaattivesiliuosta ja seosta uutettiin kolmasti dietyylieetterillä. Yhdistetyt uut-
- 10 teet kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin ja näin saatiin jäännöksenä L-proliini-isopropyyli-esteri.

Esimerkki 21

- Toistettiin esimerkissä 20 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineiksina asianmukaista (R,S)-5-bentsamido-6-substituoitu-fenyyli-(R,S)-2-metyyli-4-oksoheksaanihappoa (valmistettu menetelmän avulla, joka vastaa esimerkissä 20 kuvattua menetelmää) ja asianmukaista L-proliini-esteriä ja näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet,
- 25 jotka kaikki olivat öljyjä ja joiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.



35 4-metyyllibentsyyli isopropyyli

Yhdiste nro

94

	R^3	R^7	Yhdiste nro
	4-metoksibentsyyli	isopropyyli	90
	4-syanobentsyyli	tert.-butyyli	91
	4-metyyli-bentsyyli	tert.-butyyli	92
5	4-metoksibentsyyli	tert.-butyyli	93
	2-klooribentsyyli	isopropyyli	275
	2-klooribentsyyli	tert.-butyyli	276
	3-klooribentsyyli	isopropyyli	277

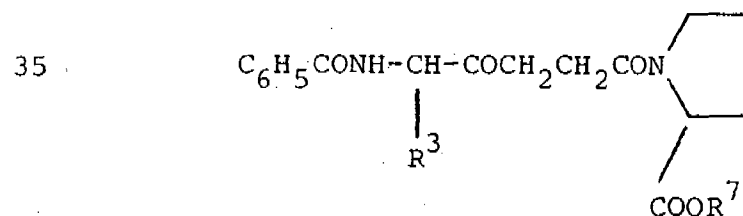
10 Esimerkki 22

Toistettiin esimerkissä 20 kuvattu menetelmä sil-
lä erolla, että lähtöaineiksina käytettiin (R,S)-5-bents-
amido-6-p-syanofenyyli-4-oksoheksaanihappoa ja L-proliini-
tert.-bityyli-esteriä. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-6-
15 p-syanofenyyli-4-oksoheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyli-
esteri (yhdiste nro 95) öljynä, jonka rakenne osoitettiin
oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetel-
mien avulla.

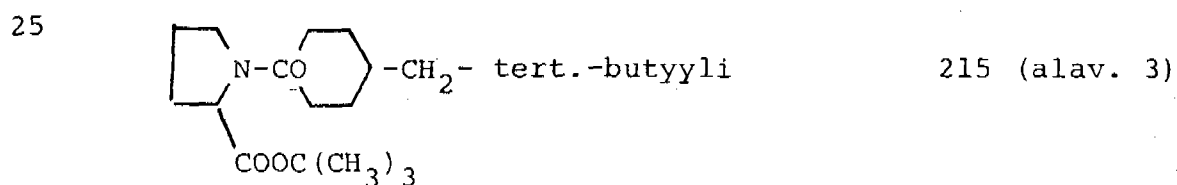
Lähtöaineiksena käytetty (R,S)-5-bentsamido-6-p-
20 syanofenyyli-4-oksoheksaanihappo (sp. 182-184°C) saatiin
menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 20 toisessa kappa-
leessa kuvattua menetelmää paitsi että ensimmäisenä läh-
töaineiksena käytettiin 3-metoksikarbonyylipropionyyliklo-
ridia.

25 Esimerkki 23

Toistettiin esimerkissä 20 kuvattu menetelmä käyt-
täten lähtöaineiksina asianmukaista (R,S)-5-bentsamido-6-sub-
tituoitu-fenyyli-4-oksoheksaanihappoa (valmistettu mene-
telmän avulla, joka vastaa esimerkin 22 toisessa kappa-
30 leessa kuvattua menetelmää) ja asianmukaista L-proliini-
esteriä ja näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut
yhdisteet:



	R ³	R ⁷	Yhdiste nro
	p-metyyllibentsyyli	tert.-butyyli	207
	p-metyyllibentsyyli	metyyli	96
	m-metyyllibentsyyli	tert.-butyyli	97
5	m-metyyllibentsyyli	metyyli	98
	o-metyyllibentsyyli	tert.-butyyli	99
	p-klooribentsyyli	tert.-butyyli	100
	p-fluoribentsyyli	tert.-butyyli	201
	p-fluoribentsyyli	metyyli	202
10	o-bromibentsyyli	tert.-butyyli	203
	3,4-dikloori- bentsyyli	tert.-butyyli	204
	p-metoksibentsyyli	tert.-butyyli	205
	p-nitrobentsyyli	tert.-butyyli	206
15	bentsyyli	bentsyyli	281
	m-syanobentsyyli	tert.-butyyli	208
	p-trifluorimetyy- libentsyyli	tert.-butyyli	209
	2-fenyyl dietyyli	tert.-butyyli	210 (alav. 1)
	3-fenyylipropyli	tert.-butyyli	211 (alav. 2)
20	3-fenyylipro-2-en- yyli	tert.-butyyli	212
	naft-1-yyli metyyli	tert.-butyyli	213
	naft-2-yyli metyyli	tert.-butyyli	214



Alaviite 1

30 Lähtöaines valmistettiin 3-metoksikarbonyylipropio-
nyylikloridista ja 4-(2-fenyyl dietyyli)-2-fenyyl ioksatsol-
5(4H)-onista menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 1
toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää, lisäten kui-
tenkin 4-dimetyyliaminopyridiinin kuumennusvaihe etikka-
35 hapossa kuten esimerkki 20 kolmannessa kappaleessa on ku-
vattu. 4-(β -fenyyl dietyyli)-2-fenyyl ioksatsol-5(4H)-oni

(sp. 119-122°C) saatiin vuorostaan antamalla β -fenyyli-etyyli-bromidin reagoida dietyyliasetamidomalonaatin kanssa natriumetoksidin läsnäollessa, hydrolysoimalla sitten asetamidoryhmä väkevällä kloorivetyhappovesi-
 5 liuoksella 2-amino-4-fenyyli-voihappohydrokloridiksi, asyloimalla aminoryhmä bentsoylikloridilla vesipitoisessa asetonissa 2-bentsamido-4-fenyyli-voihapoksi (sp. 139-141°C) ja käsittelemällä lopuksi tätä happoa N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidi-hydroklori-
 10 dilla metyleenikloridiliuoksessa 5°C:ssa.

Alaviite 2

Lähtöaines valmistettiin alaviitteessä 1 kuvatulla tavalla 4-(3-fenyyli-propyyli)-2-fenyyli-oksatsol-5(4H)-onista, joka vuorostaan saatiin hydraamalla 4-(3-fenyyli-prop-
 15 l-ylideeni)-2-fenyyli-oksatsol-5(4H)-oni (valmistettu menetelmän avulla, joka vastaa ledessä Chemistry and Industry, 1954, 191, kuvattua menetelmää) 10 %:isella palladiumhiilikatalyytillä dioksaaniliuoksessa. Välituotteen metyyli-(R,S)-5-bentsamido-4-okso-8-fenyyli-oktanoaatin sp.
 20 oli 110-112°C.

Alaviite 3

Lähtöaineksena oli (R,S)-5-bentsamido-6-p-karboksi-fenyyli-4-oksoheksaanihappo ja toinen molekyyli L-proliini-
 25 tert.-butyyli-esteriä muodosti amidin p-karboksiryhmän kanssa.

Yllä kuvattu menetelmä toistettiin sillä erolla, että lähtöaineksina käytettiin (R,S)-5-bentsamido-6-p-metoksifenyyli-4-oksoheksaanihappoa ja L-proliiniamidia. Näin saatiin 1-(5-bentsamido-6-p-metoksifenyyli-4-oksoheksano-
 30 yyli)-pyrrolidiini-(S)-2-karboksamidin kaksi isomeeriä eli poolittomampi isomeeri (yhdiste nro 282A) ja poolisempi isomeeri (yhdiste nro 282B). Isomeerit erotettiin toisistaan kromatografisessa puhdistusvaiheessa.

Esimerkki 24

35 Toistettiin esimerkissä 20 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineksina käytettiin (R,S)-5-N-metyyli-

bentsamido-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa ja L-proliini-
tert.-butyyliesteriä. Näin saatiin N-/(R,S)-5-N-metyy-
libentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-
tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 216), jonka rakenne osoi-
tettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten
menetelmien avulla.

Lähtöaineksena käytetty heksaanihappo saatiin seu-
raavasti:

Lisättiin 0,8 ml metyyliitrifluorimetaanisulfonaat-
tia liuokseen, jossa oli 1,46 g 4-bentsyyli-2-fenyyli-4-(3-
metoksikarbonyylipropionyli)-oksatsol-5(4H)-onia (sp. 93-
94°C, valmistettu 3-metoksikarbonyylipropionyylikloridista,
2-fenyylioksatsol-5(4H)-onista ja bentsyylibromidista yleis-
menetelmän avulla, joka on kuvattu esimerkin 20 toisessa
ja kolmannessa kappaleessa) 10 ml:ssa metyleenikloridia,
seosta kuumennettiin pystyjäähdyttään 10 tuntia argonsuojas-
sa ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Jäännös liu-
otettiin seokseen, jossa oli 21 ml metyleenikloridia ja
7 ml etikkahappoa, lisättiin 0,2 g 4-dimetyyliaminopyri-
diiniä, seosta kuumennettiin pystyjäähdyttään 30 minuut-
tia ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännös liuotettiin
metyleenikloridiin ja liuosta pestiin peräkkäin kylläste-
tyllä natriumbikarbonaattivesiliuoksella, 10 p/t-%:isella
kloorivetyhappovesiliuoksella, vedellä ja kyllästetyllä
natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatin
päällä ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin (R,S)-5-N-
metyyllibentsamido-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo öljynä,
joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Esimerkki 25

Liuosta, jossa oli 9,1 g N-/(R,S)-5-bentsamido-6-p-
nitrofenyyli-4-oksoheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyylies-
teriä (yhdiste nro 206, esimerkki 23) 350 ml:ssa etanolia,
sekä vetyä ravisteltiin laboratoriolämpötilassa ja normaali-
paineessa viisi tuntia 0,5 g:n kera 10 %:ista palladium-
hiilikatalyyttiä. Seos suodatettiin, suodos haihdutettiin
kuiviin ja jäännöstä sekoitettiin dietyylieetterissä. Seos

suodatettiin ja näin saatiin kiinteänä jäännöksenä N-6-p-aminofenyyli-5-bentsamido-4-oksoheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri B (yhdiste nro 217B), sp.

$$^{\circ}\text{C}, \quad [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3,9^{\circ} \quad (c = 1 \text{ metanolissa}).$$

5 Eetterisuodos haihdutettiin kuiviin korkeavakuu-
missa ja näin saatiin N-(6-p-aminofenyyli-5-bentsamido-
4-oksoheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin iso-
meeri A (yhdiste nro 217A) öljynä, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82,6^{\circ}$ (c = 1
metanolissa).

10 Esimerkki 26

Lisättiin tiputtaen 0,0785 ml asetyylikloridia se-
koitettuun, 0°C :seen jäädytettyyn ja argonsuojassa ole-
vaan liuokseen, jossa oli 0,493 g N-(6-p-aminofenyyli-5-
bentsamido-4-oksoheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyylieste-
15 rin isomeeri A:ta (yhdiste nro 217A, esimerkki 25) ja
0,1384 ml trietyyliamiinia 7 ml:ssa tetrahydrofuraania,
seosta sekoitettiin tunti ja kaadettiin sitten pylvääseen,
jossa oli 10 g silikageeliä. Pylvästä eluoiitiin metyleeni-
kloridin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 19:1 ja
20 asianmukaiset fraktiot eristettiin ja haihdutettiin kuiviin.
Näin saatiin N-(6-p-asetamidofenyyli-5-bentsamido-4-okso-
heksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyliesterin isomeeri A
(yhdiste nro 218A), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi al-
kuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

25 Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen metaani-
sulfonyylikloridia asetyylikloridin asemasta. Näin saatiin
N-(5-bentsamido-6-p-metaanisulfonamido-4-oksoheksanoyyli)-
L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 219A), jonka
rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektro-
30 skooppisten menetelmien avulla.

Käyttämällä trifluorimetaanisulfonyylikloridia saa-
tiin samalla tavoin N-(5-bentsoamido-6-p-trifluorimetaani-
sulfonamido-4-oksoheksanoyyli)-L-proliini-tert.-butyyli-
esteri (yhdiste nro 220A).

35 Esimerkki 27

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä

erolla, että lähtöaineiksina käytettiin (R,S)-5-p-syanobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-tolyyliheksaani-happoa ja L-proliini-tert.-butyyliesteriä. Näin saatiin N-/(R,S)-5-p-syanobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-tolyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 221) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Lähtöaineiksena käytetty (R,S)-5-p-syanobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-tolyyliheksaanihappo saatiin seuraavasti:

Lisättiin hitaasti 108,5 g dietyyliasetamidomalonaattia sekoitettuun liuokseen, jossa oli 12 g natriumia 400 ml:ssa etanolia, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia laboratoriolämpötilassa. Lisättiin 5 g natriumjodidia ja 96 g p-metyyllibentsyylibromidia, seosta sekoitettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 16 tuntia, jäähdytettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jäännöksen annettiin jakaantua 250 ml:aan vettä ja 500 ml:aan etyyliasettaattia ja orgaanista kerrosta pestiin kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin petrolieetterin (kp. 40-60°C) ja dietyylieetterin seoksessa tilavuussuhteessa 4:1 ja seos suodatettiin. Näin saatiin etyyli-2-asetamido-2-etoksikarbonyyli-3-p-tolyylipropionaatti, sp. 111-113°C.

Sekoitettua suspensiota, jossa oli 127 g yllä saatua diesteriä 600 ml:ssa 10 %:ista natriumhydroksidivesiliuosta, kuumennettiin pystyjäähdyttämällä neljä tuntia, jäähdytettiin, hapotettiin 3-n kloorivetyhappovesiliuoksella, kuumennettiin uudelleen pystyjäähdyttämällä tunti, jäähdytettiin 0°C:seen, pidettiin 72 tuntia tässä lämpötilassa ja suodatettiin. Näin saatiin (+)-2-asetamido-3-p-tolyylipropionihappo kiinteänä jäännöksenä.

Seosta, jossa oli 35 g yllä saatua happoa ja 300 ml asetanhidridiä, sekoitettiin 40 minuuttia 100°C:ssa, jäähdytettiin ja asetanhidridin ylimäärä poistettiin haihduttamalla vakuumissa. Jäännös tislattiin ja näin saatiin

2-metyyli-5-p-tolyylioksatsol-5(4H)-oni, kp. 116-120°C/
0,2 mm Hg.

Tämän oksatsolonin annettiin reagoida 3-metoksi-
pentanoyylibutyryylikloridin kanssa menetelmän avulla,
5 joka vastaa esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvattua
menetelmää (R,S)-5-asetamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-
tolyyliheksanoaatiksi ja tämä hydrolysoitiin 6-n kloori-
vetyhappovesiliuoksella ja asyloitiin p-syanobentsoyyli-
kloridilla menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 9 vii-
10 meisessä kappaleessa kuvattua menetelmää. Näin saatiin
(R,S)-5-p-syanobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-to-
lyyliheksaanihappo, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Esimerkki 28

Toistettiin esimerkissä 27 kuvattu menetelmä sillä
15 erolla, että lähtöaineena käytettiin vastaavaa 5-p-aset-
amidobentsamidoheksaanihappoa 5-p-syanobentsamidoheksaani-
hapon asemasta. Näin saatiin N-/(R,S)-5-p-asetamidobents-
amido-(R,S)-metyyli-4-okso-6-p-tolyyliheksanoyyli/-L-pro-
liini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 222) öljynä, jonka
20 rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektro-
skooppisten menetelmien avulla.

Lähtöaines saatiin menetelmän avulla, joka vastaa
esimerkissä 27 kuvattua menetelmää sillä erolla, että päät-
tävä asylointivaihe suoritettiin seuraavasti:

25 Lisättiin 0,77 ml N-metyylimorfoliinia ja 0,91 ml
isobutyrylikloroformiaattia sekoitettuun, -20°C:seen jäh-
dytettyyn ja argonsuojassa olevaan liuokseen, jossa oli
1,25 g p-asetamidobentsoehappoa 40 ml:ssa tetrahydrofuraa-
nia, sekoitetun seoksen annettiin lämmetä laboratorio-
30 lämpötilaan tunnin aikana ja jäähdytettiin sitten 0°C:seen.
Lisättiin 2 g (R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-to-
lyyliheksaanihappoa ja sitten 1,95 ml trietyyliamiinia ja
seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa, suo-
datettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jään-
35 nöksen annettiin jakaantua 50 ml:aan etyyliasetaatia ja

25 ml:aan 0,1-n kloorivetyhappovesiliuosta ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden tolueenin, etyyliasetaatin ja etikkahapon seoksella tilavuussuhteessa 10:10:1 ja näin saatiin (R,S)-5-p-asetamidobentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-p-tolyyliheksaanihappo.

Esimerkki 29

Lisättiin 1,0 ml oksalyylikloridia ja 0,25 ml dimetyyliformamidia sekoitettuun, -70°C :seen jäähdytettyyn ja argonsuojassa olevaan liuokseen, jossa oli 2,86 g N-/3-karboksi-(R,S)-2-metyylipropionyli/-L-proliini-tert-butyylisteriä 50 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin kaksi tuntia -70°C :ssa, sitten kaksi tuntia $0-5^{\circ}\text{C}$:ssa ja lopuksi tunti laboratoriolämpötilassa ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Lisättiin tolueenia ja seos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Liuos, jossa oli näin saatu happokloridi 2 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin sekoitettuun, -40°C :seen jäähdytettyyn ja argonsuojassa olevaan liuokseen, jossa oli 1,47 g 2-fenylylioksatsol-5(4H)-onia, 0,08 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 2,54 ml trietyyliamiinia 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, sellaisella nopeudella, että seoksen lämpötila ei kohonnut yli -35°C . Seosta sekoitettiin tunti -35°C :ssa ja sitten 16 tuntia laboratoriolämpötilassa, lisättiin 1,19 ml bentsyylibromidia ja seosta sekoitettiin 48 tuntia laboratoriolämpötilassa. Lisättiin 4 ml kyllästettyä natriumkarbonaattivesiliuosta, seosta sekoitettiin kaksi tuntia laboratoriolämpötilassa ja neutraloitiin sitten pH-arvoon 7 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella. Orgaaniset liuotimet poistettiin haihduttamalla vakuuissa ja vesijäännöstä uutettiin 4 x 50 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdistettyjä uutteita pestiin peräkkäin 2 x 50 ml:lla kyllästettyä oksaalihappovesiliuosta, 2 x 50 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattivesiliuosta ja kerran kyllästetyllä natrium-

kloridivesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella
 5 tilavuussuhteessa 3:1. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 6) vaahtona, joka oli sama kuin yllä esimerkissä 2 kuvattu yhdiste.

Lähtöaineena käytetty N-/3-karboksi-(R,S)-2-metyyllipropionyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri saatiin seuraavasti:

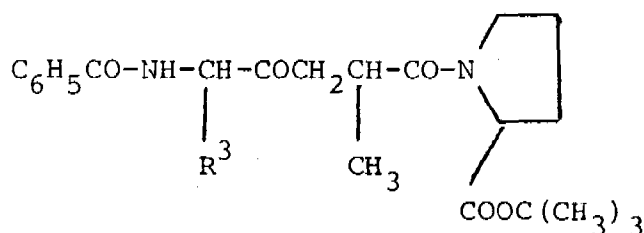
Liuos, jossa oli 4,8 g disykloheksyylikarbodi-imidiä 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 30 minuutin aikana sekoitettuun, 0°C:seen jäähdytettyyn ja argonsuojassa olevaan suspensioon, jossa oli 40,5 g N-hydroksibentso-
 15 triatsolia ja 43,8 g 3-metoksikarbonyyli-(R,S)-2-metyyllipropionihappoa 1000 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin sitten tunti laboratoriolämpötilassa ja jäähdytettiin uudelleen 0°C:seen. Lisättiin liuos, jossa oli
 20 51,3 g L-proliini-tert.-butyyliesteriä 100 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin 500 ml:aan dietyylieetteriä ja seos suodatettiin. Suodosta pestiin peräkkäin 5 x 50 ml:lla 2-n kloorivetyhappovesiliuosta, 4 x 100 ml:lla kyllästettyä natriumkarbonaattivesiliuosta ja kahdesti kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Lisättiin 113 ml
 2-n natriumhydroksidivesiliuosta liuokseen, jossa oli 61,8 g
 30 näin saatua metyyliesteriä 325 ml:ssa metanolia, seosta sekoitettiin 3,5 tuntia laboratoriolämpötilassa, neutraloitiin 1-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja metanoli poistettiin haihduttamalla vakuuissa. Vesijäännökseen lisättiin kyllästettyä natriumkarbonaattivesiliuosta ja seosta pestiin
 35 3 x 50 ml:lla dietyylieetteriä. Sitten vesiliuos hapotettiin pH-arvoon 2 1-n kloorivetyhappovesiliuoksella

ja uutettiin 6 x 50 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistettyjä uutteita pestiin 2 x 50 ml:lla kyllästettyä natriumkloridivesiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Näin saatiin N-/3-karbo-
 5 oksi-(R,S)-2-metyylipropionyyli/-L-proliini-tert.-butyyli-
 esterinä öljynä, joka käytettiin lisäpuhdistamatta.

Esimerkki 30

Toistettiin esimerkissä 29 kuvattu menetelmä sillä erolla, että käytettiin asianmukaista bromidia bentsyyli-
 10 bromidin asemesta. Näin saatiin vaahtoina seuraavassa tau-
 lukossa kuvatut yhdisteet, joiden kaikkien rakenteet osoi-
 tettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja protonimagneettisen
 resonanssispektroskopian avulla:

15



20

	R^3	Yhdiste nro
	p-metyylibentsyyli	92
	m-metyylibentsyyli	223
25	p-klooribentsyyli	224
	m-klooribentsyyli	225
	p-metoksibentsyyli	93
	p-nitrobentsyyli	226
	p-trifluorimetyylibentsyyli	227
30	p-syanobentsyyli	91
	4-bifenyyli-	228
	p-tert.-butyylibentsyyli	229
	3-fenyyliprop-2-enyyli	230
	prop-2-enyyli	231
35	2-metyyliprop-2-enyyli	232

Esimerkki 31

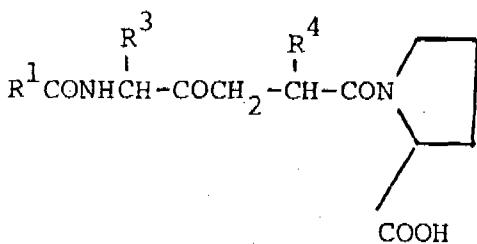
Suspensiota, jossa oli 0,03 g 10 %:ista palladiumhiilikatalyyttiä liuoksessa, jossa oli 0,94 g N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-8-fenyyliokta-7-enoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste nro 230) 10 ml:ssa etyyliasetaattia, sekoitettiin tunti vetykehässä ja suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuumis- ja nlin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-8-fenyylioktanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 233).

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen lähtö-
aineiksina N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-
okta-7-enoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste
nro 231) tai N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2,7-dimetyyli-4-ok-
15 so-okta-7-enoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste
nro 232) ja näin saatiin vastaavasti N-/(R,S)-5-bentsami-
do-(R,S)-2-metyyli-4-okso-oktanoyyli/-L-proliini-tert.-
butyyliesteri (yhdiste nro 234) tai N-/(R,S)-5-bentsamido-
(R,S)-2,7-2,7-dimetyyli-4-okso-oktanoyyli/-L-proliini-tert.-
20 butyyliesteri (yhdiste nro 235).

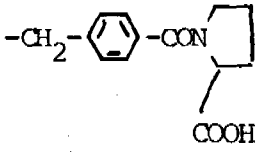
Kaikki yllä kuvatut yhdisteet olivat kiteytymättömiä vaahtoja ja niiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaine-analyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 32

25 Toistettiin esimerkissä 5 kuvattu menetelmä käyt-
tään lähtöaineina esimerkeissä 8, 21, 22, 23, 24, 25, 26,
27, 28, 30 ja 31 kuvattuja tert.-butyyliestereitä ja näin
saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut hapot, jotka kaikki
olivat öljyjä ja joiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alku-
30 aineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla:



	Lähtöaines yhdiste nro	R ¹	R ³	R ⁴	Happoyhdiste nro
	17	4-asetamido- fenyyli	bentsyyli	H	37
5	18	4-metoksi- fenyyli	bentsyyli	H	38
	19	2-naftyyli	bentsyyli	H	39
	20	β -fenyylietyyli	bentsyyli	H	40
	41	β -bentsoyyli- etyyli	bentsyyli	H	141
10	43	bentsyylioksi	bentsyyli	H	143
	91	fenyyli	p-syanobentsyyli	met- yyli	191
	92	fenyyli	p-metyyli- bentsyyli	metyyli	192
15	93	fenyyli	p-metoksi- bentsyyli	metyyli	193
	95	fenyyli	p-syanobentsyyli	H	195
	97	fenyyli	m-metyyllibentsyy- li	H	197
	99	fenyyli	o-metyyli- bentsyyli	H	199
20	100	fenyyli	p-kloori- bentsyyli	H	200
	201	fenyyli	p-fluori- bentsyyli	H	301
	203	fenyyli	o-bromibentsyyli	H	303
25	204	fenyyli	3,4-dikloori- bentsyyli	H	304
	205	fenyyli	p-metoksi- bentsyyli	H	305
	206	fenyyli	p-nitrobentsyyli	H	306
30	207	fenyyli	p-metyyli- bentsyyli	H	307
	208	fenyyli	m-syanobentsyyli	H	308
	209	fenyyli	p-trifluorimet- yylibentsyyli	H	309
	210	fenyyli	β -fenyylietyyli	H	310
35	211	fenyyli	3-fenyylipropyyli	H	311

	Lähtöaines yhdiste nro	R ¹	R ³	R ⁴	Happoyhdisteen nro
	212	fenyyli	3-fenyyliprop-2-enyyli	H	312
	213	fenyyli	naft-1-yyli-metyyli	H	313
5	214	fenyyli	naft-2-yyli-metyyli	H	314
	215	fenyyli		H	315
10	216	fenyyli (N-metyyli)	bentsyyli	H	316
	217	fenyyli	p-aminobentsyyli	H	317
	217A	fenyyli	p-aminobentsyyli	H	317A
		(isomeeri A)			
15	218A	fenyyli	p-asetamidobentsyyli	H	318A
		(isomeeri A)			
	219A	fenyyli	p-metaanisulfonamidobentsyyli	H	319A
		isom. A)			
20	220A	fenyyli	p-trifluorimetaanisulfonamidobentsyyli	H	320A
	221	p-syano-fenyyli	p-metyyllibentsyyli	metyyli	321
	222	p-asetamidofenyyli	p-metyyllibentsyyli	metyyli	322
25	223	fenyyli	m-metyyllibentsyyli	metyyli	323
	224	fenyyli	p-klooribentsyyli	metyyli	324
	225	fenyyli	m-klooribentsyyli	metyyli	325
	226	fenyyli	p-nitrobentsyyli	metyyli	326
	227	fenyyli	p-trifluorimetyyllibentsyyli	metyyli	327
30	228	fenyyli	4-bifenyylimetyyli	metyyli	328
	229	fenyyli	p-tert.-butyylibentsyyli	metyyli	329
	230	fenyyli	3-fenyyliprop-2-enyyli	metyyli	330
35	231	fenyyli	prop-2-enyyli	metyyli	331
	232	fenyyli	2-metyylliprop-2-enyyli	metyyli	332

	Lähtöaines yhdiste nro	R ¹	R ³	R ⁴	Happoyhdiste nro
	233	fenyyli	3-fenyylipropyyli	metyyli	333
	234	fenyyli	n-propyyli	metyyli	334
5	235	fenyyli	isobutylyli	metyyli	335
	276	fenyyli	o-kloori- bentsyyli	metyyli	376
	61A	fenyyli-CH ₂ - CH(NHCOOCH ₂ - C ₆ H ₅)-	bentsyyli	H	161A
10	62A	CH ₃ CH(NHCOO CH ₂ C ₆ H ₅)-	bentsyyli	H	162A
	63A	fenyyli-NH-	bentsyyli	H	164A ^{x)}
	278	p-nitrofe- nyyli	bentsyyli	H	378
15	279	p-kloori- fenyyli	bentsyyli	H	379

^{x)} Valmistettu yhdisteestä nro 161A hydrogenolysoimalla bentsyylioksikarbonyyliryhmä menetelmän avulla, joka vastaa esimerkissä 12 kuvattua menetelmää.

20

Esimerkki 33

Lisättiin 0,93 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä sekoitettuun, 0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 2,09 g N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 26), 0,06 g 25 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 2,0 ml metanolia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, seosta sekoitettiin 18 tuntia laboratoriolämpötilassa, jäähdytettiin uudelleen 0°C:seen ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jäännös liuotettiin metyleenikloridiin, liuosta pestiin 30 peräkkäin 1 p/t-%:isella sitruunahappovesiliuoksella, vedellä, 1 p/t-%:isella natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kro- 35 matografioimalla silikageelipylväässä eluoiden metyleenikloridin ja etyyliasetaatin seoksella tilavuussuhteessa 1:1.

5

10

25

30

Esimerkki 34

35

5

Esimerkki 35

15

30

Esimerkki 36

35

esteriä (yhdiste nro 236, esimerkki 33) 20 ml:aan kyllästettyä ammoniakkimetanoliliuosta ja seosta pidettiin 10 vuorokautta laboratoriolämpötilassa ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden metyleenikloridin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 19:1. Näin saatiin 1-/(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-pyrrolidiini-(S)-2-karboksamidi (yhdiste nro 246) vaahtona, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla. Yhdiste oli sama kuin esimerkissä 35 saatu yhdiste.

Yhdiste 37

Lisättiin 0,47 g N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä sekoitettuun, 0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 1,0 g N-/(R,S)-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 26), 0,3 g 1-hydroksibentsotriatsolia ja 1,0 ml β -dimetyyliaminoetyyliamiinia, seosta sekoitettiin 16 tuntia laboratoriolämpötilassa, jäähdytettiin uudelleen 0°C:seen ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja liuosta pestiin 1 %:sella natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja sitten vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden metyleenikloridin ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 9:1 ja näin saatiin 1-/(R,S)-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli/-pyrrolidiini-(S)-2-(N- β -dimetyyliaminoetyyli)-karboksamidi (yhdiste nro 248) vaahtona, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

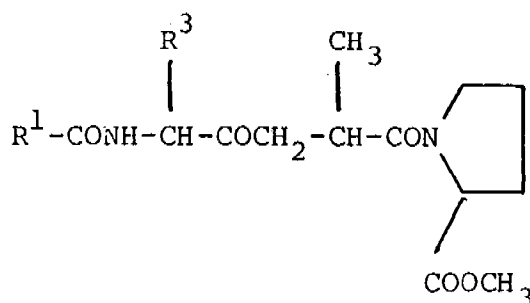
Toistettiin yllä kuvattu menetelmä sillä erolla, että β -dimetyyliaminoetyyliamiinin asemesta käytettiin 33 p/t-%:ista etyyliamiinin etanoliliuosta. Näin saatiin 1-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyylieksanoyyli-

heksanoyyli/-pyrrolidiini-(S)-2-N-etyylikarboksamidi
(yhdiste nro 249).

Esimerkki 38

Lisättiin diatsometaanin dietyylieetteriliuosta
5 liuokseen, jossa oli 0,11 g N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-
2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinia (yhdis-
te nro 26) 2 ml:ssa dietyylieetteriä, niin paljon, että
keltainen väri säilyi. Sitten seos haihdutettiin kuiviin
puhaltamalla argonvirtaus sen läpi ja näin saatiin N-/(R,S)-
10 5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-
L-proliinimetyyliesteri (yhdiste nro 236) öljynä, joka oli
sama kuin esimerkin 33 mukaan valmistettu yhdiste.

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen asian-
mukaista, esimerkin 32 mukaan valmistettua happoa ja näin
15 saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut esterit:



	R ¹	R ³	Yhdiste nro
25	Fenyyli	3-fenyyliprop-2-enyyli	250
	fenyyli	3-fenyylipropyyli	251
	p-syano- fenyyli	p-metyyllibentsyyli	252
	p-aset- amido- fenyyli	p-metyyllibentsyyli	253
30	fenyyli	p-metyyllibentsyyli	254
	fenyyli	m-metyyllibentsyyli	255
	fenyyli	p-klooribentsyyli	256
	fenyyli	m-klooribentsyyli	257
35	fenyyli	o-klooribentsyyli	258

	R ¹	R ³	Yhdiste nro
	fenyyli	p-syanobentsyyli	259
	fenyyli	p-metoksibentsyyli	260
	fenyyli	p-nitrobentsyyli	261
5	fenyyli	p-trifluorimetyylifenyyli	262

Esimerkki 39

Deaktivoitiin 450 g silikageeliä (Merck Kieselgel 60, 70-230 mesh ASTM) 50 ml:lla vettä, 25 ml:lla etyyli-
 10 asetaattia ja 25 ml:lla tolueenia, seosta seisotettiin 16 tuntia ja pakattiin sitten putkeen, jonka halkaisija oli 5 mm. Kolme grammaa N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste nro 6) absorboitiin 6 g:aan silika-
 15 geeliä ja pylvään yläpää täytettiin tällä seoksella ja pylvästä eluoitiin etyyliasetaatin ja tolueenin seoksella tilavuussuhteessa 1:1. Pylväs kuivattiin ja katkottiin vyö-
 hykkeiksi, joista erikseen eristettiin esterin kaksi isomeeriä (esteri on isomeerinen heksanoyyliketjun hiiliatomin 2 kohdalla). Poolittomampi isomeeri (yhdiste nro 6A)
 20 oli angiotensiinin muuttajaentsyymin inhibiittinä 10 kertaa aktiivisempi kuin poolisempi isomeeri (yhdiste 6B).

Poolittomampi isomeeri (1,5 g) syötettiin uudelleen yllä kuvatunlaiseen pylvääseen, jossa oli 1500 g silikageeliä. Kuivatun ja katkotun pylvään toisistaan erotetuista vyöhykkeistä saatiin jälleen kaksi isomeeriä (isomeeriset heksanoyyliketjun hiiliatomin 5 kohdalla). Poolisempi isomeeri (yhdiste nro 6C) oli angiotensiinin muuttajaentsyymin inhibiittinä 100 kertaa aktiivisempi kuin poolittomampi isomeeri (yhdiste nro 6D).
 30

Seosta, jossa oli 0,2 g 5-hiiliatomin yhtä isomeeriä liuotettuna 15 ml:aan dimetoksietaania sekä 2-n natriumhydroksidivesiliuosta, seisotettiin 36 tuntia laboratoriolämpötilassa ja neutraloitiin 1-n kloorivetyhappovesiliuoksella. Orgaaninen aines eristettiin tavanomaisin menetelmin ja sen havaittiin olevan 5-hiiliatomin isomee-
 35

rien seos. Isomeerit voitiin erottaa toisistaan yllä kuvatulla tavalla ja näin on mahdollista muuttaa vähemmän aktiivinen isomeeri (esim. yhdiste nro 6D) aktiivisemmaksi isomeeriksi (esim. yhdiste nro 6C).

- 5 Tert.-butyyliesteriyhdiste nro 6C muutettiin vapaaksi hapoksi esimerkissä 5 kuvatun menetelmän avulla ja näin saatiin N-(5-bentsamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinin yksi isomeeri (yhdiste nro 26C).

Esimerkki 40

- 10 Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineina käytettiin (R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa ja asianmukaista aminohappometyyliesteriä. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet, joista useimmat olivat öljyjä tai matalalla sulavia kiintoaineita, jotka kaikki puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä ja joiden kaikkien rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

20

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CON-CR}^5\text{R}^{16}\text{-COOCH}_3$$

	R ⁵	R ⁶	R ¹⁶	Yhdiste nro
	-(CH ₂) ₂		H	263 (alav. 1)
25	-(CH ₂) ₄ -		H	264
	-(CH ₂) ₅ -		H	265
	-CH ₂ CHOHCH ₂ -		H	266) 267) (poolisempi isomeeri) (poolittomampi "-") (alav. 2)
30	H	CH ₃	CH ₃	268
	H	-(CH ₂) ₄ -		269 (sp. 121-124°C)
	H	indol-3- yylimetyyli	H	294 (alav. 3)

Alaviite 1

- 35 Aminohappoesterinä käytettiin metyyliatsetidiini-(S)-2-karboksylaattia.

Alaviite 2

Aminohappoesterinä käytettiin (R)-4-hydroksi-L-proliinimetyyliesteriä.

Alaviite 3

5 Aminohappoesterinä käytettiin L-tryptofaanimetyyliesteriä.

Esimerkki 41

Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen esimerkissä 40 kuvattua asianmukaista metyyliesteriä.
10 Näin saatiin seuraavassa taulukossa esitetyt hapot:

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}-\text{COCH}_2\text{CHCON}-\text{CR}^6\text{R}^{16}-\text{COOH} \end{array}$$

15	R ⁵	R ⁶	R ¹⁶	Yhdiste nro
	-(CH ₂) ₅ -		H	365
	H	CH ₃	CH ₃	368
	H	-(CH ₂) ₄ -		369 (sp. 157-158°C)
20	H	indol-3- yylimetyyli	H	394

Kaikkien näiden yhdisteiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

25 Esimerkki 42

Liuosta, jossa oli 0,294 g metyyliitiatsolidiini-(S)-4-karboksylaattia ja 0,2 g suksiinianhydridiä 2 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin kaksi tuntia laboratoriolämpötilassa, jäädytettiin -30°C:seen ja lisättiin 0,27 g oksalyylikloridia ja 1 tippa dimetyyliformamidia. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia -15°C:ssa, haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin 1,5 ml:aan tetrahydrofuraania ja seos lisättiin viiden minuutin aikana sekoitettuun, -50°C:seen liuokseen, jossa oli 0,5 g 4-bentsyyli-2-fenylylioksatsol-5(4H)-onia, 0,03 g 4-dimetyyliamino-

35

pyridiiniä ja 0,56 ml trietyyliamiinia 4 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia -40°C :ssa ja sitten 40 tuntia laboratoriolämpötilassa, lisättiin 3 ml etikkahappoa, seosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä kolme tuntia ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin, liuosta pestiin peräkkäin vedellä, 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella, kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kyllästetyllä natriumbikarbonaattivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylvässä eluoiden etyyliasetaatin ja tolueenin seoksella tilavuussuhteessa 1:1 ja näin saatiin metyyli-N-/(R,S)-5-bentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-tiatsolidiini-(S)-4-karboksylaatti (yhdiste nro 270) vaahtona, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 43

Toistettiin esimerkissä 7 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena yhdistettä nro 270 (esimerkki 42). Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-tiatsolidiini-(S)-4-karboksyylihappo (yhdiste nro 370).

Esimerkki 44

Lisättiin 0,31 g N-metyylimorfoliinia sekoitettuun, 0°C :seen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 1,02 g (R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa, 0,42 g L-homoseriinilaktonihydrokloridia, 0,45 g N-hydroksibentsotriatsolia ja 0,65 g disykloheksyylikarbo-di-imidiä 8 ml:ssa dimetyyliformamidia, seosta sekoitettiin kolme tuntia 10°C :ssa ja sitten 16 tuntia laboratoriolämpötilassa ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöksen annettiin jakaantua etyyliasettaattiin ja 2-n kloorivetyhappovesiliuokseen ja orgaaninen kerros eristettiin, pestiin peräkkäin 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella, kahdesti kyllästetyllä natriumkarbo-

naattivesiliuoksella ja kyllästetyllä natriumkloridivesiliuoksella, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden kloroformin ja metanolin seoksella ti-
 5 lavuussuhteessa 19:1 ja näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-homoseriinilaktoni (yhdiste nro 271), sp. 104-109°C.

Esimerkki 45

Lisättiin 1,0 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja
 10 1 ml pyridiiniä liuokseen, jossa oli 1,0 g N-/(R,S)-5-bentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteriä (yhdiste nro 7) 20 ml:ssa etanolia, seosta kuumennettiin pystyjäähdyttään 40 minuuttia ja haihdutettiin sitten kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 75 ml:
 15 aan etyyliasetaattia ja liuosta pestiin peräkkäin 30 ml:lla sekä 5 %:ista kloorivetyhappovesiliuosta, vettä, kylästettyä natriumbikarbonaattivesiliuosta että kyllästettyä natriumkloridivesiliuosta, kuivattiin natriumsulfaattiin päällä ja haihdutettiin kuiviin. Näin saatiin
 20 N-/(R,S)-5-bentsamido-4-hydroksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 272) öljymäisenä jäännöksenä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 46

25 Toistettiin esimerkissä 5 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena yhdistettä nro 272 (esimerkki 45). Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-4-hydroksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 372).

Esimerkki 47

30 Toistettiin esimerkissä 14 kuvattu menetelmä sillä erolla, että käytettiin L-proliinimetyyliesteriä L-proliini-tert.-butyyliesterin asemesta. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsyylioksikarbonyyliamino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinimetyyliesteri (yhdiste nro
 35 273), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 48

Lisättiin 0,33 g S-tiobentsoyylitioglykolihiappoa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,54 g N-/(R,S)-5-amino-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinimetyyliesteriä (yhdiste nro 67, esimerkki 17) ja 0,2 ml trietyyliamiinia 9 ml:ssa pyridiiniä, seosta sekoitettiin 40 tuntia laboratoriolämpötilassa ja kaadettiin sitten 2-n rikkihappovesiliuokseen. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja uutetta pestiin laimealla natriumbikarbonaattivesiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatin päällä ja haihdu-
 5 tettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla pylväässä, joka sisälsi 18 g silikageeliä, eluoiden tolu-
 eenin, etyyliasetaatin ja metanolin seoksella tilavuus-
 10 suhteessa 11:8:1. Näin saatiin N-/(R,S)-2-metyyli-4-okso-
 15 6-fenyyli(R,S)-5-tiobentsamidoheksanoyyli/-L-proliinimetyyliesteri (yhdiste nro 274) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 49

20 Toistettiin esimerkissä 33 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineiksina N-(5-p-syanobentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinin isomeeri A:ta (yhdiste nro 145A, esimerkki 13) ja metanolia ja näin saatiin N-(5-p-syanobentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliinimetyyliesterin
 25 isomeeri A (yhdiste nro 284A) öljynä, jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 50

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä
 30 erolla, että lähtöaineiksina käytettiin (R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihiappoa ja asianmukaista aminohappoetyyliesteriä. Näin saatiin seuraavassa taulukossa kuvatut yhdisteet, jotka kaikki olivat öljyjä, jotka kaikki puhdistettiin kromatografioimalla silikageelillä ja joiden kaikkien rakenteet osoitettiin oikeiksi alku-
 35 aineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \quad \text{R}^5 \\ | \quad | \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}-\text{COCH}_2-\text{CH}-\text{CON}-\text{CHR}^6-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$$

R ⁵	R ⁶	Yhdiste nro
5	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -	285
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -	286
	-CH ₂ CH ₂ NCH ₂ -	287
10	CH ₃	
	-CH ₂ CH=CH-	288 (alav. 1)
	-CH ₂ SCH ₂ -	289 (alav. 1, 2)
	CH ₃ H	290 (alav. 2)

Alaviite 1

Lähtöaineena käytettiin L-aminohappoetyyliesteriä.

Alaviite 2

Seka-anhydridimenetelmä, jossa käytettiin isobutyrylikloroformiaattia (kuten esimerkissä 19 on kuvattu) disykloheksyylikarbodi-imidin asemasta hapon ja aminohappoesterin kytkemiseksi.

Esimerkki 51

Toistettiin esimerkissä 45 kuvattu menetelmä sillä erolla, että käytettiin metoksiamiinia tai bentsyylioksiamiinia hydroksyyliamiinin asemasta. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-4-metoksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 291) ja N-/(R,S)-5-bentsamido-4-bentsyylioksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 292), joiden rakenteet osoitettiin oikeiksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Esimerkki 52

Toistettiin esimerkissä 46 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineina yhdisteitä nro 291 ja 292 (esimerkki 51). Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-4-metoksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 391) ja N-/(R,S)-

5-bentsamido-4-bentsyylioksi-imino-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 392).

Esimerkki 53

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä sillä erolla, että lähtöaineiksina käytettiin (R,S)-5-bentsamido-(R,S)-3-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappoa ja L-proliini-tert.-butyyliesteriä. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-3-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 293).

Tämä yhdiste muutettiin vapaaksi hapoksi esimerkissä 5 kuvatun menetelmän avulla ja näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-3-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 393).

Sekä esterin että hapon rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Lähtöaineiksena käytetty (R,S)-5-bentsamido-(R,S)-3-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksaanihappo saatiin menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää käyttäen lähtöaineiksina 3-metoksikarbonyyli-2-metyylipropionyylikloridia ja 4-bentsyyli-2-fenyylioksatsol-5(4H)-onia.

Esimerkki 54

Toistettiin esimerkissä 1 kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineiksina 4-okso-6-fenyyli-(R,S)-5-p-tolueenisulfonamidiheksaanihappoa ja L-proliini-tert-butyyliesteriä. Näin saatiin N-/4-okso-6-fenyyli-(R,S)-5-p-tolueenisulfonamidoheksanoyyli/-L-proliini-tert.-butyyliesteri (yhdiste nro 295).

Tämä yhdiste muutettiin vapaaksi hapoksi esimerkissä 5 kuvatun menetelmän avulla ja näin saatiin N-/4-okso-6-fenyyli-(R,S)-5-p-tolueenisulfonamidoheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 395).

Sekä esterin että hapon rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Lähtöaineena käytetty 4-okso-6-fenyyli-(R,S)-5-p-tolueenisulfonamidoheksaanihappo saatiin menetelmän avulla, joka vastaa esimerkin 4 kahdessa viimeisessä kappaleessa kuvattua menetelmää p-tolueenisulfonyylikloridista ja metyyli-(R,S)-5-amino-4-okso-6-fenyyliheksanoaatista.

Esimerkki 55

Lisättiin 0,14 g natriumboorihydridiä liuokseen, jossa oli 0,412 g N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 26) 10 ml:ssa metanolia, ja 15 minuutin kuluttua seos kaadettiin 50 ml:aan vettä. Metanoli poistettiin haihduttamalla vakuumissa, vesijäännös hapotettiin pH-arvoon 3 2-n kloorivetyhappovesiliuoksella ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Uutetta pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageelipylväässä eluoiden tolueenin, etyyliasetaatin, muurahaishapon ja metanolin seoksella tilavuussuhteessa 11:7:1:1. Näin saatiin N-/(R,S)-5-bentsamido-(R,S)-4-hydroksi-(R,S)-2-metyyli-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 396), jonka rakenne osoitettiin oikeaksi alkuaineanalyysin ja spektroskooppisten menetelmien avulla.

Toistettiin yllä kuvattu menetelmä käyttäen lähtöaineena N-/(R,S)-5-bentsamido-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliinia (yhdiste nro 27). Näin saatiin N-/(R,S)-4-hydroksi-6-fenyyliheksanoyyli/-L-proliini (yhdiste nro 397).

Patenttivaatimukset:

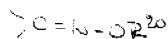
1. Amidijohdannainen tai sen suola, t u n n e t -
t u siitä, että sen kaava on

5



jossa joko R^1 on vety tai 1-15 hiiliatomia sisältävä
alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on amino-,
10 bentsyylioksikarbonyyliamino-, hydroksi-, alkoksi-, alkyy-
litio- tai alkoksikarbonyylisubstituentti, kussakin 1-5
hiiliatomia, tai aryyli, aryylioksi tai aryyllitio, tai jos-
sa on 2 tai 3 substituenttia, joista yksi on aryyli, toi-
nen on aryyli, hydroksi, amino, bentsyylioksikarbonyyli-
15 amino, trifluorimetyyli, aryylioksi tai 1-5 hiiliatomia
sisältävä alkoksi ja mahdollinen kolmas on aryyli tai
trifluorimetyyli, tai R^1 on aryyli tai, kun Y on karbo-
nyyli tai tiokarbonyyli, se on aryylioksi, alkoksi tai
aryylialkoksi, jolloin alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia,
20 tai R^1 on kuuteen saakka hiiliatomeja sisältävä halogeeni-
alkyyli tai alkenyyli, halogeenialkenyyli tai sykloalkyy-
li, kussakin 1-6 hiiliatomia, jotka ovat substituoimatto-
mia tai joissa on aryylisubstituentti, tai R^1 on substi-
tuentti, jonka kaava on $R^8CONHCHR^9-$ tai $R^8COCH_2CHR^9-$, jos-
25 sa R^8 on 1-10 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai syklo-
alkyyli, tai aryyli, ja R^9 on vety tai 1-5 hiiliatomia
sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on
aryylisubstituentti, tai R^9 on muu kuin yllä kuvattu ryh-
mä siten, että yhdiste H_2NCHR^9COOH voi olla tavallinen
aminohappo, R^2 on vety, 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli
30 tai aryyli, R^3 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai
alkenyyli, jotka ovat substituoimattomia tai joissa on
aryylisubstituentti, tai R^3 on aryyli tai indolyylimetyyli,
 R^4 on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, joka on

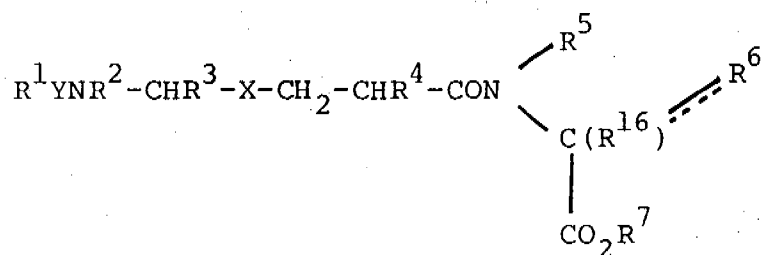
substituomaton tai jossa on aryylisubstituentti, joko R^5 on vety tai aryyli tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, joka on substituomaton tai jossa on aryylisubstituentti, tai R^5 ja R^6 liittyvät alla kuvatulla tavalla toisiinsa, joko R^6 on vety, aryyli tai heterosykli tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, joka on substituomaton tai jossa on hydroksi-, aryyli- tai heterosyklinen substituentti, tai R^6 ja R^5 muodostavat yhdessä 2-5 hiiliatomia sisältävän alkyleenin tai alkenyleenin tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin oksa-, tia- tai atsajohdannaisen tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin hydroksi- tai oksosubstituoidun johdannaisen, tai R^6 ja R^{16} , tai R^6 , R^{16} ja R^5 , tai R^6 ja R^{10} liittyvät alla kuvatulla tavalla toisiinsa, R^{16} on vety tai 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyyli, tai R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä 2-5 hiiliatomia sisältävän alkyleenin (so. ne muodostavat spiro-sykloalkyyli-ryhmän), tai R^{16} muodostaa R^6 :n ensimmäisen hiiliatomin kanssa kaksoissidoksen, jolloin R^6 muulta osin on alkyyli tai R^6 on muulta osin yllä määritelty substituoitu alkyyli tai R^6 ja R^5 liittyvät muulta osin toisiinsa yllä kuvatulla tavalla (so. R^5 , R^6 ja R^{16} muodostavat yhdessä alkylideenin), Q on karbonyyli (=CO) tai metyleeni (-CH₂-), joko R^{10} on hydroksi, amino, aryylioksi, aryyli-*tio*, alkoksi, sykloalkoksi, alkyyliamino, dialkyyliamino, syklinen amino, hydroksialkoksi, asyylioksi-alkoksi, aminoalkoksi, alkyyliaminoalkoksi, dialkyyliaminoalkoksi, syklinen aminoalkoksi, aminoalkyyliamino, alkyyliaminoalkyyliamino, dialkyyliaminoalkyyliamino, syklinen aminoalkyyliamino tai aryylioksi, joissa jokainen alkyyli tai alkoksi sisältää viiteen saakka hiiliatomeja ja syklinen amino sisältää kuuteen saakka hiiliatomeja, tai R^{10} ja R^6 liittyvät yhteen siten, että R^{10} on happi (-O-) liittyneenä R^6 :n päätehiiliatomiin, kun R^6 on alkyyli, R^{11} on vety tai kolmeen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, X on karbonyyli (=CO), hydroksimetyleeni (-CHOH), tiokarbo-



nyyli (-CS-) tai oksiminometyleeni (-C=N-OR²⁰, jossa R²⁰ on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti), ja Y on karbonyyli, tiokarbonyyli, sulfonyyli (-SO₂-) tai amido (-NHCO-), joka yhdiste saattaa olla suolan muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen amidijohdannainen tai sen suola, t u n n e t t u siitä, että X, Y ja Q ovat kukin karbonyyli ja R² ja R¹¹ ovat kumpikin vety.

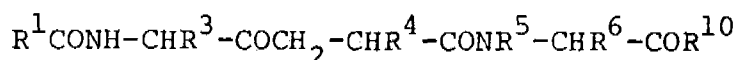
10 3. Amidijohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on kaavaa



jossa R¹ on viiteentoista saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-, aryylioksi- tai aryyli-tiosubstituentti, tai R¹ on aryyli tai aryylioksi, tai R¹ on substituentti, joka on kaavaa R⁸CONHCHR⁹- tai R⁸COCH₂CHR⁹-, jossa R⁸ on alkyyli tai sykloalkyyli, kummassakin kymmeneen saakka hiiliatomeja, tai aryyli, ja R⁹ on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti, tai R⁹ on muu kuin yllä kuvattu ryhmä siten, että yhdiste H₂NCHR⁹COOH voi olla tavallinen aminohappo, Y ja R² merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1, R³ on alkyyli tai alkenyyli, kummassakin viiteen saakka hiiliatomeja, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli-substituentti, tai R³ on aryyli tai indolyylimetyyli, X on karbonyyli, hydroksimetyleeni, tiokarbonyyli tai oksiminometyleeni ($>C=N-OH$), R⁴ on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituo-

maton tai jossa on aryylisubstituentti, joko R^5 on vety, aryyli tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryylisubstituentti, R^6 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on aryyli- tai heterosyklinen substituentti, tai R^6 on heterosykli tai aryyli, ja R^{16} on vety, tai R^5 ja R^6 muodostavat 2-4 hiiliatomia sisältävän alkyleenin tai alkenyleenin tai mainitun alkyleenin tai alkenyleenin oksa-, tia- tai atsajohdannaisen, tai R^6 , R^{16} ja R^5 liittyvät yhteen siten, että R^{16} muodostaa R^6 :n ensimmäisen hiiliatomin kanssa kaksoisdoksen ja R^6 ja R^5 liittyvät muulla tavoin toisiinsa kuten yllä on kuvattu, ja R^7 on vety tai viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkyyli, tai sen suola.

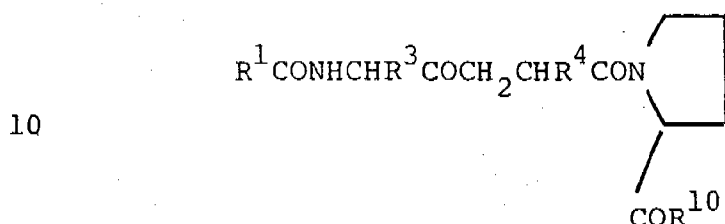
4. Amidijohdannainen, tunnettu siitä, että se on kaavaa



jossa R^1 on metyyli, bentsyyli, β -fenyylietyyli, bentsyylioksi, fenoksimetyyli, fenyyliitiometyyli, fenyyli, tolyyli, metoksifenyyli, metyyliitiufenyyli, monokloorifenyyli, dikloorifenyyli, fluorifenyyli, jodifenyyli, nitrofenyyli, syanofenyyli, trifluorimetyyliifenyyli, asetamidofenyyli, asetyyliifenyyli, metaanisulfonyyliifenyyli, bifenylyyli, naftyyli, bentsamidometyyli, syklopentaanikarbonamidometyyli tai β -bentsoyylietyyli, R^3 on bentsyyli, joka on substituoimaton tai jossa on metyyli-, tert.-butyyli-, metoksi-, fluori-, kloori-, bromi-, nitro-, syano-, trifluorimetyyli-, amino-, asetamido-, metaanisulfonamido-, trifluorimetaanisulfonamido- tai fenyylisubstituentti, tai R^3 on 3-fenyylipropyyli tai 3-fenyyliprop-2-enyyli, R^4 on vety tai metyyli, R^5 on vety tai metyyli, R^6 on vety, bentsyyli tai indol-3-yylietyyli, tai R^5 ja R^6 muodostavat yhdessä radikaalin trimetyleeni, tetrametyleeni, pentametyleeni, 2-hydroksitrimetyleeni, 2-tiatrimetyleeni, 3-tia-

tetrametyyleeni, 3-oksatetrametyyleeni tai 3-metyyli-3-atsatetrametyyleeni, ja R^{10} on hydroksi, amino, viiteen saakka hiiliatomeja sisältävä alkoksi tai β -dimetyyli-aminoetoksi tai β -morfolinoetoksi, tai sen suola.

- 5 5. Amidijohdannainen, t u n n e t t u siitä, että se on kaavaa



- 15 jossa R^1 on fenyyli, p-asetamidofenyyli tai p-syanofenyyli, R^3 on bentsyyli, p-metyyllibentsyyli tai p-metoksibentsyyli, R^4 on vety tai metyyli ja R^{10} on hydroksi, amino, metoksi, etoksi, isopropoksi tai tert.-butoksi, tai sen suola.

- 20 6. Yhdiste N-(5-asetamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini, N-(5-bentsamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini tai N-(5-fenyyliasetamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini, tai sen suola ja/tai sen esteri viiteen saakka hiiliatomeja sisältävän alkoholin kanssa tai sen amidi.

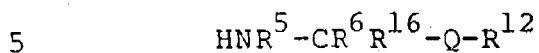
- 25 7. Yhdiste N-(5-bentsamido-2-metyyli-4-okso-6-fenyyliheksanoyyli)-L-proliini, tai sen metyyliesteri tai sen amidi tai sen suola.

- 30 8. Jonkun patenttivaatimusten 1-7 mukaisen amidijohdannaisen, jossa R^{10} on hydroksi, suola, t u n n e t t u siitä, että se on alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuola tai ammonium- tai disykloheksyyliamiinisuo-

9. Menetelmä jonkun patenttivaatimusten 1-8 mukaisen amidijohdannaisen tai sen suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

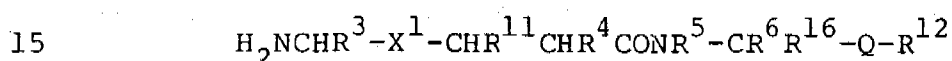
- 35 a) annetaan hapon, joka on kaavaa
- $$R^1\text{-Y-NR}^2\text{-CHR}^3\text{-X-CHR}^{11}\text{-CHR}^4\text{-COOH}$$

jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X ja Y merkitsevät kuten patenttivaatimuksissa 1-5, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen reagoida amiinin kanssa, joka on kaavaa



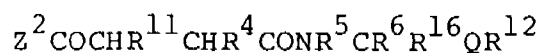
jossa R^5 , R^6 , R^{16} ja Q merkitsevät kuten patenttivaatimuksissa 1-5 ja R^{12} merkitsee kuten R^{10} patenttivaatimuksissa 1-5 lukuunottamatta radikaaleja, jotka sisältävät
10 vapaan hydroksi- tai aminoryhmän, tai

b) amidijohdannaisen valmistamiseksi, jossa R^2 on vety ja X on karbonyyli tai tiokarbonyyli, annetaan amiinin, joka on kaavaa

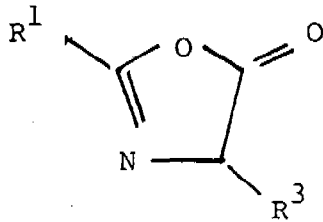


jossa R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , Q ja X^1 merkitsevät kuten yllä, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa $R^1\text{-Y-Z}^1$, jossa R^1 ja Y merkitsevät kuten yllä ja Z^1 on korvautuva halogeeni-, alkaanisulfonyyli- tai areenisulfonyyliryhmä, tai Z^1 on hydroksi (jolloin reaktio suoritetaan karbodiimidin tai alkyylidikloroformiaatin läsnäollessa), tai, kun Y on amido, reagoida kaavaa $R^1\text{NCO}$ olevan yhdisteen kanssa, tai, kun Y on tiokarbonyyli, kaavaa
20 $R^1\text{CS-SCH}_2\text{COOH}$ kanssa, tai

25 c) amidijohdannaisen valmistamiseksi, jossa R^2 on vety ja X on karbonyyli, annetaan yhdisteen, joka on kaavaa



30 jossa R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^{16} ja Q merkitsevät kuten yllä ja Z^2 on korvautuva halogeeniatomi, reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavaa



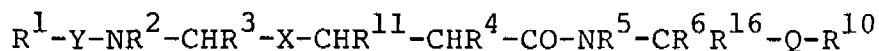
5 jossa R^1 ja R^3 merkitsevät kuten yllä, ja sitten oksat-
solonirengas hydrolysoidaan, jonka jälkeen amidijohdan-
nainen, jossa R^2 on alkyyl, aryylialkyyli tai aryyli (ja
 R^{10} on R^{12}), voidaan saada antamalla vastaavan amidijoh-
10 dannaisten, jossa R^2 on vety (ja R^{10} on R^{12}), reagoida yh-
disteen kanssa, joka on kaavaa R^2Z , jossa R^2 merkitsee ku-
ten yllä ja Z on korvautuva halogeeni-, alkaanisulfonyyli-
tai areenisulfonyyliryhmä, tai jonka jälkeen amidijohdan-
nainen, jossa R^3 on substituoimaton tai substituoitu al-
15 kyyli, voidaan saada hydraamalla vastaava yhdiste, jossa
 R^3 on substituoimaton tai substituoitu alkenyyli, tai jon-
ka jälkeen amidijohdannainen, jossa R^{10} on muu kuin hydrok-
si (so. jossa $-Q-R^{10}$ muodostaa ester- tai amidiryhmän),
voidaan saada vastaavasta haposta, jossa $-Q-R^{10}$ on $-COOH$,
20 tavanomaisin menetelmin esterin tai amidin valmistamiseksi,
tai jonka jälkeen amidijohdannainen, jossa Q on karbonyyli
ja R^{10} on hydroksi, voidaan saada hydrolysoimalla vastaava
amidijohdannainen, jossa R^{10} on alkoksi, tai, kun R^{10} on
tert.-butoksi, pilkkomalla mainittu yhdiste happokatalyyt-
25 tisesti, tai jonka jälkeen amidijohdannainen, jossa X on
hydroksimetyleeni, voidaan saada pelkistämällä vastaava
amidijohdannainen, jossa X on karbonyyli, tai jonka jälkeen
amidijohdannainen, jossa X on oksiminometyleeni, voidaan
saada antamalla vastaavan amidijohdannaisen, jossa X on
30 karbonyyli, reagoida hydroksyyliamiinin tai O-substituoi-
dun hydroksyyliamiinijohdannaisen kanssa.

10. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u sii-
tä, että se tehoaineena sisältää vähintään yhtä jonkun
patenttivaatimusten 1-8 mukaista amidijohdannaista tai sen
35 suolaa farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimensa tai kan-
tajansa kera.

Patentkrav:

1. Amidderivat eller ett salt därav, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det har formeln

5

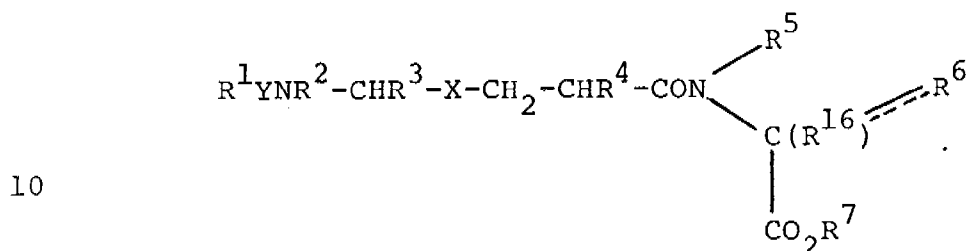


vari antingen R^1 är väte eller alkyl med 1-15 kolatomer,
vilken är osubstituerad eller bär en substituent som valts
10 bland amino, bensyloxikarbonylamino, hydroxi, alkoxi,
alkyltio och alkoxikarbonyl, var och en med 1-5 kolatomer,
och bland aryl-, aryloxi- och aryltiosubstituent; eller
bär två eller tre substituent, av vilka en är aryl och
den andra är aryl, hydroxi, amino, bensyloxikarbonylamino,
15 trifluormetyl, aryloxi eller alkoxi med 1-5 kolatomer och
den tredje, ifall den är närvarande är aryl eller tri-
fluormetyl; eller R^1 är aryl eller, då Y är karbonyl eller
tiokarbonyl, aryloxi, alkoxi eller arylalkoxi, vari alk-
oxidelen har 1-5 kolatomer; eller R^1 är halogenalkyl med
20 upp till 6 kolatomer eller är alkenyl, halogenalkenyl el-
ler cykloalkyl, vilka var och en har 1-6 kolatomer, och
är osubstituerad eller bär en arylsubstituent; eller R^1
är en substituent med formeln $R^8CONHCHR^9-$ eller
 $R^8COCH_2CHR^9-$, vari R^8 är alkyl eller cykloalkyl, vardera
25 med 1-10 kolatomer, eller aryl och R^9 är väte, eller alkyl
med 1-5 kolatomer och osubstituerad eller bärande en aryl-
substituent, eller R^9 är en annan grupp än de ovannämnda
så, att föreningen H_2NCHR^9COOH blir en vanlig aminosyra;
 R^2 är väte, alkyl med 1-5 kolatomer, vilken är osubstitu-
30 erad eller bär en arylsubstituent, eller aryl; R^3 är alkyl
eller alkenyl, vilka vardera har 1-5 kolatomer och vilka
är osubstituerade eller bär en arylsubstituent, eller R^3 är
aryl eller indolylmetyl; R^4 är väte eller alkyl med 1-5
kolatomer, vilken är osubstituerad eller bär en arylsubs-
35 tituent; R^5 är antingen väte eller aryl, eller alkyl med

- 1-5 kolatomer, vilken är osubstituerad eller bär en aryl-substituent, eller R^5 förenas med R^6 såsom nedan definierats; R^6 är antingen väte, aryl eller en heterocyklisk ring, eller alkyl med upp till 5 kolatomer, vilken är
- 5 osubstituerad eller bär en hydroxi-, aryl- eller heterocyklisk substituent; eller R^6 och R^5 förenas för bildande av alkylen eller alkenylen med 2-5 kolatomer; eller ett oxa-, tia- eller azaderivat av den nämnda alkylen- eller alkenylengruppen; eller R^6 och R^{16} , eller R^6 , R^{16} och R^5 , eller R^6
- 10 och R^{10} förenas såsom nedan definierats; R^{16} är väte eller alkyl med 1-5 kolatomer; eller R^6 och R^{16} förenas för bildande av alkylen med 2-5 kolatomer (dvs. för bildande av en spirocykloalkylgrupp); eller R^{16} förenas med första kolatomen i R^6 för bildande av en dubbel bindning, vari
- 15 R^6 i övrigt är alkyl, eller vari R^6 i övrigt är substituerad alkyl enligt definitionen ovan, eller vari R^6 och R^5 i övrigt förenas såsom ovan definierats (dvs. så att R^5 , R^6 och R^{16} tillsammans bildar alkyliden); Q är karbonyl ($-\text{CO}-$) eller metylen ($-\text{CH}_2-$); och R^{10} antingen är hydroxi,
- 20 amino, aryloxi, aryltio, alkoxi, cykloalkoxi, alkylamino, dialkylamino, cyklisk amino, hydroxialkoxi, acyloxialkoxi, aminoalkoxi, alkylaminoalkoxi, dialkylaminoalkoxi, cyklisk aminoalkoxi, aminoalkylamino, alkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkylamino, cyklisk aminoalkylamino eller aryl-
- 25 alkoxi, vari varje alkyl- eller alkoxigrupp har upp till 5 kolatomer och vari den cykliska aminogruppen har upp till 6 kolatomer; eller R^{10} och R^6 förenas så, att R^{10} är syre ($-\text{O}-$) som förenats med ändkolatomen i R^6 , då denna är alkyl; R^{11} är väte eller alkyl med 1-3 kolatomer; X är
- 30 karbonyl ($-\text{CO}-$), hydroximetylen ($-\text{CHOH}-$), tiokarbonyl ($-\text{CS}-$) eller oximinometylen ($-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{20}$, vari R^{20} är väte eller alkyl med upp till 5 kolatomer, vilken är osubstituerad eller bär en arylsubstituent); och Y är karbonyl, tiokarbonyl, sulfonyl ($-\text{SO}_2$) eller amidino ($-\text{NHCO}-$).

2. Amidderivat eller dess salt enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X, Y och Q alla är karbonyl och R^2 och R^{11} är vardera väte.

3. Amidderivat eller dess salt, k ä n n e -
5 t e c k n a t av formeln



vari R^1 är alkyl med upp till 15 kolatomer, vilken är osubstituerad eller bär en aryl-, aryloxi- eller aryltio-
15 substituent, eller R^1 är aryl eller aryloxi, eller R^1 är en substituent med formeln $R^8CONHCHR^9-$ eller $R^8COCH_2CHR^9-$,
vari R^8 är alkyl eller cykloalkyl, vardera med upp till 10 kolatomer, eller aryl, och R^9 är väte, eller alkyl, som
är osubstituerad eller bär en arylsubstituent, eller R^9 är
20 en annan grupp än de ovan angivna så, att föreningen H_2NCHR^9COOH blir en vanlig aminosyra; Y och R^2 har de i
patentkravet 1 angivna betydelserna; R^3 är alkyl eller alkenyl, vardera med upp till 5 kolatomer, vilka är osubs-
tituerade eller bär en arylsubstituent, eller R^3 är aryl
25 eller indolymetyl; X är karbonyl, hydroximetylen, tiokar-
bonyl eller oximinometylen ($>C=N-OH$); R^4 är väte eller alkyl med upp till 5 kolatomer, vilken är osubstituerad
eller bär en arylsubstituent; R^5 är väte, aryl eller alkyl med upp till 5 kolatomer, vilken är osubstituerad eller
30 bär en arylsubstituent, R^6 är väte, alkyl med upp till 5 kolatomer, vilken är osubstituerad eller bär en aryl- eller
heterocyklisk substituent, eller R^6 är en heterocyklisk ring eller aryl, och R^{16} är väte; eller R^5 och R^6 förenas
för bildande av en alkyl- eller alkenylengrupp med 2-4
35 kolatomer; eller ett oxa-, tia- eller aza-derivat av den

nämnda alkylen- eller alkenylengruppen; eller R^6 , R^{16} och R^5 förenas så, att R^{16} med första kolatomen i R^6 bildar en dubbelbindning, varvid R^6 och R^5 i övrigt är förenade såsom ovan definierats; och R^7 är väte eller alkyl med
 5 upp till 5 kolatomer.

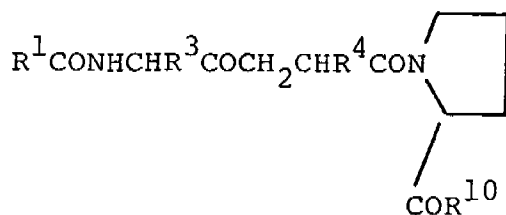
4. Amidderivat eller ett salt därav, k ä n n e -
 t e c k n a t av formeln



10

vari R^1 är metyl, bensyl, β -fenyletyl, bensyloxi, fenoxi-
 metyl, fenyltiometyl, fenyl, tolyl, metoxifenyl, metyl-
 tiofenyl, monoklorfenyl, diklorfenyl, fluorfenyl, jodfenyl,
 nitrofenyl, cyanfenyl, trifluormetylfenyl, acetamidofenyl,
 15 acetylphenyl, metansulfonylfenyl, bifenylyl, naftyl, bens-
 amidometyl, cyklopentankarbonamidometyl eller β -bensolyl-
 etyl; R^3 är bensyl, som är osubstituerad eller bär en
 metyl-, t-butyl-, metoxi-, fluor-, klor-, brom-, nitro-,
 cyano-, trifluormetyl-, amino-, acetamido-, metansulfon-
 20 amido-, trifluormetansulfonamido- eller fenylsubstituent,
 eller R^3 är 3-fenylpropyl eller 3-fenylprop-2-enyl; R^4 är
 väte eller metyl; R^5 är väte eller metyl och R^6 är väte,
 bensyl eller indol-3-ylmetyl, eller R^5 och R^6 bildar till-
 sammans trimetylen, tetrametylen, pentametylen, 2-hydroxi-
 25 trimetylen, 2-tiatrimetylen, 3-tiatetrametylen, 3-oxa-
 tetrametylen, 3-metyl-3-azatetrametylen; och R^{10} är hydr-
 oxi, amino, alkoxi med upp till 5 kolatomer, eller β -
 dimetylaminoetoxi eller β -morfolinoetoxi.

5. Amidderivat eller ett salt därav, k ä n n e -
 30 t e c k n a t av formeln



35

vari R^1 är fenyl, p-acetamidofenyl eller p-cyanfenyl, R^3 är bensyl, p-metylbensyl eller p-metoxibensyl, R^4 är väte eller metyl och R^{10} är hydroxi, amino, metoxi, etoxi, isopropoxi eller t-butoxi.

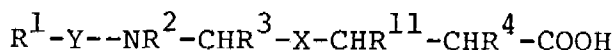
5 6. Föreningen N-(5-acetamido-2-metyl-4-oxo-6-fenylhexanoyl)-L-prolin, N-(5-bensamido-2-metyl-4-oxo-6-fenylhexanoyl)-L-prolin eller N-(5-fenylacetamido-2-metyl-4-oxo-6-fenylhexanoyl)-L-prolin, eller ett salt därav och/eller en ester därav med en alkohol som har upp till
10 5 kolatomer, eller en amid därav.

7. Föreningen N-(5-bensamido-2-metyl-4-oxo-6-fenylhexanoyl)-L-prolin, eller dess metylester, eller dess amid, eller ett salt därav.

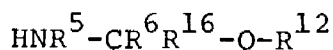
8. Salt av ett amidderivat enligt något av patent-
15 kraven 1-7, vari R^{10} är hydroxi, k ä n n e t e c k n a t därav, att det är ett alkalimetall- eller alkaliskt jordmetallsalt, eller ett ammonium- eller dicyklohexylaminsalt.

9. Förfarande för framställning av ett amidderivat eller ett salt därav enligt något av patentkraven 1-8,
20 k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) reagerar en syra med formeln

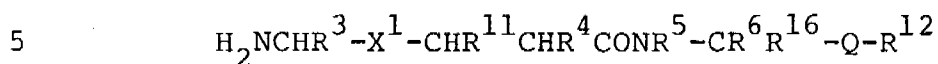


25 vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X och Y har betydelserna som angivits i något av patentkraven 1-5, eller ett reaktivt derivat därav, med en amin med formeln



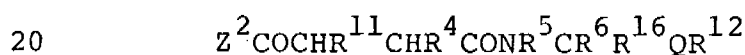
30 vari R^5 , R^6 , R^{16} och Q har betydelserna som angivits i något av patentkraven 1-5 och vari R^{12} har någon av betydelserna som i patentkraven 1-5 angivits för R^{10} med undantag av de som innehåller en fri hydroxi- eller aminogrupp;
35 eller

b) för framställning av ett amidderivat, vari R^2 är väte och X är karbonyl eller tiokarbonyl, reagerar en amin med formeln



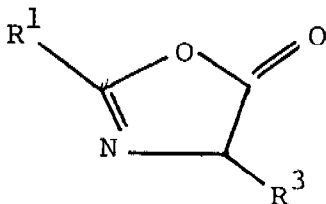
vari $R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11}, R^{12}, R^{16}, Q$, och X^1 har ovan angivna betydelser, med en förening med formeln R^1-Y-Z^1 , vari R^1 och Y har ovan angivna betydelser och Z^1 är en undanträngbar halogen-, alkansulfonyl- eller arensulfonylgrupp, eller Z^1 är hydroxi (i vilket fall reaktionen utföres i närvaro av en karbodiimid eller ett alkylkloroformat), eller, då Y är amido, med en förening med formeln R^1NCO , eller, då Y är tiokarbonyl, med en förening med formeln $R^1CS-SCH_2COOH$; eller

c) för framställning av ett amidderivat, vari R^2 är väte och X är en karbonylgrupp, reagerar en förening med formeln



vari $R^4, R^5, R^6, R^{11}, R^{12}, R^{16}$ och Q har ovan angivna betydelser och Z^2 är en undanträngbar halogenatom, med en förening med formeln

25



30

vari R^1 och R^3 har ovan angivna betydelser, och sedan hydrolyserar oxazolonringen; varefter ett amidderivat, vari R^2 är alkyl, arylalkyl eller aryl (och R^{10} är R^{12}), kan erhållas genom reagerande av motsvarande amidderivat, vari R^2 är väte (och R^{10} är R^{12}) med en förening med

35

formeln R^2Z , vari R^2 har ovan angivna betydelse och Z är en undanträngbar halogen-, alkansulfonyl- eller arensulfonylgrupp; eller varefter ett amidderivat, vari R^3 är osubstituerad eller substituerad alkyl, kan erhållas genom hydrering av motsvarande förening, vari R^3 är osubstituerad eller substituerad alkenyl; eller varefter ett amidderivat, vari R^{10} är annat än hydroxi (dvs. vari $-Q-R^{10}$ bildar en ester- eller amidgrupp), kan erhållas från den motsvarande syran, vari $-Q-R^{10}$ är $-COOH$, genom sedvanliga metoder för ester- eller amidbildning; eller varefter ett amidderivat, vari Q är karbonyl och R^{10} är hydroxi, kan erhållas genom hydrolys av motsvarande amidderivat, vari R^{10} är alkoxi, eller, då R^{10} är t-butoxi, genom syrakatalyserad spjälkning av den nämnda föreningen; eller varefter ett amidderivat, vari X är hydroximetylen, kan erhållas genom reduktion av motsvarande amidderivat, vari X är karbonyl; eller varefter ett amidderivat, vari X är oximinometylen, kan erhållas genom reaktion av motsvarande amidderivat, vari X är karbonyl, med hydroxylamin eller ett O-substituerat hydroxylaminderivat.

10. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den som aktiv ingrediens omfattar åtminstone ett amidderivat, eller ett salt därav, enligt något av patentkraven 1-8, i förening med ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller dito bärare.