

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 940788 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **940788**

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

C07K 5/06

C07C233/00

C07C237/00

C07C271/00

C07C311/00

C07C275/00

C07C335/00

C07D209/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **18.02.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **18.02.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.08.1994**

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

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

19.02.1993 JP 5-030182 09.08.1993 JP 5-197305

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Takeda Chemical Industries, Ltd, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sohda, Takashi, Osaka 569, JAPANI, (JP)

2 • Fujisawa, Yukio, Japan, JAPANI, (JP)

3 • Yasuma, Tsuneo, Japan, JAPANI, (JP)

4 • Mizoguchi, Junji, Japan, JAPANI, (JP)

5 • Kori, Masakuni, Hyogo 673-05, JAPANI, (JP)

6 • Takizawa, Masayuki, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

Alkoholi- tai aldehydijohdannaiset ja niiden käyttö

Alkohol- eller aldehydderivat och deras användning

(83) Mikro-organismitalletus - Deposition av mikroorganism - Deposit of microorganism

3897 FRI

3902 FRI

Alkoholi- tai aldehydijohdannaiset ja niiden käyttö
Alkohol- eller aldehydderivat och deras användning

Oheisen keksinnön kohteena on katepsiini L:n inhibiittori sekä luuresorption inhibiittori, joka sisältää aktiivisena aineosanaan alkoholi- tai aldehydijohdannaista tai sen suolaa.

Osteoporosis ("luukato") on patologinen tila tai sairaus, johon liittyy eräitä oireita tai vaaroja johtuen tietynasteisesta luun määrän vähenemisestä. Pääasiallisia oireita ovat selkärangan köyristyminen sekä erilaiset murtumat selän ja lantion luissa, nikamien keskellä, reisiluun kaulassa, varttinaluun alaosassa, kylkiluissa, olkaluun yläosassa sekä muualla. Normaalissa luukudoksessa tapahtuu jatkuvasti luun tuhoutumista, mutta luussa vallitsee hyvä tasapaino luun muodostumisen ja resorption välillä; luunemosoluilla (osteoblast) ja luunsyöjäsoluilla (osteoclast) on tärkeä tehtävä luun muodostuksessa ja luun resorptiossa, vastaavasti. Kun tämä tasapaino järkkyy, luun resorptio on voimakkaampaa kuin luun muodostuminen, mikä johtaa luun määrän vähenemiseen. Näin ollen luun resorptiota tukahduttavat lääkkeet odotetaan käyttökelpoisiksi luukadon ennaltaestämiseksi ja hoitamiseksi. Luukadon hoitamiseen on käytetty perinteisesti luun resorptiota tukahduttavia aineita kuten estrogeeneja ja kalsitoniinia. Eräissä tapauksissa näillä hoitavilla aineilla ei saavuteta kuitenkaan tyydyttävää vaikutusta kohteesta johtuvista rajoituksista tai epävarmasta tehokkuudesta johtuen. Näin ollen alalla tarvitaan uusi ennaltaehkäisevä/hoitava menetelmä, jolla voidaan käsitellä luun voimistunutta resorptiota.

Viime aikoina on osoitettu, että katepsiini L, joka on luun resorptioprosessissa luunsyöjäsolujen erittämä proteaasi, osallistuu aina kollageenin eli luuta tukevan proteiinin hajoamiseen. Näin ollen voidaan olettaa, että luun resorptiosta johtuva luun kollageenin hajoaminen voidaan estää inhiboimalla katepsiini L:n aktiivisuus, mikä olisi tehokas keino ennaltaestää ja hoitaa luukatoa. Tiedetään, että epoksimeripihkahapon

johdannaisilla kuten niillä, jotka on kuvattu tarkastamattomissa japanilaisissa patenttijulkaisuissa 304074/1990, 304075/1990 ja 304085/1990, on katepsiini L:ää inhiboivaa aktiivisuutta.

Perinteisesti tiedetään, että leupeptiini ja antipaiini inhiboivat proteaasiaktiivisuutta, ja erilaisia yhdisteitä on syntetisoitu aldehydijohdannaisina aminohapoista. Esimerkiksi asetyyli-Leu-Leu-tryptofanaali, asetyyli-Leu-Leu-fenyylialaninaali ja muut on kuvattu kymotrypsinin inhibiittoreiksi julkaisussa Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 49, s. 343 (1972). Peptidistä peräisin olevat fenyylialaninaali- ja tryptofanaalijohdannaiset on kuvattu kymotrypsinin inhibiittoreiksi ja lihassurkastumataudin (myodystrophy) lääkkeiksi kansainvälisessä patenttihakemuksessa PCT WO 8400365. Samoin kansainvälisissä patenttihakemuksissa PCT WO 9214696 ja PCT WO 9204045 on kuvattu peptidistä saatujen fenyylialaninaalijohdannaisien anti-HIV-aktiivisuus sekä N-assyli-tryptofanaalin CCK:hon (kolekystokiniini) kohdistuva antagonistinen aktiivisuus, vastaavasti. Patenttijulkaisussa EP-A2-0 504 938 on kuvattu peptidin alhyhydijohdannaisien käyttö luusairauden ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi perustuen näiden johdannaisien veren kalsiumpitoisuutta alentavaan vaikutukseen.

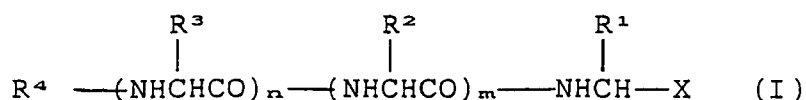
Nämä epoksimeripihkahappojohdannaiset eivät inhiboi ainoastaan katepsiini L:ää vaan myös muita proteaaseja, kuten edellä mainituissa patenttijulkaisuissa on esitetty, joten näitä johdannaisia ei voida soveltaa käytäntöön luukatoa ennaltaestävinä ja hoitavina lääkeaineina. Edelleen, katepsiini L:ää inhiboivaa aktiivisuutta ei ole kuvattu edellä mainituissa, peptidijohdannaisiin kohdistuvissa julkaisuissa.

Oheiset keksijät pyrkivät kehittämään yleisemmin käyttökelpoisen lääkkeen, joka inhiboi selektiivisesti katepsiini L:ää ja joka vaikuttaa suoraan luuhun luun resorptiota tukahduttaen, ja he totesivat, että seuraavan yleisen kaavan (I) mukainen alkoholi- ja aldehydijohdannainen inhiboi tehokkaasti katep-

siini L:ää ja sillä on suoraa vaikutusta luuhun luun resorptiota erinomaisesti tukahduttaen. Keksijät suorittivat lisätutkimuksia tämän havainnon perusteella ja he kehittivät oheisen keksinnön.

Näin ollen oheisen keksinnön kohteena on:

(1) katepsiini L:n inhibiittori, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava:



missä R¹ on vetyatomi tai aryylialkyyli-, heterosyklinen alkyyli- tai alempi alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitunut; R² ja R³ ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai hiilivetyjäännös, joka voi olla substituoitunut; R⁴ on alkanoyyli-, sulfonyyli-, karbonyylioksi-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitunut; X on kaava -CHO tai -CH₂OB (missä B on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmää suojaava ryhmä); m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaisluku 0 tai 1; edellyttäen, että R⁴ on alkanoyyli-ryhmä, joka on substituoitunut aryyllillä, sulfonyyli-ryhmä, joka on substituoitunut aryyllillä, jossa on enemmän kuin 9 hiiliatomia, tai alemmalla alkyyli-ryhmällä tai karbamoyyli- tai tiokarbamoyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitunut, kun R¹ on substituoitumaton alempi alkyyli-, aryylialkyyli- tai metyyli-työ-ryhmä, R² ja R³ ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyli- tai aryylialkyyli-ryhmä, X on -CHO, m on 1 ja n on 0, tai sen suolaa.

(2) Luun resorption inhibiittori, joka sisältää kaavan (I) mukaista yhdistettä tai sen suolaa,

(3) kaavan (I) mukainen yhdiste tai sen suola,

(4) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^1 on indolyyli-alempi alkyyli,

(5) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^1 on naftyyli-alempi alkyyli,

(6) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^1 on fenyyli-alempi alkyyli,

(7) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety tai alempi alkyyli,

(8) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^2 on haaraketjuinen alempi alkyyli,

(9) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^2 on fenyyli-alempi alkyyli,

(10) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^3 on haaraketjuinen alempi alkyyli,

(11) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vety,

(12) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^4 on alkanoyyli-, sulfonyyli-, karbonyylioksi-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyli-ryhmä, joka on substituoitunut alkyyli-, aryyli-, aryylialkyyli- tai alisyklisellä hiilivetyryhmällä,

(13) Kohdan (12) mukainen yhdiste, jossa R^4 on alkanoyyliryhmä, joka on substituoitunut aryyllillä, sulfonyyliryhmä, joka on substituoitunut aryyllillä, jossa on enemmän kuin 9 hiiliatomia, tai alemmalla alkyyli-ryhmällä tai karbamoyyliryhmällä tai tiokarbamoyyliryhmällä, joka voi olla substituoitunut,

(14) Mainittu yhdiste, jossa X on $-CHO$ tai $-CH_2OH$,

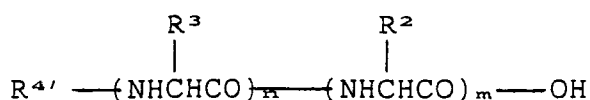
(15) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa m on 1 ja n on 1,

(16) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa m on 1 ja n on 0,

(17) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa m on 0 ja n on 0,

(18) Kohdan (3) mukainen yhdiste, jossa R^1 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitunut indolyylillä; R^2 on alempi alkyyli; R^4 on naftyylisulfonyyli tai dibentsyyliasetyyli; X on -CHO tai -CH₂OH; m on 0 tai 1 tai n on 0,

(19) Menetelmä kohdan (3) mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa menetelmässä yhdiste, jolla on kaava:

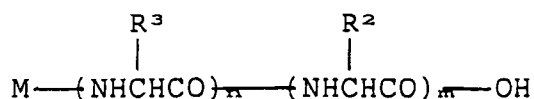


missä R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi, hiilivetyjäännös, joka voi olla substituoitunut; $R^{4'}$ on alkanoyyli-, sulfonyyli- tai karbonyylioksi-ryhmä, joka voi olla substituoitunut, tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava:

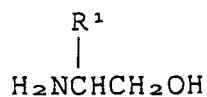


missä R^1 on vetyatomi tai aryylialkyyli-, heterosyklinen alkyyli- tai alempi alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitunut, ja minkä jälkeen toteutetaan toivottaessa hapetusreaktio tai reaktio hydroksyyli-ryhmän suojaamiseksi, sekä

(20) Menetelmä kohdan (3) mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jossa menetelmässä yhdiste, jolla on kaava:



missä R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai hiilivetyjäännös, joka voi olla substituoitunut, M on aminoryhmää suojaava ryhmä; m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaisluku 0 tai 1, tai sen johdannainen saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava:



missä R^1 on vetyatomi tai aryylialkyyli-, heterosyklinen alkyyli- tai alempi alkyyli-ryhmä, minkä jälkeen toteutetaan reaktio suojaavan ryhmän poistamiseksi, asylointi-, sulfonylointi-, oksikarbonylointi-, karbamoylointi- tai tiokarbamoylointireaktio tässä järjestyksessä, ja toivottaessa hapetusreaktio tai reaktio hydroksyyli-ryhmän suojaamiseksi.

Kuvio 1 esittää kaavamaisesti kokeellisissa esimerkeissä 4 ja 5 saatujen plasmidien muodostamista.

Oheisessa kuvauksessa komponentteina olevat aminohapot ovat L-konfiguraatiossa, mikäli toisin ei ole mainittu. Mikäli niistä on käytetty lyhenteitä, niin nämä lyhenteet ovat IUPAC-IUB:n (International Union of Pure and Applied Chemistry-International Union of Biochemistry) biokemiallisista nimityksistä esitettyjen suositusten mukaisia, esim. Gly on glysiini, Leu on leusiini ja Ile on isoleusiini. Keksinnön puitteissa on käytetty alan asiantuntijoille tuttuja aminoryhmien suojaavia ryhmiä. Edullisista amina suojaavista ryhmistä voidaan mainita asetyyli, bentsyylioksikarbonyyli, 4-metoksibentsyylioksikarbonyyli, t-butoksikarbonyyli, ftalyyli ja formylyli, bentsyylioksikarbonyylin tai t-butoksikarbonyylin ollessa edullisia.

Mitä tulee edellä esitettyyn kaavaan (I), esimerkkeinä symbolin R^1 esittämistä aryylialkyyli-ryhmistä, jotka voivat olla substituotuneita, voidaan mainita fenyyli, naftyyli, antryyli, fenantryyli ja asenaftyylienyli, sekä monosykliset tai kondensoituneet polysykliset aromaattiset hiilivetyryhmät, jotka ovat tuloksena 6-14 hiiliatomia käsittävän aromaattisen hiilivetyrengasjäännöksen ja 1-4 hiiliatomia käsittävän alemman alkyleenin välisestä sitoutumisesta, kuten bentsyyli, 2-fenyylietyyli, 3-fenyylipropyyli, 2-fenyylipropyyli, 1-fenyylipropyyli, α -naftyyliimetyyli, α -naftyylietyyli, β -naftyyliimetyyli j β -naftyylietyyli, jne.

Esimerkkeinä symbolin R^1 esittämistä heterosyklisistä alkyyliryhmistä, jotka voivat olla substituoituneita, voidaan mainita ne, jotka ovat tuloksena aromaattisen heterosyklisen rengasjäännöksen, jonka esimerkkejä on esitetty jäljempänä, sekä 1-4 hiiliatomia käsittävän alemman alkyylin välisestä sitoutumisesta. Esimerkkeinä aromaattisista heterosyklisistä rengasjäännöksistä voidaan mainita 5-7-jäseniset heterosykliset ryhmät, jotka sisältävät 1 rikki-, typpi- tai happiatomin, 5-6-jäseniset heterosykliset ryhmät, jotka sisältävät 2-4 typpiatomia, sekä 5- tai 6-jäseniset aromaattiset heterosykliset ryhmät, jotka sisältävät 1 tai 2 typpiatomia ja 1 rikki- tai happiatomin. Nämä aromaattiset heterosykliset ryhmät voivat olla kondensoituneet sellaiseen 6-jäseniseen renkaaseen, joka sisältää 2 typpiatomia tai vähemmän, bentseenirenkaaseen tai 5-jäseniseen renkaaseen, joka sisältää 1 rikkiatomin. Aromaattisista heterosyklisistä ryhmistä voidaan mainita 2-pyridyyli, 3-pyridyyli, 4-pyridyyli, 2-pyrimidinyyli, 4-pyrimidinyyli, 5-pyrimidinyyli, 6-pyrimidinyyli, 3-pyridatsinyyli, 4-pyridatsinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-pyrrolyyli, 3-pyrrolyyli, 2-imidatsolyyli, 4-imidatsolyyli, 5-imidatsolyyli, 3-pyratsolyyli, 4-pyratsolyyli, isotiatsolyyli, isoksatsolyyli, 2-tiatsolyyli, 4-tiatsolyyli, 5-tiatsolyyli, 2-oksatsolyyli, 4-oksatsolyyli, 5-oksatsolyyli, 1,2,4-triatsol-3-yyli, 1,2,3-triatsol-4-yyli, tetratsol-5-yyli, bentsimidatsol-2-yyli, indol-3-yyli, 1H-indatsolyyli, bents[b]furanyyli, isobentsofuranyyli, bents[b]tienyyli, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyradin-2-yyli, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yyli, 1H-imidatso[4,5-b]pyridin-2-yyli, 1H-imidatso[4,5-c]pyridin-2-yyli ja 1H-imidatso[4,5-b]pyratsin-2-yyli, jne.

Esimerkkeinä symbolin R^1 esittämistä alemmista alkyyliryhmistä, jotka voivat olla substituoituneita, voidaan mainita suoraketjuinen tai haaraketjuinen C_1 - C_6 -alkyyliryhmä kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, tert.-pentyyli, heksyyli, 4-metyylipentyyli, 1,1-dimetyyllibu-

tyyli, 2,2-dimetyyllibutyyli, 3,3-dimetyyllibutyyli ja 2-etyyllibutyyli, jne.

Aryyliryhmä tai aromaattinen heterosyklinen rengasjäännös symbolin R^1 esittämässä aryylialkyyli ryhmässä tai aromaattisessa heterosyklisessä alkyyli ryhmässä ja alemmassa alkyyli ryhmässä, joka voi olla substituoitunut, voi käsittää 1-3 substituenttia missä tahansa asemassaan. Esimerkkeinä näistä substituentteista voidaan mainita ketjultaan alifaattiset hiilivetyryhmät, alisykliset hiilivetyryhmät, aryyli ryhmät, aromaattiset heterosykliset ryhmät, ei-aromaattiset heterosykliset ryhmät, halogeeniatomit, nitroryhmät, aminoryhmät, jotka voivat olla substituoituneita, asyyli ryhmät, jotka voivat olla substituoituneita, hydroksyyli ryhmät, jotka voivat olla substituoituneita, tioli ryhmät, jotka voivat olla substituoituneita, sekä karboksyyli ryhmät, jotka voivat olla esteröityneitä.

Tällaisista ketjultaan alifaattisista hiilivetyryhmistä voidaan mainita suora- tai haaraketjuiset alifaattiset hiilivetyryhmät kuten alkyyli ryhmät, edullisesti ne, joissa on 1-10 hiiliatomia, alkenyyli ryhmät, edullisesti ne, joissa on 2-10 hiiliatomia, sekä alkynyyli ryhmät. Edullisista alkyyli ryhmistä voidaan mainita metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, tert.-pentyyli, 1-etyyllipropyyli, heksyyli, isoheksyyli, 1,1-dimetyyllibutyyli, 2,2-dimetyyllibutyyli, 3,3-dimetyyllibutyyli, 2-etyyllibutyyli, heksyyli, pentyyli, oktyyli, nonyyli ja dekyyli. Edullisista alkenyyli ryhmistä voidaan mainita vinyyli, allyyli, isopropenyli, 1-propenyli, 2-metyyli-1-propenyli, 1-butenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli, 2-etyyli-1-butenyyli, 3-metyyli-2-butenyyli, 1-pentenyli, 2-pentenyli, 3-pentenyli, 4-pentenyli, 4-metyyli-3-pentenyli, 1-heksenyli, 2-heksenyli, 3-heksenyli, 4-heksenyli ja 5-heksenyli. Edullisista alkynyyli ryhmistä voidaan mainita etynyyli, 1-propynyyli, 2-propynyyli, 1-butyynyli, 2-butyynyli, 3-butyynyli, 1-pentyynyli, 2-pentyynyli, 3-pentyynyli, 4-pentyynyli, 1-heksynyli, 2-heksynyli, 3-heksynyli, 4-heksynyli ja 5-heksynyli, jne.

Tällaisista alisyklisistä hiilivetyryhmistä voidaan mainita tyydyttyneet tai tyydyttymättömät alisykliset hiilivedyt kuten sykloalkyyli-ryhmät, sykloalkenyyliryhmät ja sykloalkadienyyli-ryhmät. Edullisista sykloalkyyli-ryhmistä voidaan mainita syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli, syklo-oktyyli, bisyklo[2.2.1]heptyyli, bisyklo[2.2.2]oktyyli, bisyklo[3.2.1]oktyyli, bisyklo[3.2.2]nonyyli, bisyklo[3.3.1]nonyyli, bisyklo[4.2.1]nonyyli ja bisyklo[4.3.1]-dekyyli. Edullisista sykloalkenyyliryhmistä voidaan mainita 2-syklopenten-1-yyli, 3-syklopenten-1-yyli, 2-sykloheksen-1-yyli ja 3-sykloheksen-1-yyli. Edullisista sykloalkadienyyli-ryhmistä voidaan mainita 2,4-syklopentadien-1-yyli, 2,4-sykloheksadien-1-yyli ja 2,5-sykloheksadien-1-yyli, jne.

Tällaiset aryyli-ryhmät ovat monosyklisiä tai kondensoituneita polysyklisiä aromaattisia hiilivetyryhmiä, ja edullisia ovat fenyyli, naftyyli, antryyli, fenantryyli, asenaftyleenyyli ja muut, ja edullisia ovat fenyyli, 1-naftyyli, 2-naftyyli ja muut.

Edullisista aromaattisista heterosyklisistä ryhmistä voidaan mainita aromaattiset monosykliset heterosykliset ryhmät kuten furyyli, tienyyli, pyrrolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, tiatsolyyli, isotiatsolyyli, imidatsolyyli, pyratsolyyli, 1,2,3-oksadiatsolyyli, 1,2,4-oksadiatsolyyli, 1,3,4-oksadiatsolyyli, furatsanyyli, 1,2,3-tiadiatsolyyli, 1,2,4-tiadiatsolyyli, 1,3,4-tiadiatsolyyli, 1,2,3-triatsolyyli, 1,2,4-triatsolyyli, tetratsolyyli, pyridyyli, pyridatsinyyli, pyrimidiinyyli, pyratsinyyli ja trietsinyyli sekä aromaattiset kondensoituneet heterosykliset ryhmät kuten bentsofuranyyli, isobentsofuranyyli, bentso[b]tienyyli, indolyyli, isoindolyyli, 1H-indatsolyyli, bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, 1,2-bentsisoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, 1,2-bentsisotiatso-lyyli, 1H-bentsotriatsolyyli, kinolyyli, isokinolyyli, sin-nolinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli, ftalatsinyyli, naf-tylitsinyyli, purinyyli, pteridinyyli, karbatsolyyli, α -karbo-linyyli, β -karbolinyyli, gamma-karbolinyyli, akridinyyli, fenoksiatsinyyli, fenotiatsinyyli, fenatsinyyli, fenokstinyy-

li, tiantrenyyli, fenantridinyyli, fenantrolinyyli, indolitsinyyli, pyrrolo[1,2-b]pyridatsinyyli, pyratsolo[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-a]pyridyyli, imidatso[1,5-a]pyridyyli, imidatso[1,2-b]pyridatsinyyli, imidatso[1,2-a]pyrimidinyyli, 1,2,4-triatsolo[4,3-a]pyridyyli ja 1,2,4-triatsolo[4,3-b]pyridatsinyyli, jne.

Halogeeneista voidaan mainita fluori, kloori, bromi ja jodi, fluorin ja kloorin ollessa edullisia.

Tällaisia hydroksyyli-ryhmiä ovat hydroksyyli-ryhmä ja hydroksyyli-ryhmät, joissa on asianmukainen substituentti, erityisesti sellainen substituentti, jota voidaan käyttää hydroksyyliä suojaavana ryhmänä, kuten alkoksi, alkenyylioksi, aralkyylioksi ja asyylioksi sekä aryylioksi. Tämä alkoksi on edullisesti alkoksi, jossa on 1-10 hiiliatomia (esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sek.-butoksi, tert.-butoksi, pentoksi, isopentoksi, neopentoksi, heksyylioksi, heptyylioksi, nonyylioksi, syklobutoksi, syklopentoksi, sykloheksyylioksi). Esimerkkeinä näistä alkenyylioksi-ryhmistä voidaan mainita ne, joissa on 1-10 hiiliatomia kuten allyylioksi, krotyylioksi, 2-pentenyylioksi, 3-heksenyylioksi, 2-syklopentenyyli-metoksi ja 2-sykloheksenyyli-metoksi. Esimerkkeinä mainituista aralkyylioksi-ryhmistä voidaan mainita fenyyli-C₁-C₄-alkyylioksit (esim. bentsyylioksi, fenyylietyylioksi). Mainittu asyylioksi on edullisesti alkanoyylioksi, jossa on 2-4 hiiliatomia (esim. asetyylioksi, propionyylioksi, n-butyryylioksi, isobutyryylioksi). Esimerkkeinä aryylioksista voidaan mainita fenoksi ja 4-kloorifenoksi.

Tällaisista tioli-ryhmistä voidaan mainita tioli-ryhmä ja tioli-ryhmät, joissa on sopiva substituentti, erityisesti sellainen substituentti, jota voidaan käyttää tiolia suojaavana ryhmänä, kuten alkyyli-tio, aralkyyli-tio ja asyyli-tio. Tämä alkyyli-tio on edullisesti alkyyli-tio, jossa on 1-10 hiiliatomia (esim. metyyli-tio, etyyli-tio, propyyli-tio, isopropyyli-tio, butyyli-tio, isobutyryli-tio, sek.-butyyli-tio, tert.-butyyli-tio, pentyyli-tio, isopentyyli-tio, neopentyyli-tio, heksyyli-tio, heptyyli-

tio, nonyyylitio, syklobutyylitio, syklopentyylitio, sykloheksyyylitio). Esimerkkeinä tällaisista aralkyyylitiorhymistä voidaan mainita fenyyli-C₁-C₄-alkyyylitiot (esim. bentsyyylitio, fenyylietyylitio). Tällainen asyyylitio on edullisesti alkanoyylitio, jossa on 2-4 hiiliatomia (esim. asetyyylitio, propionyyylitio, n-butyryylitio, isobutyryylitio, jne.).

Tällaisista aminoryhmistä voidaan mainita aminoryhmät (-NH₂-ryhmät), jotka ovat substituoituneet 1 tai 2 alkyyyliryhmällä, jo(i)ssa on 1-10 hiiliatomia, alkenyyyliryhmällä, jo(i)ssa on 1-10 hiiliatomia, aromaattisilla ryhmillä ja asyyyliryhmillä (esim. metyyliamino, dimetyyliamino, etyyliamino, dietyyliamino, dibutyliamino, diallyyliamino, sykloheksyyliamino, fenyyliamino, N-metyyli-N-fenyyliamino, asetyyliamino, propionyyliamino, bentsoyyliamino, jne.).

Näistä asyyyliryhmistä voidaan mainita formyylit sekä sellaiset ryhmät, jotka ovat tuloksena 1-10 hiiliatomia käsittävän alkyylin, 1-10 hiiliatomia käsittävän alkenyylin tai aromaattisen ryhmän ja karbonyyliryhmän välisestä sitoutumisesta (esim. asetyyli, propionyyli, butyryyli, isobutyryyli, valeryyli, isovaleryyli, pivaloyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, oktanoyyli, syklobutanoyyli, syklopentanoyyli, sykloheksanoyyli, sykloheptanoyyli, krotonyyli, 2-sykloheksenikarbonyyli, bentsoyyli, nikoinoyyli, jne.).

Tällaisia esteröityneitä karboksyyli-ryhmiä (karbonyylioksi-ryhmiä) ovat ne, jotka ovat tuloksena karboksyyli-ryhmän ja 1-6 hiiliatomia käsittävän alkyyli-ryhmän välisestä sitoutumisesta, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, isobutoksikarbonyyli, sek.-butoksikarbonyyli, tert.-butoksikarbonyyli, pentoksikarbonyyli ja heksyylioksikarbonyyli, ne, jotka ovat tuloksena karboksyyli-ryhmän ja 3-6 hiiliatomia käsittävän alkenyyli-ryhmän välisestä sitoutumisesta kuten allyylioksikarbonyyli, krotyylioksikarbonyyli, 2-pentenyylioksikarbonyyli ja 3-heksenyylioksikarbonyyli, sekä ne, jotka ovat tuloksena karbonyyli-ryhmän ja aralkyyli-ryhmän välisestä sitoutumisesta kuten bent-

syklioksidikarbonyyli ja fenyylietyylioksidikarbonyyli.

Mitä tulee edellä esitettyyn kaavaan (I), esimerkkeinä symbolin R^2 tai R^3 esittämästä hiilivetyjäännöksestä, joka voi olla substituoitunut, voidaan mainita mahdollisesti substituoituneet aryylialkyylioryhmät sekä mahdollisesti substituoituneet alifaattiset hiilivetyryhmät. Tällaisia mahdollisesti substituoituneita aryylialkyylioryhmiä ovat mm. ne samat mahdollisesti substituoituneet aryylialkyylioryhmät, jotka on mainittu edellä R^1 :n yhteydessä. Tällaisista mahdollisesti substituoituneista alifaattisista hiilivetyryhmistä voidaan mainita suoratai haaraketjuiset tyydyttyneet alifaattiset hiilivetyjäännökset, joissa on 1-8 hiiliatomia, ja joista voidaan mainita metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, tert.-pentyyli, heksyyli, isoheksyyli, heptyyli ja oktyyli, tyydyttymättömät alifaattiset hiilivetyjäännökset, joissa on 2-8 hiiliatomia, kuten etenyyli, 1-propenyyli, 2-propenyyli, 1-butenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli, 2-metyyli-1-propenyyli, 1-pentenyyli, 2-pentenyyli, 3-pentenyyli, 4-pentenyyli, 3-metyyli-2-butenyyli, 1-heksenyyli, 3-heksenyyli, 2,4-heksadienyyli, 5-heksenyyli, 1-heptenyyli, 1-oktenyyli, etynyyli, 1-propynyyli, 2-propynyyli, 1-butyynyli, 2-butyynyli, 3-butyynyli, 1-pentyynyli, 2-pentyynyli, 3-pentyynyli, 4-pentyynyli, 1-heksynyli, 3-heksynyli, 2,4-heksadiynyli, 5-heksynyli, 1-heptyynyli ja 1-oktyynyli, tyydyttyneet alisykliset hiilivetyjäännökset, joissa on 3-7 hiiliatomia, kuten syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja sykloheptyyli, tyydyttymättömät alisykliset hiilivetyjäännökset, joissa on 5-7 hiiliatomia, kuten 1-syklopentenyyli, 2-syklopentenyyli, 3-syklopentenyyli, 1-sykloheksenyyli, 2-sykloheksenyyli, 3-sykloheksenyyli, 1-sykloheptenyyli, 2-sykloheptenyyli, 3-sykloheptenyyli ja 2,4-sykloheptadienyyli, sekä ryhmät, jotka ovat tuloksena edellä mainittujen alisyklisten hiilivetyjäännösten ja tyydyttyneiden alifaattisten hiilivetyjäännösten välisestä sitoutumisesta, ja joissa on 4-9 hiiliatomia, kuten syklopropyylimetyyli, syklopropyylietyyli, syklobutyylimetyyli, syklopentyylimetyyli, 2-syklopentenyylietymetyyli, 3-syklopentenyyli-

metyyli, sykloheksyyli, 2-sykloheksenyylimetyyli, 3-sykloheksenyylimetyyli, sykloheksyylietyyli, sykloheksyylipropyyli, sykloheptyylimetyyli ja sykloheptylietyyli.

Symbolin R^2 tai R^3 esittämä alifaattinen hiilivetyryhmä, joka voi olla substituotunut, voi käsittää 1-3 substituenttia missä tahansa asemassaan. Esimerkkeinä näistä substituentteista voidaan mainita ne samat halogeeniatomit, nitroryhmät, mahdollisesti substituotuneet aminoryhmät, mahdollisesti substituotuneet asyyliiryhmät, mahdollisesti substituotuneet hydroksyyliiryhmät, mahdollisesti substituotuneet tioliiryhmät, sekä mahdollisesti esteröityneet karboksyyliiryhmät, jotka on mainittu edellä aryylin tai aromaattisen heterosyklisen rengasjäännöksen substituentteina symbolin R^1 esittämien, mahdollisesti substituotuneiden aryylialkyyliiryhmän tai aromaattisen heterosyklisen alkyliiryhmän yhteydessä.

Symbolien R^4 ja $R^{4'}$ esittämät alkanoyyliiryhmä, karbonyylioksi-ryhmä ja sulfonyyliiryhmä voidaan esittää vastaavasti kaavoilla $-COR^5$, $-COOR^6$ ja $-SO_2R^7$. Symbolin R^4 esittämä karbamoyyliiryhmä ja tiokarbamoyyliiryhmä voidaan esittää vastaavasti kaavoilla $CONHR^8$ ja $-CSNHR^9$ (R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat toisistaan riippumatta hiilivetyjäännöstä, joka voi olla substituotunut).

Esimerkkeinä symbolin R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tai R^9 esittämistä, mahdollisesti substituotuneista hiilivetyjäännöksistä voidaan mainita alifaattiset hiilivetyryhmät, aromaattiset hiilivetyryhmät ja heterosykliset ryhmät. Esimerkkeinä näistä alifaattisista hiilivetyryhmistä voidaan mainita ne samat ryhmät, jotka on mainittu edellä mahdollisesti substituotuneina alifaattisina hiilivetyryhminä symbolin R^2 tai R^3 yhteydessä. Esimerkkeinä tällaisista aromaattisista hiilivetyryhmistä voidaan mainita ne samat ryhmät, jotka on mainittu edellä symbolin R^1 , R^2 tai R^3 yhteydessä aryyliiryhmänä mahdollisesti substituoidussa aryylialkyyliiryhmässä. Esimerkkeinä tällaisista heterosyklisistä ryhmistä voidaan mainita ei-aromaattiset heterosykliset ryhmät kuten oksyylianyyli, atsetidinyyli,

oksetanyyli, tietanyyli, pyrrolidinyyli, tetrahydrofuryyli, tiolanyyli, piperitsinyyli, tetrahydropyranyyli, morfolinyyli, tiomorfolinyyli, piperatsinyyli, homopiperitsinyyli, pyrrolinyyli ja imidatsolitsinyyli, sekä ne samat esimerkkeinä mainitut ryhmät, jotka on esitetty edellä symbolin R^1 yhteydessä aromaattisina heterosyklisinä jäännöksinä mahdollisesti substituoituneessa aromaattisessa heterosyklisessä alkyyliryhmässä. Nämä ei-aromaattiset heterosykliset ryhmät voivat olla kondensoituneet bentseenirenkaan kanssa, 2 typpiatomia tai vähemmän sisältävän 6-jäsenen renkaan kanssa tai 1 rikkiatomin sisältävän 5-jäsenen renkaan kanssa. Tällaisista kondensoituneista ei-aromaattisista heterosyklisistä renkaista voidaan mainita kromanyyli, isokromanyyli, tiokromanyyli ja isotiokromanyyli. Edellä esimerkkeinä symbolin R^5 , R^6 , R^7 , R^8 tai R^9 esittämistä, mahdollisesti substituoituneista hiilivetyjäännöksistä mainitut alifaattiset hiilivetyryhmät, aromaattiset hiilivetyryhmät ja heterosykliset ryhmät voivat käsittää 1-3 substituenttia missä tahansa asemassaan. Esimerkkeinä näistä substituentteista voidaan mainita ne samat ryhmät, jotka on mainittu esimerkkeinä aryyliiryhmän substituentteista symbolin R^1 esittämän, mahdollisesti substituoituneen aryylialkyyliiryhmän tapauksessa.

Mitä tulee edellä mainittuun symboliin X, esimerkkeinä kaavassa $-CHO$ tai $-CH_2OB$ hydroksyyliiryhmän suojaavana ryhmänä toimivasta symbolista B voidaan mainita ne hydroksyyliiryhmän suojaavat ryhmät, joita on läsnä symbolin R^1 esittämän alemman alkyyliryhmän substituenttina toimivassa hydroksyyliiryhmässä, edullisesti 2-10 hiiliatomia käsittävä alkanoyyliiryhmä.

Mitä tulee symbolin M esittämän aminoryhmän suojaavaan ryhmään, esimerkkeinä voidaan mainita edellä mainitut amina suojaavat ryhmät.

Oheisessa keksinnössä yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen suola on edullisesti fysiologisesti hyväksyttävä suola, ja esimerkkeinä voidaan mainita suolat, jotka ovat muodostuneet epäorgaanisten emästen kanssa, orgaanisten emästen kanssa,

epäorgaanisten happojen kanssa orgaanisten happojen kanssa sekä suolat, jotka ovat muodostuneet emäksisten tai happamien aminohappojen kanssa. Edullisista epäorgaanisten emästen kanssa muodostuneista suoloista voidaan mainita alkalimetallisuolat kuten natriumsuola ja kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsiumsuola ja magnesiumsuola, alumiinisuola ja ammoniumsuola. Edullisista orgaanisten emästen kanssa muodostuneista suoloista voidaan mainita suolat, jotka ovat muodostuneet trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin, pikoliinin, etanoliamiinin, dietanoliamiinin, trietanoliamiinin, disykloheksyyliamiinin ja N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin kanssa, ja muut vastaavat. Edullisista epäorgaanisten happojen kanssa muodostuneista suoloista voidaan mainita suolat, jotka ovat muodostuneet kloorivetyhapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikkihapon ja fosforihapon kanssa. Edullisista orgaanisten happojen kanssa muodostuneista suoloista voidaan mainita ne, jotka ovat muodostuneet muurahaishapon, etikkahapon, trifluorietikkahapon, fumaarihapon, oksaalihapon, viinihapon, maleiinihapon, sitruunahapon, meripihkahapon, omenahapon, metaanisulfonihapon, bentseenisulfonihapon ja p-tolueenisulfonihapon kanssa, ja muut vastaavat. Edullisista suoloista, jotka ovat muodostuneet emäksisten aminohappojen kanssa, voidaan mainita ne, jotka ovat muodostuneet arginiinin, lyysiinin ja ornitiinin kanssa. Edullisista suoloista, jotka ovat muodostuneet happamien aminohappojen kanssa, voidaan mainita ne, jotka ovat muodostuneet asparagiinihapon ja glutamiinihapon kanssa.

Mitä tulee yhdisteeseen (I), R^1 on edullisesti C_1 - C_6 -alkyyli, jossa voi olla substituenttina indolyyli tai aryyli, erityisesti indol-3-yyli-metyyli, bentsyyli-metyyli, metyyli, isopropyli, 1-naftyyli tai muut vastaavat, R^2 on edullisesti haaraketjuinen C_3 - C_6 -alkyyli, fenyyli- C_1 - C_6 -alkyyli tai vetyatomi, erityisesti sek.-butyyli, bentsyyli, vetyatomi tai muu vastaava, R^3 on edullisesti haaraketjuinen C_3 - C_6 -alkyyli, erityisesti sek.-butyyli, vetyatomi, R^4 on edullisesti alempi (C_1 - C_6) alkyyli, jossa voi olla substituenttina aryyli tai alisyklinen hiilivety-alkyyli tai aryyli, joka voi olla substituoitunut kuten vastaava R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ja R^9 , sen ollessa edullisemmin

C₂-C₆-alkanoyyli-, sulfonyyli-, karbonyylioksi-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyliryhmä, jossa on substituenttina C₁-C₆-alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai sykloalkyyli, erityisesti alkanoyyliryhmä, jossa on substituenttina C₉-C₁₂-aryyli, tai sulfonyyli-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyliryhmä, jossa on substituenttina yli 9 hiiliatomia käsittävä aryyli tai C₁-C₆-alkyyli. R^{4'} on edullisesti alempi (C₁-C₆) alkyyli, jossa voi olla substituenttina aryyli tai alisyklinen hiilivety-alkyyli tai aryyli, joka voi olla substituoitunut kuten vastaava R⁵, R⁶ ja R⁷, sen ollessa edullisemmin C₂-C₆-alkanoyyli-, sulfonyyli- tai karbonyylioksiryhmä, jossa on substituenttina C₁-C₆-alkyyli, aryyli, aryylialkyyli tai sykloalkyyli, erityisesti alkanoyyliryhmä, jossa on substituenttina C₉-C₁₂-aryyli, tai sulfonyyliryhmä, jossa on substituenttina yli 9 hiiliatomia käsittävä aryyli tai C₁-C₆-alkyyli. X on edullisesti -CHO tai -CH₂OH, m on edullisesti 0 tai 1 ja n on edullisesti 0.

Erityisen edullisista yleisen kaavan (I) mukaisista yhdisteistä voidaan mainita: N-(4-tolueenisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-(t-butoksikarbonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-bentsyylikarbamoyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-[(2-sykloheksyylietyyli)karbamoyyli]-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-(3-trifluorimetyylifenyylikarbamoyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaali,

N-(2-propyyli-pentanoyyli)-(L)-tryptofanaali,

N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanaali,

N-dibentsyyliasetyyli-(L)-fenyyli-alanaali,

N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-fenyyli-alanaali,

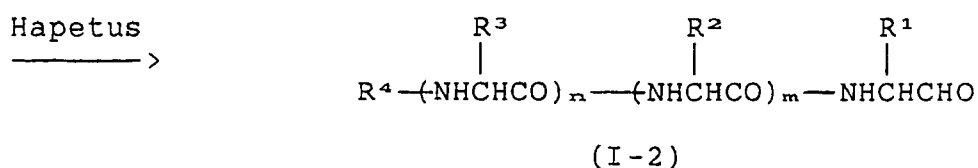
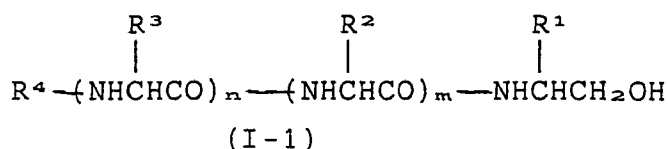
N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-fenyyli-alaninaali,

N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-alanaali,

N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-leusyyli-(L)-leusyyliglysinaali,
 N-(2-propyylipentanooyli)-(L)-alanyyli-(L)-tryptofanaali,
 N-(2-propyylipentanooyli)-(L)-valyyli-(L)-tryptofanaali,
 N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanoli,
 N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanoli ja
 N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-alaninoli.

Tämän jälkeen kuvataan yksityiskohtaisesti menetelmät yhdisteen (I) tuottamiseksi.

Menetelmä A



Edellä esitetyissä kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

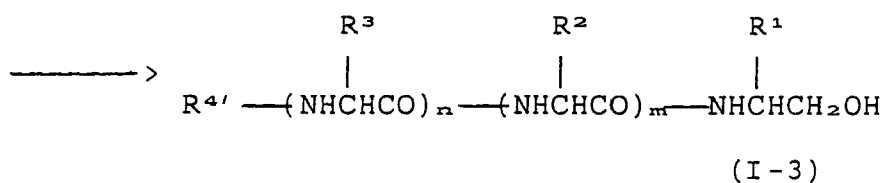
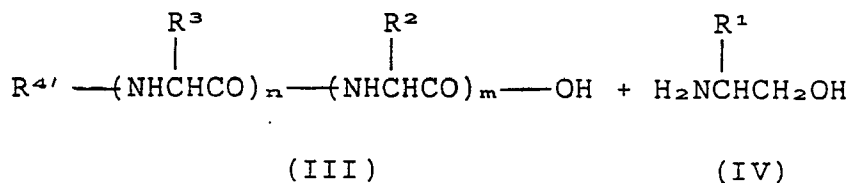
Tämä hapettaminen toteutetaan tunnetulla hapetusreaktiolla. Tällaisista reaktioista voidaan mainita kromihappohapetukset kuten Jones'in hapetus, jossa käytetään kromioksidin, rikkihapon ja pyridiinin seosta, Collins'in hapetus, jossa käytetään kromi-pyridiini-kompleksia, hapetus pyridinium-klorokromaatilla (PCC) ja hapetus pyridinium-dikromaatilla (PDC), hapetus aktivoitulla DMSO:lla ja hapetus oksoammoniumsuolalla.

Optisesti aktiivisen konfiguraation tapauksessa tämä hapettaminen toteutetaan edullisesti aktivoituun dimetyylisulfoksiidiin (DMSO) perustuvana hapetuksena. Aktivoituun DMSO:iin perustuva hapetus toteutetaan liuottimessa sekä DMSO:n että elektrofiilisen reagenssin läsnäollessa. Esimerkkeinä näistä liuottimista voidaan mainita eetterit kuten etyylietteri, isopropyylieetteri, tetrahydrofuraani ja dioksaani, aromaatti-

dimetyyliformamidi (DMF), halogenoidut hiilivedyt kuten kloroformi ja dikloorimetaani, pyridiini ja dimetyylisulfoksidi, ja liuotin valitaan kussakin tapauksessa elektrofiilisen reagenssin tyypistä riippuen. Aktivoituun DMSO:iin perustuvista hapetusmenetelmistä voidaan mainita disykloheksyylikarbodi-imidiin (DCC) perustuva menetelmä, asetanhydridiin perustuva menetelmä, fosforipentoksidiin perustuva menetelmä, klooriin perustuva menetelmä, rikkitrioksidi-pyridiini-menetelmä, keteeni-imini-enamiiniin perustuva menetelmä ja elohopea(2)asetattiin perustuva menetelmä, jotka menetelmät on nimetty käytetyn elektrofiilisen reagenssin mukaan. Tämä hapetus toteutetaan edullisesti rikkitrioksidi-pyridiini-menetelmällä, jossa hapettaminen toteutetaan käyttämällä rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksia DMSO:ta aktivoivana reagenssina trietyyliamiinin läsnäollessa. Tämä reaktio voidaan myös toteuttaa siten, että liuottimena käytetään dimetyylisulfoksidia. Trietyyliamiinin ja rikkitrioksidi-pyridiini-kompleksin käytetty määrä on 1-10 moolia, edullisesti 2-5 moolia yhdisteen (I-1) yhtä moolia kohden. Reaktiolämpötila on -70 - $+80$ °C, edullisesti -20 - $+40$ °C, ja reaktioaika on 0,5-10 tuntia.

Täten saatu aldehydijohdannainen (I-2) voidaan eristää ja puhdistaa tunnetuilla erotus- ja puhdistusmenetelmillä kuten väkevöimällä, väkevöimällä alennetussa paineessa, liuotinuu-
tolla, kiteyttämällä, uudelleenkiteyttämällä, uudelleenliuot-
tamalla ja kromatografisesti.

Menetelmässä A lähtöaineena toimiva yhdiste voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

Menetelmä B

Näissä kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (III) tai sen reaktiivinen johdannainen (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (IV) tai sen sellaisen johdannaisen tai sen suolan kanssa, joka johdannainen on reaktiivinen aminohapporyhmästä, jolloin saadaan yhdiste (I-3). Yhdisteen (IV) edullisia johdannaisia, jotka ovat reaktiivisia aminoryhmästä, ovat esimerkiksi Schiff:in emäksen tyyppiset imino- tai enamiinimuotoiset tautomeeriset isomeerit, jotka ovat tuloksena yhdisteen (IV) ja karbonyyliyhdisteen kuten aldehydin tai ketonin välisestä reaktiosta, silyylijohdannaiset, jotka ovat tuloksena yhdisteen (IV) ja silyyliyhdisteen kuten bis(trimetyylisilyyli)asetamidin, mono-(trimetyylisilyyli)asetamidin tai bis(trimetyylisilyyli)urean välisestä reaktiosta, sekä johdannaiset, jotka ovat tuloksena yhdisteen (IV) ja fosforitrikloridin tai fosgeenin välisestä reaktiosta. Esimerkkeinä yhdisteen (IV) edullisista suoloista ja sen reaktiivisista johdannaisista voidaan mainita ne samat happoadditiosuolat, jotka on mainittu edellä yhdisteen (I) yhteydessä.

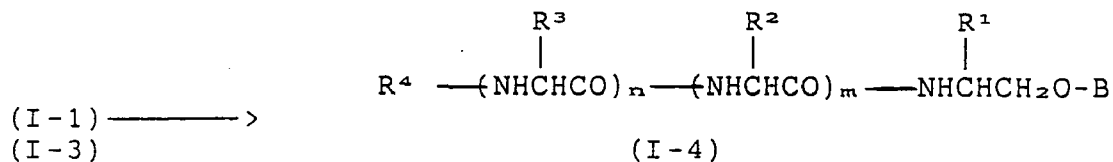
Edullisista yhdisteen (III) johdannaisista, joiden karboksyyli-ryhmä on reaktiivinen, voidaan mainita happohalogenidit, happoanhydridit, aktivoidut amidit ja aktivoidut esterit. Muista edullisista johdannaisista voidaan mainita happoklori-

dit, happoatsidit, sekahappoanhydridit kuten substituoituneen fosforihapon, esimerkiksi dialkyylifosforihapon, fenyylifosforihapon, difenyylifosforihapon, dibentsyylifosforihapon tai halogenoidun fosforihapon kanssa muodostuneet sekahappoanhydridit tai dialkyylifosforihapon, rikkihapokkeen, tiorikkihapon tai rikkihapon kanssa muodostuneet sekahappoanhydridit tai sellaiset sekahappoanhydridit, jotka ovat muodostuneet sulfonihapon kuten metaanisulfonihapon kanssa tai alifaattisen karboksyylihapon kuten etikkahapon, propionihapon, voihiapon, isovoipivaalihapon, pentaanihapon, isopentaanihapon tai trikloorietikkahapon kanssa tai aromaattisen karboksyylihapon kuten bentsoehapon kanssa, symmetriset happoanhydridit, aktivoituneet amidit, jotka ovat muodostuneet imidatsolin, 4-substituoituneen imidatsolin, dimetyylipyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa, aktivoituneet esterit kuten syanometyyliesteri, metoksimetyyliesteri, dimetyyli-iminometyyliesteri, vinyyliesteri, propargyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyyliifenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyyliitioesteri, p-nitrofenyyliesteri, p-kresyyliitioesteri, karboksimeetyyliitioesteri, pyranyyliesteri, pyridyyliesteri, piperidyyliesteri ja 8-kinolyyliitioesteri, sekä N-hydroksiyhdisteiden kanssa muodostuneet esterit, kuten esterit, jotka ovat muodostuneet N,N-dimetyylihydroksyyliamiinin, 1-hydroksi-2-(1H)-pyridonin, N-hydroksisukkinimidin, N-hydroksisiftaaliamidin ja 1-hydroksi-1H-bentsotriatsolin kanssa. Nämä reaktiiviset johdannaiset voidaan valita valinnaisesti riippuen käytetyn yhdisteen (III) tyypistä. Yhdisteen (III) reaktiivisten johdannaisten edullisista suoloista voidaan mainita suolat, jotka ovat muodostuneet emästen kanssa, ja esimerkkeinä näistä suoloista voidaan mainita alkalimetallisuolat kuten natriumsuola ja kaliumsuola, maa-alkalimetallisuolat kuten kalsiumsuola ja magnesiumsuola, ammoniumsuola, sekä orgaanisen emäksen kanssa muodostuneet suolat kuten trimetyyliamiinisuo- la, trietyyliamiinisuo- la, pyridiinisuola, pikoliinisuo- la, disykloheksyyliamiinisuo- la ja N,N-dibentsyylietyleenidi- amiinisuo- la. Tämä reaktio toteutetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa kuten vedessä, alkoholissa kuten metanolissa tai etanolissa, asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, kloro-

formissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai pyridiinissä, mutta se voidaan toteuttaa myös missä tahansa muussa sellaisessa orgaanisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota. Näitä tavanomaisia liuottimia voidaan käyttää seoksena veden kanssa.

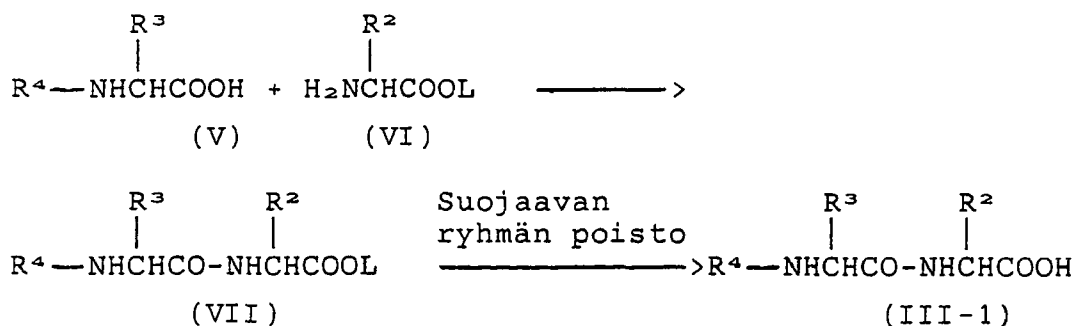
Kun yhdistettä (III) käytetään vapaana happona tai sen suolana, niin tällöin tämä reaktio toteutetaan edullisesti tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa, joista kondensointiaineista voidaan mainita esimerkkinä N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi, N-sykloheksyyli-N'-morfolinoetyylikarbodi-imidi, N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi, N,N'-dietyylikarbodi-imidi, N,N'-di-isopropyylikarbodi-imidi, N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi, N,N'-karbonyylibis(2-metyyli-imidatsoli), pentametyleeniketee-ni-N-sykloheksyyli-imiini, difenyyliketeeni-N-sykloheksyyli-imiini, etoksiasetyyleeni, 1-alkoksi-1-kloorietyleeni, trialkyy-lifosfiitti, etyylipolyfosfaatti, isopropyylipolyfosfaatti, fosforioksikloridi, difenyylifosforyyliatsidi, tionyyliklori-di, oksalyylikloridi, alempi alkyylihalogeeniформаatti kuten etyylikloroformaatti tai isopropyylikloroformaatti, trifenyyli-fosfiini, 2-etyyli-7-hydroksibentsisoksatsoliumsuola, 2-etyy-li-5-(m-sulfofenyyli)isoksatsoliumhydroksidi-molekyylin sisäi-nen suola, N-hydroksibentsotriatsoli, 1-(p-klooribentseenisul-fonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsoli tai niinkutsuttu Wil-smeier:in reagenssi, joka on valmistettu N,N-dimetyyliform-amidin ja tionyylikloridin välisellä reaktiolla, fosgeeni, trikloorimetyylikloroformaatti tai fosforioksikloridi. Tämä reaktio voidaan myös toteuttaa epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen läsnäollessa, joista emäksistä voidaan mainita alkali-metallivetykarbonaatti, tri(alempi)alkyyliamiini, pyridiini, N-(alempi)alkyyli-morfoliini tai N,N-di(alempi)alkyylibentsyy-liamiini. Vaikkei reaktiolämpötilaa rajoitetakaan millään tavalla, niin kuitenkin tämä reaktio toteutetaan tavallisesti jäädyttävissä/lämmittävissä olosuhteissa.

Yhdisteet (I-1) ja (I-3) muunnetaan yhdisteeksi (I-4).

Menetelmä C

Edellä esitetyssä kaavassa B on hydroksyyli ryhmää suojaava ryhmä ja muut symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tämä reaktio toteutetaan saattamalla B-OH tai sen reaktiivinen johdannainen tai sen suola reagoimaan yhdisteen (I-1) tai sen suolan kanssa. Tämä reaktio toteutetaan samalla tavalla kuin yhdisteen (III) tai sen karboksyyli ryhmän reaktiivisen johdannaisen ja yhdisteen (IV) välinen reaktio.

Menetelmä D

Edellä olevissa kaavoissa L tarkoittaa karboksia suojaavaa ryhmää; muut symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Esimerkkeinä symbolin L esittämistä karboksia suojaavista ryhmistä voidaan mainita peptidisynteesin alalla tavallisesti käytetyt suojaavat ryhmät kuten esterijohdannaiset.

Tässä menetelmässä yhdiste (V) tai sen johdannainen, jossa on reaktiivinen karboksyyli ryhmä, (tai sen suola) saatetaan rea-

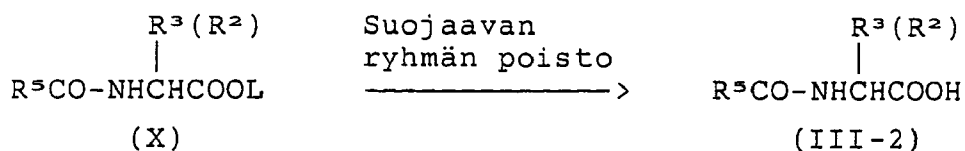
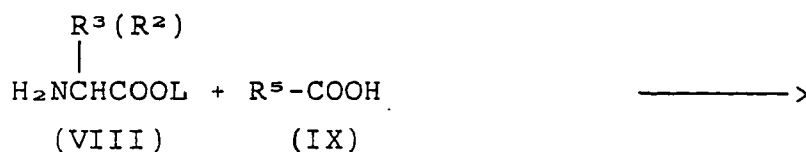
goimaan yhdisteen (VI) tai sen reaktiivisen aminoryhmän käsit-
tävän johdannaisen (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan
yhdiste (VII), joka alistetaan sitten suojaavan ryhmän poista-
vaan reaktioon karboksia suojaavan ryhmän poistamiseksi, jol-
loin saadaan yhdiste (III-1). Yhdisteen (V) tai sen karboksyy-
liryhmästä reaktiivisen johdannaisen (tai sen suolan) ja yhdis-
teen (VI) tai sen aminoryhmästä reaktiivisen johdannaisen (tai
sen suolan) välinen reaktio toteutetaan samalla tavalla kuin
menetelmä B.

Yhdisteellä (VII) toteutettava suojaavan ryhmän poistava reak-
tio karboksiryhmää suojaavan ryhmän poistamiseksi siitä voi-
daan toteuttaa millä tahansa tavanomaisella menetelmällä kar-
boksia suojaavan ryhmän poistamiseksi, eli tämä suojaava ryhmä
voidaan poistaa hydrolyysillä, pelkistämällä tai Lewis-hapol-
la. Kun karboksia suojaava ryhmä on esteri, se voidaan poistaa
hydrolyysillä tai suojaavan ryhmän poistavalla reaktiolla
Lewis-hapon avulla, edullisesti hydrolyysillä emäksen tai
hapon läsnäollessa. Edullisista emäksistä voidaan mainita
epäorgaaniset emäkset kuten alkalimetallihydroksidit (esim.
natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi), maa-alkalimetallihydrok-
sidit (esim. magnesiumhydroksidi, kalsiumhydroksidi), alkalime-
tallikarbonaatit (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaat-
ti), maa-alkalimetallikarbonaatit (esim. magnesiumkarbonaatti,
kalsiumkarbonaatti), alkalimetallibikarbonaatit (esim. natrium-
bikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti), alkalimetalliasetaatit
(esim. natriumasetaatti, kaliumasetaatti), maa-alkalimetalli-
fosfaatit (esim. magnesiumfosfaatti, kalsiumfosfaatti), alkali-
metallivetyfosfaatit (esim. dinatriumvetyfosfaatti, dikaliumve-
tyfosfaatti) sekä orgaaniset emäkset kuten trialkyyliamiinit
(esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini), pikoliini, N-metyy-
lipyrrolidiini, N-metyylimorfoliini, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]-
non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]non-5-eeni ja 1,8-diatsabi-
syklo[5,4,0]-undekeeni. Hydrolyysi emästä käyttäen toteutetaan
usein vedessä tai hydrofiilisessä orgaanisessa liuottimessa
tai niiden seoksessa. Edullisista hapoista voidaan mainita or-
gaaniset hapot (esim. muurahaishappo, bromivetyhappo, rikkihap-
po).

Tämä hydrolyysi toteutetaan tavallisesti orgaanisessa liuottimessa, vedessä tai niiden seoksessa. Reaktiolämpötila, jolle ei aseteta mitään rajoituksia, valitaan sopivalla tavalla karboksia suojaavan ryhmän sekä suojaavan ryhmän poistoon käytetyn menetelmän suhteen. Suojaavan ryhmän poistaminen Lewis-happoa käyttäen toteutetaan saattamalla yhdiste (VII) (tai sen suola) reagoimaan Lewis-hapon kanssa, joista Lewis-hapoista voidaan mainita booritrihalogenidi (esim. booritrikloridi, booritrifluoridi), titaanitetrahalogenidi (esim. titaanitettrakloridi, titaanitetrabromidi), alumiinitrihalogenidi (esim. alumiinikloridi, alumiinibromidi) tai trihalogeenietikkahappo (esim. trikloorietikkahappo, trifluoretikkahappo). Tämä suojaavan ryhmän poistava reaktio toteutetaan edullisesti kationeja vangitsevan aineen (esim. anisolin, fenolin) läsnäollessa ja se toteutetaan normaalisti sellaisessa liuottimessa, joka ei häiritse reaktiota, ja joista voidaan mainita nitroalkaani (esim. nitrometaani, nitroetaani), alkyleenihalogenidi (esim. metyleenikloridi, etyleenikloridi), dietyylieetteri tai rikkihiili. Näitä liuottimia voidaan myös käyttää seoksena.

Pelkistämiseen perustuvaa suojaavan ryhmän poistamista käytetään sellaisten suojaavien ryhmien kuten halogeenialkyyliesteiden (esim. 2-jodietyyli, 2,2,2-trikloorietyyli) ja aralkyyliestereiden (esim. bentsyyli) poistamiseen. Tähän suojaavien ryhmien poistoon sopivia pelkistysmenetelmiä ovat pelkistäminen yhdistelmällä, joka koostuu metallista (esim. sinkki, sinkkiamalgaami) tai kromiyhdistesuolasta [esim. kromi(II)kloridi, kromi(II)asetatti] sekä orgaanisesta tai epäorgaanisesta haposta (esim. etikkahappo, propionihappo, kloorivetyhappo), sekä tavanomainen katalyyttinen pelkistäminen tavallisen metallikatalyytin läsnäollessa (esim. hiileen sidottu palladium, Raney-nikkeli). Vaikkei reaktiolämpötilaa rajoitetakaan millään tavalla, tämä reaktio toteutetaan normaalisti jäähdyttämällä huoneen lämpötilassa tai lämmittämällä.

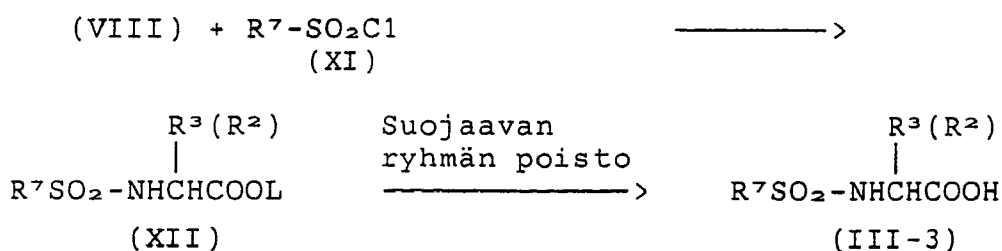
Menetelmä E



Edellä esitetyissä kaavoissa symboleilla on edellä esitetty merkitys.

Tässä menetelmässä yhdiste (IX) tai sen karboksyyli ryhmästä aktivoitu johdannainen (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (VIII) tai sen aminoryhmästä aktivoituneen johdannaisen (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan yhdiste (X), josta poistetaan sitten suojaava ryhmä siitä karboksia suojaavan ryhmän poistamiseksi siten, että saadaan yhdiste (III-2). Tämä menetelmä toteutetaan samalla tavalla kuin menetelmä D.

Menetelmä F



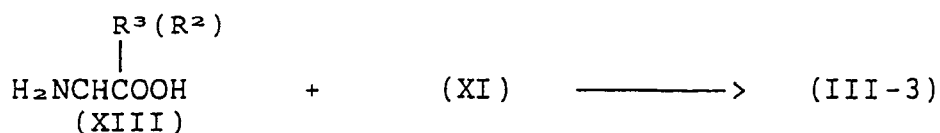
Edellä esitetyissä kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (XI) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (VIII) (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan yhdiste (XII), joka alistetaan sitten suojaavan ryhmän poistavaan reaktioon karboksia suojaavan ryhmän poista-

miseksi siitä, jolloin saadaan yhdiste (III-3). Yhdisteiden (VIII) reaktio yhdisteen (XI) kanssa toteutetaan sopivassa liuottimessa. Esimerkkeinä näistä liuottimista voidaan mainita aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleeni, eetterit kuten dioksaani, tetrahydrofuraani ja dimetoksietaani, alkoholit kuten metanoli, etanoli ja propanoli, etyyliasettaatti, asetonitriili, pyridiini, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, kloroformi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, asetoni, 2-butanoni ja niiden seokset.

Yhdisteiden (VIII) ja (XI) välinen reaktio toteutetaan sopivan emäksen läsnäollessa, joista emäksistä esimerkkeinä voidaan mainita alkalimetallisuolat kuten natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kaliumkarbonaatti, natriumkarbonaatti ja natriumvetykarbonaatti, amiinit kuten pyridiini, trietyyliamiini ja N,N-dimetyylianiiliini, natriumhydridi ja kaliumhydridi. Näiden emästen käytetty määrä on edullisesti noin 1-5 moolia yhdisteen (VIII) yhtä moolia kohden. Reaktio toteutetaan normaalisti alueella $-20 - +150^{\circ}\text{C}$ olevassa lämpötilassa, edullisesti alueella $-10 - +100^{\circ}\text{C}$ olevassa lämpötilassa. Täten saatu yhdiste (XII) alistetaan suojaavan ryhmän poistavaan reaktioon siten, että saadaan yhdiste (III-3). Tämä suojaavan ryhmän poistaminen toteutetaan samalla tavalla kuin suojaavan ryhmän poistaminen menetelmässä D.

Menetelmä G



Edellä olevissa kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (XIII) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XI) (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan yhdiste (III-2). Tämä sulfonylointi toteutetaan normaalisti niinkutsutuissa Schotten-Baumann:in olosuhteissa,

joissa aminohappojohdannainen (XIII), joka on valmistettu natriumsuolana vesiliuoksessa, saatetaan reagoimaan yhdisteen (XI) kanssa ja tehdään sitten happamaksi.

Menetelmä H



Edellä olevissa kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (XIII) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XIV) (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan yhdiste (III-4). Tämä asylointi toteutetaan samalla tavalla kuin menetelmässä G.

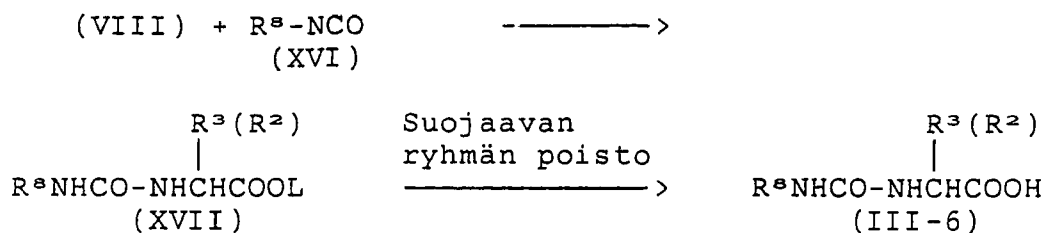
Menetelmä I



Edellä olevissa kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (XIII) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XV) (tai sen suolan) kanssa siten, että saadaan yhdiste (III-5). Tämä menetelmä toteutetaan samalla tavalla kuin menetelmä H.

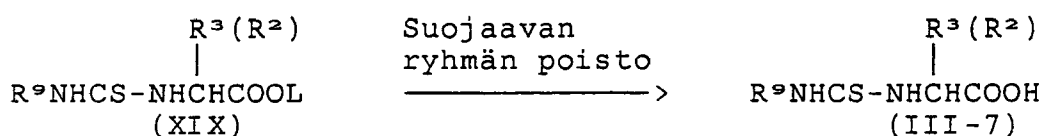
Menetelmä J



Edellä olevissa kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (VIII) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XVI) kanssa siten, että saadaan yhdiste (XVII), joka alistetaan sitten suojaavan ryhmän poistavaan reaktioon siinä läsnäolevan karboksia suojaavan ryhmän poistamiseksi, jolloin saadaan yhdiste (III-5). Yhdisteen (VIII) (tai sen suolan) ja yhdisteen (XVI) välinen reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa. Esimerkkeinä näistä liuottimista voidaan mainita aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueni ja ksyleeni, eetterit kuten dioksaani, tetrahydrofuraani ja dimetoksietaani, etyyliasetaatti, asetonitriili, pyridiini, N,N-dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, kloroformi, dikloorimetaani, 1,2-dikloorietaani, 1,1,2,2-tetrakloorietaani, asetoni, 2-butanoni sekä niiden seokset. Yhdisteen (XVI) käytetty määrä on edullisesti noin 1-5 moolia yhdisteen (VIII) yhtä moolia kohden. Tämä reaktio toteutetaan tavallisesti alueella $-20 - +150^{\circ}\text{C}$ olevissa lämpötiloissa, edullisesti noin $-10 - +100^{\circ}\text{C}$:ssa. Täten saatu yhdiste (XVII) alistetaan sitten suojaavan ryhmän poistavaan reaktioon, jolloin saadaan yhdiste (III-6). Suojaavan ryhmän poistaminen toteutetaan samalla tavalla kuin suojaavan ryhmän poistaminen menetelmässä D.

Menetelmä K



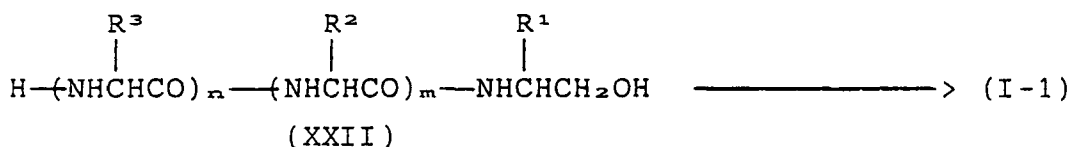
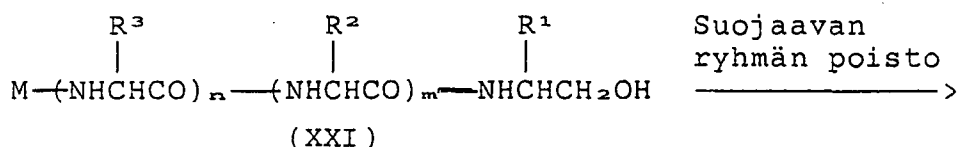
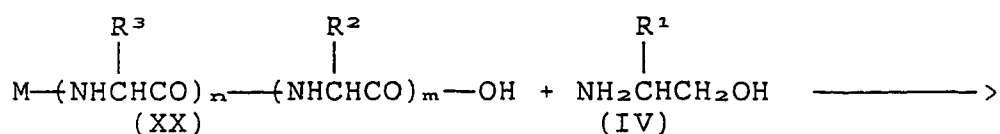
Edellä olevissa kaavoissa symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Tässä menetelmässä yhdiste (VIII) (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (XVIII) kanssa, jolloin saadaan yhdiste (XIX), joka alistetaan sitten suojaavan ryhmän poistavaan

reaktioon karboksia suojaavan ryhmän poistamiseksi siitä, jolloin saadaan yhdiste (III-7). Tämä reaktio toteutetaan samalla tavalla kuin menetelmä J.

Menetelmissä A ja C lähtöaineena toimiva yhdiste (I-1) voidaan myös tuottaa seuraavasti:

Menetelmä L



Edellä esitetyissä kaavoissa M tarkoittaa amina suojaavaa ryhmää; muut symbolit ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia.

Esimerkkeinä symbolin M esittämästä amina suojaavasta ryhmästä voidaan mainita peptidisynteesin alalla tavanomaisesti käytetyt suojaavat ryhmät kuten oksikarbonyylijohtannaiset, bent-syylioksikarbonyylin ollessa edullinen.

Tässä menetelmässä yhdiste (XX) tai sen johdannainen, jossa on reaktiivinen karboksyyli-ryhmä, (tai sen suola) saatetaan reagoimaan yhdisteen (IV) kanssa tai sen sellaisen johdannaisten kanssa, jossa johdannaisessa on reaktiivinen aminoryhmä, tai tämän johdannaisten suolan kanssa siten, että saadaan yhdiste (XXI), joka alistetaan sitten suojaavan ryhmän poistavaan

reaktioon aminoryhmää suojaavan ryhmän poistamiseksi siitä, jolloin saadaan yhdiste (XXII). Yhdisteen (XX) tai sen johdannaisen, jossa on reaktiivinen karboksyyli-ryhmä, (tai sen suolan) reaktio yhdisteen (IV) tai sen johdannaisen, jossa on reaktiivinen aminoryhmä, (tai sen suolan) kanssa toteutetaan samalla tavalla kuin menetelmässä B. Reaktiossa, jossa aminosuojaava ryhmä poistetaan yhdisteestä (XXI), tämä aminosuojaava ryhmä voidaan poistaa millä tahansa tavanomaisesti käytetyllä reaktiomenetelmällä aminosuojaavan ryhmän poistamiseksi. Esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli-ryhmä poistetaan katalyyttisellä pelkistyksellä yleisesti käytetyn metallikatalyytin (esim. hiileen sidottu palladium, Raney-nikkeli) läsnäollessa. Reaktiolämpötilaa ei rajoiteta millään tavalla; reaktio toteutetaan normaalisti jäähdyttäen, huoneen lämpötilassa tai lämmittäen. Tällä tavalla yhdiste (XXII) asyloidaan samalla tavalla kuin yhdisteiden (VIII) ja (IX) välinen reaktio menetelmässä E tai yhdisteiden (XIII) ja (XIV) välinen reaktio menetelmässä H, sulfonyloidaan samalla tavalla kuin yhdisteiden (VIII) ja (XI) välinen reaktio menetelmässä F, sitten oksikarbonyloidaan samalla tavalla kuin yhdisteiden (XIII) ja (XV) välinen reaktio menetelmässä I, karbamoyloidaan samalla tavalla kuin yhdisteiden (VIII) ja (XVI) välinen reaktio menetelmässä J ja sitten tiokarbamoyloidaan samalla tavalla kuin yhdisteiden (VIII) ja (XVIII) välinen reaktio menetelmässä K, jolloin saadaan yhdiste (I-1).

Oheisen keksinnön puitteissa kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan antaa suun kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, kun siitä on tehty sopiva valmiste sekoittamalla tehokkaaseen annokseen fysiologisesti hyväksyttävää kantajaa, täyteainetta tai laimenninta, tämän valmisteen voidessa olla kiinteä valmiste kuten tabletit, kapselit, rakeet ja jauheet, tai nestemäinen valmiste kuten siirapit tai injektoitavat valmisteet.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat ovat erilaisia orgaanisia tai epäorgaanisia kantaja-aineita, joita käytetään yleisesti farmaseuttisina aineina, ja niistä voidaan valmistaa

täyteaineet, liukastusaineet, sideaineet ja hajottavat aineet kiinteiden valmisteiden tapauksessa ja liuottimet, liukenemista helpottavat aineet, suspendoivat aineet, isotoniseksi tekevät aineet, puskurit ja pehmentävät aineet nestemäisten valmisteiden tapauksessa. Muita farmaseuttisia lisäaineita kuten säilöntäaineita, antioksidantteja, väriaineita ja makeutusaineita voidaan käyttää tarvittaessa. Edullisista täyteaineista voidaan mainita laktoosi, sakkaroosi, D-mannitoli, tärkkelys, kiteinen selluloosa ja kevyt piihapon anhydridi. Edullisista liukastusaineista voidaan mainita magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti, talkki ja kolloidaalinen piidioksidi. Edullisista sideaineista voidaan mainita kiteinen selluloosa, sakkaroosi, D-mannitoli, dekstriini, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja polyvinyylipyrrolidoni. Edullisia hajottavia aineita ovat tärkkelys, karboksimeetyyliselluloosa, karboksimeetyyliselluloosakalsium, kroskalmelloosinatrium ja karboksimeetyylitärkkelysnatrium. Edullisista liuottimista voidaan mainita injektoitava vesi, alkoholi, propyleeniglykoli, makrogol, seesamöljy ja maissiöljy. Edullisia liukenemisen apuaineita ovat polyetyleeniglykoli, propyleeniglykoli, D-mannitoli, bentsyylibentsoaatti, etanoli, tris-amino-metaani, kolesteroli, trietanoliamiini, natriumkarbonaatti ja natriumsitraatti. Edullisista suspendoivista aineista voidaan mainita pinta-aktiiviset aineet kuten stearyylitrietanoliamiini, natriumlauryylisulfaatti, lauryyliaminopropionihappo, lesitiini, bentsalkoniumkloridi, bentsetoniumkloridi ja monosteariiniglyseroli sekä hydrofiiliset polymeerit kuten polyvinyylialkoholi, polyvinyylipyrrolidoni, karboksimeetyyliselluloosanatrium, metyyliselluloosa, hydroksimeetyyliselluloosa, hydroksietyyliselluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa. Edullisista isotoniseksi tekevistä aineista voidaan mainita natriumkloridi, glyseroli ja D-mannitoli. Edullisia puskureita ovat fosfaattien, asetaattien, karbonaattien ja sitraattien puskuriliuokset. Edullisista pehmentävistä aineista voidaan mainita bentsyylialkoholi. Edullisista säilöntäaineista voidaan mainita p-oksibentsoehappoesterit, klooributanoli, bentsyylialkoholi, fenyylietyylialkoholi, dehydroetikkahappo ja sorbiinihappo. Edullisia antioksidantteja ovat sulfiitit ja

askorbiinihappo.

Kaavan (I) mukainen yhdiste inhiboi voimakkaasti katepsiini L:ää, tukahduttaa tehokkaasti luun resorptiota ja sen toksisuus on pieni. Näin ollen yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä voidaan käyttää luukadon ennaltaehkäisemiseen tai hoitamiseen nisäkkäissä (esim. hiirissä, rotissa, koirissa, kissoissa, naudoissa, sioissa, ihmisissä).

Kun yhdistettä (I) (tai sen suolaa) käytetään ennaltaehkäisevänä/hoitavana aineena, sitä annetaan 1-500 mg, edullisesti 10-200 mg vuorokaudessa aikuiselle suun kautta annettaessa.

Tämän jälkeen kuvataan yhdisteen (I) vaikutus seuraavien koe-esimerkkien avulla.

Koe-esimerkki 1

Ihmisen munuaisista peräisin olevan katepsiini L cDNA:n kloonnaaminen

Jotta ihmisen katepsiini L cDNA voitaisiin monistaa PCR-menetelmällä, niin neljä aluketta syntetisoitiin ihmisen munuaisista peräisin olevalle katepsiini L:lle esitetyn emässekvenssin mukaisesti [S. Gal ja M. M. Gottesman, Biochem. J., 253, 303 (1988)] seuraavalla tavalla:

"Sense"-aluke 1:

5' -TTTTCAGGGGGCAGTAAGAT-3'

(sekvenssin tunnusnumero 1)

"Sense"-aluke 2:

5' -pCCGGATCCGGCTTTTAGGATTGGTCTA-3'

(sekvenssin tunnusnumero 2)

"Antisense"-aluke 3:

5' -GGGGGCTGGTAGACTGAAGA-3'

(sekvenssin tunnusnumero 3)

"Antisense"-aluke 4:

5' -pCCGGATCCATTCCTCCCATGCATGCGCC-3'

(sekvenssin tunnusnumero 4)

3 µl ihmisen munuaisesta saadun cDNA-kirjaston lambda gt11 liuosta (CLONTECH Laboratories, Inc.) ja 50 µl tislattua vettä sekoitettiin. Seosta inkuboitiin 95 °C:ssa 5 minuuttia, minkä jälkeen se jäähdytettiin välittömästi jäissä. Kahta aluketta (edellä kuvatut alukkeet 1 ja 3, kumpaakin 50 pmol) lisättiin ja PCR toteutettiin noudattaen yhtiöstä Cetus/Perkin-Elmer saadun reagenssipakkauksen mukana seurannutta käyttöohjetta, toistaen reaktiosarja 94 °C:ssa 1 minuutin aikana, 55 °C:ssa 2 minuutin aikana ja 72 °C:ssa 3 minuutin aikana 50 jakson ajan. Tähän reaktioseokseen lisättiin kaksi muuta aluketta (edellä kuvatut alukkeet 2 ja 4, 50 pmol kumpaakin) ja PCR toteutettiin samalla tavalla kuin edellä. PCR-tuote erotettiin elektroforeettisesti 1,2 % agarosigeelillä; monistunut DNA-kappale todettiin asemassa, joka vastasi sitä kokoa (1132 bp), joka oli odotettavissa ihmisen munuaisista peräisin olevan katepsiini L:n emässekvenssin perusteella. Tämä DNA-kappale otettiin talteen geelistä ja se alikloonattiin plasmidivektoriin pBulescript® II SK+ (valmistaja STRATAGENE). cDNA-osan emässekvenssi, joka määritettiin synteettisen dideoksinukleotidiketjun päättämismenetelmällä [J. Messing et al., Nucleic Acids Res., 9, 309 (1981)], todettiin samanlaiseksi kuin kuvattu sekvenssi. Tämän cDNA-plasmidin sisältävälle plasmidille annettiin nimeksi pHCL-5.

Koe-esimerkki 2

Ihmisen katepsiini L:n ilmentäminen Escherichia coli-kannassa MM294 (DE3)

Koe-esimerkistä 1 saatu cDNA pilkottiin restriktioentsyymillä EcoRI ja talteen otettiin 798 emäsparin kappale (joka koodaa osaa ihmisen katepsiini L:n esiasteesta sekä koko kypsää ihmisen katepsiini L:ää). Tämän kappaleen kumpaankin päähän liigatoitiin BamHI-kytkijä (5'-pCCCGGATCCGGG-3'; sekvenssin tunnusnumero 5); ligoitotuote istutettiin plasmidivektoriin pET-3c

sen ilmentämiseksi Escherichia coli-bakteerissa [Methods in Enzymology, toim. D.V. Goeddel, 185, 68, Academic Press (1990)]. Täten muodostetulle plasmidille annettiin nimeksi pET-HCL α . Escherichia coli MM294(DE3) transformoitiin plasmidilla pET-HCL α ihmisen katepsiini L:n ilmentämiseksi T7-promoottorin läsnäollessa [Methods in Enzymology, 185, 60 (1990)]. Täten saatua Escherichia coli-transformanttia [Escherichia coli JM109/pTBN-HCLneo, joka käsittää plasmidin pTBN-HCLneo, on ollut talletettuna talletusnumerolla IFO 15341 kantakokoelmaan Institute for Fermentation, Osaka, 12. kesäkuuta 1992 lähtien, sekä talletusnumerolla FERM BP 3897 kantakokoelmaan Fermentation Research Institute Agency of Industrial Science and Technology 22. kesäkuuta 1992 lähtien] viljeltiin: solut rikottiin sonikoimalla ja ne käsiteltiin SDS-PAGE-menetelmällä; yksi ainoa vyöhyke todettiin lähellä kohtaa 30 kDal, joka vastaa ihmisen katepsiini L:ää. Koska ilmentynyt tuote muodosti sulkeumakappaleen, niin ihmisen katepsiini L puhdistettiin osittain ultraäänikäsittelyllä rikotun transformantin saostetusta fraktiosta.

Koe-esimerkki 3

Yhdistelmä-DNA-teknisen ihmisen katepsiini L:n antiseerumin valmistus

Viite-esimerkissä 2 kuvattuun, osittain puhdistettuun yhdistelmä-DNA-tekniseen ihmisen katepsiini L:ään sekoitettiin yhtä suuri tilavuus Freund'in täydellistä apuainetta ja noin 1 ml annettiin rokotteenä kaniiniin. Myöhemmin seosta, joka sisälsi osittain puhdistettua ihmisen katepsiini L:ää sekä yhtä suuren tilavuuden Freund'in epätäydellistä apuainetta, injektoidiin kolmasti 10 vuorokauden välein, ja verta otettiin talteen seitsemänä päivänä viimeisen injektion jälkeen. Saadun veren annettiin seisoa 37 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten 4 °C:ssa yön yli, minkä jälkeen se sentrifugoitiin, jolloin saatiin ihmisen katepsiini L:n antiseerumia.

Koe-esimerkki 4

Yhdistelmä-DNA: n, jonka avulla voidaan ilmentää ihmisen katepsiini L-geeni eläinsolussa, valmistus

Sen jälkeen, kun plasmidi pHCL-5 (kuvattu koe-esimerkissä 1) oli pilkottu restriktioentsyymillä BamHI, kappale ihmisen katepsiini L-cNDA:ta saatiin talteen agarosegeelielektroforeettisesti. Sitten tämä cDNA-kappale istutettiin vektorin pTB551 restriktioentsyymi BglII:n kohtaan eläinsoluissa tapahtuvaa tilapäistä ilmentämistä varten [valmistettu muuttamalla EcoRI-kohta BglII-kohdaksi plasmidissa pTB389, joka on kuvattu julkaisussa Ono et al., Science, 236, 1116 (1989)] T4 DNA-ligaasin ja ATP:n vaikutuksen avulla, jolloin saatiin ilmentämisplasmidi pTB-HCL. MuLV-LTR istutettiin pTB-HCL:ssä restriktioentsyymien HindIII- ja ClaI-kohtien väliin, jolloin saatiin ilmentämisplasmidi pTBN-HCL (kuvio 1).

Koe-esimerkki 5

Yhdistelmä-DNA: n, jonka avulla voidaan ilmentää ihmisen katepsiini L-geeni eläinsolussa, valmistus

Ihmisen katepsiini L:ää pysyvästi ilmentävän eläinsolulinjan saamiseksi lääkeaineen vastustuskyvyn aikaansaavan merkitsimen neo-geeni istutettiin seuraavalla tavalla vektoriin pTBN-HCL, joka on kuvattu koe-esimerkissä 4: kappale, joka käsitti varhaisen SV40-promoottorin sekä neo-geenin, istutettiin plasmidin pTBN-HCL restriktioentsyymien ClaI- ja SalI-kohtiin, jolloin saatiin plasmidi pTBN-HCL_{neo} (kuvio 1).

Koe-esimerkki 6

Ihmisen katepsiini L-geenin ilmentäminen eläinsoluissa

Koe-esimerkissä 5 kuvattua plasmidia (pTBN-HCL_{neo}) käyttäen hiiren myelooma Sp2/0-solut transformoitiin seuraavasti: Sp2/0-soluja, joita oli kasvatettu ASF104-alustassa, jota oli täydennetty 5 %:lla sikiövasikan seerumia (FCS) (5 % FCS/ASF-alustaa), suspendoitiin PBS(-)-alustaan [sama kuin Dullbecon PBS, mutta josta on poistettu CaCl₂ ja MgCl₂] siten, että pitoisuus-

deksi saatiin 1×10^7 solua/ml. 500 μ l tätä suspensiota injektoidiin kyvetiin, 10 μ g mainittua plasmidi-DNA:ta lisättiin ja seosta pidettiin jäissä 5 minuuttia. Tätä nestettä pulssitettiin olosuhteissa 125 μ F ja 300 V käyttäen geenipulssituslaitetta (valmistaja Bio-Rad Laboratories), ja sitten sitä pidettiin jälleen jäissä 10 minuuttia. Tämä neste siirrettiin 10 ml:aan 5 % FCS/ASF104-alustaa ja sitä viljeltiin 37 °C:ssa olosuhteissa, joissa oli läsnä 5 % hiilidioksidia. 48 tunnin kuluttua viljelmä siirrettiin valikointialustaan (5% FCS/ASF104-alustaa, joka sisälsi 200 fg/ml G418), ja sitä viljeltiin 24 kuoppaisella levyllä 2 viikon ajan. Tällöin muodostui lukuisia pesäkkeitä, joista kukin siirrettiin ASF104-alustaan, joka sisälsi 200 μ g/ml G418, ja viljeltiin, mitä seurasi viljelmän supernatantin Western blot-analyysi, jossa käytettiin ihmisen katepsiini L:n antiseerumia, jota oli valmistettu koe-esimerkissä 3. Tämän antiseerumin vasteena ilmaantui yksittäisiä vyöhykkeitä, joiden molekyylipainot olivat noin 40 000 - 30 000, tai joiden molekyylipainot olivat tätä pienempiä; ne tunnistettiin ihmisen katepsiini L:n esiasteeksi sekä sen jatkokäsittelystä tuotteeksi molekyylipainojen perusteella arvioiden. Viljelmän supernatantista määritettiin katepsiini L-entsyymin aktiivisuus menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa A. J. Barrett ja H. Kirschke, *Methods in Enzymology*, 80, 535 (1981); ihmisen katepsiini L-aktiivisuutta todettiin.

Nämä havainnot varmistivat sen, että esimerkin mukaisesti saatiin katepsiini L:ää ilmentäviä transformoituja hiiren myeloomasoluja; näille soluille annettiin nimeksi hiiren myelooma Sp-HCL26.

Koe-esimerkki 7

Ihmisen katepsiini L:n puhdistaminen

Koe-esimerkissä 6 saatua kantaa, joka ilmensi voimakkaasti katepsiini L:ää (hiiren myelooma Sp-HCL26, joka on transformoitu plasmidilla pTBN-HCLneo, on talletettu talletusnumerolla IFO 50371 kantakokoelmaan Institute for Fermentation, Osaka (IFO), 16. kesäkuuta 1992 ja talletusnumerolla FERM BP 3902 kantako-

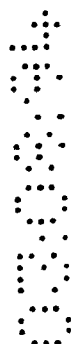
koelmaan Fermentation Research Institute (FRI), Agency of Industrial Science and Technology, 24. kesäkuuta 1992), viljeltiin 20 ml:ssa ASF104-alustaa, jota oli täydennetty 10 % FCS ja 200 µg/ml G418, minkä jälkeen se siirrettiin 50 ml:aan seerumitonta valikointialustaa (ASF104-alusta, jota oli täydennetty 200 µg/ml G418) ja viljeltiin 5 vuorokautta. Sen jälkeen, kun viljelmän supernatanttia oli laitettu CM-Sephadex C-50-pylvääseen (25 x 4,4 cm), pylvästä pestiin puskurilla A (20 mM natriumasetaattia, 1 mM EDTA, pH 5,5), minkä jälkeen pylvästä eluointiin natriumkloridin (NaCl) tiheysgradientilla pitoisuudesta 0 M pitoisuuteen 1 M ihmisen katepsiini L:n eluoimiseksi lähellä NaCl-pitoisuutta, joka oli noin 0,4 M. Tätä fraktiota laitettiin FPLC-järjestelmän Mono S-pylvääseen (HR5/5) (valmistaja Pharmacia), mitä seurasivat pylvään pesu ja ihmisen katepsiini L:n eluointi edellä kuvatulla tavalla. Ihmisen katepsiini L:ää sisältänyt fraktio, joka eluoitui lähellä noin 0,36 M ollutta NaCl-pitoisuutta, väkevöitiin puhdistetun valmisteon saamiseksi.

Koe-esimerkki 8

Ihmisen katepsiini L:ää inhiboivan aktiivisuuden määrittäminen

Koe-esimerkissä 7 puhdistettu yhdistelmä-DNA-tekniinen ihmisen katepsiini L laimennettiin laimentimella [0,1 % Brij 35 (valmistaja Sigma Chemical Company)] pitoisuuteen 1 µg/ml. Yhteen mikrolitraan tätä entsyymilaimennosta lisättiin 46 µl laimentinta, 2 µl 0,1 M DTT ja 25 µl aktivaattori/puskuri-seosta (340 mM natriumasetaatti, 60 mM etikkahappo, 4 mM dinatrium-EDTA, pH 5,5). Tähän seokseen lisättiin 1 µl näytettä, joka oli laimennettu pitoisuuteen 10^{-2} M dimetyylisulfoksidilla (DMSO), sekä 25 µl 20 µM Z-Phe-Arg-NMec (entsyymin substraattiliuos), mitä seurasi inkubointi 30 °C:ssa 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 100 µl reaktion pysäyttäjää (100 mM natriummonoklooriasetaattia, 30 mM natriumasetaattia, 70 mM etikkahappoa, pH 4,3). Tämä reaktio toteutettiin 96 kuoppaa sisältävällä fluorolevyllä (valmistaja Labo Systems).

Reaktion pysäyttämisen jälkeen vapaan aminometyylikumariinin fluoresenssin intensiteetti määritettiin aallonpituudella 450 nm (virittävä aallonpituus 365 nm) käyttäen fluorometriä FCA (valmistaja Baxter). Vertailuna lisättiin sen sijaan 1 μ l näytteenä DMSO:ta; tästä vertailureaktiosta saatua fluorometristä arvoa pidettiin 100 % aktiivisuutena. Kun jäännösaktiivisuus ei ollut suurempi kuin 10 %, niin näyteliuosta laimennettiin edelleen ja jäännösaktiivisuus määritettiin uudelleen edellä kuvatulla toimenpiteellä IC_{50} -arvon saamiseksi. Tulokset on esitetty taulukossa 1.



Taulukko 1

Yhdiste (esim no.) Katepsiini L:ää inhiboiva
aktiivisuus
[IC₅₀-arvo (M)]

101	2.2×10^{-9}
102	3.3×10^{-9}
103	1.9×10^{-9}
107	1.1×10^{-8}
108	5.4×10^{-9}
109	1.0×10^{-8}
110	1.6×10^{-8}
111	1.4×10^{-8}
112	3.8×10^{-7}
114	6.1×10^{-9}
115	4.8×10^{-8}
117	2.0×10^{-9}
118	2.2×10^{-7}
122	3.2×10^{-8}
124	5.3×10^{-9}
128	1.9×10^{-8}
129	8.5×10^{-8}
132	9.9×10^{-10}
135	1.0×10^{-9}
143	1.7×10^{-9}
144	2.4×10^{-9}
150	6.1×10^{-9}
153	3.1×10^{-9}
154	9.5×10^{-10}
158	1.4×10^{-9}
167	4.3×10^{-8}
168	2.6×10^{-8}
175	1.9×10^{-8}
188	3.7×10^{-8}
190	5.5×10^{-8}
191	4.7×10^{-9}
192	4.2×10^{-9}
193	3.9×10^{-9}

Koe-esimerkki 9

Luun resorptiota tukahduttava vaikutus

Luun resorptio mitattiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Raisz, Journal of Clinical Investigation, 44, 103-116 (1965). Erityisesti, yhdelle Sprague-Dawley-rotalle, joka oli ollut 18 päivää raskaana, annettiin 50 μCi ^{45}Ca :ta (kalsium-isotooppi, CaCl_2 -liuoksessa) ihonalaisella injeksiolla. Seuraavana päivänä eläimen vatsa avattiin ja sikiörotat poistettiin. Kummatkin kyynärvarren luut (radius ja ulna) leikattiin irti kunkin sikiön ruumiista anatomisen mikroskoopin avulla, ja sidekudos ja rusto poistettiin mahdollisimman tarkoin luuviljelmänäytteiden valmistamiseksi. Kutakin luukappaletta esiviljeltiin 37°C :ssa 24 tuntia 0,6 ml:ssa BGJb-alustaa (Fitton-Jackson-muunnos, GIBCO-laboratories, Yhdysvallat), joka oli valmistettu lisäämällä naudan seerumin albumiinia (lopullinen pitoisuus 2 mg/ml), minkä jälkeen se siirrettiin edellä mainittuun alustaan, mutta joka sisälsi kutakin yhdistettä (lopullinen pitoisuus 10 $\mu\text{g/ml}$ tai 10 μM) ja viljeltiin vielä 2 vuorokautta. Sitten määritettiin ^{45}Ca -radioaktiivisuus alustassa ja ^{45}Ca -radioaktiivisuus luussa, ja luusta alustaan vapautuneen ^{45}Ca :n prosentuaalinen osuus laskettiin seuraavalla yhtälöllä:

Luusta alustaan vapautuneen ^{45}Ca :n osuus, % =

$$\frac{[(^{45}\text{Ca}\text{-impulssit alustassa)}]}{[(^{45}\text{Ca}\text{-impulssit alustassa)} + (^{45}\text{Ca}\text{-impulssit luussa)}]} \times 100$$

Vertailun vuoksi samasta pesueesta peräisin olevien sikiöiden luufraktioita viljeltiin kaksi vuorokautta ilman testattavaa yhdistettä. Sitten laskettiin keskimääräinen q standardipoikkeama kunkin ryhmän viidestä luufraktiosta saaduille arvoille sekä niiden prosentuaalinen osuus vertailusta. Tulokset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

Yhdiste (esim. no.)	Yhdisteen pitoisuus	Luun resorptiota inhiboiva aktiivisuus [⁴⁵ Ca:n vapautumisnopeus (prosenttia vertailusta)]
------------------------	------------------------	---

3	10µg/ml	49
26	10µM	79
38	10µM	76
59	10µM	67
84	10µM	74
103	10µg/ml	49
108	10µg/ml	42
109	10µg/ml	38
110	10µg/ml	46
111	10µg/ml	32
112	10µg/ml	43
122	10µM	73
124	10µM	79
128	10µM	73
132	10µM	74
134	10µM	66
135	10µM	45
144	10µM	60
153	10µM	74
157	10µM	72
158	10µM	65

Viite-esimerkki 1

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofaani-metyyliesteriä (11,3 g), hiileen sidottua palladiumia (5 %, kosteus 50 %, 3,0 g) sekä THF (50 ml), hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Öljy liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (50 ml) ja jäissä jäädytettävään seokseen lisättiin 1-naftaleenisulfonyylikloridia (5,8 g) ja 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä (DMAP) (3,2 g). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 3 tuntia, se väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin etyyliasetattiin ja seos pestiin peräkkäin sitruunahapon 10 % vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja suolaliuoksella, ja kuivattiin (MgSO₄). Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofaani-metyyliesteriä (9,8 g, 77 %) kiteinä. Sulamispiste 172-174 °C.

Viite-esimerkki 2

Jäissä jäädytettävään seokseen, joka sisälsi N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofaani-metyyliesteriä (6,9 g) sekä THF:n (40 ml) ja metanolin (20 ml) seosta, lisättiin pisaroittain liuos, joka sisälsi KOH:a (1,5 g) vedessä (10 ml). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 20 tuntia, se tehtiin happamaksi 1N HCl-liuoksella (35 ml) samalla jäissä jäädyttäen, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatikerros pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofaania (6,6 g, 98 %) kiteinä. Sulamispiste: 167-168 °C.

Viite-esimerkki 3

Sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi p-nitrobentsyylikloridia (15 g) ja dietylibentsyyylimalonaattia (22 g) N,N-dimetyyli-formamidissa (150 ml), lisättiin nariumhydriä NaH (60 % öljyssä, 3,8 g). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2 vuorokautta, reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös suspendoitiin etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattikerros pestiin sitruunahapon vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännösöljy puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä. Pylvästä eluoi-
ttiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella (1:6, til./til.), jolloin saatiin dietylibentsyyli-4-nitrobentsyyylimalonaattia (24 g, 71 %) kiteinä. Sulamispiste 70-71 °C.

Viite-esimerkki 4

Seosta, joka sisälsi dietylibentsyyli-4-nitrobentsyylimalonaattia (24 g), KOH (14 g) sekä vettä (100 ml) ja etanolia (150 ml), sekoitettiin alueella 90-100 °C olevassa lämpötilassa 7 tunnin ajan. Reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös tehtiin happamaksi 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin pyridiiniin (100 ml) ja liuosta sekoitettiin 90 °C:ssa 16 tuntia. Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännös tehtiin happamaksi 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännöksenä saatu öljy puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä. Eluointi etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella (1:3, til./til.) tuotti 2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionihappoa (10,5 g, 59 %) kiteinä. Sulamispiste 104-105 °C.

Viite-esimerkki 5

2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionihappo muunnettiin N-[2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionyli]-(L)-tryptofanoliksi menetelmällä, joka on kuvattu esimerkissä 1. Amorfinen kiintoaine.

$[\alpha]_D: -12,5^\circ$ (c 0,78, CHCl_3).

NMR(δ ppm CDCl_3 :ssa): 2,3-3,1(7H,m), 3,2-3,4(2H,m), 3,9-4,1(1H,m), 5,20&5,34(1H, kukin d, $J=7,2\text{Hz}$), 6,58 & 6,62 (1H, kukin d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,0-7,4(11H,m), 7,92 & 8,02(2H, kukin d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,04(1H, leveä s)

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$)

Laskettu: C, 70,19; H, 6,00; N, 9,09

Todettu : C, 70,00; H, 6,25; N, 8,88

Viite-esimerkki 6

Seosta, joka käsitti dietyyli-4-aminobentsyylifosfonaattia (10 g) ja dietyylibentsyylimalonaattia (24 g), sekoitettiin 160 °C:ssa 24 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä. Eluointi kloroformin ja metanolin seoksella (100:1, til./til.) tuotti dietyyli-2-(p-dietoksifosforyylimetyylifenyyliaminokarbonyyli)-3-fenyylipropionaattia (8,3 g, 45 %) kiteinä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta tuotti värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste oli 115-116 °C.

Viite-esimerkki 7

Jäissä jäähdytettyyn ja sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi dietyyli-2-(p-dietoksifosforyylimetyylifenyyliaminokarbonyyli)-3-fenyylipropionaattia (6,0 g) THF:n (30 ml) ja etanolin (10 ml) seoksessa, lisättiin pisaroittain liuosta, joka sisälsi KOH:ta (0,9 g) vedessä (10 ml). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu lämpötila-alueella 4 °C:sta huoneen lämpötilaan 15 tunnin ajan, se tehtiin happamaksi 1N HCl:llä, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Orgaani-

nen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin 2-(p-dietoksifosforyylimetyyli-fenyyliminokarbonyyli)-3-fenyylipropionihappoa (5,3 g, 94 %) kiteinä. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta tuotti vaalean keltaisia neulasia, joiden sulamispiste oli 160-161 °C.

Viite-esimerkki 8

Jäissä jäädytettyyn ja sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi N-(2-etoksikarbonyyli-3-fenyylipropionyyli)-(L)-tryptofanolia (15 g) THF:n (40 ml) ja metanolin (30 ml) seoksessa, lisättiin pisaroittain liuosta, joka sisälsi KOH:ta (2,5 g) vedessä (10 ml). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu lämpötila-alueella 4 °C huoneen lämpötilaan 20 tunnin ajan, se tehtiin happamaksi 1N HCl:llä, laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin N-(2-karboksi-3-fenyylipropionyyli)-(L)-tryptofanolia (13,5 g, 97 %) kiteinä. Uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta tuotti vaaleankeltaisia kiteitä, joiden sulamispiste oli 130-131 °C.

Esimerkki 1

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-tryptofanolia (0,974 g) metanolissa (10 ml) ja hiileen sidottua palladiumia (10 %, 0,195 g), hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa 1 ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun hiileen sidottu palladium oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Tämä öljymäinen aine ja N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyylialaniini (0,90 g) liuotettiin tetrahydrofuraaniin (THF) (20 ml) ja liuokseen lisättiin 1-hydroksibentsotriatsolia (HOBt) (0,506 g) ja 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodiimidi-hydrokloridia (WSCD-HCl) (0,69 g) 0 °C:ssa. Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 21 tuntia, se kaadettiin etyyliasetattiin. Etyyliasetaattikerros pestiin lisäämällä peräkkäin sitruunahapon 10 % vesiliuosta,

natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja kylläistä suolaliuosta ja kuivattiin sitten (MgSO_4). Sen jälkeen, kun liuotin oli poistettu tislamalla, öljymäinen jäännös käsiteltiin silikageelillä pylväskromatografisesti ja eluoitiin etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella (2:1), jolloin saatiin N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-fenyyli-alanyyli-(L)-tryptofanolia (0,878 g, 62 %).

Sulamispiste: 154-156 °C.

$[\alpha]_D = -24,2^\circ$ (c=0,24, DMSO)

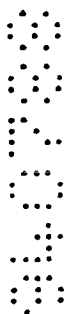
Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$):

Laskettu: C, 70,78; H, 6,24; N, 8,84

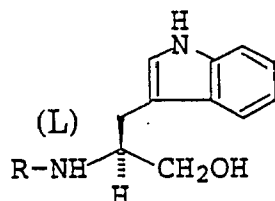
Todettu: C, 70,86; H, 6,25; N, 8,70

Esimerkit 2-11

Näissä esimerkeissä meneteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla siten, että saatiin taulukossa 3 luetellut yhdisteet.



Taulukko 3



Esim. No.	R	S. p. °C	Uudel- leen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörimi- nen $[\alpha]_D$ (c, liuotin)
2	tBuOCO-Ile-	105-108	etyyli- asetatti- heksaani	-31,5° (c 0,375, CHCl ₃)
3	1-Nap-SO ₂ -Ile-	150-151	CH ₂ Cl ₂ - eetteri	-77,7° (c 0,57, CHCl ₃)
4	4-Tol-SO ₂ -Phe-	159-160	etyyli- asetatti- heksaani	-6,3° (c 0,485, DMSO)
5	1-Nap-SO ₂ -Gly-	Huom ¹⁾ -	-	-9,2° (c 0,50, CHCl ₃)
6	PhCH ₂ OCO-Ile- Ile-	184-185	tetrahydro- furaani- heksaani	-40,0° (c 0,145, DMSO)
7	PhCH ₂ OCO-Ile-	184-185	etyyli- asetatti- heksaani	-40,0° (c 0,50, DMSO)
8	tBuOCO-Ile-Ile-	Huom ²⁾ -	-	-19,4° (c 0,17, DMSO)
9	1-Nap-SO ₂ -Ile- Ile-	170-172	etyyli- eetteri	-37,5° (c 0,2, DMSO)
10	CH ₃ OCO(CH ₂) ₂ CO- Ile-Ile-	213-214	tetrahydro- furaani- heksaani	
11	1-Ada-(CH ₂) ₂ OCO- Ile-Ile-	Huom ³⁾ -	-	

Ile: (L)-isoleusiini, Phe: (L)-fenyylialaniini, Gly: glysiini,
 tBu: tert-butyyli, 1-Nap: 1-naftyyli, 4-Tol: 4-tolyyli, Ph:
 fenyyli, 1-Ada: adamantan-1-yyli

Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 2,69(2H, dd, $J=4\&6\text{Hz}$), 3,35(2H, d, $J=6\text{Hz}$),
 3,25-3,49(3H, m), 4,06-4,14(1H, m), 6,32(1H, t, $J=6\text{Hz}$),
 6,71(1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 6,92(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7,04(1H, dt, $J=1\&7\text{Hz}$),
 7,13(1H, dt, $J=1\&7\text{Hz}$), 7,26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,39(1H, t, $J=8\text{Hz}$),
 7,49(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,50(2H, dd, $J=7\&9\text{Hz}$), 7,86(1H, dd, $J=3\&7\text{Hz}$),
 7,96(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,11(1H, dd, $J=1\&7\text{Hz}$), 8,27(1H, d, $J=2\text{Hz}$),
 8,50(1H, dd, $J=3\&6\text{Hz}$)

Huom 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm d_6 -DMSO:ssa): 0,76-0,82(12H, m), 1,00-1,18(2H, m),
 1,28-1,47(2H, m), 1,37(9H, s), 1,60-1,75(2H, m), 2,67-2,96(2H, m),
 3,31-3,36(2H, m), 3,77-3,85(1H, m), 3,93-4,04(1H, m),
 4,13-4,22(1H, m), 4,65(1H, t, $J=5,2\text{Hz}$), 6,87-7,09(4H, m),
 7,32(1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,59-7,78(3H, m), 10,75(1H, br s).

SI-MS M/z : 517(MH^+).

Huom 3) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm d_6 -DMSO:ssa): 0,74-0,83(12H, m), 0,98-1,16(2H, m),
 1,28-1,90(21H, m), 2,68-2,95(2H, m), 3,25-3,42(2H, m),
 3,83-4,21(5H, m), 4,65(1H, t, $J=5,6\text{Hz}$), 6,92-7,16(4H, m),
 7,31(1H, d, $J=7,4\text{Hz}$), 7,62(1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,69-7,75(2H, m),
 10,74(1H, br s). SI-MS m/z : 623(MH^+).

Esimerkki 12

Tässä meneteltiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla siten, että saatiin N-(1-naftyyylisufonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(DL)-(1-naftyyli)alaninolia, joka kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista.

Sulamispiste: 198-200 °C.

Esimerkki 13

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (2,14 g), hiileen sidottua palladiumia (5 %, kosteus 50 %, 1,0 g) sekä metanolin ja THF:n seosta (5:1, 30 ml), hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Tämä öljy ja valproiinihappo (0,71 g) liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (20 ml) ja liuokseen lisättiin 0 °C:ssa 1-hydroksibentsotriatsolia (HOBt) (0,82 g) sekä liuos, joka sisälsi 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi-hydrokloridia (WSCD·HCl) (1,13 g) dikloorimetaanissa (20 ml). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu 0 °C:ssa yhden tunnin ajan ja huoneen lämpötilassa 15 tuntia, reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös suspendoitiin etyyliasetaattiin (120 ml). Tämä seos pestiin peräkkäin sitruunahapon 10 % vesiliuoksella, natrium-
vetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Orgaaninen liuotin poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin N-valproyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (1,78 g, 84,8 %) kiteinä. Uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatin ja heksaanin seoksesta tuotti värittömiä neu-
lasia. Sulamispiste: 190-191 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -60,8^\circ$ (C=0,50, CH₃OH)

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle C₂₅H₃₉N₃O₃):

Laskettu: C, 69,90; H, 9,15; N, 9,78

Todettu: C, 69,69; H, 9,14; N, 9,50

Esimerkki 14

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-tryptofanolia (1,0 g) etanolin (20 ml) ja dioksaanin (40 ml) seoksessa, sekä hiileen sidottua palladiumia (5 %, 0,5 g), hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa 1 ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun hiileen sidottu palladium oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Tämä öljymäinen aine liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (10 ml) ja tähän liuokseen lisättiin 0 °C:ssa 1-naftaleenisulfonyylikloridia (0,77 g) ja sitten trietyyliamiinia (0,39 g). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa yön yli, se kaadettiin veteen ja uutettiin eetterillä. Eetterikerros pestiin lisäämällä peräkkäin sitruunahapon 10 % vesiliuosta natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja kylläistä suolaliuosta ja sitten se kuivattiin (MgSO₄). Sen jälkeen, kun liuotin oli poistettu tislamalla, öljymäinen jäännös käsiteltiin pylväskromatografisesti silikageelillä, eluoiden etyyliasetaatin ja heksaanin seoksella (1:1), jolloin saatiin jauhemaista N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-tryptofanolia (0,8 g, 68 %).

Sulamispiste: 85-87 °C

$[\alpha]_D = -104,9^\circ$ (c=0,5, CHCl₃).

Esimerkki 15

Liuosta, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(DL)-α-naftyyli-
lialaniinia (6,0 g) etyyliasetaatissa (200 ml), käsiteltiin
liuoksella, joka sisälsi diatsometaania eetterissä, jolloin
saatiin N-bentsyylioksikarbonyyli-(DL)-α-naftyyli-
metyyliesteriä öljymäisenä aineena. Tämä öljymäinen aine liuo-
tettiin etanolin (60 ml) ja tetrahydrofuraanin (THF) (40 ml)
seokseen ja siihen lisättiin natriumboorihydridiä (1,3 g) ja
litiumkloridia (LiCl) (1,5 g) argonvirran alla. Sen jälkeen,
kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1 tunnin
ajan, se väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös kaadet-
tiin etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattikerros pestiin lisää-
mällä peräkkäin natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta

ja kylläistä suolaliuosta, minkä jälkeen se kuivattiin (MgSO_4). Liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin N-bentsyylioksikarbonyyli-(DL)- α -naftyylialaninolia (5,3 g, 91 %) värittömänä kiintoaineena.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm CDCl_3 :ssa): 3,29(1H, dd, $J=8,2$ & $12,8$ Hz), 3,42(1H, dd, $J=7,2$ & $12,8$ Hz), 3,5-3,8(2H, m), 4,0-4,2(1H, m), 5,11(2H, s), 7,3-7,9(12H, m), 8,21(1H, d, $J=7,2$ Hz)

Esimerkki 16

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (55 g), hiileen sidottua palladiumia (5 %, kosteus 50 %, 30 g) sekä etanolin (50 ml) ja THF:n (300 ml) seosta, hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun katalyytti oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Tämä öljy liuotettiin N,N-dimetyyliformamidiin (300 ml) ja tähän jäissä jäähdytettyyn seokseen lisättiin 1-naftaleenisulfonyylikloridia (30 g) ja 4-(N,N-dimetyyliamino)pyridiiniä (DMAP) (17 g). Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu 0 °C:ssa 2 tunnin ajan, se väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös suspendoitiin etyyliasetattiin ja seos pestiin peräkkäin sitruunahapon 10 % vesiliuoksella, vedellä, natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella ja suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Orgaanisen liuotin poistettiin haihduttamalla ja jäännösöljy puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä. Eluointi etyyliasetatin ja heksaanin seoksella (3:2, til./til.) tuotti N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (51 g, 82 %) kiteinä.

Esimerkki 17

Jäissä jäähdytettyyn liuokseen, joka sisälsi N-tert.-butoksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (1,0 g) kloroformissa (10 ml), lisättiin trifluorietikkahappoa (5 %, 0,5 g), minkä jälkeen seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 4 tunnin ajan. Sen jälkeen, kun reaktioseos oli väkevöity alenne-

tussa paineessa, jäännökseen lisättiin etyyliasetaattia. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin poistettiin tislamalla, jolloin saatiin (L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia öljymäisenä aineena. Tämä öljymäinen aine liuotettiin kloroformiin (20 ml) ja p-tolueenisulfonyyli-kloridia (0,52 g) lisättiin ja sitten lisättiin trietyyliaminiä (1,4 ml) 0 °C:ssa. Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2 vuorokauden ajan, se kaadettiin veteen ja uutettiin kloroformilla. Sen jälkeen, kun kloroformikerros oli kuivattu (MgSO_4), liuotin poistettiin tislamalla ja öljymäinen jäännös kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, jolloin saatiin N-(p-tolueenisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (0,32 g, 28 %).

Sulamispiste: 217-219 °C.

$[\alpha]_D = -32,7^\circ$ (c=0,695, CH_3OH)

Esimerkki 18

Seos, joka sisälsi N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (0,7 g) etanolin (30 ml) ja tetrahydrofuraanin (20 ml) seoksessa sekä hiileen sidottua palladiumia (5 %, 0,5 g), hydrattiin katalyyttisesti huoneen lämpötilassa 1 ilmakehän paineessa. Sen jälkeen, kun hiileen sidottu palladium oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljymäistä ainetta. Tämä öljymäinen aine liuotettiin dikloorimetaanin (15 ml) ja tetrahydrofuraanin (5 ml) seokseen ja tähän liuokseen lisättiin 3-metyylifenyyli-isosyanaattia (0,225 g) 4 °C:ssa. Sen jälkeen, kun reaktioseosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia, se kaadettiin kloroformin ja metanolin seokseen. Sen jälkeen, kun liukenematon aines oli poistettu suodattamalla, suodos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäljelle jäänyt kiintoaine kiteytettiin uudestaan dikloorimetaanin, metanolin ja heksaanin seoksesta, jolloin saatiin N-(3-metyylifenyylikarbamoyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (0,43 g, 61 %).

Sulamispiste: 185-185 °C.

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $C_{25}H_{32}N_4O_3$)

Laskettu: C, 68,78; H, 7,39; N, 12,83

Todettu: C, 68,35; H, 7,41; N, 12,91

Esimerkki 19

Tässä meneteltiin esimerkissä 18 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin N-bentsyylikarbamoyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.

Sulamispiste: 132-133 °C.

$[\alpha]_D = -42,9^\circ$ (c 0,34, DMSO).

Esimerkki 20

Seurattiin Esimerkin 18 menetelmää, jolloin saatiin N-[(2-sykloheksyylietyyli)karbamoyyli]-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.

S.p.: 182-184 °C

$[\alpha]_D = -27,7^\circ$ (c 0,37, DMSO)

Esimerkki 21

Seurattiin Esimerkin 18 menetelmää, jolloin saatiin N-isopropyylikarbamoyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.

S.p.: 211-213 °C

Esimerkki 22

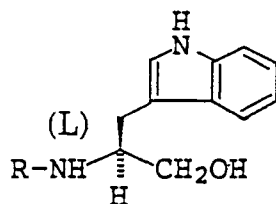
Seurattiin Esimerkin 18 menetelmää, jolloin saatiin N-[2-trifluorimettylifenyli]karbamoyyli]-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.

S.p.: 232-234 °C

Esimerkit 23-53

Esimerkkien 1, 16 ja 18 menetelmää seurattiin, jolloin saatiin taulukossa 4 luetellut yhdisteet.

Taulukko 4



Esim. No.	R	S. p. °C	Uudel- leen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörimi- nen $[\alpha]_D$ (c, liuotin)	Seu- rattu menet. (Esim. no.)
23	PhCH ₂ OCO-Gly-	87-88	Etyyliase- taatti- eetteri	-15,0° (0,50, CHCl ₃)	1
24	tBuOCO-Phe-	150-151	Etyyliase- taatti- heksaani	-20,2° (0,96, CHCl ₃)	1
25	1-Nap-SO ₂ -Phe-	-1°		-113,3° (0,86, CHCl ₃)	16
26	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	120-121	Etyyliase- taatti- heksaani	-13,9° (0,62, CHCl ₃)	1
27	PhCH ₂ CH ₂ CO-	134-135	Etyyliase- taatti- heksaani	-14,5° (0,54, CHCl ₃)	1
28	1-Nap-SO ₂ -Ala	-2°		-77,5° (0,50, CHCl ₃)	16
29	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Ala	144-145	Etyyliase- taatti- heksaani	-64,7° (0,50, CH ₃ OH)	13
30	PhCH ₂ OCO-Trp-	105-106	Etyyliase- taatti- eetteri	-43,4° (1,05, DMSO)	1
31	tBuOCO-Trp-	120-122	Etyyliase- taatti- eetteri	-39,7° (0,62, DMSO)	1
32	PhCO-Phe-	165-167	DMF-H ₂ O	-46,3° (0,745, DMSO)	1
33	(PhS)(C ₃ H ₇)CHCO-	141-142	Etyyliase- taatti	+66,6° (0,55, CHCl ₃)	1

34	PhCH ₂ NHCS-Ile-	-3)	Etyyliase- taatti- eetteri	-40, 4° (0, 255, DMSO)	18
35	1-Nap-NHCO-Ile-	217-218	Etyyliase- taatti- metanoli	-5, 6° (0, 325, DMSO)	18
36	PhCH ₂ OCO-Val-	163-164	Etyyliase- taatti- heksaani	-43, 3° (0, 50, CH ₃ OH)	1
37	1-Nap-SO ₂ -Val-	-4)		-28, 8° (0, 50, CH ₃ OH)	16
38	PhCO-Val-	173-174	Etyyliase- taatti- heksaani	-35, 8° (0, 50, CH ₃ OH)	1
39	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Val	187-188	Etyyliase- taatti- heksaani	-63, 8° (0, 50, CH ₃ OH)	13
40	(2-bentsimidat- solyyli-S) (C ₃ H ₇)CHCO-	165-167	Etyyliase- taatti- heksaani	-52, 1° (0, 53, CH ₃ OH)	1
41	PhNHCS-Ile-	-5)	-	-26, 9° (0, 295, CHCl ₃)	18
42	1-Nap-NHCS-Ile-	-6)	-	-11, 7° (0, 43, CHCl ₃)	16
43	PhCO-Gly	149-150	Etyyliase- taatti- heksaani	-16, 3° (0, 50, CH ₃ OH)	1
44	PhCH ₂ OCO-Ala-	158-159	Etyyliase- taatti- heksaani	-40, 1° (0, 50, CH ₃ OH)	1
45	PhCH ₂ OCO-Leu-	103-104	Etyyliase- taatti- heksaani	-46, 1° (0, 50, CH ₃ OH)	1
46	1-Nap-SO ₂ -Leu-	-7)	-	-100, 7° (0, 50, CHCl ₃)	16
47	PhCO-Leu-	200-201	Etyyliase- taatti	-39, 5° (0, 50, CH ₃ OH)	1
48	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Leu-	149-150	Etyyliase- taattihek- saani	-64, 8° (0, 50, CH ₃ OH)	13

49	$(C_3H_7)_2CHCO-Gly$	177-178	Etyyliase- taatti- heksaani	-13, 2° (0, 50, CH_3OH)	13
50	$PhCO-Ile-$	142-143	Etyyliase- taatti- heksaani	-27, 2° (0, 26, $CHCl_3$)	1
51	$Ph(CH_2)_3CO-$	99-100	Etyyliase- taatti- heksaani	-15, 5° (0, 435, $CHCl_3$)	1
52	$(C_3H_7)_2CHCO-Phe-$	191-192	Etyyliase- taatti- heksaani	-34, 3° (0, 50, CH_3OH)	13
53	$(C_3H_7)_2CHCO-$	153-154	$CHCl_3$ -eta- noli-iso- propyyli- eetteri	-19, 8° (0, 50, $CHCl_3$)	1

DMSO: dimetyylisulfoksidi, DMF: N,N-dimetyyliformamidi, Ph: fenyyli, 1-Nap: 1-naftyyli; tBu: tert.butyyli
 Ile: (L)-isoleusiini, Leu: (L)-leusiini, Ala: (L)-alaniini,
 Gly: glysiini, Val: (L)-valiini, Trp: (L)-tryptofaani, Phe:
 (L)-fenyylialaniini.

•••Huom. 1) Amorfinen kiintoaine

•••NMR (8 ppm $CDCl_3$:ssa): 2.45 (1H,m), 2.58-3.00 (4H,m), 3.50 (1H,m), 3.72
 ••• (1H,m), 4.19 (1H,m), 5.00 (1H,m), 6.48 (1H,m), 6.60-6.70 (2H,m), 7.06-7.59
 ••• (6H,m), 7.87-8.21 (5H,m).

•••Huom. 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (8 ppm $CDCl_3$:ssa): 0.93 (3H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 2.69-2.80 (1H,m), 2.74
 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&4Hz), 2.90 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&15Hz), 3.34-3.52 (2H,m), 3.64
 (1H,quintet, $\underline{J}$ =7Hz), 4.10-4.14 (1H,m), 5.45 (1H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 6.61
 ••• (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz), 7.00 (1H,d, $\underline{J}$ =2Hz), 7.11 (1H,dt, $\underline{J}$ =1&8Hz), 7.20
 ••• (1H,dt, $\underline{J}$ =8Hz), 7.34 (1H,dd, $\underline{J}$ =1&7Hz), 7.47 (1H,dt, $\underline{J}$ =8&7Hz), 7.56
 ••• (2H,dd, $\underline{J}$ =1&8Hz), 7.58-7.68 (1H,m), 7.92-7.97 (1H,m), 8.06 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz),
 ••• 8.20 (1H,dd, $\underline{J}$ =1&7Hz), 8.22 (1H,s), 8.53 (1H,dd, $\underline{J}$ =2&8Hz).

Huom. 3) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.7-1.2 (7H,m), 1.3-1.6 (1H,m), 1.7-2.0 (1H,m), 2.3-2.5 (1H,m), 2.85 (2H,d, $\underline{J}$ =6.2Hz), 3.3-3.6 (2H,m), 3.9-4.1 (1H,m), 4.4-4.6 (1H,m), 4.71 (2H,broad d, $\underline{J}$ =8.4Hz), 6.63 (1H,leveä d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 7.00 (1H,d, $\underline{J}$ =1.8Hz), 7.1-7.4 (8H,m), 7.56 (1H,d, $\underline{J}$ =7.4Hz), 8.10 (1H,s).

Huom. 4) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.50 (6H,t, $\underline{J}$ =7Hz), 1.92-2.03 (1H,m), 2.48-2.54 (1H,m), 2.62 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&15Hz), 2.80 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&15Hz), 3.39 (2H,dd, $\underline{J}$ =5&7Hz), 4.03-4.09 (1H,m), 5.40 (1H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 6.32 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz), 6.98 (1H,d, $\underline{J}$ =2Hz), 7.12 (1H,dt, $\underline{J}$ =1&7Hz), 7.20 (1H,dt, $\underline{J}$ =1&7Hz), 7.34 (1H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 7.47 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&8Hz), 7.53 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz), 7.60 (1H,dd, $\underline{J}$ =1&8Hz), 7.68 (1H,ddd, $\underline{J}$ =2&7&8Hz), 7.92 (1H,dd, $\underline{J}$ =1&7Hz), 8.66 (1H,d, $\underline{J}$ =9Hz).

Huom. 5) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.7-1.1 (7H,m), 1.2-1.5 (1H,m), 1.8-2.0 (1H,m), 2.80 (1H,t, $\underline{J}$ =5.4Hz), 3.00 (2H,d, $\underline{J}$ =6.8Hz), 3.5-3.8 (2H,m), 4.2-4.4 (1H,m), 4.78 (1H,t, $\underline{J}$ =7.4Hz), 6.47 (1H,d, $\underline{J}$ =7.8Hz), 6.71 (1H,d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 7.0-7.4 (9H,m), 7.61 (1H,d, $\underline{J}$ =7.4Hz), 8.23 (1H,lev. s), 8.26 (1H,d, $\underline{J}$ =10.0Hz).

Huom. 6) Amorfinen kiintoaine

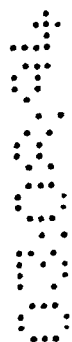
NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.6-0.9 (7H,m), 1.0-1.3 (1H,m), 1.6-1.9 (1H,m), 2.73 (1H,t, $\underline{J}$ =6.2Hz), 2.9-3.1 (2H,m), 3.5-3.8 (2H,m), 4.1-4.3 (1H,m), 4.74 (1H,t, $\underline{J}$ =7.8Hz), 6.17 (1H,d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 6.36 (1H,d, $\underline{J}$ =7.8Hz), 7.0-8.0 (12H,m), 8.16 (1H,leveä s), 8.22 (1H, leveä s).

Huom. 7) Amorfinen kiintoaine

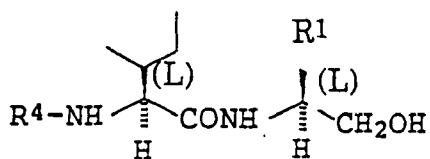
NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.16 (3H,d, $\underline{J}$ =6Hz), 0.56 (3H,d, $\underline{J}$ =6Hz), 1.04-1.19 (2H,m), 1.25-1.34 (1H,m), 2.68-2.79 (1H,m), 2.73 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&15Hz), 2.89 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&14Hz), 3.35-3.56 (3H,m), 4.07-4.18 (1H,m), 5.39 (1H,d, $\underline{J}$ =6Hz), 6.55 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz), 7.03 (1H,d, $\underline{J}$ =2Hz), 7.12 (1H,dt, $\underline{J}$ =1&7Hz), 7.21 (1H,dt, $\underline{J}$ =1&7Hz), 7.36 (1H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 7.49 (1H,dd, $\underline{J}$ =7&8Hz), 7.58 (1H,d, $\underline{J}$ =7Hz), 7.59 (1H,dt, $\underline{J}$ =2&7Hz), 7.68 (1H,dt, $\underline{J}$ =2&7Hz), 7.95 (1H,dd, $\underline{J}$ =2&8Hz), 8.07 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz), 8.22 (1H,d, $\underline{J}$ =1Hz), 8.24 (1H,dd, $\underline{J}$ =1&7Hz), 8.61 (1H,d, $\underline{J}$ =8Hz).

Esimerkit 54-68

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 1 ja 16, jolloin saatiin taulukossa 5 luetellut yhdisteet.

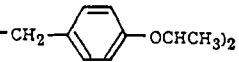


Taulukko 5



Esim. No	R ⁴	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörminen [α] (c, liuotin)	Seurattu menet. (Esim.no.)
54	tBuOCO-		132-133	CH ₂ Cl ₂ - Etyyli- asetatti- heksaani	-25.7° (0.34, DMSO)	1
55	PhCH ₂ OCO-	-CH ₃	156-157	metanoli- CH ₂ Cl ₂ - heksaani	+ 2.3° (0.375, DMSO)	1
56	PhCH ₂ OCO-	-CH ₂ Ph	164-165	metanolietyy- liasetatti	-38.0° (0.27, DMSO)	1
57	1-Nap-SO ₂ -	-CH ₃	178-179	Etyyli- asetatti- heksaani	+ 54.3° (0.38, DMSO)	16
58	1-Nap-SO ₂ -	-CH ₂ Ph	169-170	Etyyli- asetatti- heksaani	-108.3° (0.65. CHCl ₃)	16
59	PhCH ₂ OCO-		117-118	Etyyli- asetatti- heksaani	-22.6° (0.295. CHCl ₃)	1
60	PhCH ₂ OCO-		188-189	Etyyli- asetatti- heksaani	-34.0° (0.355, DMSO)	1
61	PhCH ₂ OCO-		174-175	Etyyli- asetatti- heksaani	-34.0° (0.38, DMSO)	1
62	1-Nap-SO ₂ -		204-205	Etyyli- asetatti- heksaani	-9.3° (0.36, DMSO)	16

Taulukko 5 (jatkoa)

Esim. No	R ⁴	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöräminen [α] (c, liuotin)	Seurattu menet. (Esim.no.)
63	1-Nap-SO ₂ -		130-131	Etyyli- asetaat- heksaani	-92.3° (0.34. CHCl ₃)	16
64	PhCH ₂ OCO-	-CH(CH ₃) ₂	149-150	Etyyliasetaat	-36.7° (0.37. CHCl ₃)	1
65	PhCH ₂ OCO-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	151-153	Etyyli- asetaat- heksaani	-34.1° (0.36. CHCl ₃)	1
66	1-Nap-SO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	159-160	Etyyliasetaat	+8.0° (0.26. CHCl ₃)	16
67	1-Nap-SO ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	88-89	Etyyli- asetaat- heksaani	+28.5° (0.265, DMSO)	16
68	PhCH ₂ OCO-	H	160-161	Etyyli- asetaat- heksaani	-4.9° (0.50. CHCl ₃)	1

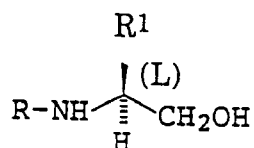
DMSO: dimetyylisulfoksidi; Ph: fenyyli, 1-Nap: 1-naftyyli,

tBu: tert. butyyli

Esimerkit 69-73

Esimerkin 1 menetelmää seurattiin, mikä tuotti taulukossa 6
luetellut yhdisteet.

Taulukko 6



Esim. No	R	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
69	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₂ Ph	115-116	CH ₂ Cl ₂ - heksaani	-18.3° (0.56, CHCl ₃)
70	PhCH ₂ OCO-Leu- Leu-	H	112-113	Etyyliasetaat- tiheksaani	-17.0° (0.305, DMSO)
71	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₂ CH ₃	161-162	Etyyliasetaat- metanoliheksaani	-34.6° (0.54, CHCl ₃)
72	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH(CH ₃) ₂	148-149	Etyyli- asetaat- heksaani	-31.5° (0.50, CHCl ₃)
73	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₃	144-145	CH ₂ Cl ₂ - isopropyyli- eetteri-heksaani	-17.9° (0.50, CHCl ₃)

Leu: (L)-leusiini, Ph; fenyyli

Esimerkki 74

Seurattiin esimerkin 1 menetelmää, mikä tuotti N-bentsyylioksi-
karbonyyli-(L)-isoleusyyli-(D)-tryptofanolia. S.p. 198-199 °C
[α]=+31,8° (c, 0,945, DMSO)

Esimerkki 75

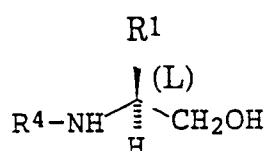
Seurattiin esimerkin 16 menetelmää, mikä tuotti N-(1-naftyyli-
sulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(D)-tryptofanolia amorfisena kiin-
toaineena.
[α]_D=-16,0° (c 0,34, CHCl₃)

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.4-0.9 (7H,m), 1.1-1.3 (1H,m), 1.5-1.7 (1H,m), 2.6-2.8 (1H,m), 2.74 (2H,d, J =7.0Hz), 3.2-3.4 (2H,m), 3.45 (1H,dd, J =6.0&8.2Hz), 3.9-4.2 (1H,m), 5.7-5.9 (1H,m), 6.1-6.3 (1H,m), 7.00 (1H,d, J =1.6Hz), 7.0-7.7 (7H,m), 7.90 (1H,d, J =8.0Hz), 7.99 (1H,d, J =8.4Hz), 8.20 (2H,d, J =7.2Hz), 8.67 (1H,d, J =8.2Hz)

Esimerkit 76-97

Seurattiin esimerkkien 1 ja 13 menetelmää, mikä tuotti taulukoissa 7 ja 8 luetellut yhdisteet.

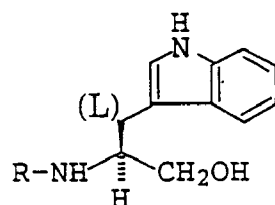
Taulukko 7



Esim. No	R4	R1	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)	Seurattu menet. (Esim.no.)
76	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{CHCO-}$	PhCH_2-	133-134	CH_2Cl_2 - eetteri- isopropyli- eetteri	-25.4° (0.5, CHCl_3)	1
77	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-}$	PhCH_2-	113-114	AcOEt- eetteri- heksaani	-22.8° (0.5, CHCl_3)	1
78	$\text{PhCH}_2\text{OCO-}$ Leu-	H	126-127	AcOEt- heksaani	+11.6° ¹⁾ (0.41, DMSO)	1
79	1-Nap-SO ₂ -Leu- Trp-	H	215-216	AcOEt	-15.4° (0.24, DMSO)	1

Leu: (L)-leusiini, Trp: (L)-tryptofaani, Ph: fenyyli, 1-Nap: 1-naftyyli, AcOEt: etyyliasetaatti 1)[α]_{H₂O}

Taulukko 8



Esim. No.	R	S. p. °C	Uudel- leen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörimi- nen $[\alpha]_D$ (c, liuotin)	Seu- rattu menet. (Esim. no.)
80	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	114-155	AcOEt-hek- saani	-19, 0° (0, 5, CH_3OH)	1
81	sykloheksyyli-CO-	164-165	AcOEt-hek- saani	-20, 8° (0, 5, CH_3OH)	1
82	Ph-CO-	129-130	AcOEt-hek- saani	-74, 4° (0, 5, CH_3OH)	1
83	Ph(C_2H_5)CH-CO-	103-104	AcOEt-hek- saani	-22, 4° (0, 645, CHCl_3)	1
84	$(\text{PhCH}_2)[(4-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2]\text{CH-CO}-$	-1)		-16, 0° (0, 53, CHCl_3)	1
85	PhCH ₂ CH ₂ -CO-Val-	197-198	AcOEt-hek- saani	-60, 7° C (0, 50, CH_3OH)	13
86	$(\text{PhCH}_2)_2\text{CH-CO-Val-}$	157-158	AcOEt-hek- saani	-48, 3° (0, 50, CH_3OH)	13
87	$(\text{PhCH}_2)[(2-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2]\text{CH-CO}-$	98-100		-17, 5° (0, 53, CHCl_3)	1
88	$(\text{PhCH}_2)[(4-\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2]\text{CH-CO}-$	-2)		-24, 8° (0, 59, CHCl_3)	1
89	$[(4-\text{PhCONH}-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2](\text{PhCH}_2)\text{CH-CO}-$	173-174	AcOEt-hek- saani	-65, 5° (0, 535, CHCl_3)	-6)
90	$[(4-\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2](\text{PhCH}_2)\text{CH-CO}-$	114-115	AcOEt-hek- saani	-18, 0° (0, 475, CHCl_3)	-7)
91	$[4-(4-\text{Tol-SO}_2\text{NH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2](\text{PhCH}_2)\text{CH-CO}-$	150-151	AcOEt-hek- saani	-16, 1° (0, 815, DMSO)	-8)

92	$[[4-(C_2H_5O)_2P(O)CH_2]-C_6H_4NHCO](PhCH_2)CH-CO-$	-3)	-37,1° (0,52, CHCl ₃)	1
93	$(C_2H_5OOC)(PhCH_2)CH-CO-$	-4)		1
94	$[(PhCH_2)_2N-CO]-(PhCH_2)CHCO-$	-5)	-21,8° (0,405, CHCl ₃)	-9)
95	$(PhCH_2NH-CO)-(PhCH_2)CHCO-$	187-188	AcOEt-hek-saani -40,8° (0,83, DMSO)	-10)
96	$Ph_2CH-CO-$	207-209	AcOEt-hek-saani -24,8° (0,345, DMSO)	1
97	(4-okso-4H-1-bentsopyran-2-yyli)-CO-Ile	164-165	etanoli-heksaani -54,8° (0,53, CH ₃ OH)	13

Leu: (L)-leusiini, Val: (L)-valiini, Ph: fenyyli, 4-Tol: 4-tolyyli, AcOEt; etyyliasetatti

Huom 1) Amorfien kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 2,29&2,31 (3H, kukin s), 2,34-2,52 (1H,m), 2,60-3,08 (6H,m), 3,18-3,42 (2H,m), 3,93-4,11 (1H,m), 5,10-5,20 (1H,m), 6,42&6,50 (1H, kukin d, J=2,2Hz), 7,00-7,40 (13H, m), 7,89 (1H, leveä).

Huom 2) Amorfien kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 2,32-2,50 (1H,m), 2,60-3,07 (4H,m), 3,20-3,43 (2H,m), 3,75&3,78 (3H, kukin s), 3,92-4,15 (1H,m), 5,04-5,20 (1H,m), 6,31&6,43 (1H, kukin d, J=2,3Hz), 6,79 (2H,d,J=8,5Hz), 7,02-7,46 (9H,m), 7,87-8,00 (1H,leveä).

Huom 3) Amorfien kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 1,22 (3H,t,J=6,0Hz), 1,23 (3H,t,J=6,0Hz), 2,70-3,60 (10H,m), 3,90-4,10 (4H,m), 4,1-4,30 (1H,m), 6,70&6,83 (1H,kukin d,J=2,2Hz), 6,82&6,88 (1H,kukin d,J=8,0Hz), 7,0-7,4 (12H,m), 7,52&7,58 (1H, kukin d, J=7,4Hz), 8,37&8,46 (1H, kukin leveä s), 9,29&9,31 (1H,kukin leveä s).

Huom 4) Öljy

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 1,10&1,12 (3H, kukin t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,40-2,60 (1H, m), 2,91-3,22 (5H, m), 3,41-3,70 (2H, m), 3,98-4,30 (3H, m), 6,50-6,65 (1H, m), 6,89&6,98 (1H, kukin d, $J=2,2\text{Hz}$), 7,07-7,37 (8H, m), 7,57&7,65 (1H, kukin d, $J=7,8\text{Hz}$), 8,15 (1H, leveä).

Huom 5) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 2,6-3,4 (5H, m), 3,5-3,9 (3H, m), 4,0-4,5 (4H, m), 6,65 (1H, d, $J=6,8\text{Hz}$), 6,71&6,75 (1H, kukin d, $J=2,8\text{Hz}$), 6,9-7,4 (18H, m), 7,68 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 8,07 (1H, leveä s).

Huom 6) Syntetisoitu N-[2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionyyli]-(L)-tryptofanolin katalyyttisellä pelkistyksellä (viite-esimerkki 5), mitä seuraa reaktio bentsoylikloridin kanssa.

Huom 7) Syntetisoitu N-[2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionyyli]-(L)-tryptofanolin katalyyttisellä pelkistyksellä (viite-esimerkki 5), mitä seuraa reaktio asetyylikloridin kanssa.

Huom 8) Syntetisoitu N-[2-bentsyyli-3-(p-nitrofenyyli)propionyyli]-(L)-tryptofanolin katalyyttisellä pelkistyksellä (viite-esimerkki 5), mitä seuraa reaktio tosylikloridin kanssa.

Huom 9) Syntetisoitu N-(2-karboksi-3-(fenyylipropionyyli)-(L)-tryptofanolin (viite-esimerkki 8) reaktiolla dibentsyyliamiinin kanssa käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää.

Huom 10) Syntetisoitu N-(2-karboksi-3-(fenyylipropionyyli)-(L)-tryptofanolin (viite-esimerkki 8) reaktiolla bentsyyliamiinin kanssa käyttäen esimerkissä 1 kuvattua menetelmää.

Esimerkki 98

Liuokseen, jossa oli N-bentsyylioksidikarbonyyli-(L)-fenyyli-alaninyyli-(L)-tryptofanolia (0,60 g) ja trietyyliamiinia (0,53 ml) dimetyylisulfoksidissa (DMSO) (7 ml), lisättiin tiipoittain liuosta, jossa oli pyridiinia ja rikkitrioksidin välistä komp-

leksia (pyridiini·SO₃) DMSO:ssa (7 ml). Kun oli sekoitettu huoneenlämpötilassa tunnin ajan, reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyylietterillä (60 ml x 3). Etyylietterikerros pestiin 10% sitruunahapon vesiliuoksen, kyllästetyn natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen ja kyllästetyn suolaliuoksen peräkkäisillä lisäyksillä ja sitten kuivattiin (MgSO₄). Kun liuotin oli tislattu pois, jäännös tehtiin kiinteäksi THF-heksaanietyylietteristä, jolloin saatiin N-bentsyylioksi-karbonyyli-(L)-fenyyli-alanyyli-(L)-tryptofanaalia (0,44 g, 74%) värittömänä jauheena.

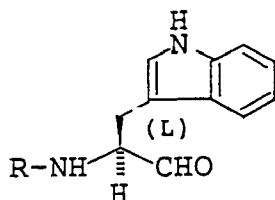
S.p. 74-77°C

[α]_D = +18,0° (c 0,05, CHCl₃, 31°C)

Esimerkit 99-117

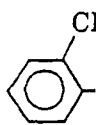
Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin taulukossa 9 luetellut yhdisteet.

Taulukko 9



Esim. No.	R	S.p. (°C)	Uudelleen-kiteytys-liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
99	3-Tol-NHCO-Ile-	202-204 (hajosi)	Metanoli-dikloorimetaani-heksaani	-20.8° (c 0.32, DMSO)
100	1-Nap-SO ₂ -	160-161	Etyylietteri	-84.6° (c 0.5, CHCl ₃)
101	4-Tol-SO ₂ -Ile-	199-201	—	-32.7° (c 0.51, CH ₃ OH)
102	tBuOCO-Ile-	114-115	Isopropyyli-etteri	+22.3° (c 0.775, CHCl ₃)

Taulukko 9 (jatkoa)

Esim. No.	R	S.p. (°C)	Uudelleenkiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
103	1-Nap-SO ₂ -Ile-	145-146	etyyliasetatti- heksaani	-54.4° (c 0.50, CHCl ₃)
104	PhCH ₂ OCO-	105-106	etyyliasetatti- isopropyyleetteri	+49.0° (c 0.5, CHCl ₃)
105	4-Tol-SO ₂ -Phe-	150-151	etyyliasetatti- etyyleetteri	+15.4° (c 0.41, DMSO)
106	1-Nap-SO ₂ -Gly-	135-136	—	-54.8° (c 0.50, CHCl ₃)
107	PhCH ₂ OCO-Ile-	137-140	etyyli- asetatti- heksaani	+28.5° (c 0.4, MeOH)
108	PhCH ₂ OCO-Ile-Ile-	Huom ¹⁾ —	—	+12.5° (c 0.12, CHCl ₃)
109	tBuOCO-Ile-Ile-	178-180	tetrahydrofuraani- dikloorimetaani- heksaani	-36.5° (c 0.115, DMSO)
110	1-Nap-SO ₂ -Ile-Ile-	159-160	tetrahydrofuraani- etyyleetteri- heksaani	-100.0° (c 0.125, CHCl ₃)
111	CH ₃ OCO(CH ₂) ₂ CO-Ile-Ile-	Huom ²⁾ —	—	—
112	1-Ada(CH ₂) ₂ OCO-Ile-Ile-	Huom ³⁾ —	—	—
113	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-	135-136	Dikloorimetaani- etyyleetteri	-86.8° (c 0.5, CHCl ₃)
114	Ph-CH ₂ NHCO-Ile-	183-185	kloroformi- etyyli- asetatti-	-16.9° (c 0.4, DMSO)
115	 -(CH ₂) ₂ NHCO-Ile-	168-169	dikloorimetaani- etyyliasetatti- heksaani	-21.9° (c 0.325, DMSO)
116	(CH ₃) ₂ CHNHCO-Ile-	201-204 (hajosi)	metanoli-etyyli- asetatti-	-15.9° (c 0.57, DMSO)
117	 -NHCO-Ile-	185-186 (hajosi)	metanoli-etyyli- asetatti-	-18.7° (c 0.50, DMSO)

Ile: (L)-isoleusiini, Phe: (L)-fenyylialaniini, Gly: glysiini,
 tBu: tert-butyyli, 1-Nap: 1-naftyyli, 3-Tol: 3-tolyyli, 4-Tol:
 4-tolyyli, Ph: fenyyli, 1-Ada: adamantan-1-yyli

Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.84-0.90 (12H, m), 0.98-1.17 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 3.27-3.33 (2H, m), 4.00 (1H, dd, $J = 6.8$ & 8.6 Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 6.8$ & 8.6 Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 6.6$ & 13.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.03-7.40, 7.55-7.60 (10H, m), 8.25 (1H, br s), 9.63 (1H, s). SI-MS m/z : 549 (MH^+).

Huom 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm d_6 -DMSO:ssa): 0.75-0.81 (12H, m), 0.98-1.13 (2H, m), 1.33-1.47 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 2.40-2.51 (4H, m), 2.93-3.25 (2H, m), 3.56 (3H, s), 4.16-4.26 (2H, m), 4.41 (1H, dd, $J = 7.0$ & 13.0 Hz), 6.94-7.17 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 9.47 (1H, s), 10.86 (1H, br s). SI-MS m/z : 529 (MH^+).

Huom 3) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa) 0.85-0.91 (12H, m), 1.02-1.19 (2H, m), 1.36-1.96 (21H, m), 3.20-3.41 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.32 (1H, dd, $J = 6.8$ & 8.4 Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 7.0$ & 13.4 Hz), 5.12 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.03-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.28 (1H, br s), 9.63 (1H, s). SI-MS m/z : 621 (MH^+).

4
3
2
1

Esimerkki 118

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin N-(1-naftyyylisulfonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(DL)-(1-naftyyli)alaninaali, joka uudelleenkiteytettiin etyyliasetaat-ti-tetrahydrofuraani-heksaanista.

s. p.: 169-174 °C

NMR (δ ppm CD₃OD:ssä): 0.2-1.7 (8H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 7.2 & 18.0 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 4.0 & 14.2 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 7.2 & 24.6 Hz), 4.2-4.4 (1H, m), 7.3-8.3 (13H, m), 8.74 (1H, t, J = 8.6 Hz)

Esimerkit 119-149

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin taulukossa 10 luetellut yhdisteet.

Taulukko 10

Esim. no.	R	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörminen [α] (c, liuotin)
119	PhCH ₂ OCO-Gly-	131-132	eetteri-heksaani	-16.1° (0.50, CH ₃ OH)
120	tBuOCO-Phe-	85-86	etyyliasetatti- heksaani	+ 17.4° (0.71, CHCl ₃)
121	1-Nap-SO ₂ -Phe-	85-86 (hajosi)	etyyliasetatti- isopropylietteri	-71.5° (0.745, CHCl ₃)
122	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	142-144	etyyliasetatti- isopropylietteri	+ 14.1° (0.57, CHCl ₃)
123	PhCH ₂ CH ₂ CO-	124-125	CH ₂ Cl ₂ -eetteri	+ 60.0° (0.58, CHCl ₃)
124	1-Nap-SO ₂ -Ala-	119-120 (hajosi)	eetteri	+ 26.7° (0.50, CH ₃ OH)
125	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Ala-	141-142	eetteri	-52.6° (0.715, CH ₃ OH)
126	PhCH ₂ OCO-Trp-	86-88	etyyliasetatti- isopropylietteri	-7.6 (0.715, CHCl ₃)
127	tBuOCO-Trp-	95-97	eetteri-heksaani	-23.0° (0.68, DMSO)
128	PhCO-Phe-	113-115 (hajosi)	DMF-H ₂ O	-55.9° (0.78, DMSO)
129	(PhS)(C ₃ H ₇)CHCO-	111-112	CH ₂ Cl ₂ -eetteri	+ 106.6° (0.52, CHCl ₃)
130	PhCH ₂ NHCS-Ile-	130-131	etyyliasetatti- isopropylietteri	-12.9° (0.34, DMSO)
131	1-Nap-NHCO-Ile-	192-193 (hajosi)	etyyliasetatti- heksaani	+ 4.4° (0.395, DMSO)
132	PhCH ₂ OCO-Val-	98-99	eetteri-heksaani	-34.4° (0.50, CH ₃ OH)
133	1-Nap-SO ₂ -Val-	117-118	eetteri-heksaani	-17.2° (0.50, CH ₃ OH)
134	PhCO-Val-	120-121	eetteri-heksaani	-26.9° (0.50, CH ₃ OH)

Taulukko 10 (jatkoa)

Esim. no.	R	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörminen [α] (c, liuotin)
135	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Val-	149-150	etyyliasetaatti- heksaani	-48.8° (0.50, CH ₃ OH)
136	(2-bentsimidatso- lyyli-S)(C ₃ H ₇)CHCO-	119-120	CH ₂ Cl ₂ -eetteri	-28.4° (0.25, CH ₃ OH)
137	PhNHCS-Ile-	- ¹⁾	-	+18.8° (0.485, CHCl ₃)
138	1-Nap-NHCS-Ile-	- ²⁾	-	+34.2° (0.325, CHCl ₃)
139	PhCO-Gly	- ³⁾	-	-11.0° (0.50, CH ₃ OH)
140	PhCH ₂ OCO-Ala-	120-121	eetteri	+22.9° (0.50, CHCl ₃)
141	PhCH ₂ OCO-Leu-	- ⁴⁾	-	+15.4° (0.50, CHCl ₃)
142	1-Nap-SO ₂ -Leu-	81-82	etyyliasetaatti- heksaani	-40.5° (0.50, CHCl ₃)
143	PhCO-Leu-	162-163	etyyliasetaatti- heksaani	-30.4° (0.50, CH ₃ OH)
144	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Leu-	107-108	etyyliasetaatti- heksaani	+2.6° (0.50, CHCl ₃)
145	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Gly-	68-69	etyyliasetaatti- heksaani	+42.8° (0.50, CHCl ₃)
146	PhCO-Ile-	188-190	etyyliasetaatti- heksaani	+45.4° (0.26, CHCl ₃)
147	Ph(CH ₂) ₃ CO-	- ⁵⁾	-	-17.4° (0.665, CHCl ₃)
148	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Phe-	141-142	etyyliasetaatti- heksaani	-19.1° (0.50, CH ₃ OH)
149	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-Ile-	143-144	etyyliasetaatti- heksaani	-41.7° (0.50, CH ₃ OH)

DMSO: dimetyylisulfoksidi, DMF: N,N-dimetyyliformamidi, Ph: fenyyli, 1-Nap: 1-naftyyli, tBu: tert-butyli, Ile: (L)-isoleusiini, Leu: (L)-leusiini, Ala: (L)-alaniini, Gly: glysiini, Val: (L)-valiini, Trp: (L)-tryptofaani, Phe: (L)-fenyylialaniini.

Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.8-1.2 (7H,m), 1.3-1.5 (1H,m), 1.8-2.0 (1H,m), 3.23 (1H,dd, $\underline{J}$ =6.6&15.0Hz), 3.34 (1H,dd, $\underline{J}$ =6.0&15.0Hz), 4.77 (1H,q, $\underline{J}$ =6.6&13.0Hz), 4.91 (1H,t, $\underline{J}$ =8.0Hz), 6.65 (1H,d, $\underline{J}$ =6.6Hz), 6.73 (1H,d, $\underline{J}$ =8.4Hz), 7.0-7.4 (9H,m), 7.57 (1H,d, $\underline{J}$ =8.4Hz), 8.18 (1H, leveä s), 9.60 (1H,s).

Huom 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.6-1.3 (8H,m), 1.7-1.9 (1H,m), 3.26 (2H,dd, $\underline{J}$ =4.8&6.4Hz), 4.70 (1H,q, $\underline{J}$ =6.6&13.0Hz), 4.88 (1H,t, $\underline{J}$ =8.4Hz), 6.23 (1H,d, $\underline{J}$ =8.4Hz), 6.62 (1H,d, $\underline{J}$ =7.0Hz), 7.1-8.3 (14H,m), 9.58 (1H,s).

Huom 3) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 3.30 (2H,d, $\underline{J}$ =7.0Hz), 4.07 (2H,d, $\underline{J}$ =5.0Hz), 4.76 (1H,q, $\underline{J}$ =7.0Hz), 6.98 (1H,d, $\underline{J}$ =2.0Hz), 7.01 (1H,s), 7.07 (1H,dt, $\underline{J}$ =1.0&8.0Hz), 7.17 (1H,dt, $\underline{J}$ =1.0&8.0Hz), 7.30 (1H,t, $\underline{J}$ =7.0Hz), 7.41 (1H,t, $\underline{J}$ =7.0Hz), 7.43 (1H,d, $\underline{J}$ =7.0Hz), 7.45 (2H,d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 7.54 (1H,d, $\underline{J}$ =7.0Hz), 7.73 (2H,d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 8.28 (1H,s), 9.61 (1H,s).

Huom 4) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.89 (6H,d, $\underline{J}$ =6.0Hz), 1.45-1.50 (1H,m), 1.56-1.66 (2H,m), 3.28 (2H,t, $\underline{J}$ =7.0Hz), 4.18-4.28 (1H,m), 4.74 (1H,q, $\underline{J}$ =6.0Hz), 5.04 (2H,s), 5.12 (1H,d, $\underline{J}$ =9.0Hz), 6.68 (1H,d, $\underline{J}$ =6.0Hz), 6.95 (1H,s), 7.11 (1H,dt, $\underline{J}$ =1.0&7.0Hz), 7.19 (1H,dt, $\underline{J}$ =1.0&7.0Hz), 7.31 (1H,d, $\underline{J}$ =1.0Hz), 7.34 (5H,s), 7.57 (1H,d, $\underline{J}$ =8.0Hz), 8.08 (1H,s), 9.60 (1H,s).

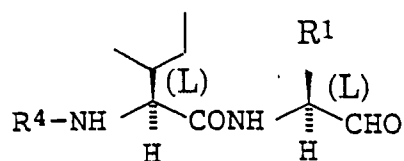
Huom 5) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 1.93 (2H,kvintet, $\underline{J}$ =7.6Hz), 2.18 (2H,t, $\underline{J}$ =7.6Hz), 2.61 (2H,t, $\underline{J}$ =7.6Hz), 3.24 (1H,dd, $\underline{J}$ =15.0&7.0Hz), 3.38 (1H,dd, $\underline{J}$ =15.0&5.4Hz), 4.83 (1H,m), 6.03 (1H,d, $\underline{J}$ =4.0Hz), 6.90-7.30 (8H,m), 7.60 (1H,d, $\underline{J}$ =7.8Hz), 8.19 (1H, leveä s), 9.62 (1H,s).

Esimerkit 150-164

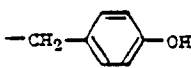
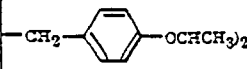
Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin taulukossa 11 luetellut yhdisteet.

Taulukko 11



Esim. No	R ⁴	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
150	tBuOCO-		107-108	etyyliasetatti- heksaani	-25.7° (0.49, DMSO)
151	PhCH ₂ OCO-	-CH ₃	164-165	etyyli- asetatti-	-26.7° (0.305, DMSO)
152	PhCH ₂ OCO-	-CH ₂ Ph	138-139	etyyliasetaat- tiheksaani	-47.4° (0.34, DMSO)
153	1-Nap-SO ₂ -	-CH ₃	150-151	etyyliasetatti- heksaani	+36.7° (0.45, DMSO)
154	1-Nap-SO ₂ -	-CH ₂ Ph	138-139	etyyliasetatti- heksaani	-24.3° (0.595, DMSO)
155	PhCH ₂ OCO-		81-82	etyyli- asetatti- heksaani	+27.7° (0.33, CHCl ₃)
156	PhCH ₂ OCO-		103-104	etyyli- asetatti- heksaani	-40.0° (0.37, DMSO)
157	PhCH ₂ OCO-		155-156	etyyli- asetatti- heksaani	-44.6° (0.315, DMSO)

Taulukko 11 (jatkoa)

Esim. no.	R ⁴	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöräminen [α] (c, liuotin)
158	1-Nap-SO ₂ -		-1)	-	-20.4° (0.305, CHCl ₃)
159	1-Nap-SO ₂ -		117-118	etyyliasetatti- heksaani	-16.4° (0.45, DMSO)
160	PhCH ₂ OCO-	-CH(CH ₃) ₂	122-123	etyyliasetatti- heksaani	+4.2° (0.29, DMSO)
161	PhCH ₂ OCO-	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	157-158	etyyliasetatti- heksaani	-29.5° (0.35, DMSO)
162	1-NapSO ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	145-146	etyyliasetatti- heksaani	+24.3° (0.515, DMSO)
163	1-NapSO ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	155-156	etyyliasetatti- heksaani	+12.9° (0.82, DMSO)
164	PhCH ₂ OCO-	H	169-171	etyyliasetatti- heksaani	-10.5° (0.50, CHCl ₃)

DMSO: dimetyylisulfoksidi, Ph: fenyyli, 1-Nap: 1-naftyyli,
tBu: tert-butyli

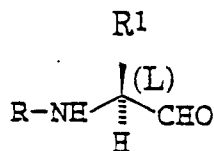
Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 0.4-0.7 (6H,m), 0.7-1.0 (1H,m), 1.0-1.2 (1H,m),
1.5-1.8 (1H,m), 2.58 (1H,dd,J=7.0&14.0Hz), 2.74 (1H,dd,J=6.6&14.0Hz),
3.59 (1H,dd,J=5.6&7.8Hz), 4.38 (1H,q,J=6.6&13.6Hz), 5.81 (1H,d,J=8.0Hz),
6.5-7.0 (6H,m), 7.4-7.7 (3H,m), 7.91 (1H,d,J=8.0Hz), 8.05 (1H,d,J=8.0Hz),
8.23 (1H,d,J=7.4Hz), 8.68 (1H,d,J=8.0Hz), 9.16 (1H,s).

Esimerkit 165-169

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saa-
tiin taulukossa 12 luetellut yhdisteet.

Taulukko 12



Esim. no.	R	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöräminen [α] (c, liuotin)
165	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₂ Ph	113-114	CH ₂ Cl ₂ -iso- propyylietteri	+ 29.0° (0.59, CHCl ₃)
166	PhCH ₂ OCO-Leu- Leu-	H	110-111	etyyliasetatti- heksaani	-51.2° (0.50, CH ₃ OH)
167	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₂ CH ₃	141-142	CH ₂ Cl ₂ -heksaani	+ 19.3° (0.51, CHCl ₃)
168	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH(CH ₃) ₂	139-140	CH ₂ Cl ₂ -heksaani	+ 40.4° (0.53, CHCl ₃)
169	(PhCH ₂) ₂ CHCO-	-CH ₃	136-137	CH ₂ Cl ₂ -heksaani	-3.9° (0.55, CHCl ₃)

Leu: (L)-leusiini, Ph: fenyyli

Esimerkki 170

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(D)-tryptofanaali ja uudelleenkiteytettiin etyyliasetatti-heksaanista. S.p. 163-164 °C.

[α]_D = +37,2 ° (c 0,635, DMSO)

Esimerkki 171

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 98, jolloin saatiin N-(1-naftyyliisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(D)-tryptofanaali amorfisena kiintoaineena.

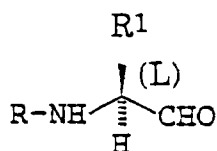
[α]_D = -39,3 ° (c 0,30, CHCl₃).

NMR (8 ppm CDCl₃:ssa) 0,50 (3H, d, $\underline{J}$ =6,8 Hz), 0,62 (3H, t, $\underline{J}$ =7,6 Hz),
 0,7-0,9 (1H, m), 1,2-1,4 (1H, m), 1,5-1,8 (1H, m),
 2,90 (1H, dd, $\underline{J}$ =7,4 & 14,8 Hz), 3,12 (1H, dd, $\underline{J}$ =8,0 & 14,8 Hz),
 3,53 (1H, dd, $\underline{J}$ =5,4 & 7,8 Hz), 4,36 (1H, dd), $\underline{J}$ =6,2 & 13,0 Hz),
 5,47 (1H, d, $\underline{J}$ =8,0 Hz), 6,50 (1H, d, $\underline{J}$ =6,6 Hz), 7,0-8,3 (12H, m),
 8,63 (1H, d, $\underline{J}$ =8,4 Hz), 9,19 (1H, s).

Esimerkit 172-193

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkkiä 98, jolloin saatiin taulukoissa 13 ja 14 luetellut yhdisteet.

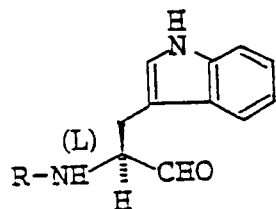
Taulukko 13



Esim. no.	R	R ¹	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
172	(C ₃ H ₇) ₂ CHCO-	PhCH ₂ -	108-109	CH ₂ Cl ₂ -eetteri- isopropyylieetteri	+88.9° (0.5, CHCl ₃)
173	Ph(CH ₂) ₃ CO-	PhCH ₂ -	112-113	AcOEt-eetteri- heksaani	+53.7° (0.535, CHCl ₃)
174	PhCH ₂ OCO-Leu-	H	93-94	AcOEt-heksaani	+2.6° (0.23, CHCl ₃)
175	1-Nap-SO ₂ -Leu- Trp-	H	177-178	AcOEt	-13.1° (0.235, DMSO)

Leu: (L)-leusiini, Trp: (L)-tryptofaani, Ph: fenyyli, 1-Nap:
 1-naftyyli, AcOEt: etyyliasetaatti

Taulukko 14



Esim. no.	R	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyörminen [α] (c, liuotin)
176	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ CO-	50-51	AcOEt-heksaani	-34.1° (0.5, CH ₃ OH)
177	sykloheksyyli-CO-	138-139	AcOEt-heksaani	-41.5° (0.5, CH ₃ OH)
178	Ph-CO-	134-135	AcOEt-heksaani	-97.2° (0.5, CH ₃ OH)
179	Ph(C ₂ H ₅)CH-CO-	— ¹⁾	AcOEt-heksaani	+12.6 (0.585, CHCl ₃)
180	(PhCH ₂)[(4-CH ₃ - C ₆ H ₄)CH ₂]CH-CO-	— ²⁾		+32.3° (0.475, CHCl ₃)
181	PhCH ₂ CH ₂ -CO-Val-	161-162	AcOEt-heksaani	-72.1° (0.50, CH ₃ OH)
182	(PhCH ₂) ₂ CH-CO-Val-	156-157	AcOEt-heksaani	-44.0° (0.50, CH ₃ OH)
183	(PhCH ₂)[(2-CH ₃ O- C ₆ H ₄)CH ₂]CH-CO-	136-138	AcOEt-heksaani	+15.5° (0.475, CHCl ₃)
184	(PhCH ₂)[(4-CH ₃ O- C ₆ H ₄)CH ₂]CH-CO-	— ³⁾		+15.7° (0.54, CHCl ₃)
185	[(4-PhCONH-C ₆ H ₄)- CH ₂](PhCH ₂)CH-CO-	190-191	AcOEt-heksaani	-69.9° (0.405, CHCl ₃)
186	[(4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄)- CH ₂](PhCH ₂)CH-CO-	124-125	AcOEt-heksaani	-32.4° (0.225, DMSO)
187	[(4-Tol-SO ₂ NH-C ₆ H ₄)- CH ₂](PhCH ₂)CH-CO-	— ⁴⁾		+22.2° (0.415, CHCl ₃)
188	[[4-(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)- CH ₂]C ₆ H ₄ NHCO](Ph CH ₂)CH-CO-	— ⁵⁾		-5.8° (0.665, CHCl ₃)

Taulukko 14 (jatkoa)

Esim. no.	R	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöräminen [α] (c, liuotin)
189	(C ₂ H ₅ OOC)(PhCH ₂)C H-CO-	- 6)		+22.3° (0.66, CHCl ₃)
190	[(PhCH ₂) ₂ N- CO](PhCH ₂) ₂ CHCO-	- 7)		+6.6° (0.90, CHCl ₃)
191	(PhCH ₂ NH- CO)(PhCH ₂)CHCO-	- 8)		-14.2° (0.94, DMSO)
192	Ph ₂ CH-CO-	172-173	AcOEt- heksaani	-8.0° (0.37, DMSO)
193	(4-okso-4H-1- bentsopyran-2-yyli)- -CO-Ile	120-121	AcOEt-heksaani	-69.8° (0.50, CH ₃ OH)

Leu: (L)-leusiini, Val: (L)-valiini, Ph: fenyyli, Tol: 4-tolyyli, AcOEt: etyyliasetaatti

Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 0.86 (3H,t,J=7.4Hz), 1.80 (1H,m), 2.17 (1H,m), 3.13-3.37 (3H,m), 4.64 (1H,q,J=6.6Hz), 6.06 (1H,d,J=5.8Hz), 6.75 (1H,d,J=2.0Hz), 7.00-7.40 (7H,m), 7.55 (1H,d,J=7.8Hz), 8.07 (1H, leveä s), 9.53 (1H,s).

Huom 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 2.27&2.30 (3H,kukin s), 2.46-2.66 (1H,m), 2.72-3.24 (6H,m), 5.53-5.70 (1H,m), 6.37-6.52 (1H,m), 6.88-7.50 (13H,m), 7.95 (1H,broad), 9.19&9.21 (1H, kukin s).

Huom 3) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa) : 2.35-3.20 (7H,m), 3.75&3.77 (3H,kukin s), 4.42-4.58 (1H,m), 5.50-5.62 (1H,m), 6.32&6.38 (1H,kukin d,J=2.4Hz), 6.72-6.88 (2H,m), 7.00-7.60 (11H,m), 7.92 (1H, leveä s), 9.19&9.25 (1H,kukin leveä s).

Huom 4) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 2.30 (3H,s), 2.5-3.1 (7H,m), 4.2-4.4 (1H,m), 5.72 (1H,d,J=6.6Hz), 6.25 (1H,d,J=1.8Hz), 6.8-7.4 (15H,m), 7.59 (2H,d,J=8.2Hz), 8.32 (1H, leveä s), 9.13 (1H,s).

Huom 5) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 1.21 (3H,t,J=7.0Hz), 1.22 (3H,t,J=7.0Hz), 3.0-3.3 (6H,m), 3.5-3.7 (1H,m), 3.8-4.1 (4H,m), 4.5-4.7 (1H,m), 6.65&6.71 (1H, kukin d,J=1.6Hz), 7.0-7.6 (13H,m), 8.44&8.61 (1H, kukin leveä s), 9.27&9.39 (1H, kukin leveä s), 9.42&9.47 (1H, kukin s).

Huom 6) Öljy

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 1.12 (3H,t,J=6.2Hz), 3.1-3.6 (5H,m), 4.02 (2H,q,J=14.2&6.2Hz), 4.6-4.8 (1H,m), 6.81&6.92 (1H, kukin d,J=2.2Hz), 7.0-7.4 (9H,m), 7.49&7.59 (1H, kukin d,J=7.4Hz), 8.22 (1H, leveä s), 9.51&9.54 (1H, kukin s).

Huom 7) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 3.0-3.4 (4H,m), 3.85 (1H,dt,J=10.4&4.2Hz), 4.0-4.5 (4H,m), 4.6-4.8 (1H,m), 6.6-6.8 (2H,m), 6.9-7.3 (17H,m), 7.4-7.7 (2H,m), 8.33&8.38 (1H, kukin s), 9.56 (1H,s).

Huom 8) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 2.9-3.3 (4H,m), 3.54 (1H,t,J=7.2Hz), 4.0-4.5 (3H,m), 6.9-7.5 (15H,m), 8.23 (1H,d,J=7.0Hz), 8.29 (1H,t,J=7.0Hz), 9.43&9.47 (1H, kukin s), 10.86 (1H,s).

Esimerkki 194

Liuokseen, jossa oli N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia (1,0 g) ja asetyylikloridia (0,171 g) N,N-dimetyyliformamidissa (6 ml), lisättiin 4-(N,N-dimetyyliamino)-pyridiiniä (0,28 g) jäällä jäähdyttäen ja sekoitettiin kolmen tunnin ajan samassa lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin sitruunahapon vesiliuoksen, veden, natriumbikarbonaatin vesiliuoksen ja veden peräkkäisillä lisäyksillä ja kuivatettiin (MgSO_4). Kun liuotin oli tislattu pois, jäännös saatettiin silikageelipylväskromatografiaan. N-(1-naftyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolin O-asetyyliyhdistettä (esitetty Taulukossa 16, esimerkkinä 194) saatiin amorfisena kiintoaineena (0,83 g, 76%) etyyliasetaatti-heksaanilla (2:3, v/v) eluoidusta fraktiosta.

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0,5-0,9 (7H, m), 1,0-1,2 (1H, m), 1,6-1,8 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,53 (1H, dd, $J=14,8\&6,2\text{Hz}$), 2,63 (1H, dd, $J=14,8\&7,0\text{Hz}$), 3,52 (1H, dd, $J=8,2\&5,2\text{Hz}$), 3,68 (1H, dd, $J=11,4\&6,4\text{Hz}$), 3,79 (1H, dd, $J=11,4\&6,6\text{Hz}$), 4,1-4,3 (1H, m), 5,55 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 6,10 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,91 (1H, d, $J=2,2\text{Hz}$), 7,0-7,7 (7H, m), 7,89 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,02 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 8,22 (1H, dd, $J=7,2\&1,2\text{Hz}$), 8,29 (1H, leveä s), 8,67 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$). $[\alpha]_D -31,4^\circ$ (c 0,39, CHCl_3).

Alkuaineanalyysi (yhdisteelle $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$):

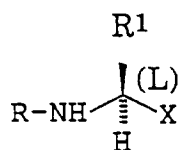
Laskettu: C, 63,95; H, 6,29; N, 7,71

Havaittu: C, 64,17; H, 6,20; N, 7,55

Esimerkit 195-198

Seurattiin samaa menetelmää kuin esimerkissä 194, jolloin saatiin taulukossa 15 luetellut yhdisteet.

Taulukko 15



Esim. No	R	R ¹	X	S.p. (°C)	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Optinen pyöriminen [α] (c, liuotin)
194	1-Nap-SO ₂ -Ile-	3-Ind- CH ₂ -	-CH ₂ OCO- CH ₃	—		-31.3° (0.39, CHCl ₃)
195	1-Nap-SO ₂ -Ile-	3-Ind- CH ₂ -	-CH ₂ OCO- CH ₂ CH ₃	— ¹⁾		-27.8° (0.52, CHCl ₃)
196	1-Nap-SO ₂ -Ile-	3-Ind- CH ₂ -	-CH ₂ OCO- Ph	— ²⁾		-11.3° (0.435, CHCl ₃)
197	(PhCH ₂) ₂ C HCO-	3-Ind- CH ₂ -	-CH ₂ OCO- CH ₃	129-130	AcOEt- heksaani	-7.2° (0.75, DMSO)
198	1-Nap-SO ₂ -Leu- Trp-	CH ₃ -	-CH ₂ OCO- CH ₃	157-158	AcOEt- heksaani	+55.9° (0.705, DMSO)

1-Nap: 1-naftyyli, Ile: (L)-isoleusiini, Trp: (L)-tryptofaani
Ph: fenyyli, 3-Ind: 3-indolyyli, AcOEt: etyyliasettaatti

Huom 1) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl₃:ssa): 0.5-0.9 (7H,m), 1.00 (3H,t,J=7.6Hz), 1.0-1.2 (1H,m), 1.5-1.8 (1H,m), 2.28 (2H,q,J=7.6Hz), 2.51 (1H,dd,J=14.6&6.2Hz), 2.61 (1H,dd,J=14.6&7.2Hz), 3.53 (1H,dd,J=8.0&5.4Hz), 3.68 (1H,dd,J=11.4&6.2Hz), 3.79 (1H,dd,J=11.4&4.8Hz), 4.1-4.3 (1H,m), 5.64 (1H,d,J=8.0Hz), 6.14 (1H,d,J=8.4Hz), 6.90 (1H,d,J=2.0Hz), 7.0-7.7 (7H,m), 7.88 (1H,d,J=7.8Hz), 8.01 (1H,d,J=8.2Hz), 8.21 (1H,d,J=7.2Hz), 8.38 (1H, leveä s), 8.67 (1H,d,J=8.4Hz).

Huom 2) Amorfinen kiintoaine

NMR (δ ppm CDCl_3 :ssa): 0.50 (3H,t,J=7.2Hz), 0.59 (3H,d,J=6.8Hz), 0.6-0.9 (1H,m), 1.0-1.2 (1H,m), 1.5-1.8 (1H,m), 2.53 (1H,dd,J=14.6&6.2Hz), 2.64 (1H,dd,J=14.6&7.2Hz), 3.57 (1H,dd,J=8.4&5.4Hz), 3.87 (1H,dd,J=11.4&6.8Hz), 3.97 (1H,dd,J=11.4&4.6Hz), 4.2-4.4 (1H,m), 5.70 (1H,d,J=8.4Hz), 6.19 (1H,d,J=8.4Hz), 6.91 (1H,d,J=2.4Hz), 7.0-7.6 (10H,m), 7.8-8.0 (4H,m), 8.17 (1H,dd,J=7.4&1.0Hz), 8.40 (1H, leveä s), 8.67 (1H,d,J=8.6Hz).

Sekvenssitaulukko

Sekvenssin ID-numero: 1

Sekvenssin pituus: 20

Sekvenssityyppi: Nukleiinihappo

Juosteisuus: Yksijuosteinen

Topologia: Lineaarinen

Molekyylytyyppi: Muu nukleiinihappo (kemiallisesti syntetisoitu DNA)

Antisense: Ei

Sekvenssi:

TTTTCAGGGGGCAGTAAGAT

Sekvenssin ID-numero: 2

Sekvenssin pituus: 28

Sekvenssityyppi: Nukleiinihappo

Juosteisuus: Yksijuosteinen

Topologia: Lineaarinen

Molekyylytyyppi: Muu nukleiinihappo (kemiallisesti syntetisoitu DNA)

Antisense: EI

Sekvenssi:

CCGGATCCGGCTTTTATAGGATTGGTCTA

Sekvenssin ID-numero: 3

Sekvenssin pituus: 20

Sekvenssityyppi: Nukleiinihappo

Juosteisuus: Yksijuosteinen

Topologia: Lineaarinen

Molekyylytyyppi: Muu nukleiinihappo (kemiallisesti syntetisoitu DNA)

Antisense: Kyllä

Sekvenssi:

GGGGGCTGGTAGACTGAAGA

Sekvenssin ID-numero: 4

Sekvenssin pituus: 28

Sekvenssityyppi: Nukleiinihappo

Juosteisuus: Yksijuosteinen

Topologia: Lineaarinen

Molekyylytyyppi: Muu nukleiinihappo (kemiallisesti syntetisoitu DNA)

Antisense: Kyllä

Sekvenssi:

CCGGATCCATTCCTCCCATGCATGCGCC

Sekvenssin ID-numero: 5

Sekvenssin pituus: 12

Sekvenssityyppi: Nukleiinihappo

Juosteisuus: Yksijuosteinen

Topologia: Lineaarinen

Molekyylytyyppi: Muu nukleiinihappo (kemiallisesti syntetisoitu DNA)

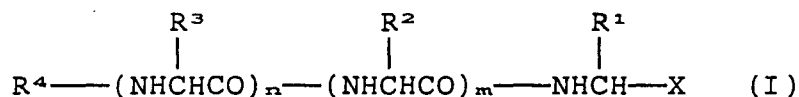
Antisense: Ei

Sekvenssi:

CCCGGATCCGGG

Patenttivaatimukset

1. Katepsiini L:n inhibiittori, joka sisältää yhdistettä, jolla on kaava:



missä R^1 on vetyatomi tai aryylialkyyli-, heterosyklinen alkyyli- tai alempi alkyyli-ryhmä, joka voi olla substituoitunut; R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai hiilivetyjäännös, joka voi olla substituoitunut; R^4 on alkanoyyli-ryhmä, joka on substituoitunut C_9-12 -aryylillä tai sulfonyyli-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyli-ryhmä, joka on substituoitunut aryyllillä, jossa on enemmän kuin 9 hiiliatomia, tai C_1-6 -alkyyllillä; X on kaava $-\text{CHO}$ tai $-\text{CH}_2\text{OB}$ (missä B on vetyatomi tai hydroksiryhmää suojaava ryhmä); m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaisluku 0 tai 1, tai sen suolaa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, tunnetaan siitä, että R^1 on indolyyli-alempi alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, tunnetaan siitä, että R^1 on naftyyli-alempi alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, tunnetaan siitä, että R^1 on fenyyli-alempi alkyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, tunnetaan siitä, että R^1 on vety tai alempi alkyyli.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, tunnetaan siitä, että R^2 on haaraketjuinen alempi alkyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyyli-alempi alkyyli.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että R^3 on haaraketjuinen alempi alkyyli.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että R^3 on vety.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että X on -CHO tai -CH₂OH.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että m on 1 ja n on 1.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että m on 1 ja n on 0.

13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että m on 0 ja n on 0.

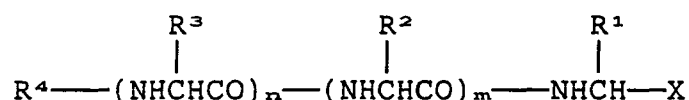
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että R^1 on alempi alkyyli, joka voi olla substituoitunut indolyylillä; R^2 on alempi alkyyli; R^4 on naftyyylisulfonyyli tai dibentsyyliasetyyli; X on -CHO tai -CH₂OH; m on 0 tai 1 ja n on 0.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että se sisältää N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-alaninaalia, tai N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.

16. Katepsiini L:n inhibiittori, t u n n e t t u siitä, että se sisältää N-(4-tolueenisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryp-

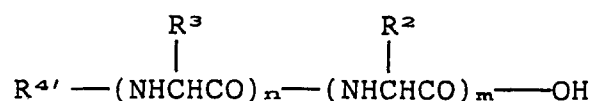
tofanaalia, N-(t-butoksikarbonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-bentsyylikarbamoyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-[(2-sykloheksyylietyyli)karbamoyyli]-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(3-trifluorimetyyylifenyylikarbamoyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(2-propyylipentanoyyli)-(L)-tryptofanaalia, N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanaalia, N-dibentsyyliasetyyli-(L)-fenyyli-alanaalia, N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-isoleusyyli-(L)-fenyyli-alanaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-fenyyli-alaninaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-alanaalia, N-bentsyylioksikarbonyyli-(L)-leusyyli-(L)-leusyyli-glysinaalia, N-(2-propyylipentanoyyli)-(L)-alanyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(2-propyylipentanoyyli)-(L)-valyyli-(L)-tryptofanaalia, N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia, N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanolia tai N-(1-naftyyylisulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-alaninolia, tai sen suolaa.

17. Menetelmä kaavan



missä R^1 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoitunut indolyyllillä tai aryyllillä; R^2 ja R^3 ovat toisistaan riippumatta vetyatomi tai hiilivetyjäännös, joka voi olla substituoitunut; R^4 on alkanoyyliryhmä, joka on substituoitunut C_{9-12} -aryyllillä tai sulfonyyli-, karbamoyyli- tai tiokarbamoyyliryhmä, joka voi olla substituoitunut aryyllillä, jossa on enemmän kuin 9 hiiliatomia, tai C_{1-6} -alkyyllillä; X on kaava $-\text{CHO}$ tai $-\text{CH}_2\text{OB}$ (missä B on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmää suojaava ryhmä); m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaisluku 0 tai 1; mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että

a) kaavan

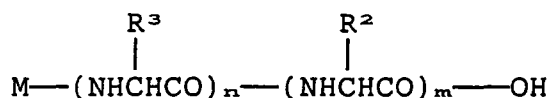


missä R^2 ja R^3 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia tai hiilivetyjäännöstä, joka voi olla substituoitunut; $R^{4'}$ on alkanoyyliryhmä, joka on substituoitunut C_9-12 -aryyllillä, tai sulfonyyliryhmä, joka on substituoitu aryllillä, jossa on enemmän kuin 9 hiiliatomia, tai C_1-6 -alkyyllillä; mukainen yhdiste tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan

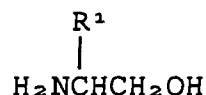


missä R^1 on C_1-6 -alkyyli, joka voi olla substituoitunut indolyyllillä tai aryllillä, ja haluttaessa suoritetaan hapetusreaktio tai hydroksyyli ryhmän suojaamisreaktio tai,

b) kaavan



missä R^2 ja R^3 toisistaan riippumatta tarkoittavat vetyatomia tai hiilivetyjäännöstä, joka voi olla substituoitunut, M on aminoryhmän suojarahm, m ja n toisistaan riippumatta tarkoittavat kokonaislukua 0 tai 1, mukainen yhdiste tai sen reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan



missä R^1 on C_1-6 -alkyyli, joka voi olla substituoitunut indolyyllillä tai aryllillä, mukaisen yhdisteen kanssa, suoritetaan suojarahmnpoistoreaktio, asylointi-, sulfonylointi-, karba-

moylointi- tai tiokarbamoylointireaktio tässä järjestyksessä, ja haluttaessa suoritetaan hapetusreaktio tai hydroksyyli-ryhmän suojaamisreaktio.

18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 on indolyylialkyyli.

19. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 on naftyyli-alkyyli.

20 Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että R^1 on fenyyli-alkyyli.

21. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 on alkyyli.

22. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^2 on haaraketjuinen alempi alkyyli.

23. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^2 on fenyyli-alempi alkyyli.

24. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^3 on haaraketjuinen alempi alkyyli.

25. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^3 on vety.

26. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että X on $-CHO$ tai $-CH_2OH$.

27. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että m on 1 ja n on 1.

28. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että m on 1 ja n on 0.

29. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että m on 0 ja n on 0.

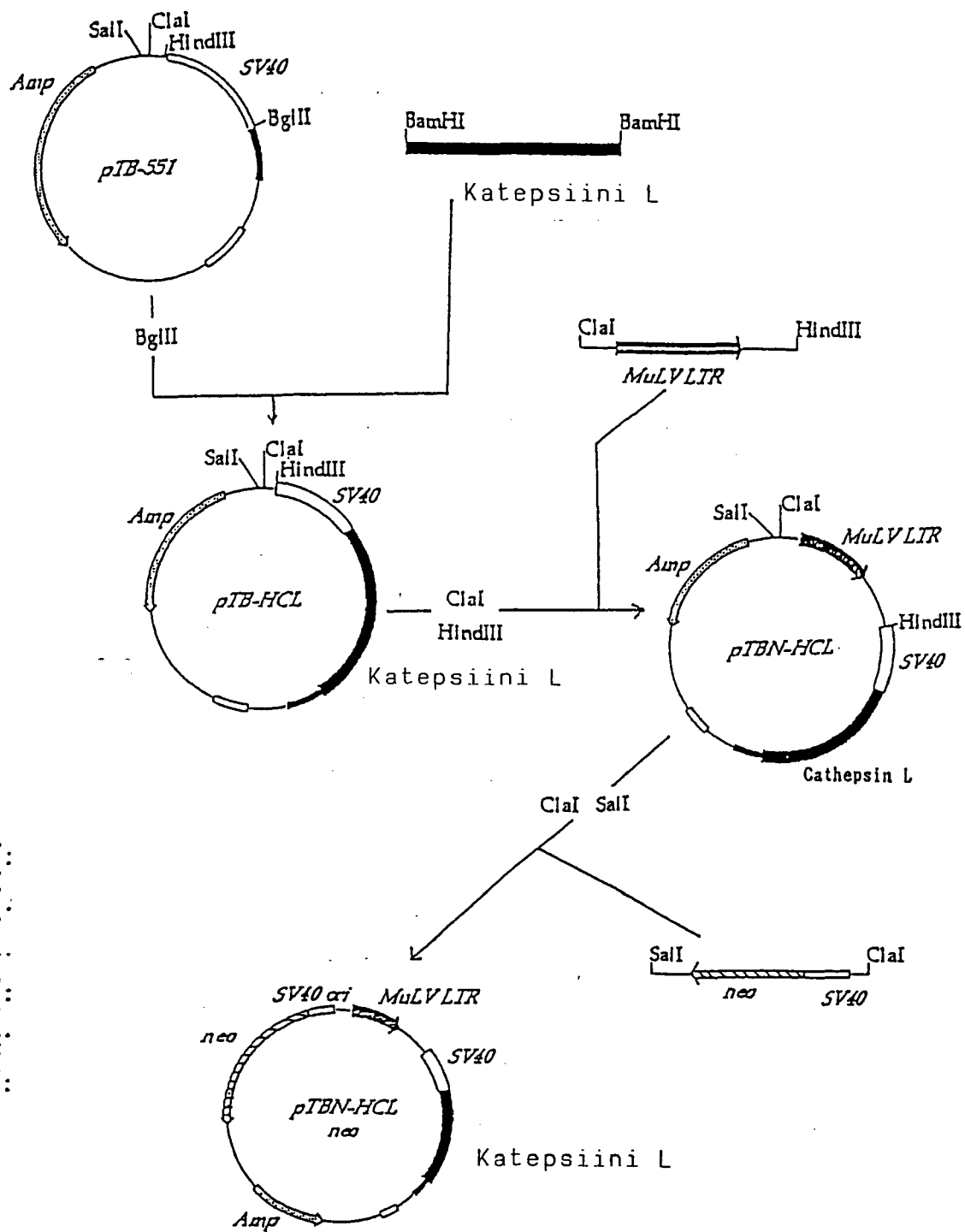
30. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R^1 on C_{1-6} -alkyyli, joka voi olla substituoi-
tunut indolyyllillä; R^2 on alempi alkyyli; R^4 on naftyyლისulfo-
nyyli tai dibentsyyliasetyyli; X on -CHO tai -CH₂OH; m on 0
tai 1 ja n on 0.

31. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan N-(1-naftyyლისulfonyyli)-(L)-iso-
leusyyli-(L)-tryptofanaalia,

N-dibentsyyliasetyyli-(L)-tryptofanaalia,

N-(1-naftyyლისulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-alaninaalia, tai

N-(1-naftyyლისulfonyyli)-(L)-isoleusyyli-(L)-tryptofanolia.



Kuvio 1