

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 950309 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **950309**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D207/16
C07K 5/06
A61K 31/40**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.01.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.01.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.07.1995**

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

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

27.01.1994 JP 5-007733

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Mitsubishi Chemical Corporation, 5-2, Marunouchi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Ohshima, Masahiro, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

2 •Iwase, Norimichi, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

3 •Sugiyama, Shigeo, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

4 •Sugawara, Koichi, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

5 •Okitsu, Misao, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

6 •Tamao, Yoshikuni, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

7 •Morinaka, Yasuhiro, 1000, Kamoshida-cho, Aoba-ku, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Proliiniamidijohdannaisia

Prolinamidderivat

47

Proliiniamidijohdannaisia

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee uusia proliinijohdannaisia
5 Erityisemmin se koskee proliinijohdannaisia, joilla on proteaasin inhibiitioaktiivisuus, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja niiden käyttöä proteaasi-inhibiittorina tehokkaan lääkkeen valmistamisessa.

Keksinnön taustaa

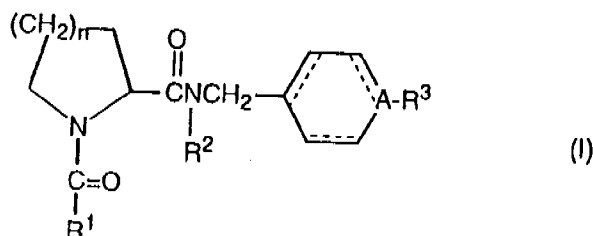
10 Tiedetään, että erilaisia proteaaseja on läsnä elävässä kehossa, tunnetaan esimerkiksi ryhmä seriiniproteaaseja, kuten trombiini, tekijä Xa, tekijä IXa, tekijä VIIa, trypsiini, plasmiini, kudospasminogeeniaktivaattori, kallikreiini, C3/C5-konvertaasi komplementtisysteemissä, tryptaasi, jne. Lisäksi tiedetään, että nämä
15 proteaasit aiheuttavat erilaisia sairauksia, kun ne jostain syystä aktivoituvat epänormaalisti. Siis aineet, jotka inhiboivat näiden proteaasien aktiivisuutta, ovat käyttökelpoisia kliinisinä lääkkeinä. Esimerkiksi trombiinin
20 vastaiset aineet, tekijä Xa:n vastaiset aineet ja tekijä VIIa:n vastaiset aineet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa verisuonitukosta, trypsiinin vastaiset aineet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa haimatulehdusta, plasmiinin vastaiset aineet ovat käyttökelpoisia hemostaattisina aineina,
25 allergian vastaisina aineina ja tulehduksen vastaisina aineina, kallikreiinin vastaiset aineet ovat käyttökelpoisia lääkkeenä tulehdusta ja haavaumaa varten, ja komplementaarisuuden vastaiset aineet ovat käyttökelpoisia lääkkeenä munuaistulehdusta ja nivelreumaa varten. Proteaasi-inhibiittoreita, joilla on näitä vaikutuksia, on tähän asti kehitetty, mutta ne eivät välttämättä ole riittäviä käytännön hyötyä varten ottaen huomioon proteaasi-inhibiittoriaktiivisuuden, stabiilisuuden elävässä kehossa ja niiden kaltaiset. Esimerkiksi tripeptidijohdannaiset,
35 jotka koostuvat arginiinijohdannaisista, tunnetaan proteaasi-inhibiittoreina.

Siis D-fenyyli-alanyyli-L-prolyyli-L-arginaali tunnetaan trombiini-inhibiittorina [esim. Folia Haematol., 109, 22 (1982)], mutta se on melko epästabiili elävässä kehossa [J. Med. Chem., 33, 1729 (1990)]. Lisäksi arginaalijohdannaisia (Japanilainen laid-open-patenttijulkaisu nro 4-89 498) tai amidinofenyyli-alaniinijohdannaisia [Thromb. Res., 17, 425 (1980)] raportoidaan proteaasi-inhibiittoreina, mutta niiden inhibitioaktiivisuus on alhainen.

Näissä olosuhteissa nämä keksijät ovat tutkineet kehittääkseen rakenteellisesti uusia lääkkeitä, joilla on entsyymi-inhibitioaktiivisuus ja stabiilisuus in vivo ja jotka ovat riittäviä käytännön käyttöä varten. Tuloksena on havaittu, että tietyt proliiniamidijohdannaiset voivat saavuttaa halutun kohteen, siten tämä keksintö on saatu aikaan.

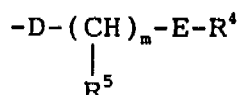
Keksinnön yhteenveto

Siis tämä keksintö tarjoaa uuden proliiniamidijohdannaisen, joka esitetään kaavalla (I):



jossa A on hiiliatomi tai typpi-atomi; n on kokonaisluku 0 - 2; katkoviiva on poissa tai se on yksinkertainen sidos;

R¹ on



{jossa D ja E toisistaan riippumatta osoittavat yksinkertaista sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C₁₋₆-alkyleniryhmää;

R^4 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, $-OR^6$ (R^6 on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyyli-ryhmä), $-SR^7$
 5 (R^7 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -syklo-alkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyyli-ryhmä), $-SOR^8$ (R^8 on mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -
 10 sykloalkyyli-ryhmä), $-SO_2R^9$ (R^9 on mahdollisesti substi-
 tuoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmä), $-COR^{10}$ (R^{10} on hydroksyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -
 15 aryli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -
 sykloalkyyli-ryhmä), $-NHR^{11}$ (R^{11} on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, mahdol-
 lisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä, mahdollisesti sub-
 stituoitu C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substi-
 tuoitu C_{7-12} -aralkyyli-ryhmä), $-NHCOR^{12}$ (R^{12} on C_{1-6} -
 alkoksiryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä,
 20 mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmä tai mah-
 dollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyylioksiryhmä),
 $-NHSO_2R^{13}$ (R^{13} on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, mahdollisesti sub-
 stituoitu C_{6-10} -aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu
 25 C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -
 aralkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- - 10-jäse-
 ninen heterosyklinen rengas), mahdollisesti substituoitu
 C_{6-10} -aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -syklo-
 alkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- - 10-jäseninen
 heterosyklinen ryhmä tai $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$ (R^{14} , R^{15} ja R^{16} merkit-
 30 sevät toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyli-ryhmää);

R^5 on $-OR^{17}$ [(R^{17} on vetyatomi, $-SiR^{22}R^{23}R^{24}$ (R^{22} , R^{23}
 ja R^{24} merkitsevät toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyy-
 li-ryhmää), C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu
 5- - 10-jäseninen heterosyklinen ryhmä)], $-OCOR^{18}$ (R^{18} on
 35 vetyatomi, C_{1-6} -alkyyli-ryhmä, C_{1-6} -alkoksiryhmä, aminoryhmä,
 C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä, C_{2-12} -dialkyyliaminoryhmä tai C_{2-7} -

alkenyyliminoryhma), $-NHR^{19}$ (R^{19} on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyli-
 liryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyy-
 liryhmä), $-NHCOR^{20}$ (R^{20} on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyli-
 C_{1-6} -halogeenialkyyli-
 5 substituoitu C_{3-8} -sykloalkyyli-
 liryhmä, C_{2-7} -karboksialkyy-
 lioksiryhmä, C_{2-7} -alkenylioksiryhmä, mahdollisesti substi-
 tuoitu C_{6-10} -aryyli-
 10 aralkyylioksiryhmä) tai $-NHSO_2R^{21}$ (R^{21} on C_{1-6} -alkyyli-
 C_{1-6} -halogeenialkyyli-
 dollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyli-
 sikarbonyylialkyyli-
 15 C_{7-12} -aralkyyli-); ja m on 0 tai 1);

15 jolloin kukin 5- - 10-jäseninen heterosyklinen
 ryhmä valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: fu-
 raanirengas, tetrahydrofuraanirengas, pyraanirengas, bent-
 sofuraanirengas, kromaanirengas, tiofeenirengas, bentso-
 tiofeenirengas, pyrrolirengas, imidatsolirengas, pyratso-
 20 lirengas, triatsolirengas, pyridiinirengas, piperidii-
 nirengas, pyratsiinirengas, piperatsiinirengas, pyrimi-
 diinirengas, indolirengas, bentsimidatsolirengas, pu-
 riinirengas, kinoliinirengas, ftalatsiinirengas, kinatso-
 liinirengas, kinnoliinirengas, oksatsolirengas, tiatsoli-
 25 rengas ja morfoliinirengas;

kukin mainituista mahdollisista substituentaista
 valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: C_{1-6} -
 alkyyli-
 30 C_{1-6} -halogeenialkyyli-
 hydroksyyli-
 yyliryhmä, C_{2-7} -karboksialkyyli-
 oksiryhmä, C_{2-7} -alkoksikarbonyyli-
 oksikarbonyli-
 ryhmä, C_{3-9} -alkoksikarboksialkoksiryhmä ja halogeeniatomi;

R^2 on vetyatomi tai C_{1-6} -alkyyyliryhmä; ja R^3 on $-C(=NR^{25})NH_2$ (R^{25} on vetyatomi tai hydroksyyli-ryhmä) tai $-NH_2$; edellyttäen, että R^3 on $-C(=NR^{25})NH_2$, kun A on typiatomi, tai sen suola tai hydraatti;

5 sillä edellytyksellä, että jos substituentti R^2 tarkoittaa vetyatomia, ryhmä D tarkoittaa yksinkertaista sidosta ja n on 1 tai 2, niin kumpikaan substituen-teista R^4 ja R^5 ei tarkoita ryhmää, jossa on amino-sulfonyyliryhmä;

10 ja sen farmaseuttisen käytön.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön proliiniamidijohdannainen esite-tään edellä kaavalla (I). Esimerkkeihin mahdollisesti haa-rautuneista C_{1-6} -alkyleeniryhmistä edellä olevassa määri-
 15 telmässä kuuluvat $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{1-6} -alkyyyliryhmistä kuuluvat metyyli-ryhmä, etyyli-ryhmä, n-propyyli-ryhmä, i-propyyli-ryhmä, n-butyli-ryhmä, s-butyli-ryhmä, i-butyli-ryhmä, t-butyli-ryhmä, n-pentyli-ryhmä, n-heksyyli-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{1-3} -ryhmistä kuuluvat ne, joissa on korkeintaan kolme hiiliatomia edellä kuvat-
 20 tujen joukossa. Esimerkkeihin C_{1-3} -alkoksiryhmistä kuuluvat metoksiryhmä, etoksiryhmä, n-propoksiryhmä, i-propoksiryhmä, n-butylioksi-ryhmä, s-butylioksi-ryhmä, i-butylioksi-ryhmä, t-butylioksi-ryhmä, n-pentylioksi-ryhmä, n-heksyylioksi-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-7} -alkoksikarbonyyli-ryhmistä kuuluvat metoksikarbonyyli-ryhmä, etoksikarbonyyli-ryhmä, n-propoksikarbonyyli-ryhmä, i-propoksikarbonyyli-ryhmä, n-butylioksi-ryhmä, t-butylioksi-ryhmä, n-pentylioksi-ryhmä, n-heksyylioksi-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{3-8} -sykloalkyyli-ryhmistä kuuluvat syklopropyyli-ryhmä, syk-
 35 lobutyli-ryhmä, sykiopentyli-ryhmä, sykloheksyyli-ryhmä, sykloheptyli-ryhmä, syklooktyli-ryhmä ja niiden kaltaiset.

Esimerkkeihin C_{6-10} -aryyliryhmistä kuuluvat fenyyli-ryhmä, tolyyli-ryhmä, naftyyli-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{7-12} -aralkyyli-ryhmistä kuuluvat bentsyyli-ryhmä, fenyylietyyli-ryhmä, fenyyli-*propyyli*-ryhmä, naftyyli-*metyyli*-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{6-10} -aryyli-*oksiryhmistä* kuuluvat fenyyli-*oksiryhmä*, naftyyli-*oksiryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{7-12} -aralkyyli-*oksiryhmistä* kuuluvat bentsyyli-*oksiryhmä*, fenyyli-*etyylioksiryhmä*, fenyyli-*propyylioksiryhmä*, naftyyli-*metyylioksiryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{1-6} -halogeenialkyyli-ryhmistä kuuluvat kloori-*metyyli*-ryhmä, bromi-*metyyli*-ryhmä, di-*kloori*-*metyyli*-ryhmä, 1-*kloori*-*etyyli*-ryhmä, 2-*kloori*-*etyyli*-ryhmä, 3-*kloori*-*propyyli*-ryhmä, 4-*kloori*-*butyyli*-ryhmä, 5-*kloori*-*pentyyli*-ryhmä, 6-*kloori*-*heksyyli*-ryhmä, difluori-*metyyli*-ryhmä, trifluori-*metyyli*-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-7} -karboksialkyyli-ryhmistä kuuluvat karboksi-*metyyli*-ryhmä, 2-karboksi-*etyyli*-ryhmä, 3-karboksi-*propyyli*-ryhmä, 4-karboksi-*butyyli*-ryhmä, 5-karboksi-*pentyyli*-ryhmä, 6-karboksi-*heksyyli*-ryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-7} -karboksialkyyli-*oksiryhmistä* kuuluvat karboksi-*metoksiryhmä*, 2-karboksi-*etoksiryhmä*, 3-karboksi-*propoksiryhmä*, 4-karboksi-*butyylioksiryhmä*, 5-karboksi-*pentyylioksiryhmä*, 6-karboksi-*heksyylioksiryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-7} -alkenyyli-*oksiryhmistä* kuuluvat vinyyli-*oksiryhmä*, aryyli-*oksiryhmä*, 2-*propenyli*-*oksiryhmä*, isopropenyli-*oksiryhmä*, 3-*butenyli*-*oksiryhmä*, 4-*pentenyli*-*oksiryhmä*, 5-*heksenyli*-*oksiryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-7} -alkenyyli-*aminoryhmistä* kuuluvat vinyyli-*aminoryhmä*, aryyli-*aminoryhmä*, 2-*propenyli*-*aminoryhmä*, isopropenyli-*aminoryhmä*, 3-*butenyli*-*aminoryhmä*, 4-*pentenyli*-*aminoryhmä*, 5-*heksenyli*-*aminoryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{1-6} -alkyyli-*aminoryhmistä* kuuluvat metyyli-*aminoryhmä*, etyyli-*aminoryhmä*, *n*-*propyyli*-*aminoryhmä*, *n*-*butyyli*-*aminoryhmä* ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C_{2-12} -dialkyyli-*aminoryhmistä* kuuluvat di-*metyyli*-*aminoryhmä*, metyyli-*etyyli*-*aminoryhmä*, di-*etyyli*-*aminoryhmä*,

di-n-propyyliaminoryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₂₋₇-asyyliryhmistä kuuluvat asetyyliiryhmä, propionyyliiryhmä, butyryyliiryhmä, isobutyryyliiryhmä, valeryyliiryhmä, isovaleryyliiryhmä, pivaroyyliiryhmä, heksanoyyliiryhmä, heptanoyyliiryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₂₋₇-asyylioksiryhmistä kuuluvat asetyylioksiryhmä, propionyylioksiryhmä, butyryylioksiryhmä, isobutyryylioksiryhmä, valeryylioksiryhmä, isovaleryylioksiryhmä, pivaroyylioksiryhmä, heksanoyylioksiryhmä, heptanoyylioksiryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmistä kuuluvat metoksikarbonyylioksiryhmä, etoksikarbonyylioksiryhmä, n-propoksikarbonyylioksiryhmä, n-butyryylioksikarbonyylioksiryhmä, n-pentyylioksikarbonyylioksiryhmä, n-heksyylioksikarbonyylioksiryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₂₋₇-hydroksialkyylikarbonyylioksiryhmistä kuuluvat hydroksimetyylikarbonyylioksiryhmä, 2-hydroksietyylikarbonyylioksiryhmä, 3-hydroksipropyylikarbonyylioksiryhmä, 4-hydroksibutylikarbonyylioksiryhmä, 5-hydroksipentylikarbonyylioksiryhmä, 6-hydroksiheksyylikarbonyylioksiryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksiryhmistä kuuluvat metoksikarbonyylimetoksiryhmä, etoksikarbonyylimetoksiryhmä, propoksikarbonyylimetoksiryhmä, metoksikarbonyylietoksiryhmä, etoksikarbonyylietoksiryhmä, propoksikarbonyylietoksiryhmä ja niiden kaltaiset. Esimerkkeihin C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkyyliiryhmistä kuuluvat metoksikarbonyylimetyyliiryhmä, etoksikarbonyylimetyyliiryhmä, propoksikarbonyylimetyyliiryhmä, metoksikarbonyylietyyliiryhmä, metoksikarbonyylimetyyliiryhmä, propoksikarbonyylietyyliiryhmä ja niiden kaltaiset.

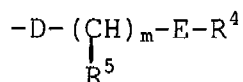
Esimerkkeihin substituentaista edellä olevassa määritelmässä "mahdollisesti substituoitu (substituentilla)" kuuluvat edellä kuvattu C₁₋₆-alkyyliiryhmä; edellä kuvattu C₁₋₆-halogeenialkyyliiryhmä, edellä kuvattu C₁₋₆-alkoksiryhmä; hydroksyyliiryhmä; karboksyyliiryhmä; edellä kuvattu C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmä; edellä kuvattu C₂₋₇-

karboksialkyylioksiryhmä; edellä kuvattu C₂₋₇-asyyliryhmä; edellä kuvattu C₂₋₇-asyylioksiryhmä, edellä kuvattu C₂₋₇-alkoksikarbonyyliryhmä; edellä kuvattu C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmä; C₈₋₁₃-aralkyylioksikarbonyyliryhmä, 5 kuten bentsyylioksikarbonyyliryhmä, fenyylietyylioksikarbonyyliryhmä, fenyylipropyylioksikarbonyyliryhmä, naftyylietyylioksikarbonyyliryhmä, jne.; halogeeniatomit, kuten fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi ja niiden kaltaiset.

10 Tämän keksinnön edellä kaavalla (I) esitetyssä yhdisteessä hiiliatomi on edullinen A:na.

Esimerkkeihin tämän keksinnön edullisista yhdisteistä kuuluvat ne, joilla on kaava (I), jossa A on hiiliatomi; n on 1 tai 2; R¹ on

15



{jossa D ja E toisistaan riippumatta osoittavat yksinkertaista sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C₁₋₆-alkyleeniryhmää;

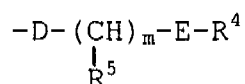
R⁴ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, -OR⁶ (R⁶ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, 25 joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; tai C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, 35 karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyli-

- oksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksirihmästä ja bentsyylioksikarbonyyliryhmästä); -SR⁷ (R⁷ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä
- 5 substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksirihmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksi-
- 10 karbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksirihmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; tai C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksirihmästä, halo-
- 15 geeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyyli-
- 20 -alkoksirihmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä); -COOH; C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksirihmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyli-
- 25 ryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyyli-
- alkoksirihmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä); C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä; tai -SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶ (R¹⁴, R¹⁵ ja R¹⁶ merkitsevat toisistaan riippumatta C₁₋₆-alkyyliiryhmää);
- 30 R⁵ on -OH, -OCOR¹⁸ (R¹⁸ on C₁₋₆-alkoksirihmä tai C₂₋₇-alkenyyliminoryhmä), -NH₂, -NHCOR²⁰ (R²⁰ on C₁₋₆-alkoksirihmä, C₆₋₁₀-aryylioksiryhmä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksirihmä, C₂₋₁₂-dialkyliminoryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyylioksiryhmä) tai -NHSO₂R²¹ (R²¹ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₂₋₇-
- 35 karboksialkyyliiryhmä, C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, C₃₋₉-alkoksikarb-

onyylialkyyliiryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä); ja m on 0 tai 1); ja

R² on vetyatomi.

Tämän keksinnön edullisempana yhdisteenä on olemassa yhdiste, jolla on kaava (I), jossa A on hiiliatomi; n on 1; R¹ on



10

{jossa D ja E toisistaan riippumatta osoittavat yksinkertaista sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C₁₋₆-alkyleeniryhmää;

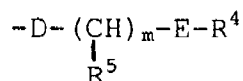
R⁴ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, -OR⁶ (R⁶ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä); -SR⁷ (R⁷ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä); C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; tai C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä;

R⁵ on -OH, -NH₂, -NHCOR²⁰ (R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyylioksiryhmä) tai -NHSO₂R²¹ (R²¹ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä tai C₆₋₁₀-aryyliiryhmä); ja m on 1); ja

R² on vetyatomi.

Tämän keksinnön edullisempana yhdisteenä on olemassa yhdiste, jolla on kaava (I), jossa A on hiiliatomi; n on 1; R¹ on

35



{jossa D on yksinkertainen sidos ja E on yksinkertainen sidos tai C₁₋₆-alkyleeniryhmä;

R⁴ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, -OR⁶ (R⁶ on C₆₋₁₀-aryyliiryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä); -SR⁷ (R⁷ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä); C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, jotka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; tai C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä;

R⁵ on -NH₂, -NHCOR²⁰ (R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä tai C₇₋₁₂-aralkyylioksiryhmä) tai -NHSO₂R²¹ (R²¹ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä tai C₆₋₁₀-aryyliiryhmä); ja m on 1}; ja

R² on vetyatomi.

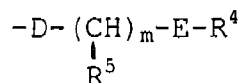
Tämän keksinnön vielä edullisempänä yhdisteenä on olemassa yhdiste, jolla on kaava (I), jossa A on hiiliatomi; n on 1; R¹ on



{jossa D on yksinkertainen sidos ja E on yksinkertainen sidos tai C₁₋₃-alkyleeniryhmä; R⁴ on C₃₋₆-alkyyliiryhmä, -OR⁶ (R⁶ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä), fenyyliiryhmä tai C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä; R⁵ on -OH, -NHR¹⁹ (R¹⁹ on vetyatomi), -NHCOR²⁰ (R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä) tai -NHSO₂R²¹ (R²¹ on C₁₋₃-alkyyliiryhmä); ja m on 1}; ja

R² on vetyatomi.

Tämän keksinnön erityisen edullisena yhdisteenä on olemassa yhdiste, jolla on kaava (I), jossa A on hiiliatomi, n on 1; R¹ on



5 (jossa D on yksinkertainen sidos; E on yksinkertainen si-
dos tai C₁₋₆-alkyleeniryhmä; R⁴ on C₁₋₆-alkyyli-ryhmä; R⁵ on
-NHCOR²⁰ (R²⁰ on C₁₋₆-alkoksi-ryhmä); ja m on 1);

R² on vetyatomi; ja

10 R³ on -C(=NR²⁵)NH₂ (R²⁵ on vetyatomi tai hydroksyy-
li-ryhmä).

Eduellisimpana tämän keksinnön yhdisteenä on ole-
massa trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliamino-4,4-di-
metyylipentanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarb-
oksamidoksiimi (yhdiste nro 461 taulukossa 1 esimerkissä
15 33).

Proliiniamidijohdannaiset, jotka esitetään edellä
kaavalla (I), voivat antaa erilaisia stereoisomeerejä.
Esimerkiksi mitä tulee asymmetrisiin hiiliatomeihin, abso-
luuttinen konfiguraatio voi olla D-konfiguraatio, L-
20 konfiguraatio tai DL-konfiguraatio, ja niiden kaikki tyy-
pit sisällytetään tämän keksinnön yhdisteisiin.

Esimerkkeihin suoloista, jotka voidaan muodostaa
tämän keksinnön yhdisteiden kanssa, joilla on kaava (I)
edellä, kuuluvat epäorgaaniset happosuolat, kuten vetyklo-
25 ridi, vetybromidi, vetyjodidi, sulfaatti, nitraatti, fos-
faatti, jne., orgaaniset happosuolat, kuten sukkinaatti,
oksalaatti, fumaraatti, maleaatti, laktaatti, tartraatti,
sitraatti, asetaatti, glykolaatti, metaanisulfonaatti, to-
luuenisulfonaatti, jne. Lisäksi kaavan (I) edellä mukaiset
30 proliinijohdannaiset, jotka sisältävät vapaan karboksyyli-
ryhmän, voivat myös muodostaa suolan farmaseuttisesti hy-
väksyttävän emäksen kanssa.

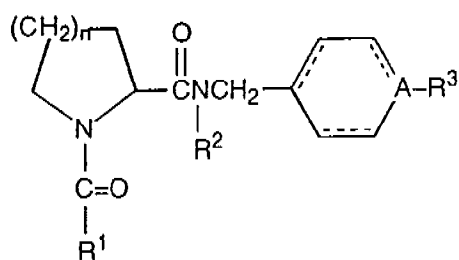
Esimerkkeihin suoloista kuuluvat alkalimetalli-
suola, maa-alkalimetallisuola, ammoniumsuola, alkyyliammo-
35 niumsuola ja niiden kaltaiset.

Lisäksi kaavan (I) edellä mukaiset proliiniamidi-johdannaiset ja niiden suolat voivat muodostaa myös hydraatin.

Tämän jälkeen kuvataan esimerkkejä tämän keksinnön
5 yhdisteistä.

Seuraavat yhdisteet poistettiin hakemuksen käsittelyn aikana: 77 - 81, 104, 106 - 110, 112 - 163, 165 - 172, 230 - 233, 237, 239, 241, 243, 245 - 246, 250 - 253, 269 - 270, 274, 276, 283 - 284, 291 - 293, 295, 302 - 305,
10 317, 319, 321, 324, 326, 328, 382, 398 - 399, 437 - 442, 452, 501 - 504, 510, 515 - 746, 751, 759 - 760, 772 - 775, 788 - 792, 805 - 815, 820, 828 - 829, 834, 898 - 971, 973 - 976, 996 - 1002, 1004 - 1006. Yhdisteet 105 ja 776 on merkitty viite-yhdisteiksi.

Taulukko 1

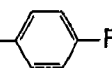
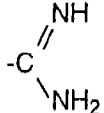
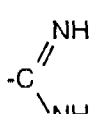
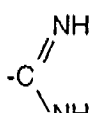
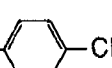
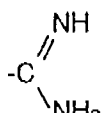
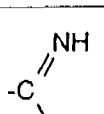
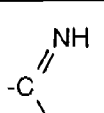
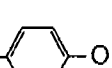
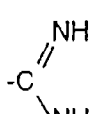
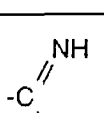
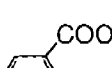
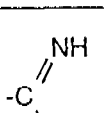


Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
3	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
4	$-(\text{CH}_2)_5-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
5	$-(\text{CH}_2)_8-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
6	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_{10}\text{H}_7$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
7	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
8	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

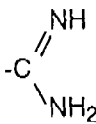
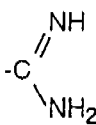
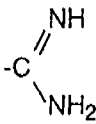
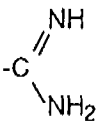
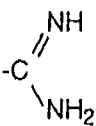
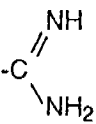
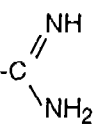
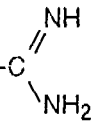
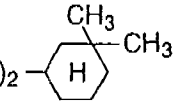
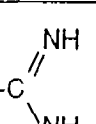
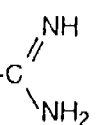
Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(-D-\underset{\substack{ \\ R^5}}{(CH)_m}-E-R^4 \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
9	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
10	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
11	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
12	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
13	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
14	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
15	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
16	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
17	$-(CH_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

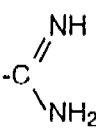
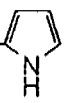
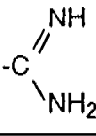
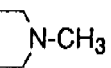
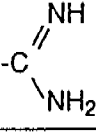
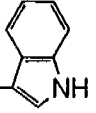
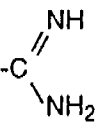
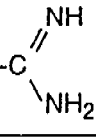
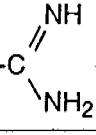
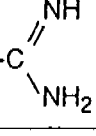
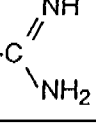
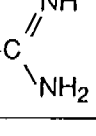
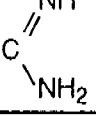
Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva ¹
18	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
19	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
20	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
21	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
22	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
23	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
24	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
25	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
26	$-(CH_2)_2-$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5 27	$-(CH_2)_2$ -  -COOH	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
10 28	$-(CH_2)_2$ -  -CH ₂ COOH	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
29	$-(CH_2)_2$ -  -OCH ₂ COOH	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
15 30	$-(CH_2)_2$ -  -COOCH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
20 31	$-(CH_2)_2$ -  -COOCH ₂ - 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
32	$-(CH_2)_2$ -  -COCH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
25 33	$-CH_2$ - 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
34	$-(CH_2)_2$ - 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
30 35	$-(CH_2)_2$ - 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
35 36	$-(CH_2)_2$ - 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva:
5 37	$-(CH_2)_2$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
10 38	$-(CH_2)_2$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
15 39	$-(CH_2)_2$ -N  N-CH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
20 40	$-(CH_2)_2$ 	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
25 41	-CH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
30 42	-CH ₂ CH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
35 43	$-(CH_2)_2$ CH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
40 44	-CH(CH ₃) ₂	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
45 45	$-(CH_2)_3$ CH ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
46 46	-C(CH ₃) ₃	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
47	$-(CH_2)_4CH_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
48	$-CH_2CH_2C(CH_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
49	$-(CH_2)_9CH_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
50	$-CH_2Si(CH_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
51	$-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
52	$-CH_2OCH_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
53	$-CH_2O-$ 	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
54	$-CH_2O-$ 	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
55	$-CH_2OCH_2-$ 	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
56	$-CH_2OH$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
57	$-CH_2SCH_3$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
58	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
59	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
60	$-\text{CH}_2\text{SCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
61	$-\text{CH}_2\text{SO}-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
62	$-\text{CH}_2\text{SO}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
63	$-\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
64	$-\text{CH}_2\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
65	$-\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
66	$-\text{CH}_2\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
67	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
68	$-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
69	$-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
70	$-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
71	$-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
72	$-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
73	$-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
74	$-\text{CH}_2\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
75	$-\text{CH}_2\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
76	$-\text{CH}_2\text{NHCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
82	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
83	$\begin{array}{c} -\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
84	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OSi}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	85	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ O-CH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
10	86	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ O \text{---} \text{cyclohexane ring} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
	87	$\begin{array}{c} -CH \text{---} \text{cyclohexane ring} \\ \\ OCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
15	88	$\begin{array}{c} -CH \text{---} \text{benzene ring} \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
20	89	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
	90	$\begin{array}{c} -CH \text{---} \text{cyclohexane ring} \\ \\ OCONH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
25	91	$\begin{array}{c} -CH \text{---} \text{benzene ring} \\ \\ OCONHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
	92	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCON(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
30	93	$\begin{array}{c} -CH_2CH \text{---} \text{cyclohexane ring} \\ \\ OCONHCH_2CH=CH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
35	94	$\begin{array}{c} -CHCH_2 \text{---} \text{benzene ring} \\ \\ NHCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
95	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
96	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{H} \\ \\ NHCOCF_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
97	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
98	$\begin{array}{c} -CHC(SCH_3)(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
99	$\begin{array}{c} -CH-\text{H} \\ \\ NHCO-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
100	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCO-\text{H} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
101	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
102	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{H} \\ \\ NHCOOCH_2CH=CH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
103	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \\ \\ NHCOOCH_2\text{COOH} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos
105 Viite	$\begin{array}{c} -CH-\text{H} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertain- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
111	$-\text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
164	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ $ $ NHSO_2CF_3	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
173	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{H} \end{array}$ $ $ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
174	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
175	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$ $ $ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
176	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ $ $ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
177	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{COCH}_3 \end{array}$ $ $ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
178	$-\text{CHCH}_2 \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ $ $ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
179	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
180	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
181	$\begin{array}{c} -CHCH_2O-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
182	$\begin{array}{c} -CHCH_2O-\text{C}_6\text{H}_4-OH \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
183	$\begin{array}{c} -CHCH_2O-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
184	$\begin{array}{c} -CHCH_2S-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
185	$\begin{array}{c} -CHCH_2S-\text{C}_6\text{H}_4-Cl \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
186	$\begin{array}{c} -CHCH_2S-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
187	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
188	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
189	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
190	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-OCH_2COOH \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
191	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-COOH \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
192	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
193	$\begin{array}{c} -CHCH_2O-C_6\text{H}_5 \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
194	$\begin{array}{c} -CHCH_2S-C_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
195	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
196		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
197		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
198		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
199		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
200		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
201		-H		1	C	—
202		-H		1	C	—
203		-H		1	C	—
204	$-(CH_2)_2CH_3$	-H		1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

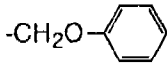
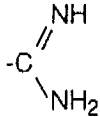
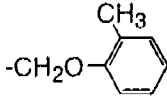
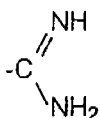
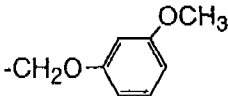
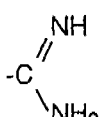
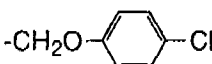
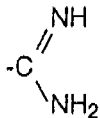
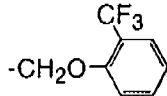
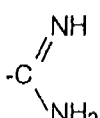
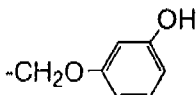
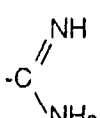
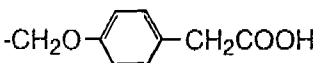
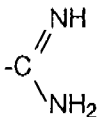
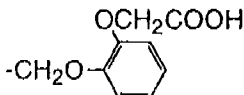
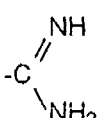
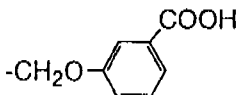
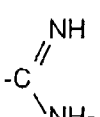
10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
205		-H		1	C	—
206		-H		1	C	—
207		-H		1	C	—
208		-H		1	C	—
209		-H		1	C	—
210		-H		1	C	—
211		-H		1	C	—
212		-H		1	C	—
213		-H		1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

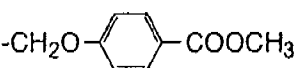
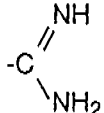
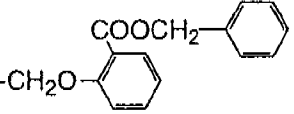
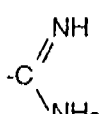
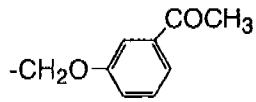
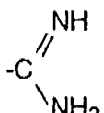
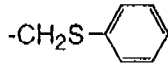
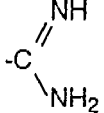
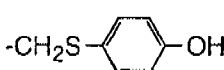
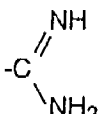
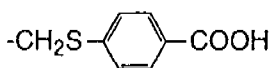
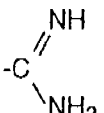
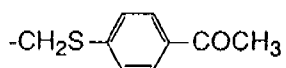
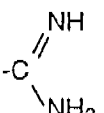
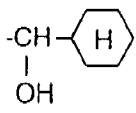
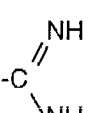
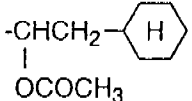
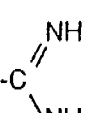
10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
214		-H		1	C	—
215		-H		1	C	—
216		-H		1	C	—
217		-H		1	C	—
218		-H		1	C	—
219		-H		1	C	—
220		-H		1	C	—
221		-H		1	C	—
222		-H		1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
223	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OCOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
224	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
225	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
226	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
227	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
228	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
229	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
234	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
235	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
236	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-OH \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
238	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
240	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
242	$\begin{array}{c} -CHCH(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
244	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
247	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
248	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
249	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
254	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
255	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
256	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
257	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	258	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	259	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	260	$\begin{array}{c} -CHC(SCH_3)(CH_3)_2 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	261	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCONHCH_2CH=CH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	262	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_3CH_3 \\ \\ NHCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	263	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	264	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	265	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	266	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	267	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
268	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ NHSO_2CH_3	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
271	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
272	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
273	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
275	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ NHCHO	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
277	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
278	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
279	$-\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ NHSO_2CH_3	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
280	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ OCOOC_2H_5	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
281	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{OCONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5 282		-H		1	N	—
10 285		-H		1	N	—
286		-H		1	N	—
15 287		-H		1	N	—
288		-H		1	N	—
20 289		-H		1	N	—
25 290		-H		1	N	—
294		-H		1	N	—
30 296		-H		1	N	—
297		-H		1	N	—
35 298		-H		1	N	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
299	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
300	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
301	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
306	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
307	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
308	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
309	$-(CH_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
310	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
311	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
312	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
313	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	314	$-\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
10	315	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOOC}_2\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
	316	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{OH}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
15	318	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	—
	320	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOOOC}_2\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	—
20	322	$-\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	—
	323	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{OH}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	—
25	325	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	N	—
30	327	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOOC}_2\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	N	—
	329	$-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3-\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	N	—
35	330	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3-\text{OH}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	N	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
331	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
332	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
333	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
334	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
335	$\begin{array}{c} -CHCH_2\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
336	$\begin{array}{c} -CHCH_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
337	$\begin{array}{c} -CHCH_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertainen sidos
338	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
339	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
340	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
341	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
342	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
343	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
344	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
345	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
346	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
347	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
348	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
349	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
350	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
351	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
352	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkovilva
353	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{H} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
354	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
355	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
356	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
357	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
358	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(CH_3)_2 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
359	$\begin{array}{c} -CH-\text{H} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
360	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{H} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
361	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
362	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
363	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
364	$\begin{array}{c} -CHC(SCH_3)(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
365	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(CH_3)_3 \\ \\ NH_2 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	C	—
366	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
367	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
368	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
369	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \\ \\ OCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
370	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHSO_2CH_2COOH \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
371	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—
372	$\begin{array}{c} -CH_2CH(CH_2)_3CH_3 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	2	N	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

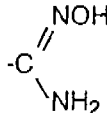
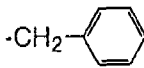
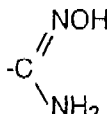
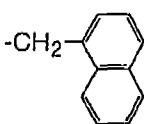
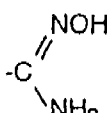
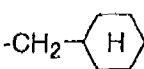
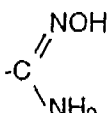
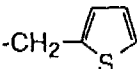
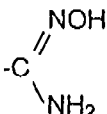
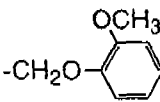
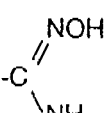
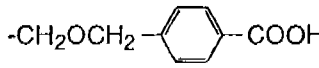
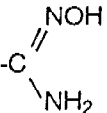
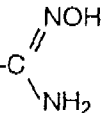
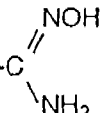
10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
373		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
374		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
375		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
376		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
377		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
378		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
379		-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
380	$-CH_2SC_2H_5$	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos
381	$-(CH_2)_4COOH$	-H		1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
383	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
384	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
385	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
386	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
387	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
388	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
389	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
390	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

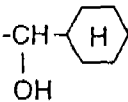
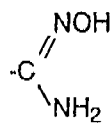
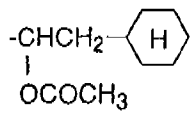
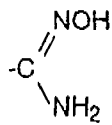
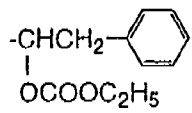
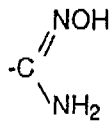
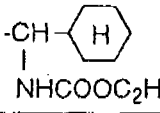
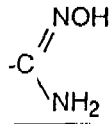
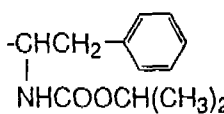
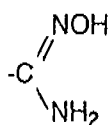
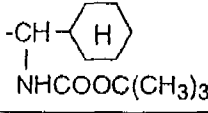
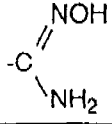
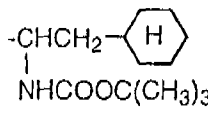
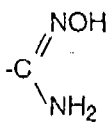
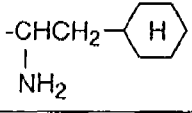
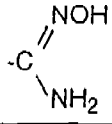
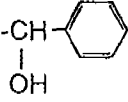
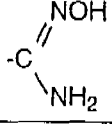
10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
391		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
392		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
393		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
394		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
395		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
396		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
397		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
400		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
401		-H		1	C	Yksinkertainen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	402	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
10	403	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	404	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
15	405	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	406	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
20	407	$\begin{array}{c} -CHCH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
25	408	$\begin{array}{c} -CHCH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	409	$\begin{array}{c} -CHC(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
30	410	$\begin{array}{c} -CHC(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	411	$\begin{array}{c} -CH(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
412	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
413	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
414	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
415	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
416	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
417	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
418	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
419	$\begin{array}{c} -CHC(SCH_3)(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
420	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
421	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
422	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	423	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	424	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	425	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_5\text{H}_9 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	426	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	427	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCHO \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	428	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	429	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_5\text{H}_9 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	430	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	431	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
35	432	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_5\text{H}_9 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	433	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	434	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Cyclopentyl} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	435	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Cyclohexyl} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	436	$\begin{array}{c} -CH-\text{Cyclohexyl} \\ \\ NHCOOCH_2-\text{Phenyl} \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	443	$\begin{array}{c} -CH-\text{Phenyl} \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	444	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Phenyl} \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	445	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{Phenyl} \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	446	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Phenyl} \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	447	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Phenyl} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	448	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Phenyl} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
35	449	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Phenyl} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	450	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	451	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	453	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	454	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	455	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ OCOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	456	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	457	$\begin{array}{c} -CH_2CH(CH_2)_2CH_3 \\ \\ NHCHO \end{array}$	H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	458	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	459	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	460	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
35	461	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva	
5	462	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	463	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	464	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	465	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	466	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	467	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	468	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	469	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	470	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NH_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
35	471	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	472	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
10	473	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
	474	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
15	475	$\begin{array}{c} -CH(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
	476	$\begin{array}{c} -CH(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
20	477	$\begin{array}{c} -CHCH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
25	478	$\begin{array}{c} -CHCH(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
	479	$\begin{array}{c} -CHC(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
30	480	$\begin{array}{c} -CHC(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—
35	481	$\begin{array}{c} -CHCH_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -C \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	482	$\begin{array}{c} -CHCH_2Si(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	483	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
10	484	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH_2SCH_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	485	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	486	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	487	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
20	488	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	489	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(C_2H_5)_2CH_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	490	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(C_2H_5)_2CH_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	491	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_2CH(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	492	$\begin{array}{c} -CHCH_2SC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
35							

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

35

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
493	$\begin{array}{c} -CHCH_2SC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
494	$\begin{array}{c} -CHCH_2SC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
495	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SC_2H_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
496	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SC_2H_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
497	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SCH(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
498	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SCH(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
499	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SCH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
500	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SCH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
505	$\begin{array}{c} -CH-\text{Cyclopentyl} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—
506	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{Cyclohexyl} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	N	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5						
507	$-\text{CH}_2\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ NH_2	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
508	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
509	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	-H	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	1	N	—
15						
511	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
512	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
20						
513	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
514	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{NOH} \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{NH}_2 \end{array}$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
25						
747	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
748	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
749	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
35						

Taulukko 1 (jatkuu)

5

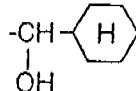
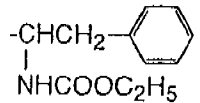
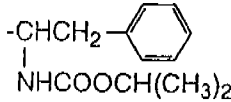
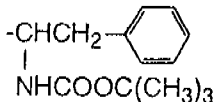
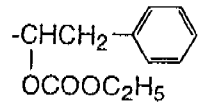
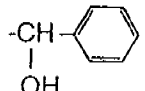
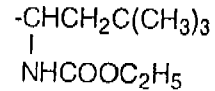
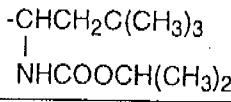
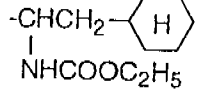
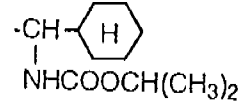
10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
750		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
752		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
753		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
754		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
755		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
756		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
757		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
758		-H	-NH ₂	1	C	Yksinkertainen sidos
761		-H	-NH ₂	1	C	—
762		-H	-NH ₂	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva	
5	763	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
10	764	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	765	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
15	766	$-\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	767	$-\text{CH}-\text{C}_5\text{H}_9$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
20	768	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ OH	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
25	769	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	770	$-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	771	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	-H	$-\text{NH}_2$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5 776 Viite	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ N\text{HSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
10 777	$\begin{array}{c} -CH_2CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ N\text{HSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
778	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCHO} \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
15 779	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
780	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
20 781	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
782	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
25 783	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
784	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OCOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—
30 785	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	-H	-NH ₂	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5 786	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCONHCH_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
787	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCONHCH_2CH=CH_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
10 793	$\begin{array}{c} -CHC(SCH_3)(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
794	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
15 795	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
796	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_4CH_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
20 797	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
798	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
25 799	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
800	$\begin{array}{c} -CHCH_2CH(C_2H_5)_2 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
801	$\begin{array}{c} -CH(CH_2)_2SCH_3 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
802	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
803	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
804	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	1	C	—
816	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
817	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
818	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
819	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
821	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
822	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

30

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
823	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
824	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
825	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
826	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
827	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
830	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	—
831	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	—
832	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	—
833	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OH \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	—
835	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	$-NH_2$	2	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
836	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
837	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
838	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
839	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
840	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
841	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	-H	-NH ₂	2	C	—
842	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	-CH ₃	-NH ₂	1	C	Yksinkertai- nen sidos
843	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	-CH ₃	-NH ₂	1	C	Yksinkertai- nen sidos
844	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	-CH ₃	-NH ₂	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5 845	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
846	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
10 847	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ OH	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
15 848	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ NHSO_2CH_3	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
849	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
20 850	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
851	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
25 852	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ OCOOC_2H_5	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	853	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	854	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
10	855	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
	856	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—
15	857	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—
	858	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—
20	859	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—
	860	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—
25	861	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	1	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva	
5	862	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
10	863	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ $\text{NH}\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	864	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ $\text{NH}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	865	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ $\text{NH}\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
15	866	$-\text{CHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ OCOOC_2H_5	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
20	867	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $ $ OH	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	868	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $ $ $\text{NH}\text{COOC}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
25	869	$-\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $ $ $\text{NH}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	1	C	—
	870	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{10}$ $ $ $\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviilva	
5	871	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
	872	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
10	873	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
	874	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
15	875	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
	876	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
20	877	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
25	878	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

5

10

15

20

25

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
879	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
880	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
881	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
882	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
883	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	Yksinkertai- nen sidos
884	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
885	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
886	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
887	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
888	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
889	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
890	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHSO_2CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
891	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
892	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
893	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC(CH_3)_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
894	$\begin{array}{c} -CHCH_2- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
895	$\begin{array}{c} -CH- \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ OH \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
896	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—

Taulukko 1 (jatkuu)

	Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
5	897	$\begin{array}{c} -CHCH_2C(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-CH_3$	$-NH_2$	2	C	—
	972	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
10	977	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	978	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(CH_3)_2C_2H_5 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
15	979	$\begin{array}{c} -CHCH_2OC(C_2H_5)_2CH_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	980	$\begin{array}{c} -CHCH_2SC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	981	$\begin{array}{c} -CHCH_2O-\text{C(CH}_3)_2\text{C}_4\text{H}_8 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
25	982	$\begin{array}{c} -CHCH(CH_3)OC(CH_3)_3 \\ \\ NHCOOCH(CH_3)_2 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
	983	$\begin{array}{c} -CHC(CH_3)_2SCH(CH_3)_2 \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	—
30	984	$\begin{array}{c} -CHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ NHCOOCH_2COOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos
35	985	$\begin{array}{c} -CH-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ NHCOOC_2H_5 \end{array}$	$-H$	$\begin{array}{c} NOH \\ // \\ -C \\ \backslash \\ NH_2 \end{array}$	1	C	Yksinkertai- nen sidos

Taulukko 1 (jatkuu)

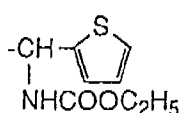
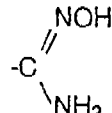
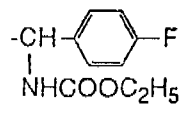
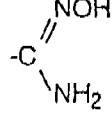
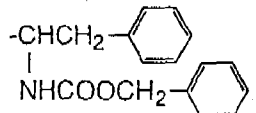
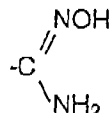
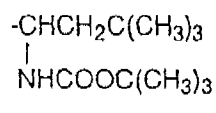
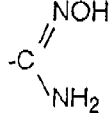
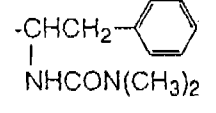
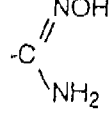
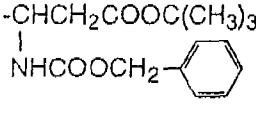
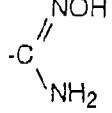
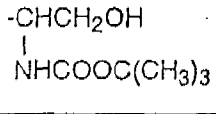
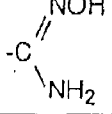
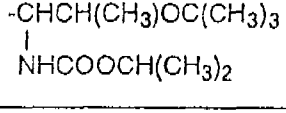
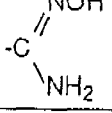
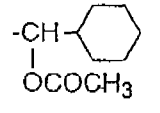
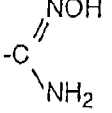
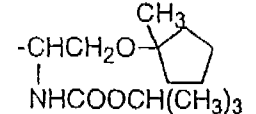
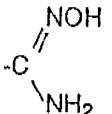
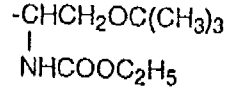
5

10

15

20

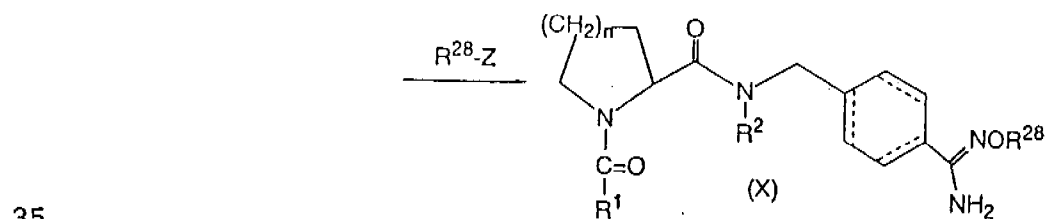
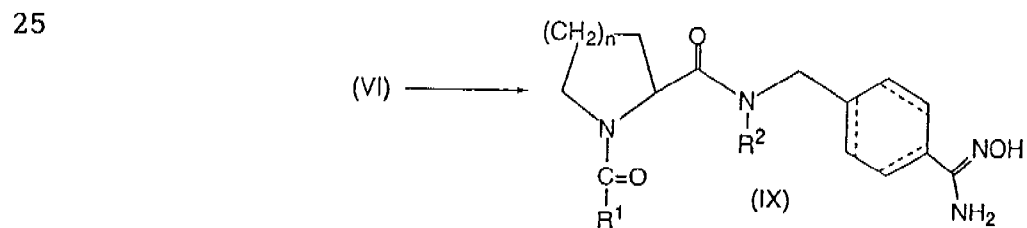
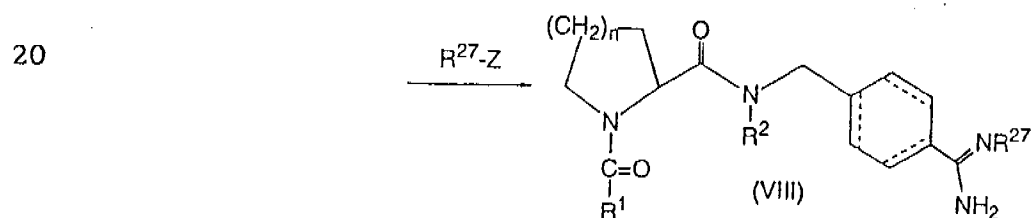
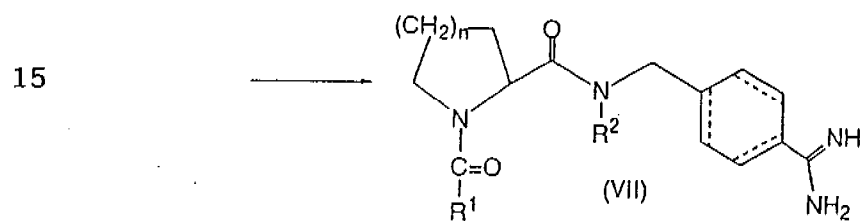
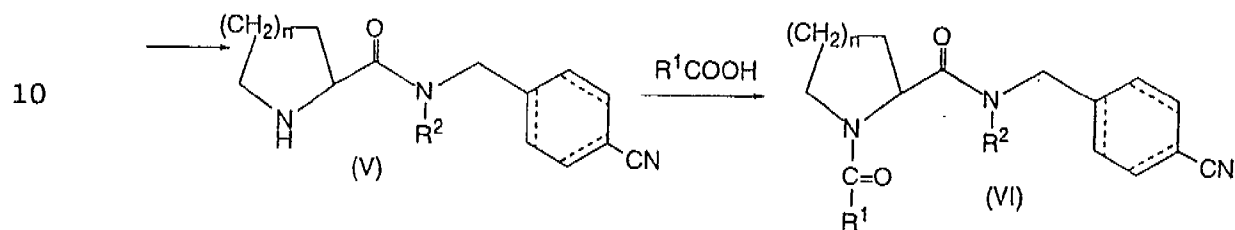
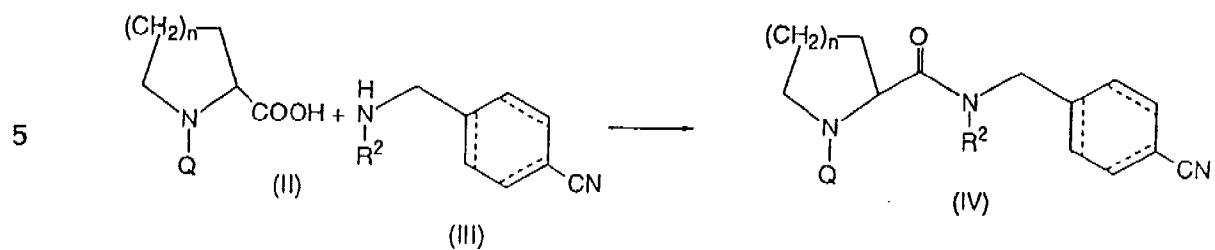
25

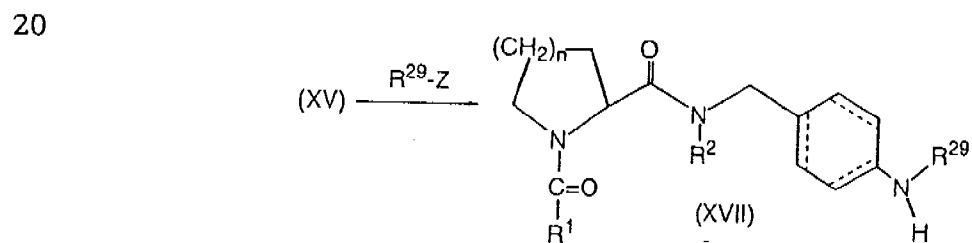
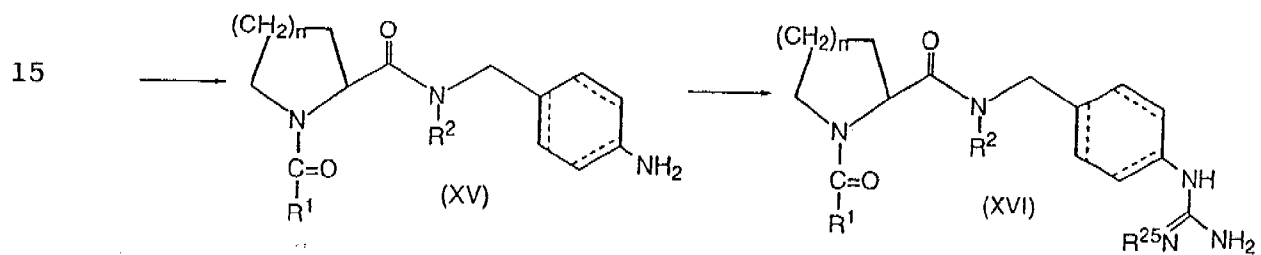
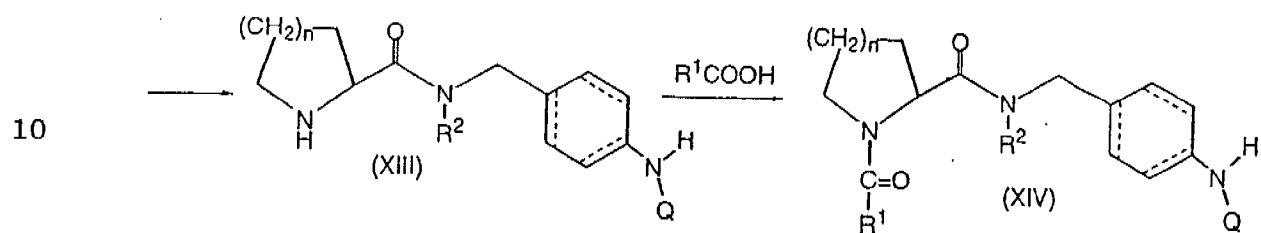
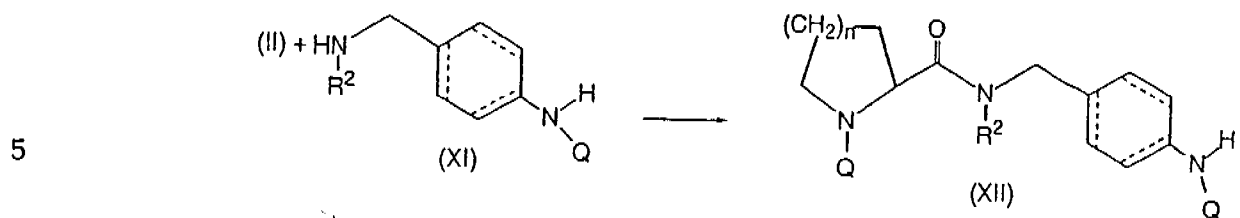
Yhdiste nro	$-R^1 \left(\begin{array}{c} -D-(CH)_m-E-R^4 \\ \\ R^5 \end{array} \right)$	$-R^2$	$-R^3$	n	A	Katkoviiva
986		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
987		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
988		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
989		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
990		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
991		-H		1	C	Yksinkertainen sidos
992		-H		1	C	—
993		-H		1	C	—
994		-H		1	C	—
995		-H		1	C	—
1003		-H	-NH ₂	1	C	—

Tämän jälkeen selitetään valmistusmenetelmä tämän keksinnön yhdisteille.

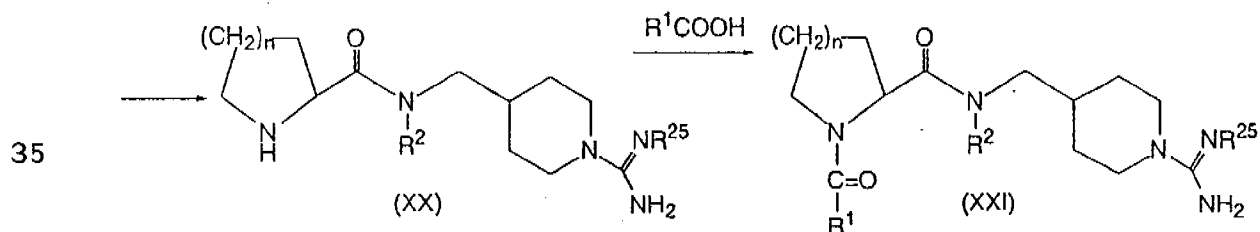
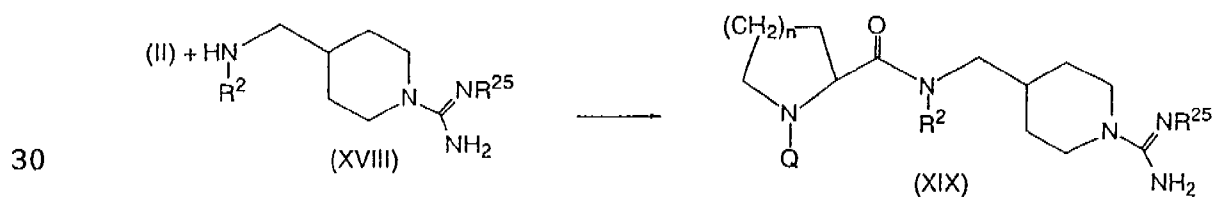
5 Tämän keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa millä tahansa reaktioiden yhdistelmällä, joka on sopiva kohteena oleville yhdisteille. Tyypilliset reaktiokaaviot esitetään alla, mutta niitä ei tulisi pitää tämän keksinnön piiriä rajoittavina.

(Reaktiokaavio I)



(Reaktiokaavio II)

25

Reaktiokaavio III

jossa R^1 , R^2 , R^{25} , n ja katkoviiva ovat edellä määriteltäviä; Q on aminonsuojaryhmä, kuten bentsyylioksidikarbonyyli-ryhmä, tertiäärinen butyylioksidikarbonyyliryhmä, jne.; Z on poistuva ryhmä, kuten halogeeniatomi, metaanisulfonyylioksi-ryhmä, 5 tolueenisulfonyylioksi-ryhmä, trifluorimetyylisulfonyylioksi-ryhmä, asetoksi- (asetyylioksi-) ryhmä, jne.

Edellä olevissa reaktiokaavioissa tunnettua menetelmää amidin syntetisoimiseksi voidaan käyttää yhdisteiden (IV), (VI), (XII), (XIV), (XIX) ja (XXI) syntetisoinnista varten. On olemassa erilaisia tavanomaisia menetelmiä, esimerkiksi menetelmä, joka käyttää kuivausaineita, kuten disykloheksyylikarbodi-imidiä, 1-etyyli-3-(dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidiä, karbonyylidi-imidatsolia, jne., atsidomenetelmä, happohalogenidimenetelmä, happoanhydridimenetelmä, aktiivinen esteri -menetelmä ja niiden kaltaiset. (Katso esim. "JIKKEN KAGAKU KOZA, 22, YUKIGOSEI IV", s. 259 - (1992), toim. "JAPAN Chemical Society", 4. painos, julkaisija Maruzen). Reaktio suoritetaan jäähdyttämällä tai kuumentamalla (tai huoneenlämpötilassa) käyttäen 15 inerttiä liuotinta, kuten tetrahydrofuraania, dietyylieetteriä, dikloorimetaania, jne. tavanomaisella tavalla. Edellä olevissa kaavioissa yhdisteet (V), (XIII), (XV) ja (XX) voidaan syntetisoida poistamalla suojaus peptidikemias- 20 tunnetun menetelmän mukaisesti (katso esim. "The Principle and Experimental Procedures of Peptide Synthesis", Nobuo IZUMIYA et al., julkaisija Maruzen).

Edelleen yhdiste (VII) syntetisoidaan saattamalla imidaatti, joka saadaan saattamalla yhdiste (VI) reagoimaan alkoholin ja epäorgaanisen hapon, kuten kloorivetyhapon kanssa, reagoimaan ammoniakkin tai ammoniumsuolan kanssa; tai saattamalla tioamidiyhdiste, joka saadaan saattamalla yhdiste (VI) reagoimaan vetysulfidin kanssa orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, jne. ollessa läsnä, reagoimaan (alempi alkyyli)halogeeniyhdisteen 35 kanssa, kuten metyylijodidin, jne., minkä jälkeen saatetaan saatu tioimidaattiyhdiste reagoimaan ammoniakkin tai

ammoniumsuolan kanssa. Edelleen yhdiste (IX) syntetisoidaan saattamalla yhdiste (VI) reagoimaan hydroksyyliamiinin tai sen happoadduktin kanssa sopivassa liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa, tetrahydrofuraanissa, jne. huoneenlämpötilassa tai käyttäen kuumennusta.

Edelleen yhdisteet (VIII), (X) ja (XVII) syntetisoidaan saattamalla yhdisteet (VII), (IX) ja (XV) reagoimaan $R^{27}-Z:n$, $R^{28}-Z:n$ tai $R^{29}-Z:n$ kanssa inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, eetterissä, dikloorime-
 10 taanissa, jne. orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen ollessa läsnä käyttäen jäähdytystä tai vastaavasti kuumennusta (tai huoneenlämpötilassa).

Näin saatavat vastaavat yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisilla kemiallisilla menetelmillä,
 15 kuten uuttaminen, kiteytys, uudelleenkiteytys, erilaiset kromatografiat ja niiden kaltaiset.

Kun tämän keksinnön yhdisteitä käytetään kliinistä sovellusta varten, terapeuttisesti aktiivisen ainesosan osuus kantajakomponenttiin vaihtelee alueella 1 - 90 paino-%. Esimerkiksi tämän keksinnön yhdisteet voidaan antaa
 20 oraalisesti annosmuodossa, kuten rakeina, hienoina rakeina, jauheina, tabletteina, kovakapseleina, pehmytkapseleina, siirappimaisina aineina, emulsioina, suspensioina, liuoksina ja niiden kaltaisina, tai laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti annettuna injektioi-
 25 den muodossa. Lisäksi niitä voidaan käyttää myös peräpuikkojen muodossa. Niistä voidaan myös muodostaa jauheita, jotka voidaan muuttaa liuoksiksi tai niiden kaltaisiksi injektiota varten ennen käyttöä. Niitä voidaan käyttää
 30 farmaseuttisina orgaanisina tai epäorgaanisina kiinteä- tai nestekantajina tai laimentimina, jotka ovat sopivia oraalista, intestinaalista tai parenteraalista antamista varten, tämän keksinnön lääkkeiden valmistamista varten. Täyteaineena, jota käytetään valmistettaessa kiinteitä
 35 valmisteita, voidaan käyttää esimerkiksi laktoosia, sakkarosia, tärkkelystä, talkkia, selluloosaa, dekstriiniä,

kaoliinia, kalsiumkarbonaattia ja niiden kaltaisia. Nestemäiset valmisteet oraalista antamista varten, so. emulsiot, siirappimaiset aineet, suspensiot, liuokset jne., sisältävät normaalisti käytettyjä inertteja laimentimia, esim. vettä, kasvusöljyä jne. Tämä valmiste voi sisältää adjuvantteja, kuten kosteutusaineita, suspension apuaineita, makeutusaineita, aromiaineita, väriaineita, säilöntäaineita jne., inerttien laimentimien lisäksi. Saadut nestemäiset valmisteet voidaan sisällyttää imevän aineen kuten gelatiinin kapseliin. Liuottimena tai suspendointiaineena, jota käytetään parenteraalisen antamisen valmisteiden, so. injektoiden, peräpuikkojen jne., valmistusta varten, voidaan käyttää esimerkiksi vettä, propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia, bentsyylialkoholia, etyylioleaattia, lesitiiniä ja niiden kaltaisia. Pohjana, jota käytetään peräpuikkojen valmistamiseen, voidaan käyttää esimerkiksi kaakaovoita, emulgoitua kaakaovoita, lauriinitalia, witepsolia ja niiden kaltaisia. Valmisteet voidaan valmistaa tavanomaisella menetelmällä.

Kliininen annos vaihtelee riippuen iästä, patologiasta, sairauden tilasta ja niiden kaltaisista. Esimerkiksi siinä tapauksessa, että annetaan oraalisesti aikuispotilaalle, tämän keksinnön yhdisteet annetaan normaalisti vuorokausiannoksena noin 0,01 - 1000 mg, edullisesti 10 - 1000 mg. Tämän keksinnön farmaseuttinen koostumus voidaan antaa 1 - 3 kertaa vuorokaudessa tai antaa edellä oleva vuorokausiannos ajoittain.

Kun käytetään injektioita, on edullista, että tämän keksinnön yhdisteet annetaan jatkuvasti tai ajoittain aikuispotilaalle yksittäisenä annoksena 0,001 - 100 mg.

Tämän keksinnön proliiniamidijohdannaisilla tai niiden suoloilla on voimakas inhibitioaktiivisuus proteaaseja kohtaan, kuten trombiinia, trypsiinia ja niiden kaltaisia. Tämän keksinnön yhdisteet ovat myös ylivoimaisia oraalisessa absorboivassa vaikutuksessa siten, että ne ovat käyttökelpoisia oraalisina trombiinin vastaisina ai-

neina, so. oraalisina antikoagulantteina, tai oraalisina trypsiinin vastaisina aineina, so. lääkkeinä haimasairauksia varten, kuten haimatulehdusta.

Seuraavat esimerkit ja kokeelliset esimerkit havainnollistavat edelleen tätä keksintöä yksityiskohtaisesti, mutta niitä ei tule pitää sen piiriä rajoittavina.

Esimerkeissä käytetyt tavanomaiset lyhenteet ovat seuraavat: THF: tetrahydrofuraani, DMF: N,N-dimetyyli-formamidi, DMSO: dimetyylisulfoksidi, CDI: karbonyylidiimidatsoli, DPPA: difenyylifosforyyliatsidi, Z: bentsyylioksikarbonyyli, Boc: tertiäärinen butyylioksikarbonyyli.

Lisäksi NMR fysikaalisissa ominaisuuksissa merkitsee ydinmagneettista resonanssispektriä ja luku on δ -arvo ppm:nä, mitä tavallisesti käytetään osoittamaan kemiallista siirtymää. TMS:a (tetrametyylisilaani) käytettiin sisäisenä standardina. Lisäksi luku, joka esitetään sulkeissa δ -arvon jälkeen, on vetyatomien lukumäärä, ja vetyatomien lukumäärää seuraavat merkit tarkoittavat, että s on singletti, d on dupletti, t on tripletti, q on kvartetti, m on multiplletti, br on vastaavasti leveä absorptiopiikki.

IR merkitsee infrapunaspektriä ja se mitataan kaliumbromiditabletteina, ellei toisin ilmoiteta. Luku tarkoittaa aaltolukua cm^{-1} :nä. Vain pääabsorptiopiikki esitettiin. Lisäksi sp. tarkoittaa korjaamatonta sulamispointtia $^{\circ}\text{C}$:na.

Viite-esimerkki 1

4-amidino-[(S)-N-((R)-2-metyylisulfonyyliamino-sykloheksyyliasetyyli)prolyyli]aminometyyllibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro 105) vetykloridin synteesi

30 (a) N-4-syaanibentsyyliftalimidi

Kaliumftalimidin (76 g, 410 mmol) liuokseen DMF:ssa (250 ml) lisätään 4-syaanibentsyylibromidin (73 g, 373 mmol) liuos THF:ssa (250 ml) ja sekoitetaan 50°C :ssa 3 tuntia.

35 Vesi (500 ml) lisätään seokseen ja saostunut kide otettiin talteen. Sitten kide pestään vedellä ja kuiva-

taan, jolloin saadaan 96 g otsikon yhdistettä (99 %). sp. 189 – 191 °C.

(b) 4-syaani-[(S)-prolyyli]aminometyyliibentseeni vetykloridi

5 Kohdassa (a) saadun yhdisteen (39 g, 150 mmol) liuokseen metanolissa (250 ml) lisätään hydratsiinihydraatti (9 ml) ja tätä refluksoidaan 6 tuntia. Kun liuotin on haihdutettu, vesipitoinen 40-%:inen natriumhydroksidiliuos (300 ml) lisätään jäännökseen ja sekoitetaan.

10 Reaktioseosta uutetaan tolueenilla ja orgaaninen kerros pestään kerran vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin, ja sitten kuivataan natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutetaan ja saatua raakaa tuotetta (15 g, 73 %) käytetään seuraavassa kohdassa.

15 (S)-N-Boc-proliinin (23,7 g, 110 mmol) liuokseen THF:ssa (250 ml) lisätään CDI (17,8 g, 110 mmol) 0 °C:ssa.

Kun reaktioliuosta on sekoitettu 2 tuntia, edellä olevassa reaktiossa saadun tuotteen liuos THF:ssa (150 ml) lisätään. Kun seosta on sekoitettu 6 tuntia, liuotin haihdutetaan ja vesi (300 ml) lisätään jäännökseen. Seosta uutetaan kloroformilla, ja orgaaninen kerros pestään kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin. Natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografi-
25 grafialla (heksaani-etyyliasetaatilla).

Saatu öljymäinen tuote liuotetaan etyyliasetaat-
tiin (100 ml) ja 4 N vetykloridi etyyliasetaatissa (69 ml) lisätään, ja seosta sekoitetaan 0 °C:ssa 3 tuntia. Saostunut valkoinen kiinteä aine otetaan talteen, pestään etyy-
30 liasetaatilla ja kuivataan alennetussa paineessa, jolloin saadaan 25,9 g otsikon yhdistettä (89 %).

NMR (DMSO-d₆)

1,80 – 1,96 (m, 3H), 2,30 – 2,40 (m, 1H), 3,21 (br, 2H), 4,26 (br, 1H), 4,44 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,82
35 (d, 2H), 8,59 (br, 1H), 9,39 (t, 1H), 10,07 (br, 1H)

**(c) 4-syaani-[(S)-N-((R)-2-t-butylioksikarbonyyliamino-
syklo-heksyyliasetyyli)prolyyli)aminometyyllibentseeni**

Kohdassa (b) saadun tuotteen (21 g, 79 mmol) ja
5 (R)-N-t-butylioksikarbonyylisykloheksyyli-
(20,4 g, 79 mmol) liuokseen DMF:ssa (200 ml) lisätään tri-
etyyliamiinin (22 ml, 159 mmol) ja DPPA:n (22 g, 79 mmol)
liuos DMF:ssa (50 ml) 0 °C:ssa. Seoksen annetaan seistä
huoneenlämpötilassa ja sekoitetaan sitten 12 tuntia. Vesi
10 (400 ml) lisätään reaktioseokseen, jota uutetaan toluee-
nietyyliasetaatilla (1:2). Orgaaninen kerros pestään kolme
kertaa vedellä ja kerran kylläisellä suolaliuoksella, pe-
räkkäin, ja sitten kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotti-
men haihdutuksen jälkeen jäännös puhdistetaan silikageeli-
15 kromatografiolla (kloroformi-metanoli), jolloin saadaan
26,7 g otsikon yhdistettä (72 %).

NMR (CDCl₃)

1,01 – 1,43 (m, 15H), 1,65 – 2,38 (m, 9H), 3,57
(q, 1H), 3,96 – 4,06 (m, 2H), 4,47 (dq, 2H), 4,69 (d, 1H),
20 5,12 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,73 (t, 1H)

**(d) 4-syaani-[(S)-N-((R)-2-metyylisulfonyyliamino-
sykloheksyyliasetyyli)prolyyli]aminometyyllibentseeni**

Kohdassa (c) saadun yhdisteen (26,7 g, 57 mmol)
liuokseen kloroformissa (50 ml) lisätään 4-N vetykloridi
25 etyyliasetaatissa (30 ml) 0 °C:ssa. Seosta sekoitetaan 3
tuntia ja sitten liuotin haihdutetaan. Saatu jäännös liuo-
tetaan dikloorimetaaniin (250 ml) ja trietyyliamiini
(19 ml) lisätään. Sitten lisätään metaanisulfonyyliklori-
din (7,9 g, 68 mmol) liuos dikloorimetaanissa (50 ml) 0
30 °C:ssa, ja seosta sekoitetaan 3 tuntia. Orgaaninen kerros
pestään kerran kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella,
vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin, ja sit-
ten kuivataan natriumsulfaatilla. Saatu jäännös puhdiste-
taan silikageelikromatografiolla (heksaani-etyyliasetaat-
35 ti), jolloin saadaan 18,6 g otsikon yhdistettä (73 %).

NMR (CDCl₃)

0,9 - 1,29 (m, 5H), 1,60 - 1,85 (m, 5H), 2,0 - 2,4 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 3,55 (q, 1H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,61 (d, 2H), 5,60 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (d, 2H)

5 **(e) 4-amidino-[(S)-N-((R)-2-metyylisulfonyyliami-
nosykloheksyyliasetyyli)prolyyli]aminometyyllibentseeni-
kloridi**

Kohdassa (d) saadun yhdisteen (18,6 g, 42 mmol) liuokseen kloroformissa (100 ml) lisätään 37-%:inen vety-
10 kloridi etanolissa (100 ml) 0 °C:ssa. Seoksen annetaan seistä 0 °C:ssa 48 tunnin ajan ja sitten liuotin haihdute-
taan. Saatu jäännös liuotetaan metanoliin (100 ml) ja am-
moniumkarbonaatti (16 g, 166 mmol) lisätään 0 °C:ssa. Kuu-
den tunnin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutetaan, ja
15 saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (kloroformi-metanoli), jolloin saadaan 5,2 g otsikon yh-
distettä (73 %).

NMR (DMSO-d⁶)

9,39 (br, 4H), 8,66 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,48
20 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 4,47 - 4,14 (m, 3H), 3,90 (m, 1H),
3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,13 (m, 1H),
1,88 (m, 3H), 1,69 - 1,53 (m, 5H), 1,14 (m, 6H)

IR: 3366, 2930, 2855, 1636, 1541, 1489, 1451, 1152

Edellä kuvattujen samojen menetelmien mukaisesti
25 syntetisoitiin seuraavissa esimerkeissä esitetyt yhdis-
teet.

Esimerkki 1

**4-amidino-[(S)-N-((R)-N'-formyyllifenyylialanyy-
li)prolyyli]aminometyyllibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro
30 94) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

9,56 (br, 2H), 9,36 (br, 2H), 8,97 (t, 1H), 8,70 -
8,60 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,46 (d, 2H),

7,37 - 7,17 (m, 5H), 4,36 - 4,16 (m, 4H), 3,60 - 2,70 (m, 4H), 2,40 - 1,20 (m, 4H)

IR: 3370, 1647, 1541, 1489, 1454, 1404, 704

Esimerkki 2

- 5 **4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-3-metyyli-3-metyylitiobutanoyyli]prolyyli]aminometyylibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro 98) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

- 10 8,89 (br, 2H), 8,66 (br, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,27 (d, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,97 - 3,72 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,15 (br, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,05 (t, 3H)

IR: 3323, 2926, 1635, 1535, 1439, 1242, 1055

Esimerkki 3

- 15 **4-amidino-[(S)-N-(4-fenyylibutanoyyli)prolyyli]-aminometyyllibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro 3) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

- 20 9,39 (br, 2H), 9,22 (br, 2H), 8,55 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,31 - 7,13 (m, 5H), 4,37 - 4,30 (m, 3H), 3,60 - 3,30 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,34 - 1,75 (m, 8H)

IR: 3264, 1618, 1541, 1491, 1451, 702

Esimerkki 4

- 25 **4-amidino-[(S)-N-(2-bentsyylioksiasetyyli)prolyyli]aminometyyllibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro 55) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

- 30 9,41 (br, 2H), 9,23 (br, 2H), 8,66 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 5H), 4,61 - 4,08 (m, 7H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,20 - 1,78 (m, 4H)

IR: 3262, 1645, 1539, 1489, 1454, 740

Esimerkki 5

**Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-etoksykarbonyyliami-
no-4,4-dimetyylipentanoyyli]prolyyli]aminometyylisyklo-
heksaani (taulukon 1 yhdiste nro 263) vetykloridi**

5 **(a) Trans-4-N-bentsyylioksykarbonyyliaminometyyli-
sykloheksyylinitriili**

Trans-4-aminometyylisykloheksaanikarboksyylihapon
(25 g, 159 mmol) ja natriumkarbonaatin (20 g, 191 mmol)
liuokseen vedessä (300 ml) lisätään bentsyylioksykarbonyy-
likloridi (27 ml, 190 mmol) 0 °C:ssa. Kuuden tunnin se-
koittamisen jälkeen 1 N kloorivetyhappoa lisätään kunnes
reaktioseoksen pH on 2, ja saostunut valkoinen kiinteä ai-
ne otetaan talteen, pestään vedellä ja kuivataan. Saatu
valkoinen kiinteä aine liuotetaan THF:iin (300 ml) ja CDI
15 (21 g, 130 mmol) lisätään 0 °C:ssa. Kolmen tunnin sekoit-
tamisen jälkeen reaktioseos lisätään tipoittain sekoitet-
tuun 33-%:isen ammoniakkin liuokseen vedessä (50 ml) ja
THF:ssa (150 ml) 0 °C:ssa. Viiden tunnin sekoittamisen
jälkeen liuotin haihdutetaan ja vesi (500 ml) lisätään, ja
20 saostunut valkoinen kiinteä aine otetaan talteen, pestään
vedellä ja kuivataan.

Saadun yhdisteen liuokseen 1,2-dikloorietaanissa
(500 ml) lisätään tionyylikloridi (19 ml, 260 mmol) ja
kuumennetaan sisäiseen lämpötilaan 70 °C. Viiden tunnin
sekoittamisen jälkeen reaktioseos kaadetaan jääveteen ja
neutraloidaan vesipitoisella 1 N natriumhydroksidiliuok-
sella. Kloroformilla uuttamisen jälkeen orgaaninen kerros
pestään kahdesti vedellä ja kerran kylläisellä suolaliuok-
sella, peräkkäin, ja sitten kuivataan natriumsulfaatilla.
30 Liuotin haihdutetaan ja saatu raaka tuote uudelleenkitey-
tetään (heksaani-etyyliasetaatilla), jolloin saadaan 22,8 g
otsikon yhdistettä (53 %). sp. 90 - 92 °C.

**(b) Trans-4-(S)-prolyyliaminometyylisykloheksyyli-
nitriili**

35 Kohdassa (a) saatu yhdiste liuotetaan etanoliin
(250 ml), ja katalyyttinen hydraus suoritetaan huoneenläm-

pötilassa ja ilmanpaineessa palladium-mustan (1 g) ollessa läsnä. Kun reaktio on mennyt loppuun, katalyytti suodatetaan ja liuotin haihdutetaan.

(S)-N-bentsyylioksikarbonyyliprolin (20,7 g, 83 mmol) liuokseen THF:ssä (150 ml) lisätään CDI (13,5 g, 83 mmol) 0 °C:ssä. Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen edellä olevassa reaktiossa saadun yhdisteen liuos THF:ssä (200 ml) lisätään 0 °C:ssä. 12 tunnin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutetaan, ja kloroformi (400 ml) lisätään saatuu jäännökseen. Orgaaninen kerros pestään kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin, ja sitten kuivataan natriumsulfaattilla. Liuotin haihdutetaan ja saatu jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (kloroformi-metanoli).

Saatu yhdiste liuotetaan etanoliin (250 ml), ja katalyyttinen hydraus suoritetaan huoneenlämpötilassa ja ilmanpaineessa palladium-mustan (1 g) ollessa läsnä. Kun reaktio on mennyt loppuun, katalyytti suodatetaan ja liuotin haihdutetaan, jolloin saadaan 18,8 g otsikon yhdistettä (95 %).

NMR (DMSO-d⁶)

0,88 - 1,06 (m, 2H), 1,38 - 1,52 (m, 3H), 1,68 - 2,03 (m, 7H), 2,20 - 2,40 (m, 1H), 2,52 - 2,67 (m, 1H), 2,80 - 3,20 (m, 4H), 4,03 - 4,10 (m, 1H), 7,53 (br, 1H), 8,65 - 8,70 (m, 1H)

(c) Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentanooyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani vetykloridi

Saman tavan mukaisesti kuin on kuvattu esimerkin 1 kohdissa (c) - (e) otsikon yhdiste voidaan syntetisoida kohdassa (b) saadusta yhdisteestä ja (R)-2-t-butyylisikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentaanihaposta.

NMR (DMSO-d⁶)

8,95 (br, 2H), 8,69 (br, 2H), 7,60 (br, 1H), 6,32 (br, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,69

(m, 1H), 2,14 – 1,59 (m, 12H), 1,26 (t, 3H), 0,98 (s, 9H),
0,98 – 0,89 (m, 2H)

IR: 3314, 2954, 1686, 1639, 1543, 1449, 1250, 1059

5 Samojen menetelmien mukaisesti syntetisoitiin seuraavissa esimerkeissä esitetyt yhdisteet.

Esimerkki 6

Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-3-sykloheksyylipropanoyyli]prolyyli]aminoetyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 227) vetykloridi

10 NMR (DMSO-d⁶)

8,93 (br, 2H), 8,81 (br, 2H), 7,53 (br, 1H), 7,38 (t, 1H), 4,50 – 4,15 (m, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,73 – 3,17 (m, 2H), 3,05 – 2,80 (m, 3H), 2,39 (br, 1H), 2,00 – 0,68 (m, 29H)

15 IR: 3297, 2926, 2853, 1684, 1543, 1449, 1262, 1053

Esimerkki 7

Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyllipentanoyyli]prolyyli]aminoetyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 265) vetykloridi

20 NMR (DMSO-d⁶)

8,91 (br, 2H), 8,78 (br, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,28 (t, 1H), 4,78 – 4,70 (m, 1H), 4,30 – 3,92 (m, 1H), 3,80 – 3,20 (m, 3H), 3,0 – 2,75 (m, 2H), 2,50 – 1,37 (m, 14H), 1,18 – 1,00 (m, 6H), 1,0 – 0,81 (m, 1H)

25 IR: 3285, 2953, 2870, 1684, 1541, 1449, 1250, 1111

Esimerkki 8

Trans-4-amidino-[(S)-N-((R)-2-isoisopropoksikarbonyyliamino-2-sykloheksyyliasetyyli)prolyyli]amino-metyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 228) vetykloridi

30 ridi

NMR (DMSO-d⁶)

8,91 (br, 2H), 8,69 (br, 2H), 7,36 (br, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,58 (br, 2H), 4,53 – 4,50 (m, 2H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,60 – 3,40 (m, 1H), 2,50 –

35 0,97 (m, 30H)

IR: 3297, 2980, 2930, 2855, 1684, 1539, 1451, 1258

Esimerkki 9

**Trans-4-amidino-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliami-
no-4-etyyliheksanoyyli)prolyyli]aminometyyllisykloheksaani**
5 **(taulukon 1 yhdiste nro 264) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

8,91 (br, 2H), 8,70 (br, 2H), 7,54 (m, 1H), 6,34
(m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 3,48
(m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 1H),
10 2,30 - 1,19 (m, 18H), 1,26 (t, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,86 (t,
6H)

IR: 3279, 2962, 1685, 1639, 1541, 1448, 1257, 1059, 752

Esimerkki 10

**Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-t-butoksikarbonyyli-
15 amino-4,4-dimetyylipentanoyyli]prolyyli]aminometyyllisyk-
loheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 266) glykolaatti**

NMR (DMSO-d⁶)

9,54 (br, 2H), 8,72 (br, 2H), 7,54 (br, 1H), 7,01
(t, 1H), 4,60 - 4,00 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,10 - 2,75
20 (m, 3H), 2,35 (br, 1H), 2,00 - 1,20 (m, 24H), 0,91 (s, 9H)

IR: 3316, 2953, 1686, 1543, 1449, 1368, 1167

Esimerkki 11

**4-[(S)-N-[(R)-2-t-butylioksikarbonyyliaminosyklo-
heksyyliasetyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi**
25 **(taulukon 1 yhdiste nro 396)**

Viite-esimerkin 1 kohdassa (c) saadun yhdisteen
(0,94 g, 2 mmol) liuokseen etanolissa (15 ml) lisätään
natriumkarbonaatin (0,17 g, 1,6 mmol) liuos vedessä (3 ml)
ja hydroksiamiinivetykloridi (0,22 g, 3,2 mmol) Kun reak-
30 tioseosta on kuumennettu palautusjäähdyttään 8 tuntia,
liuotin haihdutetaan ja saatu jäännös puhdistetaan silika-
geelipylväskromatografiolla (kloroformi-metanoli), jolloin
saadaan 0,84 g otsikon yhdistettä (84 %).

NMR (CDCl₃)

35 1,0 - 1,49 (m, 14H), 1,5 - 2,4 (m, 10H), 3,56 (br,
1H), 3,97 (br, 1H), 4,09 (t, 1H), 4,41 (dq, 2H), 4,67 (d,

1H), 4,94 (br, 2H), 5,41 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,23 -
7,27 (m, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,75 (br, 1H)

IR: 3345, 2978, 2930, 2855, 1640, 1528, 1449, 1167

5 Samojen menetelmien mukaisesti syntetisoitiin seuraavissa esimerkeissä esitetyt yhdisteet.

Esimerkki 12

4-[(S)-N-fenyyliasetyyliprolyyli]aminometyylibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 374)

NMR (CDCl₃)

10 8,11 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 5H),
7,08 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,51 (m, 1H),
4,21 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 2,40 -
2,01 (m, 4H)

IR: 3315, 2968, 1637, 1543, 1244, 1155, 927, 709

15 Esimerkki 13

4-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyylifenyyli]alanyyli]prolyyli]aminometyylibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 387)

NMR (CDCl₃)

20 7,54 (d, 2H), 7,27 - 7,19 (m, 7H), 6,31 (d, 1H),
5,05 (br, 2H), 4,65 - 4,42 (m, 3H), 4,24 - 4,10 (m, 1H),
3,80 - 3,40 (m, 3H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m,
1H), 2,14 (br, 1H), 1,95 - 1,50 (m, 3H), 0,99 (t, 3H)

IR: 3339, 1641, 1539, 1451, 1260, 752, 702

25 Esimerkki 14

4-[(S)-N-[(R)-2-t-butylioksikarbonyyliamino-3-sykloheksyylipropanoyyli]prolyyli]aminometyylibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 397)

NMR (CDCl₃)

30 7,75 (br, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,40
(d, 1H), 4,94 (br, 2H), 4,64 (br, 1H), 4,40 - 4,25 (m,
3H), 3,95 (br, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 2,0 - 0,80 (m,
26H)

IR: 3337, 2978, 2924, 2851, 1642, 1536, 1449, 1167

Esimerkki 15

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-3-metyyli-3-metyylitiobutanoyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 419)

5 NMR (CDCl₃)

7,66 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,58 - 4,30 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,09 (t, 3H)

IR: 3339, 2978, 1641, 1535, 1439, 1249, 1057, 929, 754

Esimerkki 16

4-[(S)-N-[(R)-fenyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 390) divetykloridi

15 NMR (DMSO-d⁶)

11,24 (br, 1H), 9,02 (br, 2H), 8,91 (t, 1H), 8,80 (br, 3H), 7,66 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 5H), 4,30 - 4,16 (m, 4H), 3,57 - 2,95 (m, 3H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 1,90 - 1,20 (m, 4H)

IR: 3059, 1649, 1539, 1491, 1454

Esimerkki 17

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-2-sykloheksyyliasetyyli)prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 430)

25 NMR (CDCl₃)

7,14 (br, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 3H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,96 (br, 1H), 3,54 (q, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 2,09 - 0,88 (m, 30H)

IR: 3342, 2978, 2928, 2855, 1653, 1449, 1256, 1111

Esimerkki 18

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-3-sykloheksyylipropanoyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 435)

5 NMR (CDCl₃)

7,14 (br, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,60 - 4,33 (m, 5H), 3,88 (br, 1H), 3,43 (q, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,0 - 2,96 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,0 - 0,84 (m, 35H)

IR: 3356, 2926, 2853, 1649, 1537, 1448, 1167

10

Esimerkki 19

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-2-sykloheksyyliasetyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 433)

NMR (CDCl₃)

15 7,15 (br, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,58 (br, 4H), 4,09 (t, 1H), 3,92 (br, 1H), 3,53 (q, 1H), 3,20 - 2,90 (m, 2H), 2,40 (br, 1H), 2,10 - 0,91 (m, 33H)

IR: 3347, 2930, 2855, 1649, 1541, 1451, 1169

Esimerkki 20

20 **Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-t-etoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyli-pentanoyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 461)**

NMR (CDCl₃)

25 7,06 (t, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 4H), 4,11 (q, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,04 - 1,78 (m, 10H), 1,57 (d, 2H), 1,56 - 1,12 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,99 - 0,89 (m, 2H)

IR: 3356, 2934, 1649, 1541, 1446, 1249, 1059, 927

30

Esimerkki 21

Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-metoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentanoyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 458)

NMR (CDCl₃)

35 7,04 (t, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (m,

1H), 3,07 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,19 – 1,77 (m, 8H), 1,57 (d, 2H), 1,55 – 1,25 (m, 4H), 0,99 (s, 9H), 0,93 (m, 2H)
 IR: 3344, 2949, 1712, 1649, 1548, 1448, 1249, 1059

Esimerkki 22

- 5 **Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentanooyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 467)**

NMR (CDCl₃)

- 7,12 (t, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,06 – 1,79 (m, 8H), 1,53 (d, 2H), 1,52 – 1,34 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 1,00 – 0,89 (m, 2H)

IR: 3358, 2930, 1649, 1535, 1448, 1367, 1249, 1168

- 15 **Esimerkki 23**

Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-bentsyylioksikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentanooyli]prolyyli]aminosykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 469)

NMR (CDCl₃)

- 20 7,36 – 7,27 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 5,63 (d, 1H), 5,16 – 5,00 (m, 2H), 4,58 – 4,46 (m, 4H), 3,97 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 1H), 2,01 – 1,72 (m, 8H), 1,58 (d, 2H), 1,50 – 1,23 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,98 – 0,88 (m, 2H)

- 25 IR 3356, 2928, 1649, 1541, 1448, 1249, 1053, 929

Esimerkki 24

Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyylipentanooyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 464)

- 30 NMR (CDCl₃)

7,11 (t, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 4,42 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,80 (m,

Esimerkki 25

**Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-2-syklopentyyliasetyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani-
nikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 429)**

5 NMR (CDCl₃)

7,14 (t, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,30 (m, 20H), 1,23 (dd, 6H), 1,01 - 0,93 (m, 2H)

10 IR: 3344, 2934, 1649, 1541, 1448, 1275, 1111, 754

Esimerkki 26

**Trans-4-[(S)-N-((R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-2-syklopentyyliasetyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani-
nikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 432)**

15 NMR (CDCl₃)

7,16 (t, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,14 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,23 - 1,39 (m, 21H), 1,43 (s, 9H), 1,17 - 0,90 (m, 2H)

20 IR: 3350, 2932, 1649, 1541, 1448, 1367, 1251, 1167, 929

Esimerkki 27

**Trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliamino-3-sykloheksyylipropanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani-
nikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 428)**

25 NMR (CDCl₃)

7,08 (br, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,80 - 4,40 (m, 4H), 4,10 - 3,85 (m, 4H), 3,44 (q, 1H), 3,06 (t, 3H), 2,15 - 0,90 (m, 29H)

IR: 3343, 2926, 2853, 1649, 1541, 1449, 1260, 1053

Esimerkki 28

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-3-sykloheksyylipropanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 431)

5 NMR (CDCl₃)

7,12 (br, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 4H), 4,0 - 3,85 (m, 1H), 3,44 (q, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,05 - 0,80 (m, 32H)

10 IR: 3347, 2978, 2926, 2853, 1649, 1539, 1449, 1261, 1111

Esimerkki 29

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-isopropoksikarbonyyliamino-4-etyyliheksanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 463)

15 NMR (CDCl₃)

7,11 (t, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,56 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,10 - 1,20 (m, 20H), 1,22 (dd, 6H), 1,02 - 0,84 (m, 2H), 0,86 (t, 6H)

20 IR: 3346, 2962, 2930, 1653, 1541, 1448, 1271, 1113

Esimerkki 30

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-t-butoksikarbonyyliamino-4-etyyliheksanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 466)

25 NMR (CDCl₃)

7,19 (t, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,10 - 1,19 (m, 20H), 1,43 (s, 9H), 1,04 - 0,89 (m, 2H), 0,86 (t, 6H)

30 IR: 3346, 2964, 2930, 1649, 1541, 1448, 1367, 1280, 1251, 1168, 929

Esimerkki 31

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliaminoheptanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 459)

5 NMR (CDCl₃)

7,08 (t, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,04 - 1,32 (m, 20H), 1,24 (t, 3H), 0,89 (t, 3H), 0,98 (m, 2H)

10 IR: 3346, 2928, 1649, 1541, 1448, 1255, 1055, 927

Esimerkki 32

Trans-4-[(S)-N-((R)-N'-t-butoksikarbonyyliamino-metionyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 468)

15 NMR (CDCl₃)

7,07 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,55 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06 - 1,29 (m, 14H), 1,43 (s, 9H), 1,00 (m, 2H)

IR 3354, 2928, 1647, 1541, 1448, 1367, 1251, 1167

20 **Esimerkki 33**

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-hydroksi-4,4-dimetyyllipentanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 454)

NMR (CDCl₃)

25 7,19 (t, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,64 (t, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,16 - 1,79 (m, 9H), 1,44 (d, 2H), 1,43 - 1,25 (m, 3H), 1,00 - 0,95 (m, 2H), 1,02 (s, 9H)

IR 3337, 2944, 1653, 1620, 1566, 1448, 1386, 1248, 1087

30

Esimerkki 34

Trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliamino-4-etyyliheksanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani-karboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 460)

5 NMR (CDCl³)

7,07 (t, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,09 – 1,77 (m, 10H), 1,61 – 1,21 (m, 8H), 1,24 (t, 3H), 1,02 – 0,83 (m, 2H), 0,86 (t, 6H)

10 IR: 3342, 2962, 2930, 1649, 1541, 1448, 1379, 1269, 1059, 929

Viite-esimerkki 2

Trans-4-amino-[(S)-N-[(R)-N'-metaanisulfonyyli]nyylialanyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon
 15 **1 yhdiste nro 776) L-tartraatti**

**(a) Trans-4-t-butylioksikarbonyyliaminobentsyyli-
 oksikarbonyyliaminometyylisykloheksaani**

Trans-4-aminometyylisykloheksaanikarboksyylihapon (15,7 g, 100 mmol) ja natriumhydroksidin (4,0 g, 100 mmol)
 20 liuokseen vedessä (30 ml) lisätään samanaikaisesti tipoit-
 tain bentsyylioksikarbonyylikloridi (15,6 ml, 110 mmol) ja
 natriumhydroksidi (4,4 g, 110 mmol) vedessä (30 ml)
 0 °C:ssa. Neljän tunnin sekoittamisen jälkeen seosta uute-
 taan kerran eetterillä, ja 1 N kloorivetyhappoa lisätään
 25 vesipitoiseen kerrokseen kunnes seoksen pH näyttää arvoa
 2. Sitten saostunut valkoinen kiinteä aine otetaan talteen
 ja kuivataan.

Saadun yhdisteen (12,8 g, 50 mmol) liuokseen t-
 butanolissa (150 ml) lisätään trietyyliamiini (8,3 ml, 60
 30 mmol) ja DPPA (13,7 g, 50 mmol), ja seosta kuumennetaan
 palautusjäähdyttään 8 tuntia. Liuottimen haihduttamisen
 jälkeen vesi lisätään jäännökseen, ja seosta uutetaan klo-
 roformilla. Orgaaninen kerros pestään kerran vesipitoisel-
 la natriumkarbonaatilla (5 %), kerran vesipitoisella ka-
 35 liumvetysulfaatilla (5 %), kahdesti vedellä ja kerran kyl-
 läisellä suolaliuoksella, peräkkäin, ja sitten kuivataan

natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (heksaanietyyliasetatti), jolloin saadaan 8,6 g otsikon yhdistettä (47 %).

5 NMR (CDCl₃)

0,85 – 1,37 (m, 14H), 1,60 – 1,85 (m, 4H), 2,84 (t, 1H), 3,12 (br, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,23 – 7,39 (m, 6H)

(b) **Trans-4-t-butylioksikarbonyyliamino-[(S)-N-bentsyylioksikarbonyylipropyli]aminometyylisykloheksaani**

Kohdassa (a) saatu yhdiste (4,4 g, 12 mmol) liuotetaan metanoliin (200 ml), ja katalyyttinen hydraus suoritetaan huoneenlämpötilassa ilmanpaineessa palladiummustan (0,4 g) ollessa läsnä. Kun reaktio on mennyt loppuun, katalyytti suodatetaan ja liuotin haihdutetaan

(S)-Z-proliinin (3,0 g, 12 mmol) liuokseen THF:ssa (30 ml) lisätään CDI (2,0 g, 12 mmol) 0 °C:ssa. Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen edellä olevassa reaktiossa saatu yhdiste THF:ssa (150 ml) lisätään 0 °C:ssa. Kuuden tunnin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutetaan ja vesi (50 ml) lisätään jäännökseen. Seosta uutetaan kloroformilla, ja orgaaninen kerros pestään kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin. Natriumsulfaatilla kuivauksen jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (kloroformimetanoli), jolloin saadaan 4,2 g otsikon yhdistettä (77 %).

NMR (CDCl₃)

0,85 – 1,06 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,60 – 2,35 (m, 9H), 2,94 – 3,20 (m, 2H), 3,20 – 3,55 (m, 3H), 4,31 (br, 1H), 4,47 (br, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,90 (br, 1H), 7,15 – 7,40 (m, 5H)

(c) **Trans-4-t-butylioksikarbonyyliamino-[(S)-N-[(R)-N'-bentsyylioksikarbonyylifenyyli]prolyyli]-aminometyylisykloheksaani**

Kohdassa (b) saatu yhdiste (3,6 g, 7,9 mmol)
 5 liuotetaan metanoliin (50 ml), ja katalyyttinen hydraus suoritetaan huoneenlämpötilassa ja ilmanpaineessa palladiummustan (0,3 g) ollessa läsnä. Kun reaktio on mennyt loppuun, katalyytti suodatetaan ja liuotin haihdutetaan.

(R)-Z-fenyylialaniinin (2,4 g, 7,9 mmol) liuokseen
 10 THF:ssa (30 ml) lisätään CDI (1,3 g, 7,9 mmol) 0 °C:ssa. Neljän tunnin sekoittamisen jälkeen lisätään edellisessä reaktiossa saatu yhdiste THF:ssa (60 ml). Kahdeksan tunnin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutetaan ja vesi lisätään reaktioseokseen. Seosta uutetaan kloroformilla, ja
 15 orgaaninen kerros pestään kolme kertaa vedellä ja kerran kylläisellä suola-liuoksella, peräkkäin, ja sitten kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografialla (kloroformi-metanoli), jolloin saadaan 4,2 g otsikon yhdistettä
 20 (89 %).

NMR (CDCl₃)

0,85 – 1,06 (m, 5H), 1,33 – 2,0 (m, 15H), 2,10 – 2,22 (m, 1H), 2,50 – 2,60 (m, 1H), 2,94 – 3,01 (m, 5H), 3,30 (br, 1H), 3,57 (t, 1H), 4,32 – 4,59 (m, 3H), 5,08 (d,
 25 2H), 5,69 (d, 1H), 7,02 (br, 1H), 7,18 – 7,37 (m, 10H)

(d) **Trans-4-amino-[(S)-N-[(R)-N'-metaanisulfonylifenyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani L-tartraatti**

Kohdassa (c) saatu yhdiste (2,4 g, 3,9 mmol)
 30 liuotetaan metanoliin (40 ml), ja katalyyttinen hydraus suoritetaan huoneenlämpötilassa ja ilmanpaineessa palladiummustan (0,2 g) ollessa läsnä. Kun reaktio on mennyt loppuun, katalyytti suodatetaan ja liuotin haihdutetaan. Saadun yhdisteen liuokseen dikloorimetaanissa (40 ml) lisätään trietyyliamini (0,65 ml, 4,7 mmol) ja metaanisulfonylikloridin (0,47 g, 4,1 mmol) liuos dikloori-

metaanissa (100 ml) lisätään edelleen 0 °C:ssa. Kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen vesipitoinen kylläinen natriumbikarbonaattiliuos lisätään, ja orgaaninen kerros pestään kerran vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, peräkkäin. Natriumsulfaattilla kuivauksen jälkeen liuotin haihdutetaan ja jäännös puhdistetaan silikageelikromatografi-
 5 alla (kloroformi-metanoli).

Saatu yhdiste liuotetaan kloroformiin (10 ml) ja 4 N dioksaani vetykloridi dioksaanissa (10 ml) lisätään
 10 0 °C:ssa. Kahden tunnin sekoittamisen jälkeen liuotin haihdutetaan ja kloroformi (10 ml) ja 1 N natriumhydroksidiliuos (10 ml) lisätään jäännökseen, ja seosta sekoitetaan edelleen 10 minuuttia. Orgaaninen kerros kuivataan natriumsulfaattilla ja L-viinihapon (0,34 g, 2,26 nm) liuos
 15 metanolissa (5 ml) lisätään.

Liuotin haihdutetaan ja eetteri (20 ml) lisätään, ja sitten saostunut valkoinen kiinteä aine otetaan talteen ja kuivataan, jolloin saadaan 1,36 g otsikon yhdistettä (58 %).

20 NMR (DMSO-d⁶)

7,77 (m, 4H), 7,28 (m, 5H), 4,28 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 1,91 – 1,75 (m, 9H), 1,54 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,93 (m, 2H)

IR: 3324, 2934, 1734, 1638, 1545, 1453, 1308, 1148

25 Samojen menetelmien mukaisesti syntetisoitiin seuraavissa esimerkeissä esitetyt yhdisteet.

Esimerkki 35

**Trans-4-amino-[(S)-N-((RS)-3-metyylisulfonyyliami-
 no-3-fenyylipropanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani
 30 (taulukon 1 yhdiste nro 777) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

8,08 (m, 3H), 7,34 (m, 5H), 4,78 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,00 – 1,69 (m, 6H), 1,27 (m, 4H), 0,92
 35 (m, 2H)

IR: 3409, 2936, 1638, 1453, 1314, 1148

Esimerkki 36

Trans-4-amino-[(S)-N-((R)-2-isopropoksikarbonyyli-amino-4,4-dimetyylipentanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 797)

5 NMR (CDCl₃)

7,19 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,03 - 2,16 (m, 6H), 2,00 - 1,81 (m, 6H), 1,57 (d, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,24 (m, 6H), 1,00 (s, 9H), 0,95 (m, 2H)

10 IR: 3326, 2949, 1640, 1541, 1449, 1248

Esimerkki 37

Trans-4-amino-((S)-N-((R)-N'-etoksikarbonyylifenyylialanyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 780) vetykloridi

15 NMR (DMSO-d⁶)

7,98 (m, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,26 (m, 5H), 4,37 (dd, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,86 (m, 5H), 1,93 - 1,75 (m, 7H), 1,28 (m, 4H), 1,15 (t, 3H), 0,92 (m, 2H)

20 IR: 3349, 2936, 1642, 1537, 1451, 1258

Esimerkki 38

Trans-4-amino-[(S)-((R)-fenyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 779) vetykloridi

25 NMR (DMSO-d⁶)

8,69 (br, 3H), 8,09 (br, 4H), 7,37 - 7,20 (m, 5H), 4,19 (br, 1H), 4,09 - 4,06 (m, 1H), 3,20 - 2,82 (m, 5H), 2,0 - 0,85 (m, 15H)

IR: 3426, 2936, 1649, 1539, 1497, 1454

30

Esimerkki 39

Trans-4-amino-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyylioksi-3-fenyylipropanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 785) vetykloridi

5 NMR (DMSO-d⁶)

7,78 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 5H), 1,92 - 1,72 (m, 7H), 1,20 - 0,94 (m, 9H)

IR: 3397, 2938, 1740, 1655, 1453, 1269

10 **Esimerkki 40**

Trans-4-amino-[(S)-N-((R)-2-allylikarbamoyylioksi-3-fenyylipropanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 787) vetybromidi

NMR (DMSO-d⁶)

15 7,90 (m, 3H), 7,30 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 5H), 1,87 - 1,70 (m, 7H), 1,23 (m, 7H), 0,90 (m, 2H)

IR: 3364, 2936, 1707, 1645, 1543, 1454, 1256

20 **Esimerkki 41**

Trans-4-amino-[(S)-N-((R)-2-hydroksi-2-sykloheksyyliasetyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 768) vetykloridi

NMR (DMSO-d⁶)

25 8,21 (br, 3H), 7,95 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,18 - 1,55 (m, 22H), 1,30 - 1,03 (m, 2H)

IR: 3422, 2928, 2854, 1637, 1450, 1388, 1240, 1114, 1045

Esimerkki 42

**Trans-4-amino-[(S)-N-((R)-2-hydroksi-2-fenyyliase-
tyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yh-
diste nro 783) vetykloridi**

5 NMR (DMSO-d⁶)

7,98 (br, 3H), 7,37 - 7,28 (m, 5H), 5,48 (br, 1H),
5,23 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,70 - 3,35 (m, 2H), 3,0 -
2,80 (m, 4H), 2,0 - 1,60 (m, 8H), 1,40 - 0,90 (m, 5H)

IR: 3329, 2935, 1667, 1626, 1552, 1448

10 **Esimerkki 43**

**Trans-4-amino-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-
4,4-dimetyylipentanoyyli]prolyyli]aminometyylisyklohek-
saani (taulukon 1 yhdiste nro 794)**

NMR (CDCl₃)

15 7,16 (m, 1H), 5,68 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,38 (m,
1H), 4,10 (q, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,46 - 3,07 (m, 4H),
2,30 - 1,81 (m, 8H), 1,58 (m, 5H), 1,26 (t, 3H), 1,00 (s,
9H), 0,95 (m, 2H)

IR: 3329, 2949, 1642, 1541, 1447, 1248, 1059

20 Saman menetelmän mukaisesti kuin on kuvattu viite-
esimerkissä 1 syntetisoitiin seuraavat esimerkkien 44 - 45
yhdisteet

Esimerkki 44

**4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-hydroksisykloheksyyliase-
25 tyyli]prolyyli]aminometyylibentseeni (taulukon 1 yhdiste
nro 82) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

30 9,29 (br, 2H), 8,93 (br, 2H), 8,51 (t, 1H), 7,75
(d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,37 (m, 3H), 3,96 (d, 1H), 3,70
(m, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 2,20 - 1,0 (m, 14H)

IR: 3227, 2922, 1657, 1607, 1539, 1485, 1458, 1323, 1246,
1032

Esimerkki 45

4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyylifenyyli-alanyyli]prolyyli]aminometyyllibentseeni (taulukon 1 yhdiste nro 972) vetykloridi

5 NMR (DMSO-d⁶)

9,40 (br, 2H), 9,24 (br, 2H), 8,14 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 5H), 4,50 - 4,26 (m, 4H), 3,90 - 3,57 (m, 3H), 3,0 - 2,7 (m, 3H), 1,9 - 1,6 (m, 4H), 1,10 - 1,0 (m, 3H)

10 IR: 3279, 2364, 1637, 1539, 1491, 1450, 1255, 704

Samojen menetelmien mukaisesti kuin on kuvattu esimerkissä 5 syntetisoitiin seuraavat esimerkkien 46 - 53 yhdisteet.

Esimerkki 46

15 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-O-t-butyylioksiseryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 240) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

8,88 (br, 2H), 8,71 (br, 2H), 7,72 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,79 - 0,88 (m, 15H), 1,24 (t, 3H), 1,15 (s, 9H)

IR: 3271, 2976, 1685, 1647, 1541, 1448, 1257, 1192, 1095, 1055

25 **Esimerkki 47**

Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1',1'-dimetyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 977) vetykloridi

30 NMR (DMSO-d⁶)

8,74 (br, 4H), 7,68 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,5 - 0,9 (m, 16H), 1,24 (dd, 6H), 1,09 (s, 6H), 0,81 (t, 3H)

35

IR: 3314, 2978, 1693, 1641, 1543, 1450, 1375, 1261, 1111, 1059

Esimerkki 48

5 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-O-(1',1'-dimetyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 978) vetykloridi**
NMR (DMSO-d⁶)

8,75 (br, 4H), 7,55 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,88 - 3,70 (m, 2H), 3,55 (m, 2H),
10 3,28 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,20 - 1,20 (m, 14H), 1,27 (t, 3H), 1,09 (s, 6H), 0,81 (t, 3H), 1,10 - 0,90 (m, 2H)

IR: 3292, 2974, 1689, 1645, 1543, 1448, 1259, 1095, 1055

Esimerkki 49

15 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1'-etyyli-1'-metyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 979) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

20 8,78 (s, 2H), 8,69 (s, 2H), 7,55 (br, 1H), 5,99 (br, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,20 - 0,90 (m, 16H), 1,64 (q, 4H), 1,23 (t, 6H), 1,03 (s, 3H), 0,78 (t, 6H)

IR: 3315, 2976, 2934, 1685, 1641, 1543, 1450, 1375, 1261,

25 **Esimerkki 50**

Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-S-t-butyylidikystinyyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 980) vetykloridi

NMR (DMSO-d⁶)

30 8,82 (br, 2H), 8,74 (br, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,20 - 4,21 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,18 - 1,31 (m, 12H), 1,31 (s, 9H), 1,27 (t, 3H), 1,10 - 0,90 (m, 2H)

IR: 3298, 2932, 1693, 1641, 1541, 1448, 1304, 1257, 1161, 1047

Esimerkki 51

5 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1'-metyyლისyklopentyyli)seryyli]prolyyli]amino-metyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 981) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

8,79 (br, 4H), 7,64 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 4,83
10 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,15 - 1,20 (m, 22H), 1,27 - 1,13 (m, 9H), 1,13 - 0,95 (m, 2H)
IR: 3329, 2934, 1684, 1639, 1541, 1450, 1261, 1182, 1111, 1060, 918

Esimerkki 52

15 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-t-butyylitreonyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 982) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

8,74 (m, 4H), 7,80 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,85 (m,
20 1H), 4,57 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,50 - 1,20 (m, 11H), 1,27 - 1,22 (m, 15H), 1,15 (d, 3H), 1,10 - 0,90 (m, 2H)
IR: 3331, 2978, 1697, 1639, 1543, 1450, 1375, 1265, 1182,

Esimerkki 53

25 **Trans-4-amidino-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyli-amino-3-isopropyyli]tio-3-metyylibutanoyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani (taulukon 1 yhdiste nro 983) vetykloridi**

NMR (DMSO-d⁶)

30 9,13 (br, 2H), 8,46 (br, 2H), 7,30 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,15 - 3,85 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,00 - 1,20 (m, 13H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 9H), 1,05 - 0,85 (m, 2H)

IR: 3420, 2974, 1635, 1556, 1521, 1448, 1385, 1298, 1259, 1060

Samojen menetelmien mukaisesti kuin on kuvattu esimerkissä 11 syntetisoitiin seuraavat esimerkkien 54 - 80 yhdisteet.

Esimerkki 54

4-[(S)-N-[(R)-2-hydroksisykloheksyyliasetyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 391)

10 NMR (DMSO-d⁶)

9,55 (br, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 5,73 (br, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,26 - 4,32 (m, 3H), 3,91 (br, 1H), 3,40 - 3,60 (m, 2H), 2,05 - 0,80 (m, 15H)

IR: 3375, 2926, 2853, 1683, 1561, 1451, 1385, 1244

15 **Esimerkki 55**

4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyylifenyyli]alanyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 395)

NMR (CDCl₃)

20 7,65 (br, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 8H), 5,89 (d, 2H), 5,01 (br, 2H), 4,58 - 4,45 (m, 4H), 4,27 (dd, 1H), 3,65 (br, 1H), 3,10 - 2,93 (m, 2H), 2,58 (q, 1H), 2,17 (br, 1H), 1,90 - 1,50 (m, 2H), 1,11 (d, 4H), 0,96 (d, 2H)

25 IR: 3331, 2980, 2880, 2365, 1639, 1539, 1452, 126

Esimerkki 56

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliaminofenyyli]asetyyli]propyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 403)

30 NMR (CDCl₃)

7,80 (br, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,40 - 7,14 (m, 8H), 6,11 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,98 (br, 2H), 4,70 - 4,54 (m, 2H), 4,50 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 1H), 2,30 - 1,80 (m, 4H), 1,16 (dt, 3H)

IR: 3339, 2980, 2365, 1641, 1524, 1437, 1385, 1057

Esimerkki 57

4-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyylivalyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 407)

5 NMR (CDCl₃)

7,57 (br, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,97 (br, 2H), 4,68 - 4,59 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H), 4,07 (t, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 3,60 - 3,45 (m, 2H), 2,31 (br, 1H), 2,20 - 1,95 (m, 10 4H), 1,88 (d, 1H), 1,01 (t, 3H), 0,97 (d, 6H)

IR: 3337, 2971, 2878, 2363, 1640, 1539, 1445, 1277, 1238

Esimerkki 58

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-3,3-dimetyyllibutanoyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 409)

NMR (DMSO-d⁶)

8,01 (br, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 5,73 (br, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 4H), 4,0 - 3,60 (m, 4H), 2,10 - 1,80 (m, 5H), 1,06 (t, 3H), 0,96 (s, 20 9H)

IR: 3345, 2966, 2364, 1647, 1535, 1443, 1240

Esimerkki 59

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliaminoheptanoyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 411)

NMR (CDCl₃)

7,63 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,85 (d, 2H), 4,99 (br, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 2H), 4,35 - 4,28 (m, 2H), 3,99 (br, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 30 2H), 2,31 (br, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,80 - 1,50 (m,

2H), 1,40 – 1,10 (m, 5H), 1,03 (t, 3H), 1,01 – 0,84 (m, 3H)

IR: 3347, 2961, 2363, 2342, 1641, 1541, 1447, 1263, 1049

Esimerkki 60

- 5 4-[(S)-N-[(R)-2-butylioksikarbonyyliaminoheptanoyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 412) vetykloridi

NMR (CDCl₃)

- 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,27 (t, 1H),
10 7,20 (d, 2H), 5,43 (d, 1H), 4,93 (br, 2H), 4,65 (d, 1H),
4,48 – 4,25 (m, 3H), 3,93 (br, 1H), 3,50 (q, 1H), 2,40 –
2,30 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 3H), 1,70 – 1,50 (m, 2H),
1,42 – 1,21 (m, 13H), 0,92 – 0,80 (m, 3H)

IR: 3337, 2961, 2934, 2363, 1641, 1535, 1449, 1368, 1165

- 15 Esimerkki 61

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-4,4-dimetyyllipentanooyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 418)

NMR (CDCl₃)

- 20 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,20 (d, 2H),
5,87 (d, 1H), 5,01 (br, 2H), 4,64 – 4,56 (m, 2H), 4,40 (q, 1H),
4,26 (dd, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,84 – 3,78 (m, 1H),
3,53 – 3,47 (m, 2H), 2,32 (br, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 3H),
1,61 (d, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,97 (s, 9H)

- 25 IR: 3324, 2957, 2263, 2342, 1642, 1541, 1445, 1248, 1059

Esimerkki 62

4-[(S)-N-[(R)-N'-(etoksikarbonyylimetyyli)oksikarbonyylifenyyli]alanyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 984)

- 30 NMR (CDCl₃)

- 7,54 (d, 2H), 7,41 (br, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 8H),
6,70 (d, 1H), 5,09 (br, 2H), 4,66 (dd, 1H), 4,60 – 4,55
(m, 2H), 4,22 – 4,00 (m, 4H), 4,03 (q, 2H), 3,62 (br, 1H),
3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,60 – 2,40 (m, 1H), 2,14 (br, 1H),
35 2,00 – 1,50 (m, 3H), 1,22 (t, 3H)

IR: 3356, 3063, 2980, 2364, 1717, 1641, 1539, 1451, 1213, 702

Esimerkki 63

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-2'-tienyyli-
5 liasetyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon
1 yhdiste nro 985)

NMR (CDCl₃)

7,52 (d, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,20 (d, 2H),
6,03 (br, 1H), 4,97 (br, 2H), 4,68 (q, 2H), 4,22 (dd, 1H),
10 4,12 - 4,03 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 1H), 3,20 (s, 3H),
2,32 (br, 1H), 2,05 - 1,60 (m, 9H), 1,28 - 0,97 (m, 6H)

IR: 3343, 2928, 2853, 2365, 1639, 1541, 1449, 1260

Esimerkki 64

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-2'-tienyyli-
15 asetyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1
yhdiste nro 986)

NMR (CDCl₃)

7,80 - 7,60 (m, 1H), 7,46 (dd, 2H), 7,40 - 6,95
(m, 5H), 6,13 (dd, 1H), 5,71 (dd, 1H), 4,99 (br, 2H),
20 4,75 - 4,20 (m, 3H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,70 - 3,50 (m,
1H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 2,40 - 1,80 (m, 4H), 1,16 (dt,
3H)

IR: 3337, 2978, 2364, 1641, 1524, 1443, 1240, 1057, 710

Esimerkki 65

4-[(S)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-4'-fluorife-
25 nyyliasetyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (tau-
lu-kon 1 yhdiste nro 987)

NMR (CDCl₃)

7,80 (t, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 4H), 7,19 - 6,92 (m,
30 4H), 6,19 - 6,15 (m, 1H), 5,50 (dd, 1H), 5,02 (br, 2H),
4,70 - 4,20 (m, 3H), 4,10 - 3,70 (m, 4H), 3,22 - 3,15 (m,
1H), 2,25 - 1,80 (m, 4H), 1,16 (dt, 3H)

IR: 3345, 3073, 2980, 2363, 2344, 1641, 1510, 1143

Esimerkki 66

4-[(S)-N-[(R)-N'-bentsyylioksikarbonyylifenyyli-
alanyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1
yhdiste nro 988)

5 NMR (CDCl₃)

7,50 (d, 2H), 7,49 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m,
12H), 6,40 - 6,10 (m, 1H), 4,85 (br, 2H), 4,90 - 4,70 (m,
1H), 4,55 - 4,40 (m, 4H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,70 - 3,60
(m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,00 -
10 1,45 (m, 3H)

Esimerkki 67

4-[(S)-N-(R)-2-t-butylioksikarbonyyliamino-4,4-
dimetyyllipentanoyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi
(taulukon 1 yhdiste nro 989)

15 NMR (CDCl₃)

7,67 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,34 (d,
1H), 4,91 (br, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 3H),
4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,48 (q, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H),
2,02 - 1,95 (m, 3H), 1,56 - 1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 9H),
20 0,98 (s, 9H)

IR: 3345, 2959, 2367, 1641, 1535, 1446, 1367, 1167

Esimerkki 68

4-[(S)-N-[(R)-N'-dimetyyllikarbamoyylifenyyli]ala-
nyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1
25 yhdiste nro 990)

NMR (DMSO-d⁶)

9,56 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,18 (d,
2H), 7,29 - 7,16 (m, 5H), 6,70 (d, 1H), 5,74 (br, 2H),
4,40 - 4,05 (m, 4H), 2,94 (d, 2H), 2,93 - 2,70 (m, 2H),
30 2,60 (s, 6H), 1,90 - 1,60 (m, 4H)

IR: 3306, 2932, 2880, 2363, 2341, 1634, 1541, 1453

Esimerkki 69

4-[(S)-N-[(S)-N'-bentsyylioksikarbonyyli- β -t-butyyliasparyyli]prolyyli]aminometyyllibentsamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 991)

5 NMR (CDCl₃)

7,63 (br, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 5H),
7,18 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 5,08 (dd, 2H), 4,92 (br, 2H),
4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,90 -
3,80 (m, 2H), 3,0 - 2,90 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,35 -
10 2,20 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 3H), 1,25 (s, 9H)
IR: 3364, 3063, 2978, 2363, 2343, 2343, 1717, 1641, 1539,
1450, 1369, 1253, 1157

Esimerkki 70

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-O-t-butoksiseryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 485)

NMR (CDCl₃)

7,16 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 2H),
4,47 (s, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,76 (br, 2H), 3,60 -
20 3,50 (m, 2H), 3,07 (br, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,04 - 1,20 (m,
12H), 1,27 (t, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,03 - 0,94 (m, 2H)
IR: 3352, 2930, 1701, 1651, 1541, 1448, 1259, 1053, 754

Esimerkki 71

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-t-butyyliseryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 486)

NMR (CDCl₃)

7,19 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,61 -
4,53 (m, 2H), 4,47 (br, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m,
30 2H), 3,08 (t, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,20 - 1,20 (m, 12H),
1,21 (dd, 6H), 1,19 (s, 9H), 1,10 - 0,90 (m, 2H)
IR: 3356, 2976, 1697, 1649, 1541, 1448, 1261, 1190, 1109,
1022

Esimerkki 72

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-O-t-(1',1'-dimetyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 487)

NMR (CDCl₃)

7,14 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,48 (br, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 - 0,90 (m, 16H), 1,24 (t, 3H), 1,10 (s, 6H), 0,82 (t, 3H)
 IR: 3346, 2976, 2930, 1649, 1543, 1448, 1261, 1176, 1095, 1055

Esimerkki 73

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1',1'-dimetyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 488)

NMR (CDCl₃)

7,18 (m, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 4,47 (br, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,20 - 0,90 (m, 16H), 1,23 (dd, 6H), 1,10 (s, 6H), 0,82 (t, 3H)
 IR: 3346, 2976, 1703, 1651, 1541, 1448, 1263, 1178, 1109, 1030

Esimerkki 74

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1'-etyyli-1'-metyyllipropyli)seryyli]prolyyli]aminometyyllisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 490)

NMR (CDCl₃)

7,17 (br, 1H), 5,35 (br, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,47 (br, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,37 - 1,20 (m, 17H), 1,23 (t, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,06 - 0,82 (m, 2H), 0,79 (t, 6H)
 IR: 3350, 2976, 2932, 1651, 1541, 1450, 1375, 1263, 1109, 1026

Esimerkki 75

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-S-t-butyylilykystinyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 492)

5 NMR (CDCl₃)

7,27 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,88 (br, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,10 - 1,20 (m, 12H), 1,32 (s, 9H), 1,25 (t, 3H), 1,10 - 0,90 (m, 10 2H)

IR: 3346, 2930, 1699, 1649, 1541, 1448, 1257, 1163, 1051, 929

Esimerkki 76

15 **Trans-4-[(5)-N-[(R)-2-etoksikarbonyyliamino-3-isopropyyli]tio-3-metyylibutanoyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 497)**

NMR (CDCl₃)

7,16 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,47 (br, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,76 20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,00 - 1,20 (m, 12H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,33 - 1,25 (m, 9H), 1,00 - 0,90 (m, 2H)

IR: 3354, 2928, 1653, 1541, 1446, 1367, 1302, 1251, 1155, 1055

25 **Esimerkki 77**

Trans-4-[(S)-N-[(S)-N'-t-butyylisikarbonyyliseryyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 992)

NMR (CDCl₃)

30 7,76 (br, 1H), 6,10 (br, 1H), 5,40 (br, 1H), 4,60 (br, 4H), 3,96 (br, 4H), 3,16 - 1,21 (m, 15H), 1,40 (s, 9H), 0,99 (br, 2H)

IR: 3314, 2978, 1691, 1639, 1541, 1450, 1367, 1165, 1049

Esimerkki 78

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-t-butyyli]treonyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 993)

5 NMR (CDCl₃)

7,24 (m, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,47 (br, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,92 (t, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,36 (m, 1), 2,00 - 1,20 (m, 12H), 1,23 (s, 9H), 1,23 (dd, 6H), 1,15 (d, 3H), 1,10 - 10 0,90 (m, 2H)

IR: 3354, 2978, 1699, 1649, 1543, 1448, 1373, 1257, 1192, 1111, 1032

Esimerkki 79

Trans-4-[(S)-N-[(R)-2-asetoksisykloheksyyliasetyyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 994)

NMR (CDCl₃)

6,80 (br, 1H), 4,61 (t, 2H), 4,49 (br, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,10 - 2,85 (m, 2H), 20 2,38 (br, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06 - 0,80 (m, 25H)

IR: 3484, 3389, 2928, 2855, 1725, 1649, 1451, 1250

Esimerkki 80

Trans-4-[(S)-N-[(R)-N'-isopropoksikarbonyyli-O-(1'-metyylisyklopentyyli)seryyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaanikarboksamidoksiimi (taulukon 1 yhdiste nro 995)

NMR (CDCl₃)

7,18 (m, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,60 - 4,49 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,04 - 1,20 (m, 21H), 1,27 - 1,20 (m, 9H), 1,03 - 0,94 (m, 2H)

30 IR: 3356, 2932, 1695, 1653, 1541, 1448, 1263, 1111, 1030, 918

Samojen menetelmien mukaisesti kuin on kuvattu viite-esimerkissä 2 syntetisoitiin seuraava esimerkin 81 yhdiste.

Esimerkki 81

**Trans-4-amino-[(S)-N-[(R)-N'-etoksikarbonyyli-O-t-butyylioksiseryyli]prolyyli]aminometyylisykloheksaani
(taulukon 1 yhdiste nro 1003) vetykloridi**

5 NMR (DMSO-d⁶)

8,29 (s, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,32 - 0,86 (m, 15H), 1,27 (t, 3H), 1,16 (s, 9H)

10 IR: 3358, 2974, 1645, 1541, 1448, 1257, 1192, 1053

Kokeellinen esimerkki 1: Trombiinin vastaisen aktiivisuuden määrittäminen

(i) Mittausmenetelmä synteettisen substraatin (S-2238) hydrolyysi-inhibitiota varten

15 S-2238 (Kabi Co:n valmistama) liuotetaan Tris-kloorivetyhappopuskuriliuokseen (pH: 8,3), jolloin valmistetaan S-2238 0,4 M Tris kloorivetyhappoliuos, jonka pitoisuus on 80 µm. 175 µl:aan liuosta lisätään tämän keksinnön yhdisteen vesipitoinen liuos (515 µl). Yhden minuutin inkuboinnin 37 °C:ssa jälkeen lisätään 10 µl naudan trombiiniliuosta (4,4 yksikköä/ml, Mochida Co. Ltd:n valmistama). Substraatin hydrolyysireaktion nopeus määritetään mittaamalla muutos 405 nm:n absorbanssissa 37 °C:ssa.

25 Inhibiittoripitoisuus, joka osoittaa absorbanssin, joka on puolet siitä, joka saadaan siinä tapauksessa, ettei inhibiittoria (tämän keksinnön yhdiste) lisätä, määritettiin IC₅₀:nä (µm).

(ii) Mittausmenetelmä rotan plasman koagulaation inhibiointia varten

30 Tämän keksinnön yhdiste liuotetaan veteen tai suolaliuokseen, jolloin muodostuu liuos, jonka kokonaistilavuus on 0,1 ml. Liuokseen lisätään 0,1 ml notan plasmaa ja seosta inkuboidaan 37 °C:ssa 30 sekuntia. Sitten lisätään 0,1 ml naudan trombiinia (8 yksikköä/ml, Mochida Co. Ltd.)
35 ja koagulaatioaika mitataan 37 °C:ssa. Inhibiittorin (so. tämän keksinnön yhdiste) pitoisuus, joka kaksinkertaistaa

koagulaatioajan, joka saadaan inhibiittorin ollessa pois-
sa, määritettiin IC_{50} :nä (μ m).

(iii) Mittausmenetelmä rotan plasman trombiinin
vastaista aktiivisuutta varten oraalisessa antamisessa

5 Rotalle, jota oli estetty syömästä yön yli, anne-
taan oraalisesti käyttäen oraalista sondia tämän yhdisteen
(inhibiittori) vesipitoinen liuos tai suspensio (30
mg/kg).

Yhden tunnin kuluttua 2 ml verta otetaan vatsaon-
10 telosta, ja trombiinin vastainen aktiivisuus plasmassa mi-
tataan käyttäen edellä kohdassa (ii) olevaa menetelmää.
Kontrollikokeena mitattiin rotasta, jolle ei ole annettu
inhibiittoria, otetun veren koagulaatioaika. Koagulaation
pidentymisvaikutus esitetään numeerisella arvolla, joka
15 saadaan vertaamalla tietoja niiden kanssa, jotka saadaan
kontrollikokeesta, jossa kontrollikokeessa saadun numeerii-
sen arvon oletetaan olevan 1.

**Kokeellinen esimerkki 2: Trypsiinin vastaisen ak-
tiivisuuden määrittäminen**

20 (i) Mittausmenetelmä synteettisen substraatin
(S-2222) hydrolyysi-inhibitiota varten

S-2222 (Kabi Co:n valmistama) liuotetaan Tris-
kloorivetyhappoon (pH: 8,3), jolloin valmistetaan S-2222
0,4 M Tris kloorivetyhappoliuos, jonka pitoisuus on
25 400 μ m. Liuokseen (175 μ l) lisätään 515 μ l tämän keksinnön
yhdisteen liuosta. Yhden minuutin inkuboinnin 37 °C:ssa
jälkeen lisätään 10 μ l naudan trombiiniliuosta (1 - 2
mg/ml, Sigma Co:n valmistama). Substraatin hydrolyysireak-
tion nopeus määritetään mittaamalla muutos 405 nm:n absor-
30 banssissa 37 °C:ssa.

Inhibiittoripitoisuus, joka osoittaa absorbanssin,
joka on puolet siitä, joka saadaan siinä tapauksessa, et-
tei inhibiittoria (tämän keksinnön yhdiste) lisätä, määri-
tettiin IC_{50} :nä (μ m).

35 Tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2

Antitrombiiniaktiivisuus IC₅₀ (µm)

Antitrombiiniaktiivisuus IC ₅₀ (µm)				
Esim. nro	Synteettisen sub- straatti- menetelmä	Rotan plasma- menetelmä	Antitryp- siiniaktiiv- suus IC ₅₀ (µm)	Trombiinin koagulaatio- ajan piden- tymiskerroin oraalisessa antamisessa
viite 1		0,046		5,97
1		0,056		3,16
3	0,72	0,59		
5	0,011	0,038	2,2	
6	0,021		1,7	
7	0,015	0,053	3,2	
8	0,021		0,1	
9	0,014		0,94	
10	0,017	0,058	3,6	
11				3,28
12		> 300		2,82
13				4,16
14				3,52
15				4,35
17				2,75
18				2,77
19				3,58
20				3,99
22				3,72
23				2,85
24				4,37
26				2,37
27				2,70
28				2,94
29				4,36
30				3,09
33				2,16
34				2,34
viite 52	0,13	0,045	14	4,10
36	0,13	0,080	14	2,10
37		0,082		
38		0,097		2,35
41		0,056		
42		0,088		2,18
43		0,13		1,25

Kokeellinen esimerkki 3: Akuutti toksisuus -koe

Akuutti toksisuus määritettiin rotassa. Likimääräinen tappava annos määritettiin suorittamalla oraallinen akuutti toksisuus -koe käyttäen rottia. Tulokset esitetään taulukossa 3.

5

Taulukko 3

Likimääräinen tappava annos mg/kg

Esimerkki nro	Koiras	Naaras
Viite 2	ei alle 2000	ei alle 2000
20	ei alle 2000	ei alle 2000
24	ei alle 2000	ei alle 2000

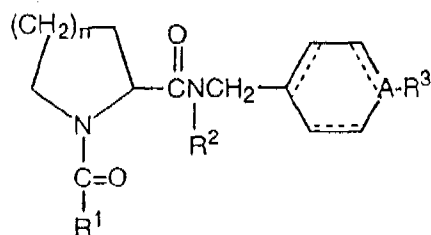
10

28

Patenttivaatimukset

1. Proliiniamidijohdannainen, joka esitetään kaavalla (I):

5



(I)

10

jossa:

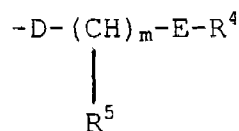
A on hiiliatomi tai typpi-atomi;

n on kokonaisluku 0 - 2;

katkoviiva merkitsee ei sidosta tai yksinkertaista

15 sidosta;

R¹ on



20

jossa:

D ja E toisistaan riippumatta osoittavat yksinkertaista sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C₁-₆-alkyleeniryh-

25 mää;

R⁴ on C₁-₆-alkyyli-ryhmä,

-OR⁶,

R⁶ on vetyatomi, C₁-₆-alkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆-₁₀-aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu

30 C₃-₈-sykloalkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₇-₁₂-aralkyyli-ryhmä;

-SR⁷,

R⁷ on C₁-₆-alkyyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆-₁₀-aryyli-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C₃-₈-syklo-

35 alkyyli-ryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₇-₁₂-aralkyyli-ryhmä;

-SOR⁸,

R⁸ on mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä;

-SO₂R⁹,

5 R⁹ on mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä;

-COR¹⁰,

R¹⁰ on hydroksyyliiryhmä, C₁₋₆-alkoksiryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä tai mahdollisesti
10 substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä;

-NHR¹¹,

R¹¹ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä, mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₇₋₁₂-
15 aralkyyliiryhmä;

-NHCOR¹²,

R¹² on C₁₋₆-alkoksiryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä, mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä tai mahdollisesti substituoitu C₇₋₁₂-aralkyylioksiryhmä;
20

-NHSO₂R¹³,

R¹³ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä, mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu C₇₋₁₂-aralkyyli-
25 ryhmä tai mahdollisesti substituoitu 5 - 10-jäseninen heterosyklinen ryhmä;

mahdollisesti substituoitu C₆₋₁₀-aryyliryhmä;

mahdollisesti substituoitu C₃₋₈-sykloalkyyliiryhmä; mahdollisesti substituoitu 5 - 10-jäseninen heterosyklinen
30 ryhmä; tai

-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶,

R¹⁴, R¹⁵ ja R¹⁶ merkitsevät toisistaan riippumatta C₁₋₆-alkyyliiryhmää;

R⁵ on -OR¹⁷,

35 R¹⁷ on vetyatomi,

$-\text{SiR}^{22}\text{R}^{23}\text{R}^{24}$, R^{22} , R^{23} ja R^{24} merkitsevät toisistaan riippumatta C_{1-6} -alkyyliiryhmää,

C_{1-6} -alkyyliiryhmä, tai

mahdollisesti substituoitu 5 - 10-jäseninen heterosyklinen ryhmä,

$-\text{OCOR}^{18}$,

R^{18} on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä, C_{1-6} -alkoksi-ryhmä, aminoryhmä, C_{1-6} -alkyyliaminoryhmä, C_{2-12} -dialkyyliaminoryhmä tai C_{2-7} -alkenyyliaaminoryhmä;

10 $-\text{NHR}^{19}$,

R^{19} on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyyliiryhmä;

$-\text{NHCOR}^{20}$,

R^{20} on vetyatomi, C_{1-6} -alkyyliiryhmä, C_{1-6} -halogeenialkyyliiryhmä, C_{1-6} -alkoksi-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{3-8} -sykloalkyyliiryhmä, C_{2-7} -karboksialkyylioksi-ryhmä, C_{2-7} -alkenyylioksi-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryylioksi-ryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryylioksi-ryhmä, C_{3-9} -alkoksikarbonyylialkoksiryhmä, C_{2-12} -dialkyyliaminoryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyylioksi-ryhmä; tai

$-\text{NHSO}_2\text{R}^{21}$,

R^{21} on C_{1-6} -alkyyliiryhmä, C_{1-6} -halogeenialkyyliiryhmä, C_{2-7} -karboksialkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu C_{6-10} -aryyliiryhmä, C_{3-9} -alkoksikarbonyylialkyyliiryhmä tai mahdollisesti substituoitu C_{7-12} -aralkyyliiryhmä; ja m on 0 tai 1;

jolloin kukin 5 - 10-jäseninen heterosyklinen ryhmä valitaan toisistaan riippumatta seuraavista:

30 furaanirengas, tetrahydrofuraanirengas, pyraanirengas, bentsofuraanirengas, kromaanirengas, tiofeenirengas, bentsotiofeenirengas, pyrrolirengas, imidatsolirengas, pyratsolirengas, triatsolirengas, pyridiinirengas, piperidiinirengas, pyratsiinirengas, piperatsiinirengas,

35 pyrimidiinirengas, indolirengas, bentsimidatsolirengas, puriinirengas, kinoliinirengas, ftalatsiinirengas,

kinatsoliinirengas, kinnoliinirengas, oksatsolirengas, tiatsolirengas ja morfoliinirengas;

kukin mainituista mahdollisista substituentteista valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₁₋₆-halogeenialkyyliiryhmä, C₁₋₆-alkoksiiryhmä, hydroksyyliiryhmä, karboksyyliiryhmä, C₂₋₇-karboksi-alkyyliiryhmä, C₂₋₇-karboksialkyylioksiiryhmä, C₂₋₇-asyyliiryhmä, C₂₋₇-asyylioksiiryhmä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiiryhmä, C₈₋₁₃-aralkyylioksi-
 10 karbonyyliiryhmä, C₃₋₉-alkoksikarboksialkoksiiryhmä ja halogeeniatomi;

R² on vetyatomi tai C₁₋₆-alkyyliiryhmä; ja

R³ on -C(=NR²⁵)NH₂,

R²⁵ on vetyatomi tai hydroksyyliiryhmä; tai
 15 -NH₂;

edellyttäen, että R³ on -C(=NR²⁵)NH₂ (R²⁵ on edellä määriteltä), kun A on typpi-atomi, tai sen suola tai hydraatti;

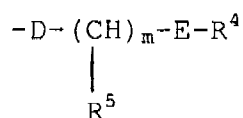
sillä edellytyksellä, että jos substituentti R²
 20 tarkoittaa vetyatomia, ryhmä D tarkoittaa yksinkertaista sidosta ja n on 1 tai 2, niin kumpikaan substituentteista R⁴ ja R⁵ ei tarkoita ryhmää, jossa on amino-sulfonyyliiryhmä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n-
 25 n e t t u siitä, että A on hiiliatomi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste,
 t u n n e t t u siitä, että
 n on 1 tai 2;

R¹ on

30



35 jossa:

D ja E toisistaan riippumatta tarkoittavat yksinkertaista sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C₁₋₆-alkyleeniryhmää;

R⁴ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä,

5 -OR⁶,

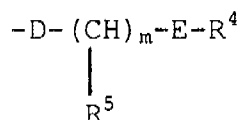
R⁶ on vetyatomi, C₁₋₆-alkyyliiryhmä; C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, 10 hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; C₇₋₁₂-aral- 15 kyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇- 20 asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; -SR⁷,

R⁷ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä, C₆₋₁₀-aryyliiryhmä, joka voi 25 olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-karboksialkyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyyliiryhmästä, C₂₋₇-asyy- 30 lioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksi- karbonyyliiryhmästä; C₇₋₁₂-aralkyyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C₁₋₆-alkyyliiryhmästä, C₁₋₆- 35 alkoksiryhmästä, halogeeniatomista, hydroksyyliiryhmästä, karboksyyliiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliiryhmästä, C₂₋₇-

- karboksialkyyliryhmästä, C₂₋₇-asyyliryhmästä, C₂₋₇-asyyli-
oksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-
alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksikarbon-
yyliryhmästä;
- 5 -COOH;
C₆₋₁₀-aryyliryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään
yhdeällä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka
koostuu C₁₋₆-alkyyyliryhmästä, C₁₋₆-alkoksiryhmästä,
halogeeniatomista, hydroksyyliryhmästä, karboksyy-
10 liryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyyliryhmästä, C₂₋₇-
karboksialkyyliryhmästä, C₂₋₇-asyyliryhmästä, C₂₋₇-
asyylioksiryhmästä, C₂₋₇-alkoksikarbonyylioksiryhmästä, C₃₋₉-
alkoksikarbonyylialkoksiryhmästä ja bentsyylioksi-
karbonyyliryhmästä;
- 15 C₃₋₈-sykloalkyyyliryhmä; tai
-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶,
R¹⁴, R¹⁵ ja R¹⁶ merkitsevät toisistaan riippumatta
C₁₋₆-alkyyyliryhmää;
R⁵ on -OH,
- 20 -OCOR¹⁸,
R¹⁸ on C₁₋₆-alkoksiryhmä tai C₂₋₇-alkenyyliminoryhmä;
-NH₂,
-NHCOR²⁰,
R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä, C₆₋₁₀-aryylioksiryhmä, C₃₋₉-
25 alkoksikarbonyylialkoksiryhmä, C₂₋₁₂-dialkyyliminoryhmä
tai C₇₋₁₂-aralkyylioksiryhmä; tai
-NHSO₂R²¹,
R²¹ on C₁₋₆-alkyyyliryhmä, C₂₋₇-karboksialkyyliryhmä,
C₆₋₁₀-aryyliryhmä, C₃₋₉-alkoksikarbonyylialkyyyliryhmä tai
30 C₇₋₁₂-aralkyyyliryhmä; ja
m on 0 tai 1;
R² on vetyatomi.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste,
 tunnettu siitä, että
 n on 1;
 R^1 on

5



10 jossa:

D ja E toisistaan riippumatta tarkoittavat yksinkertaista
 sidosta tai mahdollisesti haarautunutta C_{1-6} -alkyleeniryh-
 mää;

R^4 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä,

15 -OR⁶,

R^6 on C_{6-10} -aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu
 vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä,
 joka koostuu C_{1-6} -alkyyli-ryhmästä, halogeeniatomista, karb-
 oksyyli-ryhmästä, C_{2-7} -karboksialkyyli-ryhmästä ja bentsyy-
 20 lioksidikarbonyyli-ryhmästä, tai C_{7-12} -aralkyyli-ryhmä;

-SR⁷,

R^7 on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä;

C_{6-10} -aryyli-ryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yh-
 dellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koos-
 25 tuu C_{1-6} -alkyyli-ryhmästä, halogeeniatomista, karboks-
 yyli-ryhmästä, C_{2-7} -karboksialkyyli-ryhmästä ja bentsyyli-
 oksidikarbonyyli-ryhmästä; tai

C_{3-6} -sykloalkyyli-ryhmä;

R^5 on -OH,

30 -NH₂;

-NHCOR²⁰,

R^{20} on C_{1-6} -alkoksi-ryhmä tai C_{7-12} -aralkyylioksi-
 ryhmä; tai

-NHSO₂R²¹,

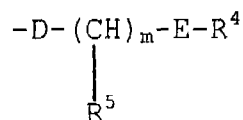
35 R^{21} on C_{1-6} -alkyyli-ryhmä tai C_{6-10} -aryyli-ryhmä; ja

m on 1;

R^2 on vetyatomi.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste,
 tunnettu siitä, että
 n on 1;
 R^1 on

5



10 jossa:

D on yksinkertainen sidos;

E on yksinkertainen sidos tai C_{1-6} -alkyleeniryhmä; R^4 on C_{1-6} -alkyyliiryhmä; $-OR^6$,

15

R^6 on C_{6-10} -aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C_{1-6} -alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C_{2-7} -karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä, tai C_{7-12} -aralkyyliiryhmä;

20

 $-SR^7$, R^7 on C_{1-6} -alkyyliiryhmä;

C_{6-10} -aryyliiryhmä, joka voi olla substituoitu vähintään yhdellä tai useammalla substituentilla, joka valitaan ryhmästä, joka koostuu C_{1-6} -alkyyliiryhmästä, halogeeniatomista, karboksyyliiryhmästä, C_{2-7} -karboksialkyyliiryhmästä ja bentsyylioksikarbonyyliiryhmästä; tai

25

 C_{3-6} -sykloalkyyliiryhmä; R^5 on $-NH_2$; $-NHCOR^{20}$,

30

R^{20} on C_{1-6} -alkoksiiryhmä tai C_{7-12} -aralkyylioksi-ryhmä; tai

 $-NHSO_2R^{21}$, R^{21} on C_{1-6} -alkyyliiryhmä tai C_{6-10} -aryyliiryhmä; ja

m on 1; ja

35

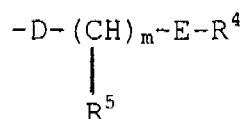
 R^2 on vetyatomi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n-
n e t t u siitä, että

A on hiiliatomi;

n on 1;

5 R¹ on



10

jossa:

D on yksinkertainen sidos;

E on yksinkertainen sidos tai C₁₋₃-alkyleeniryhmä;

R⁴ on C₃₋₆-alkyyliiryhmä;

15 -OR⁶,

R⁶ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä,

fenyyliryhmä,

tai C₃₋₆-sykloalkyyliiryhmä;

R⁵ on -OH;

20 -NHR¹⁹,

R¹⁹ on vetyatomi;

-NHCOR²⁰,

R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä; tai

-NHSO₂R²¹,

25 R²¹ on C₁₋₃-alkyyliiryhmä; ja

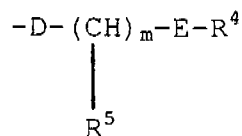
m on 1; ja

R² on vetyatomi.

7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että

30 n on 1;

R¹ on



35

jossa:

D on yksinkertainen sidos;

E on yksinkertainen sidos tai C₁₋₆-alkyleeniryhmä;

R⁴ on C₁₋₆-alkyyliiryhmä;

R⁵ on -NHCOR²⁰,

R²⁰ on C₁₋₆-alkoksiryhmä; ja

5 m on 1;

R² on vetyatomi; ja

R³ on -C(=NR²⁵)NH₂,

R²⁵ on vetyatomi tai hydroksyyliiryhmä.

8. Trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoksikarbonyyliamino-
10 4,4-dimetyylipentanoyyli)prolyyli]aminometyylisykloheksaa-
nikarboksamidoksiimi tai sen suola tai hydraatti.

9. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaisen yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan sitä varten.

15 10. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaisen yhdisteen käyttö proteaasi-inhibiittorina tehokkaan lääkkeen valmistamisessa.

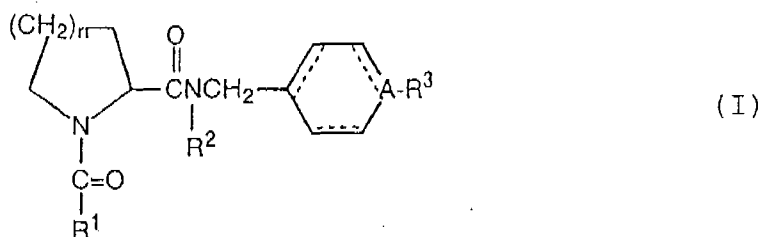
11. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen yhdiste käytettäväksi lääkkeenä.

20 12. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaisen yhdisteen käyttö antikoagulanttilääkeaineen valmistamista varten.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukaisen yhdisteen käyttö haimatulehduksen hoitoon tarkoitetun lääkkeen valmistamisessa.
25

Patentkrav

1. Prolinamidderivat med formeln (I):



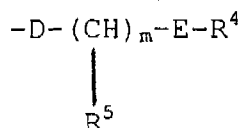
där:

A är en kolatom eller en kväveatom;

n är ett heltal 0 - 2;

den streckade linjen betecknar ingen bindning eller en enkel bindning;

R¹ är



där:

D och E oberoende av varandra betecknar en enkel bindning eller en eventuellt förgrenad C₁₋₆-alkylengrupp;

R⁴ är en C₁₋₆-alkylgrupp,

-OR⁶,

R⁶ är en väteatom, en C₁₋₆-alkylgrupp, en eventuellt substituerad C₆₋₁₀-arylgrupp, en eventuellt substituerad C₃₋₈-cykloalkylgrupp, eller en eventuellt substituerad C₇₋₁₂-aralkylgrupp;

-SR⁷,

R⁷ är en C₁₋₆-alkylgrupp, en eventuellt substituerad C₆₋₁₀-arylgrupp, en eventuellt substituerad C₃₋₈-cykloalkylgrupp, eller en eventuellt substituerad C₇₋₁₂-aralkylgrupp;

-SOR⁸,

R^8 är en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp eller en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp;
 $-SO_2R^9$,

R^9 är en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp
 5 eller en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp;
 $-COR^{10}$,

R^{10} är en hydroxylgrupp, en C_{1-6} -alkoxigrupp, en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp eller en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp;
 10 $-NHR^{11}$,

R^{11} är en C_{1-6} -alkylgrupp, en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp, en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp, eller en eventuellt substituerad C_{7-12} -aralkylgrupp;
 15 $-NHCOR^{12}$,

R^{12} är en C_{1-6} -alkoxigrupp, en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp, en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp, eller en eventuellt substituerad C_{7-12} -aralkyloxigrupp;

20 $-NHSO_2R^{13}$,

R^{13} är en C_{1-6} -alkylgrupp, en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp, en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp, en eventuellt substituerad C_{7-12} -aralkylgrupp, eller en eventuellt substituerad 5 - 10-ledad heterocyklisk grupp;

en eventuellt substituerad C_{6-10} -arylgrupp;
 en eventuellt substituerad C_{3-8} -cykloalkylgrupp; en eventuellt substituerad 5 - 10-ledad heterocyklisk grupp;
 eller

30 $-SiR^{14}R^{15}R^{16}$,

R^{14} , R^{15} och R^{16} oberoende av varandra betecknar en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^5 är $-OR^{17}$,

R^{17} är en väteatom,

35 $-SiR^{22}R^{23}R^{24}$, R^{22} , R^{23} och R^{24} oberoende av varandra betecknar en C_{1-6} -alkylgrupp;

en C₁₋₆-alkylgrupp, eller
 en eventuellt substituerad 5 - 10-ledad hetero-
 cyklisk grupp,
 -OCOR¹⁸,

5 R¹⁸ är en väteatom, en C₁₋₆-alkylgrupp, en C₁₋₆-
 alkoxigrupp, en amingrupp, en C₁₋₆-alkylaminogrupp, en
 C₂₋₁₂-dialkylaminogrupp eller en C₂₋₇-alkenylaminogrupp;
 -NHR¹⁹,

R¹⁹ är en väteatom, en C₁₋₆-alkylgrupp eller en
 10 eventuellt substituerad C₇₋₁₂-aralkylgrupp;
 -NHCOR²⁰,

R²⁰ är en väteatom, en C₁₋₆-alkylgrupp, en C₁₋₆-
 halogenalkylgrupp, en C₁₋₆-alkoxigrupp, en eventuellt sub-
 stituerad C₃₋₈-cykloalkylgrupp, en C₂₋₇-karboxialkyloxi-
 15 grupp, en C₂₋₇-alkenyloxigrupp, en eventuellt substituerad
 C₆₋₁₀-arylgrupp, en eventuellt substituerad C₆₋₁₀-aryl-
 oxigrupp, en C₃₋₉-alkoxikarbonylalkoxigrupp, en C₂₋₁₂-
 dialkylaminogrupp eller en eventuellt substituerad C₇₋₁₂-
 aralkyloxigrupp; eller

20 -NH₂SO₂R²¹,

R²¹ är en C₁₋₆-alkylgrupp, en C₁₋₆-halogenalkylgrupp,
 en C₂₋₇-karboxialkylgrupp, en eventuellt substituerad C₆₋₁₀-
 arylgrupp, en C₃₋₉-alkoxikarbonylalkylgrupp, eller en even-
 tuellet substituerad C₇₋₁₂-aralkylgrupp; och

25 m är 0 eller 1;

varvid varje 5 - 10-ledade heterocykliska grupp
 oberoende av varandra väljs bland följande:

en furanring, en tetrahydrofuranring, en pyranring, en
 benzofuranring, en kromanring, en tiofenring, en
 30 benzotiofenring, en pyrrolring, en imidazolring, en
 pyrazolring, en triazolring, en pyridinring, en
 piperidinring, en pyrazinring, en piperazinring, en
 pyrimidinring, en indolring, en benzimidazolring, en
 purinring, en kinolinring, en ftalazinring, en
 35 kinazolinring, en kinnolinring, en oxazolring, en
 tiazolring och en morfolinring;

var och en av nämnda eventuella substituent-
 oberoende av varandra vals bland följande: en C₁₋₆-
 alkylgrupp, C₁₋₆-halogenalkylgrupp, C₁₋₆-alkoxigrupp, hydr-
 oxylgrupp, karboxylgrupp, C₂₋₇-karboxialkylgrupp, C₂₋₇-
 5 karboxialkyloxigrupp, C₂₋₇-acylgrupp, C₂₋₇-acyloxigrupp,
 C₂₋₇-alkoxikarbonylgrupp, C₂₋₇-alkoxikarbonyloxigrupp, C₈₋₁₃-
 aralkyloxi-karbonylgrupp, C₃₋₉-alkoxikarboxialkoxigrupp och
 halogenatom;

R² är väteatom eller en C₁₋₆-alkylgrupp; och

10 R³ är -C(=NR²⁵)NH₂,

R²⁵ är en väteatom eller en hydroxylgrupp; eller
 -NH₂;

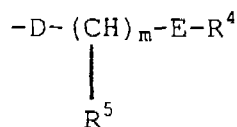
förutsatt att R³ är -C(=NR²⁵)NH₂ (R²⁵ är såsom tidi-
 gare beskrivits), när A är en kväveatom, eller ett salt
 15 eller hydrat därav;

förutsatt att om substituent R² betecknar en väte-
 atom, grupp D betecknar en enkel bindning och n är 1 eller
 2 då betecknar ingendera av substituenterna R⁴ och R⁵ en
 grupp med en aminosulfonylgrupp.

20 2. Förening enligt patentkrav 1, kännetecknad
 av att A är en kolatom.

3. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, känne-
 tecknad av att
 n är 1 eller 2;

25 R¹ är



30

där:

D och E oberoende av varandra betecknar en enkel bindning
 eller en eventuellt förgrenad C₁₋₆-alkylengrupp;

R⁴ är en C₁₋₆-alkylgrupp,

35 -OR⁶,

R^6 är en väteatom, en C_{1-6} -alkylgrupp; C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, halogenatom, hydroxylgrupp, karboxylgrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonylgrupp, C_{2-7} -karboxialkylgrupp, C_{2-7} -acylgrupp, C_{2-7} -acyloxigrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonyloxigrupp, C_{3-9} -alkoxikarbonylalkoxigrupp och benzyloxikarbonylgrupp; en C_{7-12} -aralkylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, halogenatom, hydroxylgrupp, karboxylgrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonylgrupp, C_{2-7} -karboxi-alkylgrupp, C_{2-7} -acylgrupp, C_{2-7} -acyloxigrupp, C_{2-7} -alkoxi-karbonyloxigrupp, C_{3-9} -alkoxikarbonylalkoxigrupp och benzyloxikarbonylgrupp;

15 -SR⁷,

R^7 är en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, halogenatom, hydroxylgrupp, karboxylgrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonylgrupp, C_{2-7} -karboxialkylgrupp, C_{2-7} -acylgrupp, C_{2-7} -acyloxigrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonyloxigrupp, C_{3-9} -alkoxikarbonylalkoxigrupp och benzyloxikarbonylgrupp; C_{7-12} -aralkylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, halogenatom, hydroxylgrupp, karboxylgrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonylgrupp, C_{2-7} -karboxi-alkylgrupp, C_{2-7} -acylgrupp, C_{2-7} -acyloxigrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonyloxigrupp, C_{3-9} -alkoxikarbonylalkoxigrupp och benzyloxikarbonylgrupp;

30 -COOH;

en C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, C_{1-6} -alkoxigrupp, halogenatom, hydroxylgrupp, karboxylgrupp, C_{2-7} -alkoxikarbonylgrupp, C_{2-7} -karboxi-alkylgrupp, C_{2-7} -acylgrupp, C_{2-7} -acyloxigrupp, C_{2-7} -alkoxi-

karbonyloxigrupp, C₃₋₉-alkoxikarbonylalkoxigrupp och benz-
yloxikarbonylgrupp;

en C₃₋₈-cykloalkylgrupp; eller

-SiR¹⁴R¹⁵R¹⁶,

5 R¹⁴, R¹⁵ och R¹⁶ oberoende av varandra betecknar en
C₁₋₆-alkylgrupp;

R⁵ är -OH,

-OCOR¹⁸,

10 R¹⁸ är en C₁₋₆-alkoxigrupp eller en C₂₋₇-alkenyl-
aminogrupp;

-NH₂,

-NHCOR²⁰,

R²⁰ är en C₁₋₆-alkoxigrupp, C₆₋₁₀-aryloxigrupp, C₃₋₉-
alkoxikarbonylalkoxigrupp, C₂₋₁₂-dialkylaminogrupp eller
15 C₇₋₁₂-aralkyloxigrupp; eller

-NHSO₂R²¹,

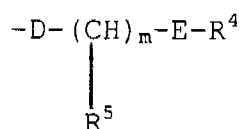
R²¹ är en C₁₋₆-alkylgrupp, C₂₋₇-karboxialkylgrupp,
C₆₋₁₀-arylgrupp, C₃₋₉-alkoxikarbonylalkylgrupp eller C₇₋₁₂-
aralkylgrupp; och

20 m är 0 eller 1;

R² är en väteatom.

4. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, känne-
tecknad av att
n är 1;

25 R¹ är



30

där:

D och E oberoende av varandra betecknar en enkel bindning
eller en eventuellt förgrenad C₁₋₆-alkylengrupp;

R⁴ är en C₁₋₆-alkylgrupp,

35 -OR⁶,

R^6 är en C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, halogenatom, karboxylgrupp, karboxi-alkyloxigrupp och benzyloxikarbonylgrupp eller C_{7-12} -aralkylgrupp;
 5 -SR⁷,

R^7 är en C_{1-6} -alkylgrupp;
 en C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, halogenatom, karboxylgrupp, C_{2-7} -karboxialkylgrupp och benzyloxikarbonylgrupp; eller
 10 en C_{3-6} -cykloalkylgrupp;
 R^5 är -OH,

-NH₂;

15 -NHCOR²⁰,

R^{20} är en C_{1-6} -alkoxigrupp eller en C_{7-12} -aralkyloxigrupp; eller

-NHSO₂R²¹,

R^{21} är en C_{1-6} -alkylgrupp eller en C_{6-10} -arylgrupp;

20 och

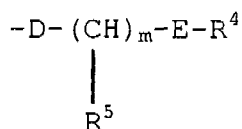
m är 1;

R^2 är en väteatom.

5. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknad av att

25 n är 1;

R^1 är



30

där:

D är en enkel bindning;

E är en enkel bindning eller en C_{1-6} -alkylengrupp;

35 R^4 är en C_{1-6} -alkylgrupp;

-OR⁶,

R^6 är en C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -alkylgrupp, halogenatom, karboxylgrupp, C_{2-7} -karboxialkylgrupp och benzyloxikarbonylgrupp; eller en
 5 C_{7-12} -aralkylgrupp;
 $-SR^7$,

R^7 är en C_{1-6} -alkylgrupp;
 en C_{6-10} -arylgrupp, som kan vara substituerad med minst en substituent, som vals ur en grupp, som består av en C_{1-6} -
 10 alkylgrupp, halogenatom, karboxylgrupp, C_{2-7} -karboxialkylgrupp och benzyloxikarbonylgrupp; eller en C_{3-6} -cykloalkylgrupp;

R^5 är $-NH_2$;

$-NHCOR^{20}$,

15 R^{20} är en C_{1-6} -alkoxigrupp eller C_{7-12} -aralkyloxigrupp; eller
 $-NHSO_2R^{21}$,

R^{21} är en C_{1-6} -alkylgrupp eller C_{6-10} -arylgrupp; och
 m är 1; och

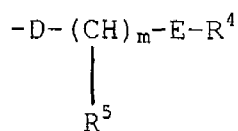
20 R^2 är en väteatom.

6. Förening enligt patentkrav 1, kännetecknad av att

A är en kolatom;

n är 1;

25 R^1 är



30

där:

D är en enkel bindning;

E är en enkel bindning eller en C_{1-6} -alkylengrupp;

R^4 är en C_{1-6} -alkylgrupp;

35 $-OR^6$,

R^6 är en C_{1-6} -alkylgrupp,

fenylgrupp,

eller en C_{3-6} -cykloalkylgrupp;

R^5 är $-OH$;

5 $-NHR^{19}$,

R^{19} är en väteatom,

$-NHCOR^{20}$,

R^{20} är en C_{1-6} -alkoxigrupp; eller

$-NHSO_2R^{21}$,

10 R^{21} är en C_{1-3} -alkylgrupp; och

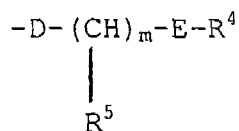
m är 1; och

R^2 är en väteatom.

7. Förening enligt patentkrav 1 eller 2, kännetecknad av att

15 n är 1;

R^1 är



20

där:

D är en enkel bindning;

E är en enkel bindning eller en C_{1-6} -alkylengrupp;

25 R^4 är en C_{1-6} -alkylgrupp;

R^5 är $-NHCOR^{20}$,

R^{20} är en C_{1-6} -alkoxigrupp; och

m är 1;

R^2 är en väteatom; och

30 R^3 är $-C(=NR^{25})NH_2$,

R^{25} är en väteatom eller en hydroxylgrupp.

8. Trans-4-[(S)-N-((R)-2-etoxikarbonylamino-4,4-dimetylpentanoyl)propyl]aminometylcyklohexankarboxamidoxim eller ett salt eller hydrat därav.

35

9. Farmaceutisk komposition innehållande en förening enligt något av patentkraven 1 - 8 och en farmaceutiskt godtagbar bärare för densamma.

10. Användning av en förening enligt något av patentkraven 1 - 8 i framställning av ett som proteasinhibitor effektivt läkemedel.

11. Förening enligt något av patentkraven 1 - 8 för användning som läkemedel.

12. Användning av en förening enligt något av patentkraven 1 - 8 för framställning av en antikoagulantmedicin.

13. Användning av en förening enligt patentkrav 1 - 8 för framställning av ett för botning av pankreatit avsett läkemedel.