

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 972384 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **972384**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07K 5/06
A61K 38/55**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.11.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.06.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.06.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.11.1995 PCT/EP1995/004646**
Internationell ansökan - International
application

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

06.12.1994 DE 4443390

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Böhm, Hans Joachim, Germany, SAKSA, (DE)
2 • Koser, Stefan, Germany, SAKSA, (DE)
3 • Mack, Helmut, Germany, SAKSA, (DE)
4 • Pfeiffer, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)
5 • Seitz, Werner, BRD, SAKSA, (DE)
6 • Höffken, Hans Wolfgang, Germany, SAKSA, (DE)
7 • Hornberger, Wilfried, Germany, SAKSA, (DE)
8 • Zierke, Thomas, Böhl-Iggelheim, SAKSA, (DE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

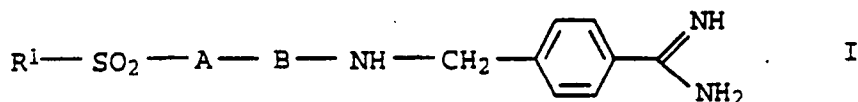
**Uudet dipeptidiset p-amidinobentsyylamidit, jotka sisältävät N-terminaalisia sulfonyyli- tai amidinosulfonyyliryhmiä
Nya dipeptidiska p-amidinobensylamider som innehåller N-terminaliska sulfonyl- eller amidinosulfonylgrupper**

Uudet dipeptidiset p-amidinobentsyyliamidit, jotka sisältävät N-terminaalisia sulfonyyli- tai amidinosulfonyyliryhmiä

5 Esillä oleva keksintö koskee dipeptidisiä p-amidinobentsyyliamideja, jotka sisältävät N-terminaalisia sulfonyyli- tai amidinosulfonyyliryhmiä, niiden valmistusta ja niiden käyttöä trombiininestäjinä.

10 Julkaisu EP 601 459 kuvaa heterosyklisiä trombiininestäjiä, jotka sisältävät sulfonamidiryhmän.

Esillä oleva keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I

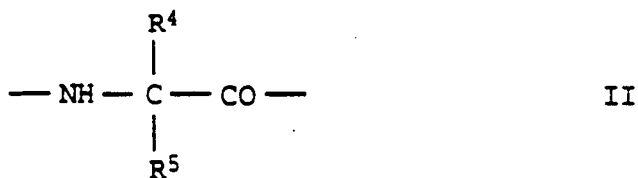


15

sekä niiden stereoisomeerejä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostettuja suoloja, jolloin substituentteilla on seuraavat merkitykset:

20 R^1 on C_{1-20} -alkyyli, C_{1-3} -fluorialkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, aryyli, heteroaryyli, OH tai R^3R^2N , jolloin R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, aryyli- C_{1-10} -alkyyliä tai ne merkitsevät yhdessä C_{2-7} -alkyleeniketjua, johon on mahdollisesti liitetty aryyli- tai heteroaryyliryhmä tai
 25 joka voi sisältää heteroatomia (hapen, rikin, NH:n tai substituoidun typen),

A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava II



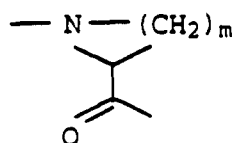
30

jossa

35 R^4 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, aryyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli,

R^5 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, aryyli, aryyli- C_{1-3} -alkyyli, di(C_{3-7} -sykloalkyyli)-metyyli tai difenyyylimetyyli, tai jos $R^4 = H$,
 5 R^5 on C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, jossa vetyatomi on korvattu OR^6 :lla tai $CO-OR^6$:lla (R^6 on vety, C_{1-8} -alkyyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli) tai
 R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä C_{2-6} -alkyleeniketjua, joka voi sisältää siihen liitetyn aryyli-ryhmän,
 B on syklinen α -aminohapporyhmä, jolla on kaava III

10



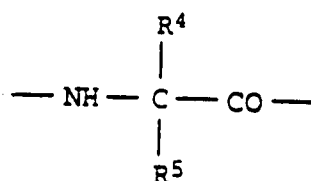
III

15 jossa
 m on luku 2, 3 tai 4 ja yksi renkaassa oleva vetyatomi voi olla vaihdettu hydroksi- tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmään ja, jos $m = 3$ tai 4, niin renkaassa oleva CH_2 -ryhmä voi olla vaihdettu happeen, rikkiin, NH - tai $N-C_{1-4}$ -alkyyli-ryhmään ja/
 20 tai kaksi vierekkäistä vetyatomia voi olla vaihdettu kaksoissidokseen.

Edullisina pidetään neljää seuraavaa yhdisteryhmää:

1. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat merkitykset:

25 R^1 on OH tai R^3R^2N , jolloin R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, aryyli- C_{1-10} -alkyyliä tai ne merkitsevät yhdessä C_{2-7} -alkyleeniketjua, johon on mahdollisesti liitetty aryyli- tai heteroaryyli-ryhmä tai joka voi sisältää heteroatomia (happi, rikki, NH :n tai substituoidun typen),
 30 A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava II



II

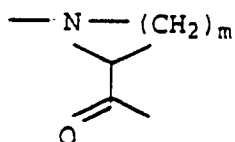
5 jossa

R^4 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, aryyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli,

R^5 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, aryyli, aryyli- C_{1-3} -alkyyli, di(C_{3-7} -sykloalkyyli)-metyyli tai difenyylimetyyli, tai jos $\text{R}^4 = \text{H}$,
 10 niin R^5 on C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, jossa vetyatomi on korvattu OR^6 :lla tai CO-OR^6 :lla (R^6 on vety, C_{1-8} -alkyyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli) tai

R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä C_{2-6} -alkyleeniketjua, joka voi
 15 sisältää siihen liitetyn aryyli-ryhmän,

B on syklinen α -aminohapporyhmä, jolla on kaava III



III

20

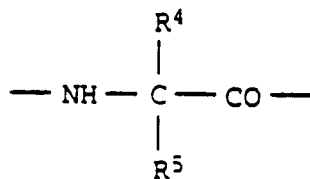
jossa

m on luku 2, 3 tai 4 ja yksi renkaassa oleva vetyatomi voi
 olla vaihdettu hydroksi- tai C_{1-3} -alkyyli-ryhmään ja, jos
 25 m = 3 tai 4, niin renkaassa oleva CH_2 -ryhmä voi olla vaihdettu happeen, rikkiin, NH- tai N- C_{1-4} -alkyyli-ryhmään ja/tai kaksi vierekkäistä vetyatomia voi olla vaihdettu kaksoissidokseen.

2. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat merkitykset:

30 R^1 on C_{1-20} -alkyyli, C_{1-3} -fluorialkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, aryyli tai heteroaryyli,

A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava II



II

5

jossa

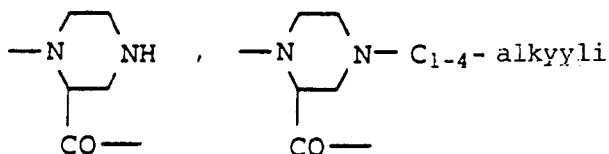
R^4 on C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, aryyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli,

10 R^5 on C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, aryyli, aryyli- C_{1-3} -alkyyli, di(C_{3-7} -sykloalkyyli)-metyyli tai difenyylimetyyli tai

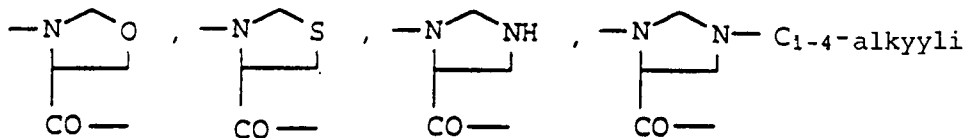
R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä C_{2-6} -alkyleeniketjua, joka voi sisältää siihen liitetyn aryyli-ryhmän,

B on jokin ryhmistä

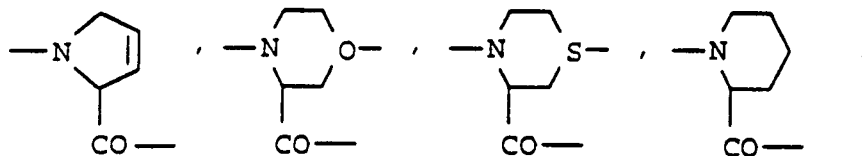
15



20



25

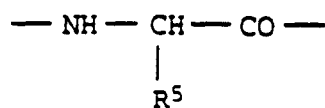


30

3. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituentteilla on seuraavat merkitykset:

R^1 on C_{1-20} -alkyyli, C_{1-3} -fluoriaalkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, aryyli, heteroaryyli tai OH,

A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava

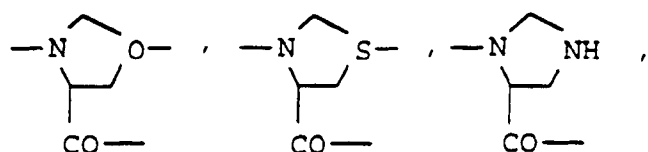


5 jossa

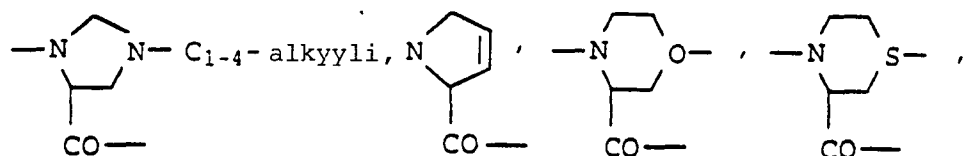
R^5 on C_{1-8} -alkyyyliryhmä, jossa vetyatomi on korvattu OR^6 :lla tai CO-OR^6 :lla (R^6 on vety, C_{1-8} -alkyyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli),

B on jokin ryhmistä

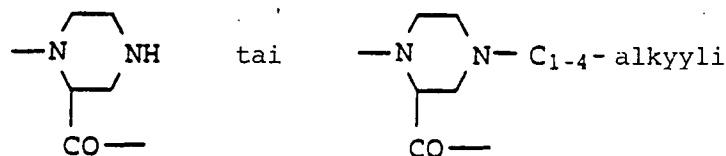
10



15



20

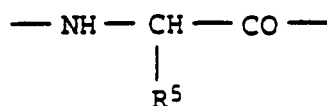


4. Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa substituen-
teilla on seuraavat merkitykset:

25

R^1 on C_{1-20} -alkyyli, C_{1-3} -fluorialkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, aryyli, heteroaryyli tai OH,

A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava



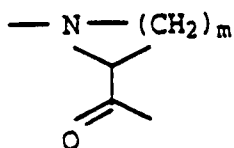
30

jossa

R^5 on C_{1-8} -alkyyyliryhmä, jossa vetyatomi on korvattu OR^6 :lla tai CO-OR^6 :lla (R^6 on vety tai C_{1-8} -alkyyli),

35

B on syklinen α -aminohapporyhmä, jolla on kaava III



III

5 jossa m on luku 2, 3 tai 4 ja yksi renkaassa oleva vety-
atomi voi olla vaihdettu hydroksi- tai C₁₋₃-alkyyli-ryhmään.

Käsite "aryyli" tarkoittaa mono- tai bisyklisiä
aromaattisia ryhmiä, jotka sisältävät 6 - 10 hiiliatomia
rengassysteemissä, esimerkkinä fenyyli tai naftyyli, ja
10 joissa voi olla korkeintaan kolme samanlaista tai erilais-
ta substituenttia.

Käsite "heteroaryyli" tarkoittaa 5- tai 6-jäseni-
siä, aromaattisia renkaita, jotka voivat sisältää 1 tai 2
heteroatomia, esimerkkinä N, O tai S ja joihin voi olla
15 liitetty aryylirengas.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmistä 1 - 4 on
erityisesti mainittava yhdisteet, joilla on seuraavat
substituentit R¹, A ja B:

Yhdisteryhmä 1

20 R¹ on NH₂, C₁₋₄-mono- tai dialkyyliamino tai piperidinyyli,
A merkitsee aminohapporyhmää valiini, leusiini, isoleusiini,
fenyylylglysiini, sykloheksyylylglysiini, fenyylylalaniini,
sykloheksyylylalaniini, difenyylylalaniini tai disyklo-
heksyylylalaniini, jolloin ryhmissä olevat fenyylirengaat
25 voivat olla substituoituja korkeintaan kolmella, samanlai-
sella tai erilaisella C₁₋₄-alkyyli-, C₁₋₄-alkoksi-, OH-,
F-, Cl- tai COOR⁶-ryhmällä,

B merkitsee aminohapporyhmää atsetidiini-2-karboksyylihappo,
proliini, pipekoliinihappo, dehydroproliini, 4-hydrok-
siproliini, oksaproliini, tiaproliini, 4-C₁₋₄-alkyyli-pipe-
koliinihappo, morfoliini-2-karboksyylihappo, piperatsiini-
2-karboksyylihappo tai 4-C₁₋₄-alkyyli-piperatsiini-2-kar-
30 boksyylihappo.

Yhdisteryhmä 2

R^1 on C_{1-4} -alkyyli, CF_3-CH_2- , fenyyli, naftyyli, fenyyli- C_{1-4} -alkyleeni (erityisesti bentsyyli ja fenetyyli), naftyyli- C_{1-4} -alkyleeni, pyridyyli, isokinolyyli,

5 A merkitsee aminohapporyhmää α -metyyli-fenyylialaniini, α -metyyli-sykloheksyylialaniini, α -metyyli-fenyyliglysiini tai α -metyyli-sykloheksyyliglysiini,

B merkitsee aminohapporyhmää dehydroproliini, oksaproliini, tiaproliini, pipekoliinihappo, 4- C_{1-4} -alkyyli-pipekoliinihappo, morfoliini-2-karboksylihappo, piperatsiini-2-karboksylihappo tai 4- C_{1-4} -alkyyli-piperatsiini-2-karboksylihappo.

Yhdisteryhmä 3

15 R^1 on C_{1-4} -alkyyli, CF_3-CH_2- , fenyyli, naftyyli, fenyyli- C_{1-4} -alkyleeni (erityisesti bentsyyli ja fenetyyli), naftyyli- C_{1-4} -alkyleeni, pyridyyli, isokinolyyli,

A merkitsee aminohapporyhmää asparagiinihappo, glutamiinihappo, seriini, homoseriini tai treoniini, jolloin ei-liittynyt karboksylihappo tai hydroksihihappo voi olla esteröity tai eetteröity C_{1-8} -alkyyli-ryhmällä (erityisesti t-butyyliseriini ja t-butyylitreoniini),

B merkitsee aminohapporyhmää dehydroproliini, oksaproliini, tiaproliini tai morfoliini-2-karboksylihappo.

Yhdisteryhmä 4

25 R^1 on C_{1-4} -alkyyli, CF_3-CH_2- , fenyyli, naftyyli, fenyyli- C_{1-4} -alkyleeni (erityisesti bentsyyli ja fenetyyli), naftyyli- C_{1-4} -alkyleeni, pyridyyli, isokinolyyli,

A merkitsee aminohapporyhmää seriini, homoseriini tai treoniini, jossa OH-ryhmä voi olla eetteröity C_{1-8} -alkyyllillä tai aminohapporyhmää asparagiinihappo tai glutamiinihappo, jossa ei-liittynyt karboksylihappo voi olla esteröity C_{1-8} -alkyyllillä,

B merkitsee aminohapporyhmää 4-hydroksiproliini tai 4- C_{1-4} -alkyyli-pipekoliinihappo.

Ryhmät R^1 , A ja B ovat liittyneet toisiinsa, kuten rakenteessa I on esitetty, jolloin aminohapporyhmät A:ssa ovat edullisesti (D)-konfiguroituja ja aminohapporyhmät B:ssä ovat edullisesti (L)-konfiguroituja.

5 Seuraavat aineet mainittakoon edullisina:

$CF_3-CH_2-SO_2$ - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

$C_4H_9-SO_2$ - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

$C_8H_{17}-SO_2$ - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

$C_{16}H_{33}-SO_2$ - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

10 i-propyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

fenyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

2-naftyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

3-pyridyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

2-tienyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

15 N-piperidinyyli- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

H_2N-SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

Me_2N-SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

EtHN- SO_2 - (D) Phe-Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Phe (4-OMe) -Pro-NH-pAmb

20 $Me-SO_2$ - (D) Phe (3-OMe) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Phe (2-Cl) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Dpa-Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (L) Dpa-Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Dpa (4,4'-OMe) -Pro-NH-pAmb

25 $Me-SO_2$ - (L) Dpa (4,4'-OMe) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Dpa (4,4'-Cl) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (L) Dpa (4,4'-Cl) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D,L) Phg (3,4'-Cl) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Asp (OH) -Pro-NH-pAmb

30 $Me-SO_2$ - (L) Asp (OH) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Asp (OMe) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (L) Asp (OMe) -Pro-NH-pAmb

$Me-SO_2$ - (D) Asp (OtBu) -Pro-NH-pAmb

Me-SO₂-(L) Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb

Me-SO₂-(D) Phe-Aze-NH-pAmb

Me-SO₂-(D) Phe-Pip-NH-pAmb

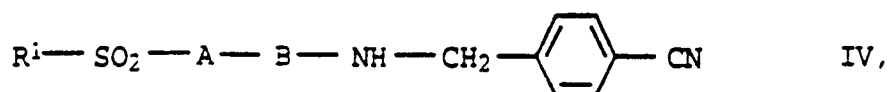
1-naftyyli-SO₂-Gly-Pro-NH-pAmb.

5 Tässä katsauksessa käytetyillä lyhenteillä on seuraavat merkitykset:

Phe = fenyylialaniini, pAmb = p-amidinobentsyyli, Pro = proliini, Cpa = difenyylialaniini, Phg = fenyyliglysiini, Asp = asparagiinihappo, Aze = atsetidiini-2-karboksyyli-
10 happo, Pip = pipekoliinihappo.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä sellaisenaan tai niiden fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostettuina suoloina. Esimerkkejä tällaisista hapoista ovat: suolahappo, sitruunahappo, viinihappo, maitohappo, fosforihappo, metaanisulfonihappo, etikkahappo, muurahaishappo, maleiinihappo, fumaarihappo, malonihappo, meripihkahappo, hydroksimeripihkahappo, rikkihappo, gluttaarihappo, asparagiinihappo, palorypähappo, bentsoehappo, glukuronihappo, oksaalihappo, askorbiinihappo ja asetyyliglysiini.
15
20

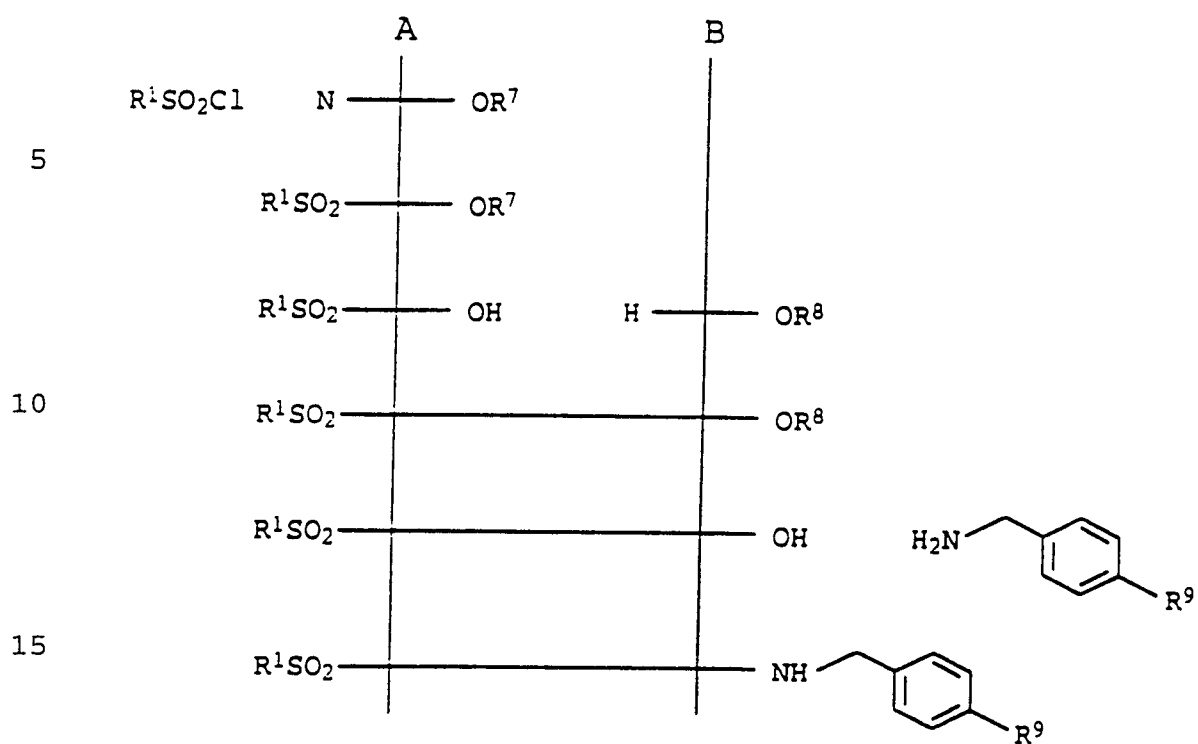
Keksinnön kohteena ovat edelleen välituotteet, joilla on kaava IV



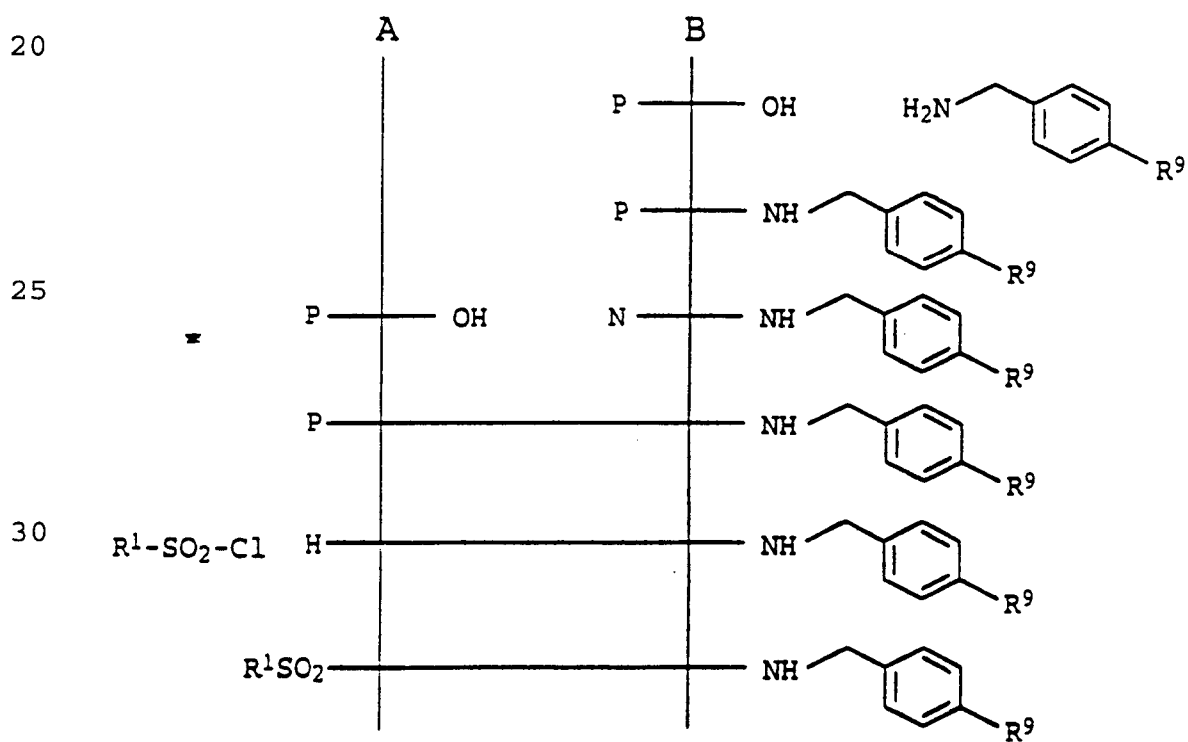
jossa R¹, A ja B merkitsevät samaa kuin edellä ja niitä voidaan käyttää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa lähtien α-aminohaposta H-A-OH tai N-suojatusta syklisestä aminohaposta B-OH reaktiokaavion I tai II mukaisesti:

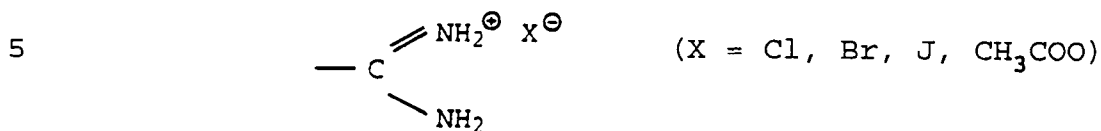
Kaavio I



Kaavio II



Edellä olevissa reaktiokaavioissa R^7 on H tai C_{1-4} -alkyyli, R^8 on C_{1-4} -alkyyli, edullisesti metyyli tai t-butyli, R^9 on CN tai



ja P on suojaryhmä, edullisesti t-butoksykarbonyyli (Boc) tai bentsyylioksykarbonyyli (Cbz).

10 Vaihtoehtoisesti suojatut aminohapot P-A-OH ja H-B-OR⁸ voidaan kytkeä dipeptidiksi P-A-B-OR⁸ ja sitten voidaan antaa reagoida sen jälkeen kun P on lohkaistu, $R^1\text{SO}_2\text{Cl}$:n kanssa tai vaihtoehtoisesti sen jälkeen kun R^8 on lohkaistu, p-syaani- tai p-amidinobentsyyliamiinin
15 kanssa,
jolloin reaktiojärjestys voi olla mielivaltainen.

$R^1\text{-SO}_2\text{-A-OH}$ voidaan myös kytkeä suoraan para-H-B-NHCH₂C₆H₄R⁹:n kanssa kaavan I mukaiseksi lopputuotteeksi tai kaavan IV mukaiseksi välituotteeksi.

20 Vaadittavat kytkentäreaktiot suoritetaan peptidikemian standardi-olosuhteiden mukaisesti (s. M. Bodansky, A. Bodansky "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984).

25 Boc-suojaryhmät lohkaistaan HCl/dioksaanilla tai CF₃COOH/metyleenikloridilla, Cbz-suojaryhmät lohkaistaan hydrogenolyttisesti tai HF:llä. Esterifunktioiden saippuointi tapahtuu NaOH:lla tai LiOH:lla alkoholipitoisessa liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa. t-butyli-esteri saippuoidaan hapoilla, esim. CF₃COOH:lla.

30 Sulfonyylikloridien $R^1\text{-SO}_2\text{Cl}$ kanssa tapahtuva reaktio orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai N,N-di-isopropyylietyyliamiinin läsnä ollessa suoritetaan orgaanisissa liuottimissa, kuten CH₂Cl₂:ssa, THF:ssä tai DMF:ssä. Vapaiden karboksyylihappofunktioiden ollessa

kyseessä, annetaan reagoida vesipitoisten alkalimetalli-hydroksidi- tai -karbonaattiliuosten läsnä ollessa.

Amidiinien valmistus nitrili-esivaiheista tapahtuu klassisen Pinner-synteesin mukaan (R. Roger ja D.G. Neilson, Chem. Rev. 1961, **61**, 179) tai edullisesti käyttäen modifioitua Pinner-synteesiä, joka tapahtuu imino-tioesterisuolojen kautta niiden toimiessa välivaiheena (H. Vieweg m.m. Pharmazie 1984, **39**, 226). Liittämällä hydroksyyliamiini syaaniryhmään saadaan N-hydroksiamidiineja, joiden katalyyttinen hydraus Raney-nikkelillä tai Pd/C:llä alkoholipitoisissa liuottimissa johtaa samoin amidiineihin (B. J. Broughton m.m., J. Med. Chem. 1975, **18**, 1117).

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää kaikkien sellaisten sairauksien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, joissa trombiinilla on keskeinen merkitys. Tällaisia ovat erityisesti tromboemboliset sairaudet, kuten sydänlihaseinfarkti, perifeerinen, valtimoiden tukkeumasairaus, syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia ja halvauskohtaus. Tämän lisäksi niitä voidaan käyttää estämään uudelleentukkeutuminen mekaanisilla menetelmillä tai liuotushoidolla valtimoverisuonten avauksen jälkeen.

Erityisenä etuna on se, että ne ovat tehokkaita myös suun kautta annettuna.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa tavanomaisella tavalla suun kautta tai parenteraalisesti (ruiskeena ihonalaiseen kudokseen, laskimoon tai lihakseen, intraperitoneaalisesti tai rektaalisesti). Anto voi tapahtua myös höyryn tai sprayn avulla nenä-nielun kautta.

Annostus on potilaan iästä, terveydentilasta ja painosta sekä antotavasta riippuvainen. Yleensä vaikuttavan aineen päivittäinen annos on potilasta kohti noin 10 - 2 000 mg suun kautta tapahtuvassa annossa ja noin 1 - 200 mg parenteraalisessa annossa. Tämä annos voidaan tarpeen vaatiessa antaa kahtena - neljänä kerta-annoksena tai kerran päivässä depotmuodossa.

Uusia yhdisteitä voidaan käyttää tavanomaisina galeenisina antomuotoina kiinteinä tai nestemäisinä, esimerkiksi tabletteina, kalvotabletteina, kapseleina, jauheina, rakeina, lääkerakeina, peräpuikkoina, liuoksina, salvoina, emulsiovoiteina tai spraynä. Näitä valmistetaan tavanomaisella tavalla. Vaikuttaviin aineisiin voidaan tällöin lisätä tavanomaisia galeenisia apuaineita, kuten tabletteja sitovia aineita, täyteaineita, säilöntäaineita, tablettien hajotusaineita, tablettien kulkua sääteleviä aineita, pehmittimiä, kostutusaineita, dispergointiaineita, emulgattoreita, liuottimia, vaikuttavan aineen vapautumista hidastavia aineita, antioksidantteja ja/tai ponnekaasuja (vrt. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1978). Näin saadut antomuodot sisältävät vaikuttavaa ainetta normaalisti 0,1 - 99 painoprosenttia.

Esimerkki 1

N-isopropyyylisulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetatti

a) Boc-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi

Liuokseen, jossa oli 5,1 g (14,2 mmol) Boc-D-Phe-Pro-OH:ta ja 1,53 g (15,2 mmol) N-metyylimorfoliinia 15 ml:ssa DMF:ää, lisättiin -15 °C:ssa 2 minuutin sisällä 2,0 g (14,6 mmol) kloorimuurahaishappo-isobutyryyliesteriä, sekoitettiin edelleen 10 minuuttia ja tämän jälkeen tähän lisättiin liuos, jossa oli 1,9 g (14,2 mmol) p-syaanibentsyyliamiinia (W. Walter u.a., Ann. 1962, 660, 60) ja 1,53 g N-metyylimorfoliinia 3 ml:ssa DMF:ää. Sen jälkeen kun oli sekoitettu edelleen 3 tuntia -15 °C:ssa, ei DC-kontrollin ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) mukaan enää voitu osoittaa mitään lähtöyhdisteitä.

Eristämistä varten reaktioseos kaadettiin 200 ml:aan vettä, jolloin erottui öljy, joka jähmettyi lyhyen ajan kuluttua ja imusuodatettiin hienontamisen jälkeen.

Vielä kostea jäännös liuotettiin seokseen, joka koostui 250 ml:sta etikkaesteriä ja 50 ml:sta eetteriä, ja pestiin peräkkäin 5-prosenttisella vesipitoisella sitruunahappoliuoksella, bikarbonaattiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Sen jälkeen kun oli kuivattu Na_2SO_4 :llä, liuotin poistettiin tislamalla vakuuissa, jäännökseen lisättiin n-heksaania ja tämän jälkeen imusodatettiin. Uudelleenkiteyttämällä 50 ml:sta etikkaesteriä saatiin tulokseksi 5,6 g DC-puhdasta tuotetta, jonka jp. oli 156 - 157 °C.

b) D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)-amidi-hydrokloridi:

Edellä oleva yhdiste liuotettiin 100 ml:aan 5 n HCl:ää dioksaanissa ja sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, jolloin hydrokloridi saostui. Tämä imusuodatettiin, pestiin eetterillä HCl:stä vapaaksi ja kuivattiin vakuuissa KOH:lla. Saatiin 4,6 g (95 % teoreettisesta määrästä) valkoisia kiteitä, joiden jp. oli 220 - 222 °C.

c) N-isopropyyli-sulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)-amidi

2,05 g (6,05 mmol) edellä olevaa hydrokloridia suspendoitiin 50 ml:aan CH_2Cl_2 :ta. Sen jälkeen kun oli lisätty 1,35 g (13,5 mmol) trietyyliamiinia, muodostui liuos, johon tiputettiin 0 - 5 °C:ssa 0,9 g (6,1 mmol) propaani-2-sulfonihappokloridia, liuotettuna 10 ml:aan CH_2Cl_2 :ta. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja tämän jälkeen ravisteltiin veden, 5-prosenttisen sitruunahappoliuoksen ja 5-prosenttisen NaHCO_3 -liuoksen kanssa. Sen jälkeen kun oli kuivattu Na_2SO_4 :llä ja liuotin oli tislattu pois, sitkeä, öljyinen jäännös kiteytettiin etikkaesteri/eetteriseoksesta (1:1).

d) N-isopropyyli-sulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-tioamidinobentsyyli)-amidi

4,1 g edellä olevaa yhdistettä ja 4 ml trietyyliamiinia liuotettiin 40 ml:aan pyridiiniä, sitten kylläs-

tettiin 0 °C:ssa H₂S:llä ja annettiin seistä yön ajan huoneenlämpötilassa. DC-kontrollin (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) mukaan reaktio tioamidiksi oli täydellinen. Eristämistä varten pyridiini tislattiin pois vakuuissa, jäännös liuotettiin 250 ml:aan etikkaesteriä ja pestiin keittosuolaliuoksella, 5-prosenttisella sitruunahappoliuoksella ja NaHCO₃-liuoksella. Sen jälkeen kun oli kuivattu ja liuotin oli tislattu pois, saatiin 4,1 g puhdasta kiteistä tioamidia.

e) N-isopropyylisulfonyyli-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)-amidi-asettaatti

Tioamidi liuotettiin 150 ml:aan asetonia ja annettiin seistä huoneenlämpötilassa yön ajan sen jälkeen kun oli lisätty 7 ml metyylijodidia. Sen jälkeen kun liuotin oli poistettu tislamalla vakuuissa, amorfista jäännöstä sekoitettiin kuivan eetterin kanssa ja tämän jälkeen kuivattiin. S-metyyli-tioimidihappometyyliesteri-hydrojodidi liuotettiin 50 ml:aan etanolia, tähän lisättiin 15 ml 10-prosenttista ammoniumasetatiliuosta ja lämmitettiin 3 tunnin ajan 60 °C:ssa. Eristämistä varten liuotin poistettiin tislamalla vakuuissa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan CH₂Cl₂:ta, liukenemattomat aineosat suodatettiin erilleen ja tämän jälkeen CH₂Cl₂ tislattiin pois. Digeromalla etikkaesteri-dietyylieetteri-seoksella erotettiin siihen liukenevat epäpuhtaudet. Jäljelle jäänyt jodidiaseettaatti-seossuola liuotettiin asetoni/veteen (3/2) ja muutettiin IRA-asettaatti-ioninvaihtimen avulla puhtaaksi asestaatiksi, joka asetonitriilissä lämmittämisen jälkeen oli kiteisenä, valkoisena jauheena, jonka jp. oli 148 - 152 °C (hajoten). FAB-MS (M+H⁺) = 500.

Esimerkki 2

N-(tienyyli-2-sulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

5 **a) Boc-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi**

Boc-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)-amidi (valmistus, katso esimerkki 1a) muutettiin vastaavasti, kuten kohdan 1c ohjeessa, $H_2S:n$ avulla tioamidiksi ja tämän jälkeen kohdan 1d mukaisesti amidiiniksi. Amidiini saatiin valkoisina kiteinä. Jp.: 237 - 239 °C. FAB-MS ($M+H^+$) = 347.

10 **b) D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)-amidi-dihydrokloridi**

Boc-suojaryhmä lohkaistiin edellä olevasta yhdisteestä vastaavasti, kuten esimerkissä 1b 5 n HCl:llä dioksaanissa. Dihydrokloridi eristettiin hyvin hygroskooppisena jauheena. Jp.: 130 - 140 °C, FAB-MS ($M+H^+$) = 247.

20 **c) N-(tienyyli-2-sulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini)-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat**

Liuosta, jossa oli 3,9 g (12,6 mmol) N-fenyyli-sulfonyyli-D-fenyyli-alaniinia (Egypt., J. Chem. 1981, 23, 273) 40 ml:ssa THF:ää, sekoitettiin sen jälkeen kun oli lisätty 1,9 g (12,6 mmol) 1-hydroksibentsotriatsolia ja 3,3 g (25 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Saostunut urea imusuodatettiin ja pestiin pienellä määrällä THF:ää.

Tähän suodokseen lisättiin 5 °C:ssa liuos, jossa oli 4,1 g (12,6 mmol) N-(p-amidinobentsyyli)proliiniamididihydrokloridia ja 1,6 g natriumvetykarbonaattia 6 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 48 tuntia huoneenlämpötilassa, liuotin tislattiin pois, jäännös liuotettiin etanoliin, suodatettiin liukenemattomista aineosista erilleen ja haihdutettiin uudelleen.

Jäännös puhdistettiin silikageelipylväällä käyttäen $CH_2Cl_2/MeOH/50$ -prosenttista etikkahapposeosta (45/5/1,5).

Yhtenäisten fraktioiden eluaatti tislattiin pois, loppua kohti lisättiin tolueenia, ja jäännös kiteytettiin uudelleen 50 ml:sta asetonia lisäten vähän vettä. Eristettiin 3,3 g (48 % teoreettisesta määrästä) amidiiniasetaattia valkoisina kiteinä, joiden jp. oli 95 - 98 °C. FAB-MS (M-H⁺) = 540,5.

Esimerkki 3

N-(2-naftyyylisulfonyyli)-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetatti

10 a) Boc-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi

276 g Boc-Pro-OSu:a (0,88 mol) pantiin 0 °C:ssa 2 litraan metyleenikloridia. Tähän liuokseen lisättiin peräkkäin 163,9 g 4-syaanibentsyyliamiinihydrokloridia (0,97 mol) ja 230 ml di-isopropylietyyliamiinia (1,34 mol).

15 Suspensiota sekoitettiin sulavalla jäähauteella 48 tunnin ajan ja tämän jälkeen suodatettiin. Suodos uutettiin 20-prosenttisella NaHSO₄-liuoksella (4 x), kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (3 x) ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella (2 x), kuivattiin ja haihdutettiin rotaatiohaihduttimessa. Sen jälkeen kun jäännös oli kiteytetty uudelleen metyyli-tert.butyylietteristä, eristettiin 261 g (90 %) valkoisia kiteitä, jp. 124 - 125 °C.

20 b) N-(4-syaanibentsyyli)proliiniamidi-hydrokloridi

25 260 g (0,79 mol) edellä olevaa Boc-suojattua yhdistettä liuotettiin 1 litraan dietyylieetteriä ja sen jälkeen kun oli lisätty ylimäärä eetteripitoista HCl-liuosta, sekoitettiin yön ajan. Saostunut hydrokloridi suodatettiin erilleen, pestiin dietyylieetterillä HCl:stä vapaaksi ja tämän jälkeen kiteytettiin uudelleen etanolista. Saatiin 30 200 g (95 %) valkoisia kiteitä, joiden jp. oli 209 - 211 °C.

35 c) N-(2-naftyyylisulfonyyli)-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi

5,9 g (21,3 mmol) edellä olevaa proliiniamidi-hydrokloridia liuotettiin 100 ml:aan DMF:ää ja tähän lisät-

tiin peräkkäin 7,8 g (21,3 mmol) N-(2-naftyyylisulfonyyli)-D-fenyylialaniinia (A. Bernat m.m., FR 2 593 812), 2,15 g (21,3 mmol) trietyyliamiinia ja 3,25 g (21,3 mmol) 1-hydroksi-bentsotriatsolia (HOBT). Sekoittaen tähän lisättiin 0 - 5 °C:ssa liuos, jossa oli 4,4 g (21,3 mmol) disykloheksyylikarbodi-imidiä 30 ml:ssa etikkaesteriä ja tämän jälkeen sekoitettiin 48 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.

Sen jälkeen kun saostunut urea oli imusuodatettu, liuotin tislattiin pois vakuuissa, jäännös liuotettiin 200 ml:aan etikkaesteriä ja sitten pestiin peräkkäin -5-prosenttisella NaHCO₃-liuoksella, 4-prosenttisella sitruunahappoliuoksella ja vedellä. Sen jälkeen kun oli kuivattu ja etikkaesteri oli tislattu pois, öljyinen jäännös liuotettiin 30 ml:aan CH₂Cl₂:ta ja kiteytettiin lisäämällä 50 ml eetteriä. Eristettiin 9,1 g (76 %) haluttua yhdistettä.

d) N-(2-naftyyylisulfonyyli)-D-fenyylialaninyylipropiini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

80 ml metanolia kyllästettiin HCl-kaasulla kosteus poissuljettuna 0 °C:ssa, siihen liuotettiin 5,6 g (10 mmol) edellä olevaa yhdistettä ja annettiin seistä 48 tunnin ajan 0 °C:ssa. Tämän jälkeen liuotin poistettiin 20 °C:ssa tislaamalla vakuuissa, jäännös liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja 0 - 5 °C:ssa pantiin 80 ml:aan NH₃:lla kyllästettyä metanoliliuosta. Sen jälkeen kun oli keitetty 3 tunnin ajan paluujäähdyttäen, jäähtynyt liuos suodatettiin, liuotin tislattiin pois ja jäännös muutettiin asetaatti-ioninvaihtimen avulla amidiiniasetaatiksi. Sen jälkeen kun oli kiteytetty uudelleen asetonista lisäten vähän vettä, jäi jäljelle 5,1 g (80 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, jähmettymispisteen ollessa 221 - 225 °C. FAB-MS (M+H⁺) = 584,5.

Esimerkki 4

N-(pyridyyli-3-sulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

5 **a) N-(pyridyyli-3-sulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyliproliini-(p-syaanibentsyyli)amidi**

D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi-hydrokloridin (valmistus vastaavasti, kuten esimerkissä 1a ja 1b) annettiin reagoida vastaavasti, kuten esimerkissä 1c pyridiini-3-sulfonihappokloridin kanssa. $R_F = 0,57$
10 $(CH_2Cl_2/MeOH, 9/1)$.

b) N-(pyridyyli-3-sulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyliproliini-(p-hydroksiamidinobentsyyli)amidi-asetaat

2 g edellä olevaa yhdistettä, 0,74 g hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 2,2 g trietyyliamiinia liuotettiin
15 30 ml:aan etanolia ja sekoitettiin typpi-atmosfäärissä 2 tunnin ajan 60 - 70 °C:ssa. Tämän jälkeen ei DC-kontrollin mukaan voitu osoittaa enää yhtään lähtöainetta. Reaktioseokseen lisättiin vettä ja pH saatettiin jäätikalla arvoon 3 - 4. Vesipitoinen faasi uutettiin useita kertoja
20 CH_2Cl_2 :lla, yhdistetyt CH_2Cl_2 -uutteet kuivattiin ja metyleenikloridi tislattiin pois. Jäännöstä, joka sisälsi vielä etikkahappoa, käytettiin suoraan seuraavaan reaktioon.
 $R_F = 0,1$ ($CH_2Cl_2/MeOH, 9/1$).

25 **c) N-(pyridyyli-3-sulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyliproliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat**

Liuosta, jossa oli 2,4 g (5 mmol) edellä olevaa yhdistettä 40 ml:ssa metanolia, hydrattiin 0,4 g:n 10-prosenttista Pd-hiiltä läsnä ollessa 7 tunnin ajan 50 °C:ssa. Tämän jälkeen katalysaattori imusuodatettiin, liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin etikkaesteriä ja lämmitettiin. Lisättäessä asetonia ja vähän vettä muodostui kirkas liuos, josta kiteytyi jäähdytettäessä amidi-asetaat. Eristettiin 1,3 g (49,5 %) valkoista jauhetta, jonka j.p. oli 201 - 202 °C. $R_F = 0,28$ ($CH_2Cl_2/MeOH/50$ -prosenttinen etikkahappo, 8/2/0,5).
35

Esimerkki 5**N-(2-naftyyylisulfonyyli)-glysylyli-proliini-(p-aminobentsyyli)amidi-asetatti****a) Boc-glysylyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi**

5 Liuokseen, jossa oli 7,0 g (40 mmol) Boc-glysiiniä
 240 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin peräkkäin 0 °C:ssa
 30 ml di-isopropyylietyyliamiinia, 10,6 g (40 mmol) N-(p-
 syaanibentsyyli)prolyyli-amidi-hydrokloridia ja 32 ml (44
 mmol) propaani-fosfonihappoanhydridiä (50-prosenttinen
 10 etikkaesteriliuos). Sen jälkeen kun oli sekoitettu edel-
 leen 2 tuntia 0 °C:ssa, orgaaninen faasi pestiin 1 n
 NaOH:lla, vedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kui-
 vattiin ja liuotin tislattiin pois. Eristettiin 14,8 g
 (96 %) valkoista jauhetta, $R_F = 0,57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).
 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6), δ ppm: 1,4 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1,7 - 2,2 (m,
 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,3 - 3,6 (m, 2H, N-CH_2 (proliini)), 3,8 (m,
 2H, N-CH_2 (glysiini)), 4,3 - 4,5 (m, 3H, CH ja $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$),
 6,8 (m, 1H, BOC-) 7,4 - 7,5 (m (ilmeinen tripletti toisen
 rotameerin vuoksi), 2H, Ar-H), 7,8 (d, 2H, Ar-H) 8,5 ja
 20 8,8 (kulloinkin m, muodostavat yhdessä 1H:n (kaksi rota-
 meeria), NH).

b) H-glysylyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi-hydrokloridi

Boc-ryhmä lohkaistiin edellä olevasta yhdisteestä
 25 vastaavasti, kuten esimerkissä 1b. Eristettiin 8 g (64 %) valkoista jauhetta.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6), δ ppm: 1,7 - 2,2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,4 -
 4,0 (m, 4H, N-CH_2 (proliini ja glysiini)), 4,2 - 4,5 (m,
 3H, CH ja $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 7,5 (d, 2H, Ar) 7,8 (d, 2H, Ar) 8,3
 30 (s, leveä, 3H, NH_3^+) 8,9 ja 9,2 (kulloinkin m, muodostavat
 yhdessä 1H:n (kaksi rotameeria), NH).

c) N-(2-naftyyylisulfonyyli)-glysylyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi

Vastaavasti, kuten esimerkissä 1c saatiin edellä
 35 olevasta yhdisteestä antamalla reagoida 2-naftyyylisulfo-

nyylikloridin kanssa 3,3 g valkoista jauhetta. $R_F = 0,59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6), δ ppm: 1,6 - 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,3 - 3,5 (m, 2H, N-CH_2 (proliini)), 3,7 (m, 2H, N-CH_2 (glysiini)), 4,1 - 4,4 (m, 3H, CH ja $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 7,4 - 8,5 (13H, aromaatti-H ja 2NH).

d) N-(2-naftyylisulfonyyli)-glysylyli-proliini-(p-tioamidobentsyyli)amidi

Edellä oleva yhdiste muutettiin vastaavasti, kuten esimerkissä 1d tioamidiksi.

Saanto: 3,0 g (85 %) kellertävää jauhetta.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6), δ ppm: 1,5 - 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,3 - 3,5 (m, 2H, N-CH_2 (proliini)), 3,7 (m, 2H, N-CH_2 (glysiini)), 4,1 - 4,4 (m, 3H, CH ja $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 9,5 (s, 1H, tioamidi), 9,8 (s, 1H, tioamidi).

e) N-(2-naftyylisulfonyyli)-glysylyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaatti

Valmistus tapahtui vastaavasti, kuten esimerkissä 1e. Eristettiin 2,5 g (68 %) hydrojodidia. $R_F = 0,09$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1) ja tämän jälkeen muutettiin asetaatti-ioninvaihtimen avulla (Amberlite) asetaatiksi. Puhtausaste HPLC:n mukaan 99 %. FAB-MS $(\text{M-H})^+ = 493,5$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d^6), δ ppm: 1,6 - 2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), ~ 3,5 ((m, 2H, N-CH_2 (proliini) - osittain H_2O -signaalin peittä-mä), 3,7 (m, 2H, N-CH_2 (glysiini)), 4,1 - 4,4 (m, 3H, CH ja $\text{N-CH}_2\text{-Ar}$), 7,3 - 8,5 (13H, aromaatti-H ja NH), ~ 8,4 - 9,2 (4H, amidiini).

Esimerkki 6

N-(1-naftyylisulfonyyli)-glysylyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi

Vastaavasti, kuten esimerkissä 5 saatiin käyttäen 1-naftyylisulfonyylikloridia otsikon mukainen yhdiste. FAB-MS $(\text{M-H})^+ = 493$.

Esimerkki 7

N-(n-heksadekyyllisulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asettaatti

- Valmistus tapahtui vastaavasti, kuten esimerkissä
 5 1. Saatiin valkoista jauhetta, jonka jp. oli 194 - 201 °C.
 FAB-MS (M-H)⁺ = 695.

Esimerkki 8

N-(n-butyylisulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asettaatti

- 10 Valmistus tapahtui vastaavasti, kuten esimerkissä
 1. Saatiin valkoista jauhetta, jonka jp. oli 203 - 211 °C.
 FAB-MS (M-H)⁺ = 526,5.

Esimerkki 9

N-(isopropyliamiinosulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asettaatti

a) **N-(isopropyliamiinosulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi**

- Vastaavasti, kuten esimerkissä 1c annettiin D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi-hydrokloridin reagoita isopropyliamiinosulfonihappokloridin kanssa.
 20 sa.

b) **N-(isopropyliamiinosulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-hydroksiamidinobentsyyli)amidi**

- Tämän yhdisteen valmistus tapahtui vastaavasti, kuten esimerkissä 4b antamalla yhdisteen 9a reagoita hydroksyyliamiinihydrokloridin kanssa.
 25

c) **N-(isopropyliamiinosulfonyyli)-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asettaatti**

- Yhdisteen 9b hydraus suoritettiin metanoli/jääetikka/THF-liuotinseoksessa Pd/hiiltä käyttäen 40 °C:ssa (13 h). Tämän jälkeen katalysaattori imusuodatettiin, liuos haihdutettiin vakuumissa, oheistislattiin useita kertoja etanolin kanssa, jäännös liuotettiin veteen, vesipitoinen faasi uutettiin 3 kertaa etikkaesterillä ja tämän jälkeen vesipitoinen faasi, joka sisälsi haluttua tuotet-
 30
 35

ta, lyofilisoitiin (valkoinen kiinteä aine, jonka jp. oli 199 - 205, FAB-MS (M+H)⁺ = 515).

Esimerkki 10

5 **N-(dimetyyliaminosulfonyyli)-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetatti**

Valmistus tapahtui vastaavasti, kuten esimerkissä 9 (valkoinen kiinteä aine; jp.: alkaen 90 °C:sta, hajoten, FAB-MS (M+H)⁺ = 501).

Esimerkki 11

10 **N-hydroksisulfonyyli-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi**

15 Liuokseen, jossa oli 1,8 g (4,36 mmol) D-fenyylialanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidi-hydrokloridia ja 1,68 g (13,0 mmol) di-isopropyylietyyliamiinia 20 ml:ssa DCM:ää, tiputettiin hitaasti 20 °C:ssa jäähdyttäen 0,58 g (0,33 ml, 5 mmol) kloorisulfonihappoa 10 ml:ssa DCM:ää. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 30 minuutin ajan huoneenlämpötilassa, laimennettiin DCM:llä 100 ml:aan, uutettiin ensiksi 2 m HCl:llä, sitten kaksi kertaa 10 ml:lla vettä, orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin rotaatiohaiduttimessa vakuuissa. Saatiin 2,0 g N-hydroksisulfonyyli-D-fenyylialanyyli-proliini-(p-syaanibentsyyli)amidia raakatuotteena, jonka annettiin reagoida ilman eri puhdistusta seuraavassa reaktiossa.

25 2,0 g mainittua raakatuotetta sekoitettiin yhdessä 0,9 g:n kanssa (13 mmol) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 2,5 ml:n kanssa di-isopropyyliamiinia 50 ml:ssa etanolia yön ajan huoneenlämpötilassa, tämän jälkeen haihdutettiin ja haihtuvat aineosat poistettiin korkeavakuuissa 1 tunnin sisällä 50 °C:ssa. Koska tuote oli hyvin vesiliukoinen, ei ollut mahdollista suorittaa edelleen käsittelyä uuttaen. Raakatuotetta (1,8 g) käytettiin suoraan seuraavassa hydrauksessa.

30

Raakatuotteen hydraus tapahtui 50 °C:ssa lievässä vety-ylipaineessa seoksessa, joka koostui 40 ml:sta metanolia ja 5 ml:sta jääetikkaa käyttäen spaattelin kärjelistä 10-prosenttista palladiumia hiilen pinnalla. Katalyysaattori suodatettiin erilleen 5,5 tunnin kuluttua, liuos haihdutettiin rotaatiohaihduttimessa vakuumissa ja oheistislattiin useita kertoja metanolin ja tolueenin kanssa. Sen jälkeen kun muodostunut tuote oli sekoitettu pois DCM:stä useita kertoja, saatiin 1,5 g (73 % teoreettisesta määrästä 3 vaiheen kautta) puhdasta N-hydroksisulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidia, joka NMR:n mukaan oli betaiinina. Jp.: 220 - 224 °C, valkoinen jauhe, FAB-MS: 474 (M-H)⁺.

Vastaavasti, kuten esimerkissä 4 valmistettiin seuraavia yhdisteitä:

Esimerkki 12

N-trifluorimetyylisulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

Saatiin valkoisia kiteitä, joiden jp. oli 240 - 242 °C (hajoten), FAB-MS: 526 (M-H)⁺.

Esimerkki 13

N-(β,β,β-trifluorietyylisulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

Saatiin valkoisia kiteitä, joiden jp. oli 87 - 89 °C (amorf.), FAB-MS: 540 (M-H)⁺.

Esimerkki 14

N-(n-oktyylisulfonyyli-D-fenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

Saatiin valkoisia amorfisia kiteitä, FAB-MS: 570 (M-H)⁺.

Esimerkki 15

N-metyylisulfonyyli-(D,L)-difenyyli-alanyyli-proliini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetaat

Saatiin valkoisia amorfisia kiteitä, FAB-MS: 548 (M-H)⁺.

Esimerkki 16

N-metyylisulfonyyli-di(4-kloorifenyli)alanyylipropiini-(p-amidinobentsyyli)amidi-asetatti

5 Saatiin valkoisia amorfisia kiteitä, FAB-MS: 617 (M-H)⁺.

Esimerkki a

Tablettipuristimessa puristetaan tavanomaisella tavalla tabletit, joiden koostumus on seuraavanlainen:

	100	mg	esimerkin 2 ainetta
10	240	mg	maissitärkkelystä
	27	mg	gelatiinia
	90	mg	maitosokeria
	4,5	mg	Aerosil ^R :ää (kemiallisesti puhdas piihappo submikroskooppisen hienoksi jakautuneena)
15	0,5	mg	magnesiumstearaattia
	4,5	mg	talkkia

Esimerkki b

Tavanomaisella tavalla valmistetaan lääkerakeet, joiden koostumus on seuraavanlainen:

20	200	mg	esimerkin 3 ainetta
	300	mg	ydinmassaa
	350	mg	sokeroimismassaa

25 Ydinmassa koostuu 9 osasta maissitärkkelystä, 3 osasta maitosokeria ja 1 osasta Luviskol^R VA 64:ää (vinyylipyrrolidoni-vinyyliasetaatti-sekapolymeraatti 60 : 40, vrt. Pharm. Ind. 1962, 586). Sokeroimismassa koostuu 5 osasta ruokosokeria, 2 osasta maissitärkkelystä, 2 osasta kalsiumkarbonaattia ja 1 osasta talkkia. Näin valmistetut lääkerakeet päällystetään tämän jälkeen mahanesteeseen hajoamattomalla päällysteellä.

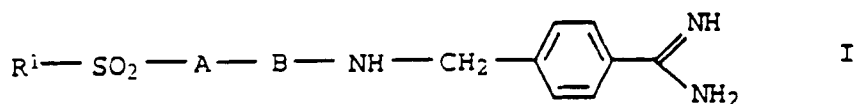
Esimerkki c

35 100 g esimerkin 1 ainetta liuotetaan 5 000 ml:aan vettä lisäten NaCl:ää ja pH saatetaan 0,1 N NaOH:lla arvoon 6,0, jolloin muodostuu veren suhteen isotoninen liuos. Kulloinkin 5 ml tätä liuosta suljetaan ampulleihin ja steriloidaan.

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, joilla on kaava I

5



sekä niiden stereoisomeerit ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien happojen kanssa muodostetut suolat, jolloin substituenteilla on seuraavat merkitykset:

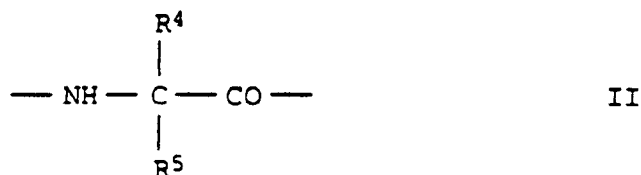
10

R^1 on C_{1-20} -alkyyli, C_{1-3} -fluorialkyyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, aryyli- C_{1-10} -alkyyli, aryyli, heteroaryyli, OH tai R^3R^2N , jolloin R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, aryyli- C_{1-10} -alkyyliä tai ne merkitsevät yhdessä C_{2-7} -alkyleeniketjua, johon on mahdollisesti liitetty aryyli- tai heteroaryyliryhmä tai joka voi sisältää heteroatomin (hapen, rikin, NH:n tai substituoidun typen),

15

A on α -aminohapporyhmä, jolla on kaava II

20



25

jossa

R^4 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, aryyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli,

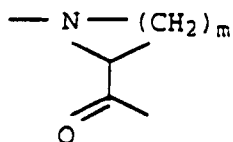
R^5 on vety, C_{1-8} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli- C_{1-3} -alkyyli, aryyli, aryyli- C_{1-3} -alkyyli, di(C_{3-7} -sykloalkyyli)-metyyli tai difenyyylimetyyli, tai jos $R^4 = H$, niin R^5 on C_{1-8} -alkyyli-ryhmä, jossa vetyatomi on korvattu OR^6 :lla tai $CO-OR^6$:lla (R^6 on vety, C_{1-8} -alkyyli tai aryyli- C_{1-3} -alkyyli) tai

30

R^4 ja R^5 merkitsevät yhdessä C_{2-6} -alkyleeniketjua, joka voi sisältää siihen liitetyn aryyliiryhmän,

B on syklinen α -aminohapporyhmä, jolla on kaava III

5



III

jossa

10

m on luku 2, 3 tai 4 ja yksi renkaassa oleva vetyatomi voi olla vaihdettu hydroksi- tai C_{1-3} -alkyyliiryhmään ja, jos $m = 3$ tai 4, niin renkaassa oleva CH_2 -ryhmä voi olla vaihdettu happeen, rikkiin, NH - tai $N-C_{1-4}$ -alkyyliiryhmään ja/ tai kaksi vierekkäistä vetyatomia voi olla vaihdettu kaksoissidokseen.

15

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaiset yhdisteet, tarkoitettu käytettäviksi sairauksien hoidossa.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
940674	A21K 47/10
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	EP 58903 (A01N 1/12)	
	EP 306827 (A21K 37/02)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
2.6.03	R. M. M. M.	