

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 911148 A7

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **911148**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C257/18
C07K 5/06
C07K 5/08
C07D207/16
C07D211/60**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.03.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.03.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.09.1991**

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

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

09.03.1990 CH 775/90 17.01.1991 CH 115/91

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Alig, Leo, Kaiseraugst, SVEITSI, (CH)
2 • Edenhofer, Albrecht, Switzerland, SVEITSI, (CH)
3 • Müller, Marcel, Frenkendorf, SVEITSI, (CH)
4 • Trzeciak, Arnold, Germany, SAKSA, (DE)
5 • Weller, Thomas, Switzerland, SVEITSI, (CH)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Etikkahappojohdannaisia

Ättikssyraderivat

Keksinnön kohteena ovat varsinkin etikkahappojohdanna-
annaiset, joiden kaava on

jossa

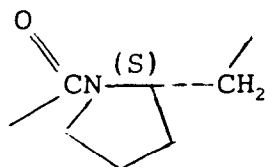
Q² on vety, fenyyli-alempi-alkyyli tai fysiologisis-
sa olosuhteissa lohkeava alempi-alkyyli,

Y on ryhmä, jonka kaava on

$$-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{Q}^4)- \quad (\text{Y}^2),$$
$$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3- \quad (\text{Y}^4),$$
$$-(\text{CH}_2)_{0-2}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN} \begin{array}{c} \diagup \\ | \\ \diagdown \end{array} \quad (\text{Y}^5),$$
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CN} \end{array} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}(\text{R}) \quad (\text{Y}^6)$$

tai

5

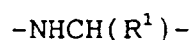


(Y⁷)

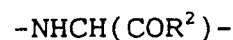
10 Q³ on vety, metyyli, fenyyli, -COOH, -COO-alempi-alkyyli, -CONH(CH₂)₂-COOH tai -CONH(CH₂)₂-COO-alempi-alkyyli,

Q⁴ on vety, metyyli tai fenyyli,

15 Z on 1,4-piperatsinyleeniryhmä, 1-asemassa olevan N-atomin välityksellä CO-ryhmään liittynyt 1,4-piperidinyyliryhmä tai ryhmä, jonka kaava on



tai



20 R¹ on vety, metyyli, fenyyli tai -COO-alempi-alkyyli,

R² on aminoryhmän välityksellä liittynyt α-aminokarboksyylihapon happotähde tai tämän hapon esteri tai amidi, tai ryhmä, jonka kaava on -NHCH₂CH₂-Ar tai -CO-R² on valinnaisesti mono- tai di-alempi-alkyloitu karbamoyyliryhmä
25 tai pyrrolidinoyyli- tai piperidinoyyliryhmä,

Ar on fenyyli tai fenyyli, jonka substituenttina on alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, -COOH, -COO-alempi-alkyyli, -O(CH₂)₁₋₄-COOH, O(CH₂)₁₋₄-COO-alempi-alkyyli, -CONH₂, -CONH-alempi-alkyyli, -CON(alempi-alkyyli)₂, pyrrolidinoyyli
30 li tai piperidinoyyli sekä niiden hydraatit tai solvaatit ja fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

Esillä olevassa keksinnössä tarkoitetaan lyhen-teillä seuraavaa: tBu on tert-butyli, Boc on tert-butok-sikarbonyyli, Z on bentsyylioksikarbonyyli, Val on L-valyyli, Phe on L-fenyyli-alanyyli, Ser on L-seryyli, Gly on
35

glykyyli, Ala on L-alanyyli, Asp on L- α -aspartyyli, Leu on L-leusiini ja Tyr on L-tyrosiini.

Ilmaisu "alempi" tarkoittaa ryhmiä, joissa on 1 - 6, edullisesti 1 - 4 C-atomia. Alempi-alkyyli-ryhmien esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli ja n-, sek- tai tert-butyli. Esimerkkejä fysiologisissa olosuhteissa lohkeavista alemmista alkyyli-ryhmistä ovat primääriset ja sekundaariset alemmat alkyyli-ryhmät.

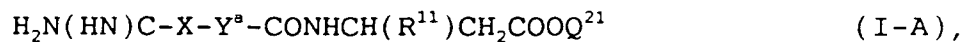
Esimerkkejä aminoryhmän välityksellä liittyneistä α -aminokarboksylihappotähteistä ovat Val, Phe, Ser, Leu, Tyr ja vastaavat alempi-alkyyli- tai fenyyli-alempialkyyli-esterit, amidit ja mono- tai di-alempialkyyli-amidit.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat solvatoituja, varsinkin hydratoituja. Hydraatti voi muodostua valmistusmenetelmän aikana tai vähitellen aluksi vedettömän kaavan I mukaisen yhdisteen hygroskooppisten ominaisuuksien johdosta.

Esimerkkejä kaavan I mukaisten yhdisteiden fysiologisesti käyttökelpoisista suoloista ovat fysiologisesti hyväksyttävien mineraalihappojen suolat, kuten kloorivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon suolat, tai orgaanisten happojen suolat, kuten metaanisulfonihapon, etikkahapon, trifluorietikkahapon, sitruunahapon, fumaarihapon, meripihkahapon tai salisyylihapon suolat. Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suoloja myös fysiologisesti hyväksyttävien emästen kanssa. Esimerkkejä tällaisista suoloista ovat alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, ammonium- ja alkyyliammoniumsuolat, kuten Na-, K-, Ca- tai tetrametyyliammoniumsuolat. Kaava I mukaiset yhdisteet sisältävät amidinoryhmän ja voivat siten esiintyä kahtaisionien muodossa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on yksi tai useampi asymmetrinen C-atomi, voivat olla enantiomeereina, diastereomeereina tai näiden seoksina, esim. rasemaatteina.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset joiden kaava on



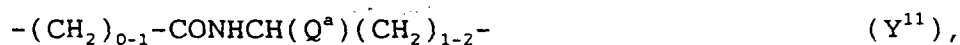
5

jossa

X on 1,4-fenyleeni tai 4-asemassa olevan C-atomin välityksellä ryhmään Y^a liittynyt 1,4-piperidinyleni,

Y^a on ryhmä, jonka kaava on

10

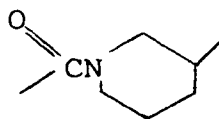


15



tai

20



(Y^{51})

Q^a on vety tai fenyyli,

R^{11} on vety tai $-\text{CO}-\text{R}^{22}$,

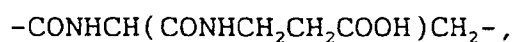
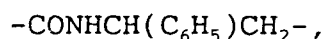
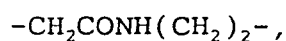
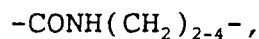
25

R^{22} on aminoryhmän välityksellä liittynyt α -amino-karboksyylihapon tähde tai tämän esteri tai amidi, ja

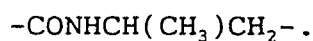
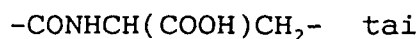
Q^{21} on vety tai fysiologisissa olosuhteissa lohkeava alempi-alkyyli.

Kaavassa IY on edullisesti kaavan Y^1 mukainen ryhmä, varsinkin

30



35



Kaavassa IZ on edullisesti ryhmä, jonka kaava on
 -NHCH₂-, NHCH(CH₃), -NHCH(C₆H₅), -NHCH(COO-isobutyryyli)-,
 -NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-, NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-
 Ser-OC₂H₅)-, -NHCH(CO-Leu-O-isopropyyli)-, -NHCH(CONHCH₂CH₂-
 5 C₆H₄-OCH₃)-, NHCH(CONHCH₂CH₂-C₆H₄-COOH)-, NHCH(CONHCH₂CH₂-
 CH₆H₄-OCH₂COOH)-, -NHCH(CONH₂)- tai -NHCH(pyrrolidinoyyli)-.

E erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä
 ovat seuraavat:

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-as-
 10 partyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-L-α-aspar-
 tyyli]-L-valiini,

N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-β-alaniini,
 N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-as-
 15 partyyli]-L-leusiini-isopropyyliesteri,

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-as-
 partyyli]-L-valiini,

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-as-
 partyyli]-3-(p-hydroksifenyyli)-L-alaniini,

20 N-[N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-L-α-aspar-
 tyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-L-α-asparagii-
 nihappoisobutyryliesteri,

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspar-
 25 tyyli]-L-seriinietyyliesteri,

N-[N-[(R)-1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyrrolidiny-
 li]karbonyyli]-L-α-aspartyli]-3-fenyyli-L-alaniini ja

N-[N-[N-[(5-amidino-2-pyridyyli)karbonyyli]-β-ala-
 nyli]-L-α-aspartyli]-3-fenyyli-L-alaniini.

30 Muita esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteitä
 ovat seuraavat:

N-[N-[N-(1-amidino-4-piperidinylikarbonyyli)-β-
 alanyyli]-L-α-aspartyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[N-[N-(p-amidinofenyyliasetyyli)-β-alanyyli]-L-α-
 35 aspartyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[N-[4-(p-amidinofenyylikarbamoyyli)butyryyli]-L-
 α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,
 N-[N-[(p-amidinofenyylikarbamoyyli)asetyyli]-L-α-
 aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,
 5 ras-N-[1-(p-amidinobentsoyyli)-3-piperidinyylikar-
 bonyyli]-β-alaniini,
 N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-β-alaniini,
 N-[(DL)-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-fenyyli-β-alanyy-
 li]-β-alaniini,
 10 N,N'-[[(S)-(p-amidinobentsamido)etyleenil]dikarbo-
 nyyli]di-β-alaniini,
 N2-(p-amidinobentsoyyli)-N4-(2-karboksietyyli)-L-
 asparagiini,
 N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-β-alaniini,
 15 ras-N-[[1-(3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyy-
 li]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniini,
 N-[[(S)-1-(p-amidinobentsoyyli)-2-pyrrolidinyyli]-
 asetyyli]-β-alaniini,
 (S)-3-[[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]amino-3-
 20 [(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]propionihappo,
 N-[[(R)-1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyrrolidinyyli]-
 karbonyyli]-β-alaniini,
 N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-2-metyyli-β-alanyyli]-L-
 asparagiinihappo-α-amidi,
 25 N-[N-[(p-amidinofenyyli)asetyyli]-β-alanyyli]-β-
 alaniini,
 ras-N-[[[1-(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidi-
 nyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteri,
 ras-N-[[1-[(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidi-
 30 nyyli]karbonyli]-β-alaniini,
 N-[N-[N-[3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyyli]-
 β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,
 (S)-β-[[DL-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-metyyli-β-ala-
 nyyli]amino]-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappo,

DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-metyyli-β-alaniini,

N-[DL-N-(p-amidinobentsoyyli)-2-fenyyli-β-alanyyli]-β-alaniini,

5 DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-2-metyyli-β-alaniini,

DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-2-fenyyli-β-alaniini,

10 p-[2-[[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]amino]etyyli]bentsoehappo,

DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-fenyyli-β-alaniini,

[p-[2-[[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]amino]etyyli]fenoksi]etikkahappo,

15 1-N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-4-piperidii-nietikkahappo,

4-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-1-piperat-siinietikkahappo.

20 Edellä olevia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

a) yhdisteestä, jonka kaava on



25 jossa

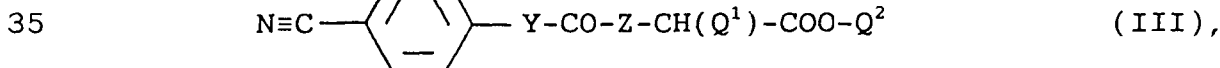
Q^1 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä,

X' on 4-asemassa mahdollisesti suojatulla amidinoryhmällä substituoitu fenyyli tai 4-piperidinyyli, ja

30 Z' ja Q^5 merkitsevät samaa kuin edellä vastaavasti Z ja Q^2 ,

lohkaistaan ainakin yksi suojaryhmä, tai

b) nitriilissä, jonka kaava on



nitriiliryhmä muutetaan amidinoryhmäksi, ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi hapoksi tai emäkseksi.

5 Esimerkkejä suojaryhmistä kaavan II mukaisissa yhdisteissä ovat bentsyyli tai alemmat alkyyliryhmät, kuten tert-butyyliesteriryhmissä, kuten bentsyyli-OCO- tai tert-Bu-OCO, sekä amidinosuojaryhmät, kuten Z ja Boc. Esimerkkejä suojatuista amidinoryhmistä ovat -C(NH)NH-Z,
10 -C(NH)NH-Boc ja -C(N-Boc)-NH-Boc.

Esteriryhmät voidaan lohkaista sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi saippuoimalla emäksellä kuten alkali-metallihydroksidilla, esim. natriumhydroksidilla, liuoksessa, kuten metanolissa. Bentsyyliesterit voidaan loh-
15 kaista hydraamalla jalometallikatalysaattorin läsnäollessa, kuten Pd/C-katalysaattorin läsnä ollessa, liuottimeksa, kuten metanolissa, etanolissa, muurahaishapossa tai etikkahapossa, lämpötilassa aina noin 40 °C:seen asti, edullisesti huoneen lämpötilassa. Tällöin ryhmässä X' ole-
20 va amidinosuojaryhmä, kuten Z, samalla lohkeaa.

Esteriryhmät, kuten tert-butyyli, tai amidinosuojaryhmät, kuten Boc, voidaan lohkaista esimerkiksi hapon, kuten muurahaishapon tai trifluorietikkahapon avulla, haluttaessa liuottimeksa, kuten dikloorimetaanissa, lämpötilassa aina 40 °C:seen asti, edullisesti huoneen lämpötilassa.
25

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ovat myös esillä olevan keksinnön kohteena. Niitä voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä sinänsä tunnetuin menetel-
30 min, esimerkiksi siten kuin seuraavassa kuvataan.

Niinpä ensimmäisenä vaiheena amiini, jonka kaava on



kytketään peptidikemiasta tunnetuin menetelmin yhteen hap-
pon kanssa, jonka kaava on



5



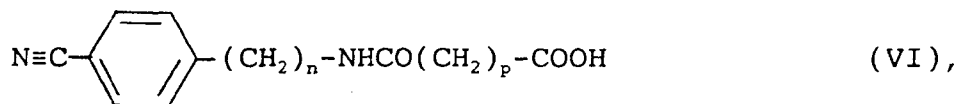
10



15



20 tai



25 joissa kaavoissa

Q^{22} on helposti lohkaistavissa oleva alkyyli-ryhmä,

Q^{31} on vety, metyyli, fenyyli, -COO-alempi-alkyyli
tai -CONH(CH₂)₂-COO-alempi-alkyyli,

R^5 on aminosuojaryhmä, kuten Z tai Boc,

30 $n = 0$ ja $p = 3$ tai $n = 2$ ja $p = 1$,

jolloin muodostuu amidiryhmä.

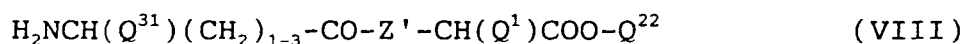
Yhdiste IV voidaan kytkeä yhdisteen Va, Vb tai VI
kanssa esimerkiksi tetrahydrofuraanissa (THF) lämpötilassa
-10 °C:sta huoneen lämpötilaan argonkehässä O-bentsotriat-
sol-1-yyli, N,N,N',N'-tetrametyyliuoroniumheksafluorifos-
faatin (HBTU) läsnä ollessa. Yhdisteen IV kytkeminen yh-

35

disteeseen Vc, Vd tai Ve voidaan suorittaa esimerkiksi aktivoimalla ensin happo Vc, Vd tai Ve THF:ssa klooridimetoksitriatsiinilla ja N-metyylimorfoliinilla ja saattamalla se sitten reagoimaan amiinin IV p-tolueenisulfonaatin ja N-metyylimorfoliinin kanssa.

Näin saadusta reaktiotuotteesta voidaan sitten lohkaista selektiivisesti siihen sisältyvä aminosuojaryhmä R⁵, esimerkiksi Z tai Boc siten kuin edellä kuvattiin katalyyttisesti hydraamalla esim. trifluorietikkahapolla.

Tällä tavoin esimerkiksi yhdisteistä IV ja Va saatu amiini, jonka kaava on



voidaan sitten muuttaa nitriiliksi, esimerkiksi kaavan III nitriiliksi, kytkemällä siihen 4-syaanibentsoehappo tai 4-syaanifenyylietikkahappo esim. siten kuin edellä kuvattiin yhdisteiden IV ja Va välinen kytkentä.

Näin saatu nitriili tai yhdisteiden IV ja VI välisellä kytkennällä saatu nitriili voidaan esimerkiksi saattamalla reagoimaan rikkivedyn ja trietyyliamiinin kanssa pyridiinissä muuttaa tioamidiksi, josta metyloimalla metyylijodidilla asetonissa ja saattamalla reaktiotuote reagoimaan ammoniumasetaatin kanssa metanolissa saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa X' sisältää vapaan amidinoryhmän. Analogisesti voidaan kaavan III mukainen nitriili muuttaa vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Edellä olevan kaavan VIII mukainen amiini voidaan myös esim. reaktiossa 1-amidino-4-piperidinokarboksyylimahapon, p-amidinofenyyliasetyylikloridin tai p-amidinobentsoyylikloridin kanssa muuttaa kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa X' on vastaavasti 1-amidino-4-piperidinyyli tai p-amidinofenyyli.

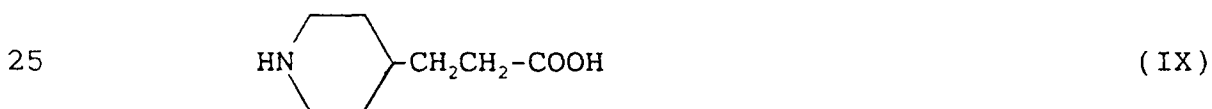
Kaavan VIII mukainen amiini tai amiini, joka on saatu kaavan IV mukaisen yhdisteen ja jonkin kaavoista

Va - Ve mukaisen yhdisteen välisessä reaktiossa, voidaan edelleen saattaa reagoimaan metyleenikloridissa ja natriumvetykarbonaatin vesiliuoksessa p-amidinobentsoyylidikloridin kanssa ja sen jälkeen natriumkarbonaatin läsnä ollessa kloorimuurahaishappobentsyyliesterin tai di-tert-butyylidikarbonaatin kanssa, jolloin saadaan kaavan II mukainen yhdiste, jossa X' on Z- tai vastaavasti Boc-suojattu p-amidinofenyyli.

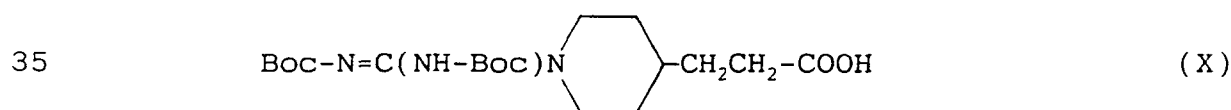
Kaavojen IV - VI mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden valmistuksen kanssa tai siten kuin jäljempänä olevissa esimerkeissä on kuvattu.

Kaavan VI mukainen nitriili voidaan valmistaa esimerkiksi kytkemällä yhteen vastaava amiini, jonka kaavan on $\text{NCC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, ja vastaava happo, jonka kaava on $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_p\text{-COOQ}^{22}$, esim. siten kuin amiinin IV ja hapon V välinen kytkentä suoritettiin, ja sen jälkeen lohkaisemalla esteriryhmä Q^{22} .

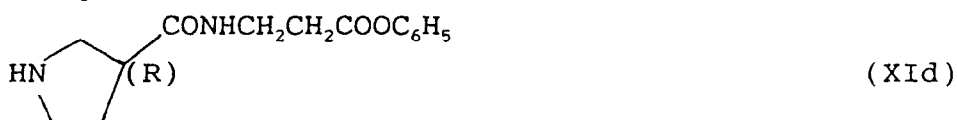
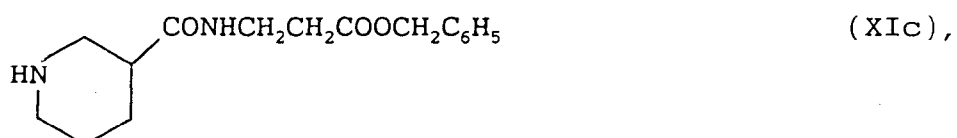
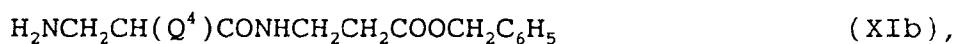
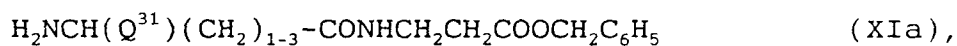
Sellaisen kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X' on 4-asemassa suojatulla amidinoryhmällä substituoitu 4-piperidinyyli, voidaan ensin yhdiste, jonka kaava on



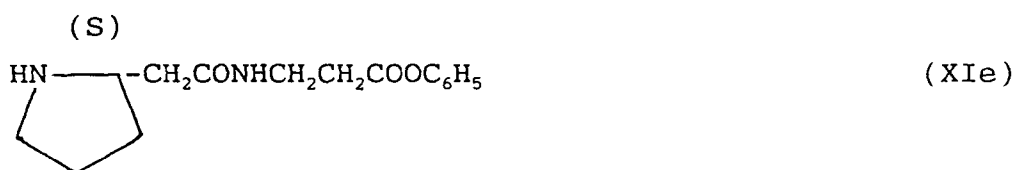
saattaa reagoimaan tert-butanolissa ja natriumhydroksidiliuoksessa, esim. N,N'-bis(tert-butoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa yhdisteeksi, jonka kaava on



ja tämä yhdiste kytkeä yhteen esim. yhdisteen kanssa, jonka kaava on



tai



joissa kaavoissa

Q^{31} on vety, metyyli, fenyyli, $-\text{COO}$ -alempi-alkyyli tai $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-\text{COO}$ -alempialkyyli.

Kaavan II mukainen yhdiste, joissa X' on 4-asemassa suojatulla amidinoryhmällä substituoitu fenyyli tai 4-piperidinyyli, voidaan valmistaa kytkemällä yhteen kaavan $\text{X}'-\text{Y}-\text{COOH}$ mukainen happo ja edellä olevan kaavan IV mukainen amiini.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, niiden solvaatit ja niiden suolat estävät sekä fibrinogeenin, fibronektiinin ja Willebrand-tekijän sitoutumisen verihiutaleiden fibrinogeenireseptoreihin (glykoproteiini IIb/IIIa) että niiden ja muiden adhesiivisten proteiinien, kuten vitronektiinin, kollageenin ja lamiinin sitoutumisen erilaisilla solutyypeillä oleviin vastaaviin reseptoreihin. Mainitut yhdis-

teet vaikuttavat siten solu-solu- ja solut-matriisi-vuoro-
vaikutuksiin. Ne estävät varsinkin verihiutaletukosten
syntymistä ja niitä voidaan käyttää selllaisten sairauk-
sien, kuten verisuonitukoksen, aivohalvauksen, sydänin-
farktin, tulehduksen ja valtimonkivetustaudin hoitoon ja
ehkäisyyn. Yhdisteillä on lisäksi vaikutusta kasvainsolui-
hin niiden estäessä etäpesäkkeiden muodostumista. Niitä
voidaan siten käyttää myös kasvaintenvastaisina aineina.
Lisäksi ne voivat edistää haavojen paranemista.

Fibrinogeenin sitoutumisen estyminen fibrinogeeni-
reseptoriin (glykoproteiini IIb/IIIa) voidaan osoittaa
seuraavasti:

Glukoproteiini IIb/IIIa saadaan ihmisen verihiuta-
leiden Triton X-100-uutteista ja puhdistetaan lektiini-
affiniteettikromatografialla (Analytical Biochemistry 151,
1985, 169 - 177) ja kromatografoimalla Arg-Gly-Asp-Ser-
affiniteettipylväässä (Science 231, 1986, 1559 - 1562).
Näin saatu reseptoriproteiini sidotaan mikrotiitterile-
vyille. Fibrinogeenin spesifinen sitoutuminen immobilisoi-
tuun reseptoriin määritetään ELISA-systeemin ("enzyme-
linked immunosorbent assay") avulla. Seuraavassa esitetyt
IC₅₀-arvot vastaavat koeaineen konsentraatiota, joka tar-
vitaan estämään 50-%:isesti fibrinogeenin sitoutuminen
immobilisoituun reseptoriin:

25

Yhdiste

esimerkistä

nro	1	2	3	4	5	6	7
IC ₅₀ (mM)	0,0003	0,13	0,045	0,035	0,01	0,01	0,027

30

Yhdiste

esimerkistä

nro

8	9	10	11	18	25	28	31
IC ₅₀ (mM)							
0,10	0,005	0,022	0,0025	0,010	0,0067	0,005	0,012

35

	Yhdiste	
	esimerkistä	
	nro	
	38	39
5	IC ₅₀ (mM)	
	0,0036	0,0012

Kuten jo mainittiin keksinnön kohteena ovat myös lääkkeet, jotka sisältävät kaavan I mukaista yhdistettä, sen solvaattia tai sen suolaa, lisäksi myös menetelmä tällaisten lääkkeiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että yksi tai useampi mainituista yhdisteistä ja haluttaessa yksi tai useampi muu terapeuttisesti arvokas aine saatetaan galeeniseen valmistemuotoon. Lääkkeitä voidaan antaa enteraalisesti, esim. suun kautta tabletteina, lakkatabletteina, drageina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina, tai peräsuolen kautta, esim. peräpuikkoina, tai suihkeena. Lääkeanto voi kuitenkin tapahtua myös parenteraalisesti, esim. injektioliuoksen tai infuusion muodossa.

Tablettien, lakkatablettien, drageiden ja kovage-latiinikapselien valmistamiseksi vaikuttava aine voidaan sekoittaa farmaseuttisesti inerttien, epäorgaanisten tai orgaanisten täyteaineiden kanssa. Tällaisina täyteaineina voidaan tableteissa, drageissa ja kovagelatiinikapseleissa käyttää esim. laktoosia, maissitärkkelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai sen suoloja. Pehmeägelatiinikapseleissa käytettäväksi täyteaineiksi sopivat esim. kasviöljyt, vahat, rasvat, puolijuoksevat ja neste-mäiset polyolit; vaikuttavan aineen laadusta riippuen ei pehmeägelatiinikapseleissa kuitenkaan välttämättä tarvita täyteaineita. Liuosten ja siirappien valmistukseen sopivat täyteaineiksi esim. vesi, polyolit, sakkaroosi, inverttisokeri ja glukoosi, injektioliuoksiin sopivat esim. vesi, alkoholit, polyolit, glyseroli ja kasviöljyt ja peräpuik-

koihin sopivat esim. kovettamattomat ja kovetetut öljyt, vahat, rasvat ja puolijuoksevat tai nestemäiset polyolit. Farmaseuttiset valmisteet voivat lisäksi sisältää säilytysaineita, liuotusvälityksaineita, stabilointiaineita, 5 kostutusaineita, emulgointiaineita, makeutusaineita, värejä, aromiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi, puskureita, päällysteaineita tai hapetuksenestoaineita.

Aikaisemmin mainittujen tautien vastustamiseen ja 10 ehkäisyyn käytettävä vaikuttavan aineen annos voi vaihdella laajoissa rajoissa ja se tulee luonnollisesti jokaisessa yksityistapauksessa säätää yksilöllisten olosuhteiden mukaisesti. Yleensä suun kautta otettuna aikuisen ihmisen annos on noin 0,1 - 20 mg/kg, edullisesti noin 0,5 - 4 15 mg/kg päivässä, jolloin kuitenkin mainittu ylempi raja voidaan myös ylittää, milloin tämä osoittautuu tarpeelliseksi.

Esimerkki 1

N-[N-[N-p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-3-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidin (100 mg) suspensioon 20 dikloorimetaanissa (10 ml) lisätään 15 ml trifluorietikkahappoa. 3 tunnin kuluttua huoneen lämpötilassa liuotin haihdutetaan ja jäännös kiteytetään eetteristä. Kiteyttämällä uudelleen metanoli/etyyliasetatiseoksesta saadaan 25 32 mg N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniinia, sp. 216 - 220 °C (hajoa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

30 a) Z- β -Ala-OH:n (446 mg) ja H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu:n (785 mg) (valmistettu kondensoimalla Z-Asp(O-tBu)-OH ja H-Phe-O-tBu ja sitä seuraavalla hydrogenolyysillä) liuokseen THF:ssä (15 ml) lisätään argonkehässä 0 °C 834 mg HBTU:ta ja 0,24 ml N-metyylimorfoliinia. 5 tunnin 35 kuluttua seos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan

etyyliasetaattiin ja 5-%:iseen NaHCO_3 -liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaninen uute pestään vedellä ja 1-m KHSO_4 -liuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatti/di-isopropyylietteriseoksesta, jolloin saadaan 592 mg Z- β -Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu, sp. 138 - 139 °C.

b) Hydraamalla katalyyttisesti esiaste (550 mg) etanolissa 10-%:isen Pd/C-katalysaattorin läsnäollessa saadaan kromatografisen puhdistuksen jälkeen (silikageeli etyyliasetaatti/metanoliseoksissa 4:1 $\rightarrow$ 1:1) 417 g H- β -Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu, MS: 464 (M+H)⁺.

c) Kytkemällä yhteen kohdan b) tuote (350 mg) ja 4-syaanibentsoehappo (125 mg) esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja kromatografoimalla eristetty tuote silikageelillä etyyliasetaatissa saadaan 293 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[N-(p-syaanibentsoyyli)- β -alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, sp. 74 - 76 °C.

d) Esiasteen (270 mg) liuos pyridiini/trietyyliamiiniseoksessa (15:1) kyllästetään rikkivedyllä. 24 tunnin kuluttua liuotin poistetaan ja jäännös jaetaan etyyliasetaattiin ja 5-%:iseen NaHCO_3 -liuokseen liukeneviin osiin. Orgaaniset uutteet pestään vedellä ja 1-m kaliumvetysulfaattiliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla ja tuote kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saadaan 230 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[N-[p-tiokarbamoylibentsoyyli)- β -alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, sp. 101 - 103 °C.

e) Esiasteen (200 mg) liuokseen asetonissa (15 ml) lisätään 2 ml metyylijodidia. Seosta kuumennetaan kiehumislämpötilassa 3 tuntia, seoksen annetaan sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan ja tuote saostetaan lisäämällä dietyylieetteriä. Saadaan 226 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[N-[p-[1-(metyyliitio)formimidoyyli]bentsoyyli]- β -alanyyli]-

li]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 139 - 140 °C.

f) Esiasteen (160 mg) liuokseen metanolissa (10 ml) lisätään 32 mg ammoniumasetaattia. Reaktioseosta kuumennetaan 4 tuntia kiehumislämpötilassa. Huoneen lämpötilaan jäähtynyt liuos suodatetaan, haihdutetaan ja jäännökseen lisätään dietyylieetteriä. Saostunut tuote suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 135 mg N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesterihydrojodidia, sp. 162 - 163 °C.

Esimerkki 2

60 mg:sta N-[N-[N-(1-amidino-4-piperidinyyli)karbonyyli)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteriä saadaan käsittelemällä trifluorietikkahapossa metyleenikloridissa esimerkiksi 1 kuvatulla tavalla ja kiteyttämällä tuote metanoli/dietyylieetteriseoksesta 26 mg N-[N-[N-(1-amidino-4-piperidinyyli)karbonyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-trifluoriasetaattia (2:3), sp. 127 - 130 °C.

Lähtöaine valmistettiin seuraavasti:

Kytkemällä yhteen 1-amidino-4-piperidiinikarboksyylihappo (86 mg) (BE-patenttijulkaisu 893 282, Nippon Chemiphar Co. Ltd.) ja H-β-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (119 mg) (esimerkki 1b) dioksaanissa pyridiniumhydrokloridin (58 mg) läsnä ollessa esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla saadaan kromatografoinnin jälkeen silikageelillä metyleenikloridi/metanoliseoksella 1:1 71 mg N-[N-[N-(1-amidino-4-piperidinyyli)karbonyyli)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alanyyli-tert-butyyliesteriä, MS: 617 (M+H)⁺.

Esimerkki 3

50 mg:sta N-[N-[N-(p-amidinofenyyliasetyyli)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-

alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia saadaan käsittelemällä trifluorietikkahapolla esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 36 mg N-[N-[N-(p-amidinofenyyliaasetyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyl-L-alaniini-trifluoriasetaattia, sp. 218 - 220 °C (dietyylieetteristä).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Kytkemällä yhteen 4-syaanifenyylietikkahappo (142 mg) ja H-β-Ala-Asp(O-tBu) (371 mg) (esimerkki 1b) saadaan esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla kromatografoinnin jälkeen silikageelillä etyyliasetaatit/metanoliseoksella 250 mg N-[N-[N-(p-syaanifenyyliasetyyli)-β-alanyyli]-3-tert-butoksykarbonyyli-L-alanyyli]-3-fenyyl-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, sp. 93 - 94 °C.

b) Esiaste (230 mg) tionoidaan esimerkissä 1d) kuvatulla tavalla ja tuote puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 160 mg N-[N-[N-(p-tiokarbamoyylifenyyliasetyyli)-β-alanyyli]-3-tert-butoksykarbonyyli-L-alanyyli]-3-fenyyl-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, MS: 607 (M+H)⁺.

c) Esiaste (120 mg) metyloidaan esimerkissä 1e) kuvatulla tavalla, jolloin kiteyttämisen jälkeen saadaan 100 mg N-[N-[N-(p-metyylitioformimidoyyli)fenyyli)asetyyli]-β-alanyyli]-3-tert-butoksykarbonyyli-L-alanyyli]-3-fenyyl-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 103 - 104 °C (asetoni/dietylieetteri).

d) Saattamalla esiaste (90 mg) reagoimaan ammoniumasetaatin kanssa esimerkissä 1f) kuvatulla tavalla saadaan 62 mg N-[N-[N-(p-amidinofenyyliaasetyyli)-β-alanyyli]-3-tert-butoksykarbonyyli-L-alanyyli]-3-fenyyl-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 152 °C (metanoli/dietylieetteri).

Esimerkki 4

Käsittelemällä N-[N-[4-(p-amidinofenyylkarbamoyyli)butyryyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-

3-fenyyli-L-analiini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia (55 mg) trifluorietikkahapolla esimerkissä 1 kuvatulla tavalla saadaan kiteyttämällä tuote etanoli/dietyylieetterisoksesta 31 mg N-[N-[4-(p-amidinofenyylikarbamoyyli)-butyryyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-trifluori-asetaattia (5:4), sp. 159 - 161 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Kytkemällä yhteen 4-aminobentsonitriili (1,18 g) ja monometyyli-glutaraatti (1,25 ml) esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja kiteyttämällä tuote etyyliasetaatista saadaan 1,83 g metyyli-4-[(p-syaanifenyyli)karbamoyyli]-butyraattia, sp. 126 - 127 °C.

b) Esiasteen (1 g) liuokseen metanolissa (10 ml) lisätään 6 ml 1-n natriumhydorksidiliuosta. 7 tunnin kuluessa reaktioseos haihdutetaan, jäännös uutetaan etyyliasetaatilla ja neutraloidaan sitten 1-n kloorivetyhapolla. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 575 mg 4-[(p-syaanifenyyli)karbamoyyli]voihappoa, sp. 200 - 201 °C.

c) Kytkemällä yhteen esituote (464 mg) H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (863 mg) esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja kromatografoimalla tuote silikageelillä etyyliasetaatilla ja hiertämällä sitten saatua tuotetta heksaanissa saadaan 701 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[4-(p-syaanifenyylikarbamoyyli)butyryyli]-1-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, sp. 64 - 66 °C.

d) Saattamalla esituote (350 mg) reagoimaan rikki-vedyn kanssa samoin kuin esimerkissä 1d) saadaan kiteyttämällä tuote etyyliasetaatista 304 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[4-p-tiokarbamoyylifenyyli)butyryyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-1-alaniini-tert-butyyliesteriä, sp. 178 - 179 °C.

e) Metyloimalla esituote (150 mg) samoin kuin esimerkissä 1e) ja kiteyttämällä tuote dietylieetteristä saadaan 175 mg N-[3-(tert-butoksikarbonyyli)-N-[4-[[p-[1-

(metyylitio)formimidoyyli]fenyyli]karbamoyyli]butyryyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesterihydrojodidia (1:1), sp. 127 - 128 °C.

- f) Esituotteesta (90 mg) saadaan esimerkissä 1f) kuvatulla tavalla 60 mg N-[N-[4-(p-amidinofenyylikarbamoyyli)butyryyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 130 - 132 °C.

Esimerkki 5

- 10 Saattamalla N-[N-[(p-amidinofenyylietyyli]karbamoyyli)asetyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidi (100 mg) reagoimaan trifluorietikkahapon kanssa esimerkissä 1 kuvatulla tavalla ja kiteyttämällä tuote dietyylieetteristä
15 saadaan 69 g N-[N-[(p-amidinofenyylietyyli]karbamoyyli)asetyyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-trifluori-asetaatia, sp. 141 - 143 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

- a) 876 mg:sta p-syaanihydrokanelihappoa (Pharmazie
20 28, 1973, 724) saadaan tunnettua reaktiosarjaa noudattaen (Organic Synthesis 51, 1971, 48) 370 mg p-(2-aminoetyyli)-bentsonitriiliä, MS: 147 (M+H)⁺.

- b) p-(2-aminoetyyli)bentsonitriilin (731 mg) ja trietyyliamiinin (1,39 ml) liuokseen THF:ssa (10 ml) tiputetaan -10 °C:ssa malonihappokloridimetyyliesterin (0,59 ml liuos 5 ml:ssa THF:aa. Seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan, seos kaadetaan jääveteen ja säädetään pH-arvoon 2 1-n kloorivetyhapolla. THF haihdutetaan ja vesipitoiset uutteen uutetaan etyyliasetaatilla. Uute kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 380 mg metyyli-p-syaanifenyylietyyli)malonamaattia, sp. 125 °C.

- c) Analogisesti esimerkin 4b) kanssa saadaan saippuomalla b):n tuote 365 mg N-(p-syaanifenyylietyyli)malonamiinihappoa, sp. 137 - 139 °C.

d) Analogisesti esimerkin 1a) kanssa saadaan kytkemällä esituote (300 mg) ja H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (507 mg) yhteen ja kromatografoimalla sitten silikageelillä etyyliasetaatilla 352 mg N-[3-(tert-butoksykarbonyyli)-
 5 N-[(p-syaanifenyylietyylikarbamoyyli)asetyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, MS: 607 (M+H)⁺.

e) Analogisesti esimerkin 1 d)-, e)- ja f)-kohtien kanssa saadaan samalla reaktiosarjalla 380 ng:sta d):n
 10 tuotetta (kiteytys di-isopropyylieetteristä) 152 mg N-[N-[(p-amidinofenyylietyylikarbamoyyli)asetyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 91 - 93 °C (hajoaa).

Esimerkki 6

15 200 mg:sta N-[N-[(4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia saadaan analogisesti esimerkin 1 kanssa (kiteytys etanoli/dietyylieetterisoeksesta) 119 mg N-[N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-L- α -aspar-
 20 tyyli]-L-valiini-trifluoriasetaattia, sp. 174 °C (hajoaa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Kytkemällä yhteen Z-4-aminovoihappo (783 mg) ja H-Asp(O-tBu)-Val-O-tBu (1 g) (saatu Z-Asp(O-tBu)-OH:n ja H-Val-O-tBu:n kondensaatiolla ja sitä seuraavalla hydroge-
 25 nolyysillä) esimerkissä 1a) kuvatulla tavalla ja kromatografoimalla tuote silikageelillä etyyliasetaatilla sekä kiteyttämällä sitten heksaanista saadaan 1,17 g N-[N-[4-[1-(bentsyylioksi)formamidi]butyramido]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteriä, sp.
 30 64 - 65 °C.

b) Esituoteen (1,1 g) hydrogenolyysillä esimerkissä 1b) kuvatulla tavalla saadaan 1 g N-[N-(4-aminobutyryyli)-3-tert-butoksykarbonyyli]-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteriä, sp. 99 - 100 °C.

c) 4-syaanibentsoehapon (324 mg), 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinin (352 mg) ja N-metyylimorfoliinin (0,24 ml) liuokseen dimetyyliformamidissa (10 ml) lisätään 2 tunnin seisotuksen jälkeen 0 °C:ssa b):n tuotteen (559 mg) liuos. Seos saa lämmetä huoneen lämpötilaan ja käsittelyn jälkeen samoin kuin esimerkeissä 1d ja kromatografoimalla silikageelillä etyyliasetaatilla saadaan 772 mg N-[N-[4-(p-syaanibentsamido)butyryyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli-L-valiini-tert-butyyliesteriä, MS: 559 (M+H)⁺.

d) Saattamalla kohdassa c) saatu tuote (760 mg) samoihin reaktioihin kuin esimerkeissä 1d, 1e) ja 1f) saadaan (kiteytys di-isopropyylietteristä) 444 mg N-[N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-3-tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli-L-valiini-tert-butyyliesteri-hydrojodidia, sp. 105 - 107 °C (hajoaa).

Esimerkki 7

1,09 g ras-N-1-[[[p-[N-(bentsyylioksykarbonyyli)-amidino]bentsoyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteriä ja 0,25 g Pd/C-katalysaattoria sekoitetaan vetykehässä 20 ml:ssa etyyliasetaatia. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan. Sakka suspendoidaan metanoliin, suspension pH säädetään 8:ksi ammoniakilla, suspensiota sekoitetaan ja sitten sakka imusuodotetaan, pestään metanolilla ja kuivataan. Saadaan 530 mg ras-N-[[1-(p-amidinobentsoyyli)-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinia hydraattina (2:1), sp. >265 °C, MS: 347 (96, M+H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) ras-N-(tert-butoksykarbonyyli)piperidiini-3-karboksylihappo (Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 1979, 763) aktivoidaan THF:ssä klooridimetoksitiratsiinilla ja N-metyylimorfoliininilla ja kytketään sitten yhteen β-alaniinibentsyyliesteri-p-tolueenisulfonaatin (J. Org. Chem. 17,

1952, 1564) ja N-metyylimorfoliinin kanssa, jolloin saadaan ras-N-[[1-(tert-butoksikarbonyyli)-3-piperidinyyli]-karbonyyli]- β -alaniinibentsyyliesteri, sp. 57 - 59 °C.

5 b) Lohkaisemalla trifluorietikkahapolla siitä saadaan ras-(3-piperidinyylikarbonyyli)- β -alaniinibentsyyliesteri-trifluoriasetaatti.

10 c) Tämä saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/ NaHCO_3 -vesiliuoksessa p-amidinobentsyylikloridinkanssa ja sitten natriumkarbonaatin läsnäollessa kloorimuurahais-
happobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan ras-N-1-
[[p-[N-bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsyyli]-3-pi-
peridinyyli]karbonyyli]- β -alaniinibentsyyliesteri, MS: 571
(10, M+H).

Esimerkki 8

15 512 mg N-[4-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidi-
no]bentsamido]butyryyli]- β -alaniinibentsyyliesteriä ja
170 mg Pd/C-katalysaattoria sekoitetaan vetykehässä
10 ml:ssa etikkahappoa. Katalysaattori suodatetaan pois ja
suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen ja liuos
20 haihdutetaan. Jäännös suspendoidaan veteen, suspension pH
säädetään ammoniakilla 7:ksi, sakka suodatetaan, pestään
vedellä ja kuivataan. Saadaan 239 mg N-[4-(p-amidinobents-
amido)butyryyli]- β -alaniinia, sp. >250 °C, MS: 321 (12,
M+H).

25 Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

30 a) 4-(tert-butoksikarbonyyliamino)voihappo aktivoi-
daan THF:ssa klooridimetoksitriatsiinilla ja N-metyylimor-
foliinilla ja saatetaan sitten reagoimaan β -alaniinibent-
syyliesteri-p-tolueenisulfonaatin kanssa N-metyylimorfo-
liinin läsnäollessa, jolloin saadaan N-[4-(1-tert-butoksi-
formamidi)butyryyli]- β -alaniinibentsyyliesteri, sp. 54 -
55 °C.

b) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan N-(4-amino-
butyryyli)- β -alaniinibentsyyliesteri-trifluoriasetaatti.

c) Viimeksi mainittu yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaatti-seoksessa p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten natriumkarbonaatin läsnäollessa kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan N-[4-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsamido]butyryyli]-β-alaniinibentsyyliesteri, sp. 173 - 183 °C.

Esimerkki 9

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[N-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]-β-alaniinibentsyyliesteristä N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-β-alaniini hydraattina (2:1), sp. >250 °C, MS: 307 (6, M+H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Analogisesti edellisten esimerkkien kanssa N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniini ja β-alaniinibentsyyliesteri kytketään yhteen N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alanyyli]-β-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 84 - 85 °C.

b) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan (β-alanyyli)-β-alaniinibentsyyliesteritrifluoriasetaatti.

c) Tämä saatetaan reagoimaan p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan N-[N-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]-β-alanyyli]-β-alaniinibentsyyliesteri, sp. 165 - 166 °C.

Esimerkki 10

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[(DL)-N-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]-3-fenyli-β-alanyyli]-β-alaniinibentsyyliesteristä N-[(DL)-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-fenyli-β-alanyyli]-β-alaniini hydraattina (3:1), sp. >250 °C, MS: 383 (62, M+H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) Analogisesti edellisten esimerkkien kanssa DL-N-(tert-butoksikarbonyyli)-3-fenyli-β-alaniini ja β-alaniinibentsyyliesteri kytketään yhteen N-[(DL)-N-(tert-butok-

sikarbonyyli)-3-fenyyli- β -alanyyli]- β -alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 143 - 144 °C.

b) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan [(DL)-3-fenyyli- β -alanyyli]- β -alaniinibentsyyliesteri-trifluoriasetaatti.

c) Tämä saatetaan reagoimaan p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan N-[(DL)-N-[p-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]-3-fenyyli- β -alanyyli]- β -alaniinibentsyyliesteri, sp. 187 - 189 °C.

Esimerkki 11

443 mg N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[5-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsamido]valeryyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteriä ja 111 mg Pd/C-katalysointia sekoitetaan 9 ml:ssa etikkahappoa vetykehässä 3,5 tuntia. Liuos suodatetaan, haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan uudelleen. Jäännös sekoitetaan veteen, suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 246 mg N-[N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniinia hydraattina (1:2), sp. 241 °C.

Lähtöaine-esteri (sp. 169 - 171 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo-4-bentsyyliesteri kytketään yhteen 3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesterin kanssa N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 93 - 94 °C.

b) Tästä poistetaan suojaryhmä trifluorietikkahapossa ja yhdiste kytketään yhteen 5-(1-tert-butoksiformamido)valeriaanahapon kanssa, jolloin saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[5-(1-tert-butoksiformamido)valeryyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteri, sp. 119,5 - 120,5 °C.

c) Viimeksi mainitusta yhdisteestä poistetaan tert-butoksi-suojaryhmä trifluorietikkahapossa ja yhdiste muutetaan sitten lähtöaineeksi metyleenikloridi/vesi/natriumbikarbonaattiseoksessa reaktiossa p-amidinobentsoyylidikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa.

Esimerkki 12

Analogisesti esimerkin 11 kanssa saadaan N,N'-[[[(S)-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsamido]etyleenidikarbonyyli]di-β-alaniinidibentsyyli]diesteristä haihduttamalla veden kanssa ja sekoittamalla metanolissa N,N'-[[[(S)-(p-amidinobentsamido)etyleenidikarbonyyli]di-β-alaniini, sp. >250 °C.

Lähtöaine-esteri (sp. 171 -172 °C) saadaan seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo kytketään yhteen 2 ekvivalentin kanssa β-alaniinibentsyyliesteriä N,N'-[[[(S)-(1-tert-butoksiformamido)etyleenidikarbonyyli]di-β-alaniinibentsyyli]diesteriksi, sp. 109 -110 °C.

b) tert-butoksikarbonyyliryhmä lohkaistaan trifluorietikkahapossa ja yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylidikloridin ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 13

Analogisesti esimerkin 11 kanssa saadaan N-[(S)-N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-β-alaniinidibentsyyli]diesteristä N2-(p-amidinobentsoyyli)-N4-(2-karboksietyyli)-L-asparagiini, sp. 212 °C (hajoo).

Lähtöaine saadaan seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo-1-bentsyyliesteri kytketään yhteen β-alaniinibentsyyliesterin

kanssa 3-[[2-[(bentsyylioksi)karbonyyli]etyyli]karbamoyyli]-N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 77 - 78 °C.

b) tert-butoksikarbonyylisuojaryhmä lohkaistaan trifluorietikkahapossa ja yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoylikloridin ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri, sp. 122 - 123 °C.

Esimerkki 14

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[5-[p-[N-[(bentsyyli)oksikarbonyyli]bentsamido]valeryyli]-β-alaniinibentsyyliesteristä N-[5-[(p-amidinobentsamido)valeryyli]-β-alaniini, sp. >280 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) 5-(1-tert-butoksiformamido)valeriaanahappo ja β-alaniinibentsyyliesteri kytketään yhteen N-[5-(1-tert-butoksiformamido)valeryyli]-β-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 69 - 70 °C.

b) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan N-(5-aminovaleryyli)-β-alaniinibentsyyliesteri-trifluoriasetaatti.

c) Tämä saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesiliuoksessa natriumvetykarbonaatin läsnäollessa p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa lähtöaine-esteriksi, sp. 161 - 161,5 °C.

Esimerkki 15

704 mg ras-N-[[1-[3-[1-[(E/Z)-N,N'-bis(tert-butoksikarbonyyli)amidino]-4-piperidinyyli]propionyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteriä ja 176 mg Pd/C-katalysaattoria sekoitetaan vetykehässä 14,1 ml:ssa muurahaishappoa 18 tuntia. Katalysaattori suodatetaan pois ja pestään muurahaishappo-vesiseoksella 1:1. Suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan jälleen. Jäännös kromatografoidaan silikageelillä etanoli-

metanoliseoksella. Saadaan 254 mg ras-N-[[1-[3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]- β -alaniinia, MS: 382 (100, M+H).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

5 a) 4-piperidiinipropionihappo saatetaan reagoimaan tert-butanoli/2-n NaOH-seoksessa N,N'-bis(tert-butoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiovirtsa-aineen kanssa, jolloin saadaan 3-[1-[(E/Z)-N,N'-bis(tert-butoksikarbonyyli)amidino]-4-piperidinyyli]propionihappo.

10 b) Tämä kytketään yhteen ras-N-(3-piperidinyylikarbonyyli)- β -alaniinibentsyyliesterin kanssa lähtöaine-estiksi, MS: 672 (12, M+H).

Esimerkki 16

15 115 mg N-[[[(S)-1-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-amidino]bentsoyyli]-2-pyrrolidinyyli]asetyyli]- β -alaniinia ja 50 mg Pd/C-katalysaattoria sekoitetaan vetykehässä 2,5 ml:ssa etikkahappoa 4 tuntia. Katalysaattori suodetaan pois ja liuos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen, haihdutetaan uudelleen ja saatu jäännös kromatografoidaan silikageelillä metanolilla. Saadaan 46 mg N-[[[(S)-1-(p-amidinobentsoyyli)-2-pyrrolidinyyli]asetyyli]- β -alaniinia, sp. >250 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

25 a) (S)-1-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-2-pyrrolidiinietikkahappo kytketään yhteen β -alaniini-tert-butyliesterin kanssa N-[[[(S)-1-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-2-pyrrolidinyyli]asetyyli]- β -alaniini-tert-butyliesteriksi, MS: 391 (69, M+H).

30 b) Hydraamalla etikkahapossa siitä saadaan N-[(2-pyrrolidinyyli)asetyyli]- β -alaniini-tert-butyliesteri-asetatti.

35 c) Tämä saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesiseoksessa natriumvetykarbonaatin läsnäollessa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuura-haishappobentsyyliesterin kanssa N-[[[(S)-1-[p-[N-[(bent-

syylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-2-pyrrolidinyyli]asetyyli]- β -alaniini-tert-butyyliesteriksi, sp. 127 - 128 °C.

5 d) Siitä saadaan muurahaishapossa lähtöyhdiste, MS: 481 (100, M+H).

Esimerkki 17

300 mg bentsyyli-(S)-3-[[N-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]- β -alanyyli]amino]-3-[(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]propionaattia ja 75 mg Pd/C-
10 katalyysaattoria sekoitetaan vetykehässä 6 ml:ssa muurahaishappoa 4,5 tuntia. Katalyysaattori suodatetaan pois, suodos haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan jälleen. Kiteinen jäännös suspendoidaan veteen ja suspensioon lisätään sekoittaen ammoniakkia pH-
15 arvoon 8, sitten imusuodatetaan. Saadaan 151 mg (S)-3-[[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]amino]-3-[(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]propionihappoa hydraattina (1:1), sp. 217 °C.

Lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

20 a) β -alaniinibentsyyliesteri saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten di-tert-butyylidikarbonaatin ja natriumkarbonaatin kanssa, jolloin saadaan N-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]-
25 B-alaniinibentsyyliesteriä, sp. 127 - 128 °C.

b) Katalyysaattisella hydrauksella siitä saadaan N-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)amidino]bentsoyyli]- β -alaniini, MS: 336 (21, M+H).

30 c) N-(tert-butoksikarbonyyli)asparagiinihappo-4-bentsyyliesteri kytketään yhteen 2-(4-metoksifenyyli)etyyliamiinin kanssa tert-butyyl-[(S)-2-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-1-[(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]etyyli]-karbamaatiksi, sp. 103 - 104 °C.

d) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan 3-[(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]-β-alaniinibentsyyliesterin trifluoriasetaatti.

5 e) Viimeksi mainittu yhdiste kytketään kohdassa b) saadun kanssa yhteen lähtöaine-esteriksi, sp. 150 °C (hajoaa).

Esimerkki 18

10 Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[3-[(bentsyylioksikarbonyyli)-N-[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-β-alanyyli]-L-alanyyli]-L-leusiini-isopropyyliesteristä N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-L-leusiini-isopropyyliesteri hydraattina (1:1,3), sp. 234 °C (hajoaa).

Lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

15 a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-leusiini muutetaan pyridiinissa disykloheskyylikarbodi-imidin, p-tolueenisulfonihapon ja isopropanolin avulla N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-leusiini-isopropyyliesteriksi, $[\alpha]_D = 33^\circ$ (MeOH, c = 0,3).

20 b) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan L-leusiini-isopropyyliesterin trifluoriasetaatti.

25 c) Tämä kytketään yhteen N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo-4-bentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-L-leusiini-isopropyyliesteri, MS: 479 (25, M+H).

30 d) tert-butoksikarbonyylisuojarahmä lohkaistaan ja tuote kytketään yhteen N-tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniinin kanssa, jolloin saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alanyyli]-L-alanyyli]-L-leusiini-isopropyyliesteri, sp. 103 - 104 °C.

35 e) Tästä lohkaistaan trifluorietikkahapossa tert-butoksikarbonyylisuojarahmä ja saatu yhdiste muutetaan sitten metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa reaktiossa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja

sitten kloorimuuraishaishappobentsyyliesterin kanssa lähtö-
aine-esteriksi, sp. 176 - 177 °C.

Esimerkki 19

5 Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[[[(R)-1-
[p-[N-[bentsyylioksidikarbonyyli]amidino]bentsoyyli]-3-pyr-
rolodinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteristä N-
[[[(R)-1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyrrolidinyyli]karbonyy-
li]-β-alaniini hydraattina (4:3), sp. 250 °C, $[\alpha]_D = -41,3$
(1-n HCl, c = 0,46 %).

10 Lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

a) (R)-1-[(R)-α-metyyli-bentsyyli]-3-pyrrolidiini-
metanolia, di-tert-butyylidikarbonaattia ja Pd/C-kataly-
saattoria sekoitetaan vetykehässä etanolissa 20 tuntia.
Saadaan (R)-3-(hydroksimetyyli)-1-pyrrolidiinikarboksyy-
lihapo-tert-butyyliesteri, sp. 35 °C, $[\alpha]_D = -19,5^\circ$ (MeOH,
15 C = 1,0).

b) Siitä saadaan pyridiniumdikromaatin kanssa
DMF:ssa (R)-1-(tert-butoksidikarbonyyli)-3-pyrrolidiinikar-
boksyylihapo, sp. 135 - 138 °C, $[\alpha]_D = -15^\circ$ (MeOH, c =
20 1,0).

c) Tämä kytketään yhteen β-alaniinibentsyyliesterin
kanssa, jolloin saadaan N-[[[(R)-1-(tert-butoksidikarbonyy-
li)-3-pyrrolidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyylieste-
ri, sp. 83 - 84 °C, $[\alpha]_D = -3,4^\circ$ (MeOH, C = 1,0).

25 d) Trifluorietikkahapossa siitä saadaan N-[[[(R)-3-
pyrrolidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesterintri-
fluoriasetaatti.

e) Tämä saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/ve-
si/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyyliklo-
ridin kanssa ja sitten kloorimuuraishaishappobentsyylieste-
rin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri, $[\alpha]_D = +2,2^\circ$
30 (MeOH, c = 0,5).

Esimerkki 20

Analogisesti esimerkin 16 kanssa saadaan bentsyyli-
35 (S)-3-[[D/L-N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]-

bentsyyli]-2-metyyli- β -alanyyli]amino]sukkinamaatista N-[N-(p-aminobentsyyli)-2-metyyli- β -alanyyli]-L-asparagiinihappo- α -amidi (epimeerit 2:1), sp. 280 °C.

Lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

5 a) Bentsyyli-(S)-3-(1-tert-butoksi-formamido)sukkinamaatista poistetaan suojaryhmä trifluorietikkahapossa, sitten yhdiste kytketään DL-N-(tert-butoksikarbonyyli)-2-metyyli- β -alaniinin kanssa. Saadaan tert-butyyli-[(RS)-2-
10 [[(S)-2-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-1-karbamoyylietyyli]-karbamoyyli]propyyli]karbamaatti, sp. 135 - 136 °C.

b) tert-butoksikarbonyylisuojaryhmä poistetaan trifluorietikkahapossa ja saatu yhdiste kytketään metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa yhteen p-amidinobentsyylikloridin kanssa ja saatu yhdiste saatetaan
15 sitten reagoimaan kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa lähtöaine-esteriksi (epimeerit 2:1), sp. 178,5 - 179,5 °C.

Esimerkki 21

548 mg N-[N-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)amidino]-
20 fenyyli]asetyyli]- β -alanyyli]- β -alaniinibentsyyliesteriä saa seistä 11 ml:ssa muurahaishappoa 18 tuntia. Lisätään 137 mg Pd/C-katalysaattoria ja sekoitetaan vetykehässä 4 tuntia. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan
25 uudelleen. Jäännös suspendoidaan veteen ja suspensioon lisätään ammoniakkia pH-arvoon 8, sitten suodatetaan ja sakka kuivataan. Saadaan 290 mg N-[N-[(p-amidinofenyyli)-asetyyli]- β -alanyyli]- β -alaniinia hydraattina (1:1), sp. 286 °C (hajoaa).

30 Lähtöaine (sp. 262 °C, hajoaa) valmistetaan saattamalla N-(β -alanyyli)- β -alaniinibentsyyliesteri reagoimaan DMF/trietyyliamiiniseoksessa p-amidinofenyyliasetylikloridin kanssa ja sitten di-tert-butyylikarbonaatin kanssa.

Esimerkki 22

535 mgras-N-[[1-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)amido]fenyyliasetyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteriä seisotetaan 19 tuntia 11 ml:ssa muurahaishappoa. Liuotin haihdutetaan, jäännös haihdutetaan veden kanssa ja kiteytetään asetonitriilistä. Saadaan 340 mg ras-N-[[[1-(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteri-formiaattia (1:1), sp. 97 - 98 °C.

10 Lähtöaine-esteri, MS: 551 (9, M+H), saadaan kytke-mällä ras-N-[(3-piperidinyyli)karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteri p-amidinofenyyliasetyylikloridiin DMF/trietyyliamiiniseoksessa ja saattamalla tuote sitten reagoimaan di-tert-butyylidikarbonaatin kanssa.

Esimerkki 23

535 mg ras-N-[[1-[p-[N-(tert-butoksikarbonyyli)-amidino]fenyyliasetaatti]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteriä saa seistä 11 ml:ssa muurahaishappoa 19 tuntia, sitten lisätään 134 mg Pd/C-katalysaattoria ja sekoitetaan vetykehässä 4 tuntia. Liuos suodatetaan ja haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan jälleen. Tuote sekoitetaan asetonitriiliin, suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 272 mg ras-N-[[1-[(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinia. MS: 361 (41, M+H).

Esimerkki 24

1 127 mg N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[3-[1-[(E tai Z)-N,N'-bis(tert-butoksikarbonyyli)amidino]-4-piperidinyyli]propionyyli]-β-alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteriä saa seistä 22,5 ml:ssa muurahaishappoa 21 tuntia. Seokseen lisätään 282 mg Pd/C-katalysaattoria ja seosta sekoitetaan vetykehässä 5 tuntia. Liuos suodatetaan ja haihdutetaan, jäännös liuotetaan veteen ja liuos haihdutetaan jälleen, Jäännös sekoitetaan veteen, suodatetaan ja kuivataan. Saadaan 543 mg N-[N-[N-

[3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyyli]- β -alanyyli]-L-aaspartyyli]-3-fenyli-L-alaniinia, sp. 246 °C (hajoaa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

5 a) N-(tert-butoksykarbonyyli)- β -alaniini kytketään N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-alanyyli]-3-fenyli-L-alaniinibentsyyliesteriin, jolloin saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-(tert-butoksykarbonyyli)- β -alanyyli]-L-alanyyli-3-fenyli-L-alaniinibentsyyliesteri, sp. 124 - 125 °C.

10 b) tert-butoksykarbonyylisuojarahma poistetaan ja tuote kytketään 3-[1-[N,N'-bis-(tert-butoksykarbonyyli)-amidino]-4-piperidinyyli]propionihappoon, jolloin saadaan lähtöaine-esteri etyyliasetatissolvaattina (1:1), sp. 100 °C (hajoaa).

15 **Esimerkki 25**

1,3 g 3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[5-[p-[N-(bentsyylioksi)karbonyyli]amidinobentsamido]valeryyli]-L-alaniini-isobutyryliesteriä ja 325 mg Pd/C-katalysaattoria sekoitetaan vetykehässä 25 ml:ssa etikkahappoa 5,5 tuntia. 20 Liuos suodatetaan ja haihdutetaan peräkkäin veden, metanolin ja etanolin kanssa. Asetonitriiliin sekoitettu tuote säädetään pH-arvoon 8, sitä sekoitetaan ja sitten suodatetaan. Saadaan 596 mg N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-L- α -asparagiinihappoisobutyryliesteriä hydraattina (1:1), sp. 162 - 166 °C.

Lähtöaine-esteri (sp. 127,5 - 129,5 °C voidaan valmistaa seuraavasti:

25 a) N-(tert-butoksykarbonyyli)-L-asparagiinihappo-4-bentyryliesteri muutetaan pyridiinissä reaktiossa disykloheksyylikarbodiimidin, p-tolueenihapon ja isobutyrylalkoholin kanssa N-(tert-butoksykarbonyyli)-3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-alaniini-isobutyryliesteriksi, MS: 323 (8, M-C₄H₈).

30 b) tert-butoksykarbonyyliryhma poistetaan trifluorietikkahapossa ja tuote kytketään 5-(1-tert-butoksyform-

amido)valeriaanahappoon, jolloin saadaan 3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[5-(1-tert-butoksi-formamido)valeryyli]-L-alaniini-isobutyryliesteri, sp. 64 - 66 °C.

5 c) Tämä suojaryhmä poistetaan trifluorietikkahapossa ja tuote saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuuraishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 26

10 562 mg (S)-β-[[DL-N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-3-metyyli-β-alanyyli]amino]-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappobentsyyliesteriä ja 140 mg Pd/C-katalyysaattoria sekoitetaan vetykehässä 11 ml:ssa etikkahappoa 2 tuntia. Suodatettu liuos haihdutetaan ja jäännös
15 haihdutetaan peräkkäin veden, metanolin ja etanolin kanssa. Lopuksi se sekoitetaan etanoliin, pH säädetään 8:ksi, sekoitetaan ja suodatetaan. Saadaan 289 mg (S)-β-[[DL-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-metyyli-β-alanyyli]amino]-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappoa hydraattina (2:3), sp. 222 -
20 224 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) (S)-β-(1-tert-butoksi-formamido-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappobentsyyliesteristä poistetaan suojaryhmä trifluorietikkahapossa ja saatu yhdiste kytketään (RS)-3-(1-tert-butoksi-formamido)voihapon kanssa (S)-β-(RS)-3-(1-tert-butoksi-formamido)butyramido]-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappobentsyyliesteriksi, sp. 104 - 105 °C.
25

b) Tästä saadaan lohkaisemalla tert-butoksikarbonyyliryhmä trifluorietikkahapossa ja saattamalla tuote reagoimaan p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuuraishappobentsyyliesterin kanssa metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa lähtöesteri, MS: 642 (100, M+H).
30

Esimerkki 27

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan DL-N-[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-β-alanyyli]-3-metyyli-β-alaniinibentsyyliesteristä DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-metyyli-β-alaniini hydraattina (3:1), sp. 291 °C (hajoaa).

Lähtöaine-esteri (sp. 179 - 180 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniini kytketään yhteen DL-3-aminovoihappobentsyyliesterin kanssa DL-N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alanyyli]-3-metyyli-β-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 70 - 72 °C.

b) Tästä saadaan trifluorietikkahapossa DL-N-(β-alanyyli)-3-metyyli-β-alaniinibentsyyliesteri.

c) tämä yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 28

Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-β-alanyyli]-L-seriinietyyliesteristä N-[N-[N-[(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-L-seriinietyyliesteri hydraattina (2:7, sp. 201 - 203 °C (hajoaa).

Lähtöaine-esteri (sp. 177 - 179 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo-4-bentsyyliesteri kytketään yhteen L-seriiniesterin kanssa N-3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-L-seriinietyyliesteriksi, sp. 96 - 97 °C.

b) Tästä lohkaistaan tert-butoksikarbonyyliryhmä ja saatu yhdiste kytketään yhteen N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniinin kanssa N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-

(tert-butoksikarbonyyli)- β -alanyyli]-L-alanyyli]-L-seriinietyyliesteriksi, sp. 132 - 134 °C.

5 c) Tästä poistetaan suojaryhmä ja yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 29

10 Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[N-[p-[DL-N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]-2-fenyyli- β -alanyyli]- β -alaniinibentsyyliesteristä N-[DL-N-(p-amidinobentsoyyli)-2-fenyyli- β -alanyyli]- β -alaniinihydraattina (4:1), sp. 276 °C.

15 Lähtöaine-esteri (sp. 173 - 174 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) DL-2-fenyyli- β -alaniini saatetaan reagoimaan tert-butanoli/natriumhydroksidi/vesiseoksessa di-tert-butyylidikarbonaatin kanssa DL-N-(tert-butoksikarbonyyli)-2-fenyyli- β -alaniiniksi, sp. 147 - 148 °C.

20 b) Tämä kytketään yhteen β -alaniinibentsyyliesterin kanssa N-[DL-N-(tert-butoksikarbonyyli)-2-fenyyli- β -alanyyli]- β -alanyylibentsyyliesteriksi, sp. 115 - 116 °C.

25 c) Tästä lohkaistaan suojaryhmä ja yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 30

30 Analogisesti esimerkin 8 kanssa saadaan N-[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]- β -alanyyli]-DL-2-metyyli- β -alaniinibentsyyliesteristä DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-2-metyyli- β -alaniinihydraattina (3:1), sp. >300 °C.

35 Lähtöaine-esteri (sp. 159 - 160 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)- β -alaniini kytketään yhteen [DL-2-metyyli- β -alaniinibentsyyliesterin kanssa DL-N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)- β -alanyyli]-2-metyyli- β -alaniinibentsyyliesteriksi, MS: 365 (47, M+H).

5 b) Tästä lohkaistaan suojaryhmä ja yhdiste saate-
taan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbo-
naattiseoksessa p-amidinobentsoylikloridin kanssa ja sit-
ten kloorimuuraishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin
saadaan lähtöaine-esteri.

10 **Esimerkki 31**

 Analogisesti esimerkin 11 kanssa saadaan N-[N-
[[(R) -1-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentso-
yyli]-3-pyrrolidinyyli]karbonyyli]-3-[(bentsyylioksi)kar-
bonyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteris-
15 tä haihduttamalla veden kanssa ja hiertämällä jäännöstä
etanolissa N-[N-[[(R) -1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyrrolidi-
nyyli]karbonyyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniiniase-
taatti (2:1) hydraattina (3:2), sp. 215 °C.

 Lähtöaine-esteri saadaan seuraavasti:

20 a) (R) -1-(tert-butoksikarbonyyli)-3-pyrrolidiini-
karboksyylihappo kytketään yhteen N-[3-(bentsyylioksi)kar-
bonyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesterin
kanssa N-[N-[[(R) -1-(tert-butoksikarbonyyli)-3-pyrrolidi-
nyyli]karbonyyli]-3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-L-alanyy-
25 li]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 84 -
85 °C.

 b) Tästä lohkaistaan tert-butoksikarbonyyliryhmä
trifluorietikkahapossa ja yhdiste saatetaan reagoimaan
metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-
30 amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuura-
haishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöai-
ne-esteri, sp. 144 - 145 °C.

Esimerkki 32

 Analogisesti esimerkin 7 kanssa saadaan N-[N-[p-[N-
35 [(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyli]- β -alanyy-

li]-DL-2-fenyyli- β -alaniinibentsyyliesteristä DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-2-fenyyli- β -alaniini hyd-
raattina (1:1), sp. 243 - 245 °C.

Lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

5 a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-2-fenyyli- β -alaniinia keitetään palautusjäähdyttäen asetonissa bentsyylibromidin ja kaliumkarbonaatin kanssa 17 tuntia. Saadaan DL-N-(tert-butoksikarbonyyli)-2-fenyyli- β -alaniinibentsyyliesteri, sp. 59 - 59 °C.

10 b) tert-butoksikarbonyyliryhmän poistamisen jälkeen yhdiste kytketään yhteen N-(tert-butoksikarbonyyli)- β -alaniinin kanssa DL-N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)- β -alanyyli]-2-fenyyli- β -alaniinibentsyyliesteriksi, sp. 84,5 - 86 °C.

15 c) Tämä muutetaan trifluorietikkahapossa -(β -alanyyli)-2-fenyyli- β -alaniinibentsyyliesterin trifluoriase-
taatiksi.

20 d) Viimeksi mainittu yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuura-
haishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöai-
ne-esteri, sp. 165 - 166 °C.

Esimerkki 33

25 Analogisesti esimerkin 11 kanssa saadaan p-[2-[[3-
[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[p-[(bentsyylioksi)karbo-
nyyli]amidino]bentsoyyli]- β -alanyyli]-L-alanyyli]amino]-
etyyli]bentsoehappobentsyyliesteristä p-[2-[[N-[N-(p-ami-
dinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -aspartyyli]amino]etyyli]-
bentsoehappo hydraattina (3:7), sp. 194 - 196 °C (metano-
30 li/vesi).

Lähtöaine-esteri (sp. 162 - 163 °C) voidaan valmis-
taa seuraavasti:

a) p-(2-kloorietyyli)bentsoyylikloridi saatetaan reagoimaan metyleenikloridissa bentsyylialkoholin ja pyri-

diinin kanssa p-(2-kloorietyyli)bentsoehappobentsyyliesteriksi, MS: 274 (8, M).

b) Siitä saadaan käsittelemällä natriumatsidilla DMSO:ssa p-(2-atsitoetyyli)bentsoehappobentsyyliesteri, MS: 281 (2, M).

c) Tämä saatetaan reagoimaan pyridiinissä trifenyylifosfiinin kanssa ja sen jälkeen väkevän ammoniakkin kanssa, jolloin saadaan p-(2-aminoetyyli)bentsoehappobentsyyliesteri, MS: 226 (16, M-CH₂NH).

d) Kytkeällä tämä yhdiste N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-asparagiinihappo-4-bentsyyliesterin kanssa saadaan p-[2-[[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]amino]etyyli]bentsoehappobentsyyliesteri, sp. 99 - 100 °C.

e) Suojaryhmän poistamisen jälkeen trifluorietikkahapossa tämä yhdiste kytketään N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniinin kanssa p-[2-[[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alanyyli]-L-alanyyli]amino]etyyli]bentsoehappobentsyyliesteriksi, sp. 138 - 139 °C.

f) tert-butoksikarbonyyliryhmä poistetaan trifluorietikkahapossa ja yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsyylikloridin kanssa ja sitten kloorimuuraishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 24

Analogisesti esimerkin 7 kanssa saadaan DL-N-[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsyyli]-β-alanyyli]-3-fenyyli-β-alaniinibentsyyliesteristä (DL-N-[N-(p-amidinobentsyyli)-β-alanyyli]-3-fenyyli-β-alaniini) hydrattina (3:1), sp. 220 °C (hajoaa).

Lähtöaine-esteri (sp. 208 °C) voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-(tert-butoksikarbonyyli)-β-alaniini kytketään yhteen DL-3-β-alaniinibentsyyliesterin kanssa DL-N-[N-

(tert-butoksikarbonyyli)- β -alanyyli]-3-fenyyli- β -alaniini-bentsyyliesteriksi, sp. 124,5 - 126 °C.

b) Trifluorietikkahapossa tästä yhdisteestä saadaan DL-N-(β -alanyyli)-3-fenyyli- β -alaniinibentsyyliesterin trifluoriasetaatti.

c) Tämä saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/natriumvetykarbonaattiseoksessa amidinobentsoylikloridin kanssa ja sitten kloorimuurahaishappobentsyyliesterin kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

10 Esimerkki 35

Analogisesti esimerkin 11 kanssa saadaan bentsyyli-(S)-3-[[N-[p-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]amidino]bentsoyyl]- β -alanyyli]amino]-N-[p-[(bentsyylioksi)karbonyyli]metoksi]fenyylietyyli]sukkinamaatista [p-[2-[[N-[N-(p-amidinobentsoyyl)- β -alanyyli]-L- α -aspartyyli]amino]etyyli]fenoksi]etikkahappo hydraattina (2:7), sp. 210 - 213 °C.

Lähtöaine-esteri (sp. 172 - 174 °C voidaan valmistaa seuraavasti:

20 a) tert-butyyl-[2-(4-hydroksifenyyli)etyyli]karbamaattia, bromietikkahappobentsyyliesteriä ja kaliumkarbonaattia kuumennetaan asetonissa. Saadaan tert-butyyl-[p-[(bentsyylioksi)karbonyyli]metoksi]fenyylietyyli]karbamaatti, MS: 385 (0,5, M).

25 b) tert-butoksikarbonyylisuojarahmian poistamisen jälkeen yhdiste kytketään N-(tert-butoksikarbonyyli)asparagiinihappo-4-bentsyyliesterin kanssa bentsyyli-(S)-N-[p-[(bentsyylioksi)karbonyyli]metoksi]fenyylietyyli]-3-[1-tert-butoksiformamido]sukkinamaatiksi, sp. 178,5 - 180 °C.

30 c) Suojaryhmän poistamisen jälkeen trifluorietikkahapossa tämä yhdiste kytketään N-(tert-butoksikarbonyyli)- β -alaniinin kanssa tert-butyyl-[2-[(S)-2-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-1-[p-[(bentsyylioksi)karbonyyli]metoksi]-

fenyylietyyli]karbamoyyli]etyyli]karbamoyyli]etyyli]karba-
maatiksi, sp. 123 - 124 °C.

- 5 d) tert-butoksikarbonyylisuojaryhmä poistetaan ja
yhdiste saatetaan reagoimaan metyleenikloridi/vesi/nat-
riumvetykarbonaattiseoksessa p-amidinobentsoyylidikloridin
kanssa ja sitten kloorimuuraishaishappobentsyyliesterin
kanssa, jolloin saadaan lähtöaine-esteri.

Esimerkki 36

- 10 a) 1-[N-(p-syaanibentsoyyli)-β-alanyyli]-4-piperi-
diinietikahapon (280 mg) ja trietyyliamiinin (1 ml) liuos
15 ml:ssa pyridiiniä kyllästetään rikkivedyllä. 36 tunnin
kuluttua liuos haihdutetaan ja jäännös suspendoidaan etyy-
liasetaatti/vesiseokseen. Liukenematon aine suodatetaan ja
15 kuivataan, jolloin saadaan 255 mg 1-[N-[p-(tiokarbamoyy-
li)bentsoyyli]-β-alanyyli]-4-piperidiinietikahappoa.

- 20 b) Esiasteen (150 mg) liuosta 15 ml:ssa asetonia
kuumennetaan kiehumislämpötilassa metyylijodidin (1 ml)
kanssa. Liuoksen annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan,
jolloin siitä saostuu 130 mg 1-[N-[p-[1-(metyyli-
formimidoyyli)bentsoyyli]-β-alanyyli]-4-piperidiinietikka-
20 happo-hydrojodidia (1:1), sp. 206 - 207 °C.

- 25 c) 100 mg 1-[N-[p-[1-(metyyli-
formimidoyyli)bentsoyyli]-β-alanyyli]-4-piperidiinietikka-
happoa ja 30 mg
ammoniumasetattia kuumennetaan metanolissa (10 ml) kiehu-
mislämpötilassa 3 tuntia. Liuos saa jäähtyä huoneen lämpö-
tilaan, se suodatetaan, haihdutetaan ja jäännökseen lisä-
tään dietyylieetteriä. Saostunut öljy erotetaan dekantoi-
malla liuotin ja kromatografoidaan (Kieselgel RP18) ve-
si/metanoliseoksella (10:1). Saadaan 24 mg 1-[N-(p-amidi-
30 nobentsoyyli)-β-alanyyli]-4-piperidiinietikkahappo-hydro-
jodidia (10:1), sp. 206 °C.

Lähtöaineniitriili voidaan valmistaa seuraavasti:

- 35 a) 4,96 g 4-syaanibentsoyylidikloridia ja 2,67 g β-
alaniinia sekoitetaan 450 ml:ssa natriumvetykarbonaatti-
liuosta (2 %) huoneen lämpötilassa 4 tuntia, sitten seos

tehdään happameksi (pH 6) väkevällä rikkihapolla. Liuos haihdutetaan ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi kuivataan ja haihdutetaan ja jäännöksestä saadaan di-isopropyylietterissä 4,69 g N-(p-syaanibentsoyyli)- β -alaniini, sp. 155 - 157 °C.

b) 635 mg N-(p-syaanibentsoyyli)- β -alaniinia ja 540 mg 4-piperidiinietikkahappoa kytketään yhteen, jolloin kromatografoimalla (Kieselgel RP18) THF/vesiseoksella (85:15) saadaan 300 mg 1-[N-(p-syaanibentsoyyli)- β -alanyyli-4-piperidiinietikkahappoa, MS: 344 (M+H).

Esimerkki 37

400 mg tert-butyli-4-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-1-piperatsiiniasettaattia sekoitetaan 15 ml:aan metyleenikloridia ja 15 ml:aan trifluorietikkahappoa. Liuos haihdutetaan, jäännös suspendoidaan 5 ml:aan etanolia ja liukenematon aines suodatetaan pois. Suodokseen lisätään etyyliasetaattia ja sakka suodatetaan ja kuivataan. Kromatografoimalla (Kieselgel RP18, vesi) raakatuote saadaan 38 mg 4-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-1-piperatsiini-
 20 piperatsiini-
 15 etikkahappo-trifluoriasetaattia (5:8), sp. 157 - 158 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) 2,23 g N-bentsyylioksikarbonyyli- β -alaniinia kytketään 2,58 g:aan piperatsiinia. Haihduttamalla saadaan jäännös, joka suspendoidaan tetrahydrofuraaniin, liukene-
 25 maton aines suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Kromatografoimalla (Kieselgel RP18) jäännös vesi/metanoli-seoksilla (2 - 5 %) saadaan 2,51 g bentsyyli-[2-(4-piperatsinyylikarbonyyli)etyyli]karbamaattia, MS: 291 (M').

b) 600 mg esituotetta, 0,3 ml bromietikkahappo-tert-butyli-
 30 esterä ja 25 mg tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia liuotetaan 10 ml:aan tolueenia ja liuosta sekoitetaan tunnin ajan 50-%:isen natriumhydroksidiliuoksen (10 ml) kanssa. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja haihdutetaan. Kromatografoimalla jäännös silikageelillä etyy-

liasetaatti/metanoliseoksella (9:1) saadaan 480 mg tert-butyyli-4-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-β-alanyyli]-1-piperatsiini-asetaattia, MS: 406 (M+H)⁺.

5 c) Esituote hydrataan Pd/C-katalysaattorin (200 mg) läsnäollessa tunnin ajan. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Saadaan 290 mg tert-butyyli-4-β-alanyyli-1-pipertiiniasetaattia, MS: 271 (M⁺).

d) Esituote ja 341 mg p-amidinobentsoylikloridia sekoitetaan metyleenikloridin (20 ml) ja kyllästetyn natriumvetykarbonaattiliuoksen (10 ml) seokseen. Orgaaninen faasi erotetaan, haihdutetaan ja jäännös suspendoidaan etyyliasetaattiin. Kiteet suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan 400 mg tert-butyyli-4-[N-(p-amidinobentsoyyl)-β-alanyyli]-1-piperatsiiniasetaattia, MS: 418 (M+H)⁺.

15 Esimerkki 38

Analogisesti esimerkin 37 kanssa N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteristä poistetaan suojaryhmä. Raakatuote kromatografoidaan (Kieselgel RP18, 20 vesi/THF-seos 95:5). Saadaan 867 mg N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-L-valiini-trifluoriasetaattia, sp. 162 - 163 °C.

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

25 a) N-bentsyylioksikarbonyyli-L-asparagiinihappo-4-tert-butyyliesteri ja L-valiini-tert-butyyliesteri-hydrokloridi kytketään yhteen, jolloin saadaan N-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-3-(tert-butoksikarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteri, sp. 75 °C (hajooa).

30 b) Tästä poistetaan suojaryhmä analogisesti esimerkin 37c kanssa. Saadaan N-[3-tert-butoksikarbonyyli]-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteri, sp. 71 °C.

c) 2,8 g esituotetta ja 1,78 g N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-β-alaniinia kytketään yhteen ja raakatuote kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla. Saadaan 2,24 g N-[N-[N-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-β-alanyy-

li]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteriä, sp. 126 °C.

d) Tästä esituotteesta (2,2 g) poistetaan suojaryhmä analogisesti esimerkin 37c) kanssa, jolloin saadaan
 5 1,61 g N-[N-β-alanyyli-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-L-valiini-tert-butyyliesteriä.

e) p-amidinobentsoylikloridin (1 g) ja esituotteen (1,61 g) välisellä reaktiolla saadaan esimerkin 37d) menetelmällä 1,62 g lähtöaine-esteriä.

10 Esimerkki 39

Analogisesti esimerkin 37 kanssa suojaryhmä poistetaan 1,4 g:sta N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyl)-β-alanyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-(p-tert-butoksifenyyli)-L-alaniini-tert-butyyliesteristä. Tuote suspensoidaan etanoliin, liukenematon aines suodatetaan ja suodokseen lisätään eetteriä. Sakka suodatetaan ja pestään
 15 20 ml:lla isopropanoli/etanoliseosta (1:1), jolloin saadaan 801 mg N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyl)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-(p-hydroksifenyyli)-L-alaniini-trifluori-asetaatia (2:5), sp. 202 - 204 °C (hajoaa).
 20

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-[(9H-fluoren-9-yylioksi)karbonyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alaniini ja 3-(p-tert-butoksifenyyli)-L-alaniini-tert-butyyliesteri kytketään yhteen N-[N-[(9H-fluoren-9-yylioksi)karbonyyli]-3-(tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-3-(p-tert-butoksifenyyli)-L-alaniini-tert-butyyliesteriksi.
 25

b) 3,2 g esituotetta sekoitetaan DMF:n (50 ml) ja piperidiinin (5 ml) seokseen ja reaktioliuos haihdutetaan. Jäännös suspendoidaan metanoliin ja liukenematon aines suodatetaan. Suodos haihdutetaan ja kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla. Saadaan 2 g -(tert-butoksifenyyli)-N-[3-(p-tert-butoksykarbonyyli)-L-alanyyli]-L-alaniini-tert-butyyliesteriä.
 30

c) Esituote ja 0,96 g N-bentsyylioksidikarbonyyli- β -alaniinia kytketään yhteen ja raakatuote kromatografoidaan silikageelillä etyyliasetaatilla. Saadaan 2,23 g N-[N-[N-
 5 [(bentsyylioksi)karbonyyli]- β -alanyyli]-3-(tert-butoksi-
 karbonyyli)-L-alanyyli]-3-(p-tert-butoksifenyyli)-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, MS: 670 (M+H)⁺.

d) Poistamalla suojaryhmä esituotteesta (2,1 g) samoin kuin esimerkissä 37c) saadaan 1,67 g N-[N- β -alanyyli]-3-(tert-butoksidikarbonyyli)-L-alanyyli]-3-(p-tert-butoksifenyyli)-L-alaniini-tert-butyyliesteriä, MS: 536 (M+H)⁺.

e) Kytkemällä esituote (1,5 g) ja p-amidinobentsyylikloridi (0,6 g) samoin kuin esimerkissä 37d) saadaan 1,6 g lähtöaine-esteriä, MS: 682 (M+H)⁺.

15 **Esimerkki 40**

Analogisesti esimerkin 24 kanssa valmistetaan N-[N-[N-[(5-amidino-2-pyridyyli)karbonyyli]- β -alanyyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini, sp. 222 - 223 °C.

20 Vastaava lähtöaine-esteri voidaan valmistaa seuraavasti:

a) N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-(tert-butoksidikarbonyyli)- β -alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesterin suojaryhmä poistetaan metyleenikloridi/trifluorietikkahapposeoksessa ja yhdiste kytketään
 25 yhteen 5-syaani-2-pyridiinikarboksyylimahapon kanssa N-[3-[(bentyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[(5-syaani-2-pyridyyli)-karbonyyli]- β -alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniini-bentsyyliesteriksi, sp. 157 - 158 °C.

b) Tästä yhdisteestä saadaan reaktiossa rikkivedyn ja trietyyliamiinin kanssa pyridiinissä N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[5-(tiokarbonyyli)-2-pyridyyli]karbonyyli]- β -alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyyli-L-alaniinibentsyyliesteri, sp. 131 - 132 °C.

c) Tämä yhdiste saatetaan ensin reagoimaan metyylijodidin kanssa asetonissa, sitten ammoniumasetaatin ja

etikkahapon kanssa metanolissa ja lopuksi di-tert-butyylimidokarbonaatin ja trietyyliamiinin kanssa DMF:ssä, jolloin saadaan N-[3-[(bentsyylioksi)karbonyyli]-N-[N-[5-[N-tert-butoksikarbonyyli)amidino]-2-pyridyyli]karbonyyli]-β-alanyyli]-L-alanyyli]-3-fenyli-L-alaniinibentsyyliesteri, MS: 779 (11, M+H).

Esimerkki A

Kaavan I mukaista yhdistettä voidaan käyttää vaikuttavana aineena valmistettaessa sinänsä tunnetulla tavalla tabletteja, joiden koostumus on seuraava:

	Tablettia kohti
Vaikuttava aine	200 mg
Mikrokiteinen selluloosa	155 mg
Maissitärkkelys	25 mg
15 Talkki	25 mg
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Esimerkki B

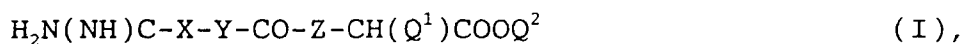
Kaavan I mukaista yhdistettä voidaan käyttää vaikuttavana aineena valmistettaessa sinänsä tunnetulla tavalla kapseleita, joiden koostumus on seuraava:

	Kapselia kohti
Vaikuttava aine	100,0 mg
25 Maissitärkkelys	20,0 mg
Maitosokeri	95,0 mg
Talkki	4,5 mg
Magnesiumstearaatti	<u>0,5 mg</u>

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä etikkahappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on

5



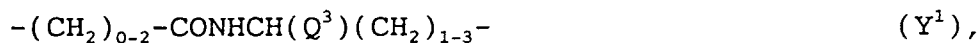
jossa

10 Q^1 on vety, metyyli tai fenyyli,
 Q^2 on vety, fenyyli-alempi-alkyyli tai fysiologisisa olosuhteissa lohkeava alempi-alkyyli,

X on 1,4-fenyleeni, 2,5- tai 3,6-pyridyleeni tai 4-
 asemassa olevan C-atomin välityksellä ryhmään Y liittynyt
 1,4-piperidinyleeni,

15

Y on ryhmä, jonka kaava on



20



25



30

tai

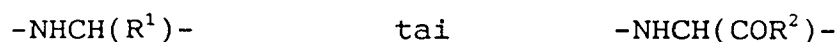
35



Q^3 on vety, metyyli, fenyyli, $-COOH$, $-COO$ -alempi-alkyyli, $-CONH(CH_2)_2-COOH$ tai $-CONH(CH_2)_2-COO$ -alempi-alkyyli,

Q^4 on vety, metyyli tai fenyyli,

5 Z on 1,4-piperatsinyleeniryhmä, 1-asemassa olevan N -atomin välityksellä CO -ryhmään liittynyt 1,4-piperidinyyliiryhmä tai ryhmä, jonka kaava on



10

R^1 on vety, metyyli, fenyyli tai $-COO$ -alempi-alkyyli,

R^2 on aminoryhmän välityksellä liittynyt α -aminokarboksyylihapon happotähde tai tämän hapon esteri tai amidi, tai ryhmä, jonka kaava on $-NHCH_2CH_2-Ar$ tai $-CO-R^2$ on valinnaisesti mono- tai di-alempi-alkyloitu karbamoyyliryhmä tai pyrrolidinoyyli- tai piperidinoyyliryhmä,

15

Ar on fenyyli tai fenyyli, jonka substituenttina on alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, $-COOH$, $-COO$ -alempi-alkyyli, $-O(CH_2)_{1-4}-COOH$, $O(CH_2)_{1-4}-COO$ -alempi-alkyyli, $-CONH_2$, $-CONH$ -alempi-alkyyli, $-CON$ (alempi-alkyyli) $_2$, pyrrolidinoyyli tai piperidinoyyli sekä niiden hydraatittien tai solvaattien ja fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

20

25 a) yhdisteestä, jonka kaava on



Q^1 ja Y merkitsevät samaa kuin edellä,

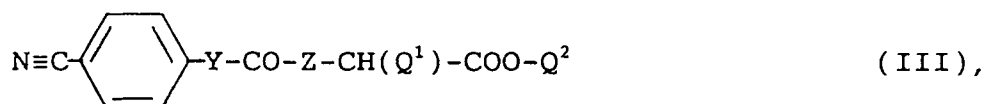
30

X' on 4-asemassa mahdollisesti suojatulla amidinoryhmällä substituoitu fenyyli tai 4-piperidinoyyli, ja

Z' ja Q^5 merkitsevät samaa kuin edellä Z ja vastaa-vasti Q^2 , lohkaistaan ainakin yksi suojaryhmä, tai

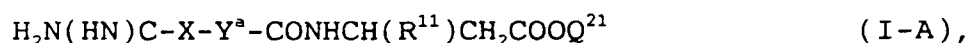
b) nitriilissä, jonka kaava on

35



niriiliryhmä muutetaan amidinoryhmäksi, ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi hapoksi tai emäkseksi.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdisteitä, joiden kaava on



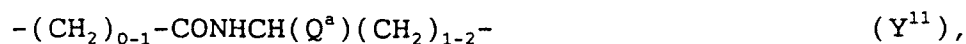
10

jossa

X on 1,4-fenyleeni tai 4-asemassa olevan C-atomin välityksellä ryhmään Y^{a} liittynyt 1,4-piperidinyleni,

Y^{a} on ryhmä, jonka kaava on

15

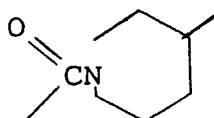


20



tai

25



(Y^{51})

Q^{a} on vety tai fenyyli,

R^{11} on vety tai $-\text{CO}-\text{R}^{22}$,

30

R^{22} on aminoryhmän välityksellä liittynyt α -aminokarboksyylihapon tähde tai tämän esteri tai amidi, ja

Q^{21} on vety tai fysiologisissa olosuhteissa lohkeava alempi-alkyyli, sekä niiden hydraatteja tai solvaatteja ja fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X, Z, Q¹, ja Q² merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja Y on kaavan Y¹ mukainen ryhmä, varsinkin ryhmä, jonka kaava on

5

-CONH(CH₂)₂₋₄-,
 -CH₂CONH(CH₂)₂-,
 -CONHCH(C₆H₅)CH₂-,
 -CONHCH(CONHCH₂CH₂COOH)CH₂-,
 -CONHCH(COOH)CH₂- tai
 -CONHCH(CH₃)CH₂-.

10

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että X, Y, Q¹ ja Q² merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, ja Z on ryhmä, jonka
 15 kaava on -NHCH₂-, NHCH(CH₃), -NHCH(C₆H₅), -NHCH(COO-isobutyryyli)-, -NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-, NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-Ser-OC₂H₅)-, -NHCH(CO-Leu-O-isopropyyli)-, -NHCH(CONHCH₂CH₂-C₆H₄-OCH₃)-, NHCH(CONHCH₂CH₂-C₆H₄-COOH)-, NHCH(CONHCH₂CH₂-CH₆H₄-OCH₂COOH)-, -NHCH(CONH₂)- tai
 20 -NHCH(pyrrolidinoyyli)-.

20

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan seuraavaan ryhmään kuuluvia yhdisteitä:

N-[N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]-L-α-aspartyyli]-L-valiniini,

25

N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-β-alaniini ja varsinkin

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini.

30

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan seuraavaan ryhmään kuuluvia yhdisteitä:

N-[N-[N-(1-amidino-4-piperidinyylikarbonyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[N-[N-(p-amidinofenyyliasetyyli)- β -alanyyli]-L-
 α

aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

5 N-[N-[N-(p-amidinofenyylikarbamoyyli)butyryyli]-L-
 α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

N-[N-[(p-amidinofenyylikarbamoyyli)asetyyli]-L- α -
aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

ras-N-[1-(p-amidinobentsoyyli)-3-piperidinyylikar-
bonyyli]- β -alaniini,

10 N-[4-(p-amidinobentsamido)butyryyli]- β -alaniini ja
N-[(DL)-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-fenyyli- β -alanyy-
li]- β -alaniini.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan seuraavaan ryh-
15 mään kuuluvia yhdisteitä:

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -as-
partyyli]-L-leusiini-isopropyliesteri,

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -as-
partyyli]-L-valiini,

20 N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -as-
partyyli]-3-(p-hydroksifenyyli)-L-alaniini,

N-[N-[5-(p-amidinobentsamidi)valeryyli]-L- α -as-
partyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,

25 N-[5-(p-amidinobentsamido)valertyyli]-L- α -as-
paragiinihappoisobutyliesteri,

N-[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)- β -alanyyli]-L- α -as-
paretyyli]-L-seriinietyyliesteri ja

30 N-[N-[[R)-1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyr-
rolidinyyli]karbonyyli]-L- α -aspartyyli]-3-fenyyli-L-ala-
niini.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan seuraavaan ryh-
mään kuuluvia yhdisteitä:

35 N,N'-[[S)-(p-amidinobentsamido)etyleeni]dikarbo-
nyyli]di- β -alaniini,

- N2-(p-amidinobentsoyyli)-N4-(2-karboksietyyli)-L-asparagiini,
- N-[5-(p-amidinobentsamido)valeryyli]-β-alaniini,
- ras-N-[[1-[3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniini,
- 5 N-[[S]-1-(O-amidinobentsoyyli)-2-pyrrolidinyyli]-asetyyli]-β-alaniini,
- (S)-3-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]amino-3-[(p-metoksifenyylietyyli)karbamoyyli]propionihappo,
- 10 N-[[R]-1-(p-amidinobentsoyyli)-3-pyrrollidinyyli]karbonyyli]-β-alaniini,
- N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-2-metyyli-β-alanyyli]-L-asparagiinihappo-α-amidi,
- N-[N-[(p-amidinofenyyli)asetyyli]-β-alanyyli]-β-
- 15 alaniini,
- ras-N-[[1-(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniinibentsyyliesteri,
- ras-N-[[1-[(p-amidinofenyyli)asetyyli]-3-piperidinyyli]karbonyyli]-β-alaniini,
- 20 N-[N-[N-[3-(1-amidino-4-piperidinyyli)propionyyli]-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini,
- (S)-β-[[DL-N-(p-amidinobentsoyyli)-3-metyyli-β-alanyyli]amino]-γ-okso-1-pyrrolidiinivoihappo,
- DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-3-metyyli-β-alaniini,
- 25 N-[DL-[N-(p-amidinobentsoyyli)-2-fenyyli-β-alanyyli]-β-alaniini,
- DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-2-metyyli-β-alanyyli,
- 30 DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-2-fenyyli-β-alaniini,
- p-[2-[[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]amino]etyyli]bentsoehappo,
- DL-N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli-3-fenyyli-
- 35 β-alaniini,

[p-[2-[[N-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]amino]etyyli]fenoksi]etikkahappo,

1-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-4-piperidii-nietikkahappo,

5 4-[N-(p-amidinobentsoyyli)-β-alanyyli]-1-piperat-siinietikkahappo ja

N-[N-[N-[(5-amidino-2-pyridyyli)karbonyyli]-β-alanyyli]-L-α-aspartyyli]-3-fenyyli-L-alaniini.

9. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaisen yhdisteen
10 käyttö sellaisten lääkkeiden valmistukseen, joita käyte-tään sellaisten sairauksien hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, jotka aiheutuvat adhesiivisten proteiinien sitoutumisesta verihiutaleisiin, sekä verihiutalekasautumista ja solu-solu-adheesiosta, varsinkin verihiutaletukosten, verisuo-
15 nitukosten, aivohalvauksen, sydäninfarktin, tulehduksen tai valtimonkovetustaudin hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, tai niiden käyttö kasvaintenvastaisina aineina tai haavoja parantavina aineina.

10. Etikkahappojohdannaiset, joiden kaava on
20



jossa X' on 4-asemassa mahdollisesti suojatulla amidino-ryhmällä substituoitu fenyyli tai 4-piperidinyyli, ja Y,
25 Z, Q¹ ja Q² merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, jolloin molekyylissä on ainakin yksi helposti lohkais-tavissa oleva esteriryhmä tai suojattu amidinoryhmä.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS IPC:
911148	C07C 257/18, C07C 5/06, 5/08, C07D 207/16, 211/60.
	☐ 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
A	EP-A 183231 C07C 143/78	1-10
A	Chemical Abstracts, vol. 92 (1980), 208785s.	1-10
A	Chemical Abstracts, vol. 103 (1985), 209699z.	1-10
A, P	FI-A 895860 C07C 237/42 (PL 282. m. o. virhe)	1-10
A, P	FI-A 900463 C07C 257/18 (PL 282. m. o. virhe)	1-10
☐ 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	
29.8.-96	Eero Zfilanm	