

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 970417 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **970417**

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

C07C 323/62 (2006.01)
C07C 323/63 (2006.01)
C07C 323/67 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/105 (2006.01)
C07C 323/22 (2006.01)
C07C 323/47 (2006.01)
C07C 323/65 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 239/69 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)
C07D 295/16 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
C07D 333/36 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 521/00 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.07.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.01.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.01.1997**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **11.07.1995 PCT/US1995/008802**
Internationell ansökan - International
application

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

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Warner-Lambert Company, Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Domagala, John Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Elslager, Edward Faith, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Gogliotti, Rocco Dean, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

Aryylitioyhdisteet bakteerien ja virusten vastaisina aineina

Aryltioföreningar som antibakteriska och antivirala medel

Aryylitioyhdisteet bakteerien ja virusten vastaisina aineina

5 Keksintö koskee yhdisteitä, jotka on karakterisoitu aryy-
litiojohdannaisina ja vielä erityisesti aryylitioleina ja
aryylidisulfideina. Yhdisteet ovat käyttökelpoisia bak-
teerien vastaisina ja virusten vastaisina aineina. Yhdis-
teet ovat erityisesti käyttökelpoisia retrovirusten, ku-
10 ten ihmisen immuunikatoviruksen 1 ja 2 (HIV 1 ja HIV 2),
apinan immuunikatoviruksen (Simian immunodeficiency
virus, SIV), Rous-sarkoomaviruksen ja ihmisen T-lymfo-
trooppisten virusten 1 ja 2 (HTLV 1 ja HTLV 2) kasvun ja
replikaation inhiboimisessa. Yhdisteet ovat käyttökelpoi-
15 sia bakteeri-infektioiden ja virusinfektioiden hoitami-
sessa.

Bakteeri-infektioita on jo pitkän aikaa hoidettu tehok-
kailla aineilla, kuten kinoloneilla, penisilliineillä ja
20 kefalosporiineilla. Kuitenkin kasvava määrä bakteereita
on tulossa resistenteiksi tavanomaisille aineille ja näin
ollen tarvitaan uusia lääkeaineita resistenttien kantojen
hoitamiseksi.

25 Toisin kuin bakteeri-infektioilla virussairauksien hoita-
miseksi ei ole ollut saatavissa laajaa valikoimaa ainei-
ta. Vaikka monet virusinfektiot ovat koetelleet ihmiskun-
taa monia vuosia, tietyt sairaudet ovat vasta viime
aikoina herättäneet huomiota vakavuudellaan ja saatavissa
30 olevien hoitojen rajoittuneisuudella. Erityistä merkitys-
tä on virusinfektiolla, joka tunnetaan hankittuna immuu-
nikato-oireyhtymänä (acquired immune deficiency syndrome,
AIDS).

35 AIDS on maailmanlaajuisesti hyvin vakava sairaus. AIDS-
infektiot ovat lisääntyneet dramaattisesti usean viime
vuoden aikana. Arviot raportoiduista tapauksista aivan
lähitulevaisuudessa myös jatkavat kohoamista dramaatti-

sesti. Sen seurauksena on suuri pyrkimys kehittää lääkettä aineita ja rokotteita AIDS'in vastaiseen taisteluun.

AIDS-virus identifioitiin ensimmäisen kerran 1983. Se on
 5 tunnettu usealla nimellä ja lyhenteellä. Se on kolmas tunnettu T-lymfosyyttivirus (HTLV-III) ja se pystyy replikoitumaan immuunisysteemin soluissa aiheuttaen perinpohjaisen solurakenteen tuhoutumisen. AIDS-virus on retrovirus, virus, joka käyttää käänteistranskriptaasia
 10 replikaation aikana. Tämä tietty retrovirus tunnetaan myös imusolmuketautiin liittyvänä viruksena (lymphadenopathy-associated virus, LAV), AIDS-sukuisena viruksena (AIDS-related virus, ARV) ja kaikkein viimeisimpänä ihmisen immuunikatoviruksena (human immunodeficiency virus,
 15 HIV). Tähän mennessä on kuvattu kaksi selvästi erilaista HIV-tyyppiä, nimittäin HIV-1 ja HIV-2. Tässä tullaan käyttämään lyhennettä HIV tarkoitettaessa HIV-viruksia yleisesti.

20 HIV:n tiedetään aloittavan perinpohjaisen sytopaattisen vaikutuksen CD4+auttaja/aiheuttaja-T-soluissa ja sillä tavalla se vakavasti vaarantaa immuunisysteemin. HIV-infektio johtaa myös neurologiseen huononemiseen ja viime kädessä infektion saaneen yksilön kuolemaan.

25 Viruskemoterapeuttien ala on kehittynyt vastauksena tarpeelle aineista, jotka ovat tehokkaita retroviruksia, erityisesti HIV:tä, vastaan. On monia keinoja, joilla aine voi osoittaa retrovirusten vastaista aktiivisuutta.
 30 Esimerkiksi HIV vaatii ainakin viisi virusproteiinia replikaatioon: käänteistranskriptaasi (RT), proteaasi (PR), transaktivaattoriproteiini (TAT), integraasi (IN) ja virioniproteiini-ilmentymissäätelijä (regulator of virion-protein expression, REV). Lisäksi on useita rakenneproteiineja, jotka näyttävät tärkeitä osaa replikaatiossa ja HIV:n solusta soluun siirtämisessä. Näihin
 35 kuuluu CD4-sitoutumisproteiini GP120, nukleokapsidiprote-

iini NCp7 ja fuusioproteiini GP41. Näin ollen virusreplikaation voisi teoreettisesti inhiboida sitomalla tai inhiboimalla mikä tahansa yksi tai kaikki virusreplikaatiosykliin liittyvät proteiinit.

5

Suuren joukon retrovirusten vastaisia aineita, kuten AZT, ddC, TIBO ja vastaavat, tiedetään inhiboivan RT:tä. On myös olemassa virusten vastaisia aineita, jotka inhiboivat transaktivoitumista inhiboimalla proteiinin TAT toimintaa.

10

Käyttökelpoinen lähestymistapa, jota viime aikoina on tutkittu käytettäväksi potentiaalisesti AIDS:n hoitamiseksi, on synteettisten peptidien kehittäminen retrovirusproteaaasin inhibiittoreina. Tiedetään, että retrovirikset, mukaan lukien HIV, ilmentävät geneettisen sisältönsä ohjaamalla isännän suorittamaa polyproteiinisynteesiä. Polyproteiini on prekursorimolekyyli, joka valmistetaan proteolyyksillä tuottamaan olennaisia virusentsyymejä ja rakenneproteiineja. Virussyntyisesti koodattu proteaasi sisältyy polyproteiiniin ja on vastuussa polyproteiinin lohkaisusta kypsien virusproteiinien saamiseksi. Koska tiedetään, että virusreplikaatioon tarvitaan proteaasia, se on ollut AIDS-lääkkeiden kehittälyssä terapeuttisena kohteena. Nämä ponnistelut ovat synnyttäneet yli 50 tehokasta proteaasi-inhibiittoria. Useat näistä inhibiittoreista on otettu mukaan klinisiin kokeisiin.

25

Muita merkittäviä ponnisteluja on meneillään tarkoituksenaan inhiboida viruksen pääsy kohdesoluihin identifioimalla kemialliset kokonaisuudet, jotka sulkevat virusreseptorin. Viruksen fuusioproteiini on viime aikoina ollut tämän lähestymistavan kohteena. Lisäksi nukleokapsidiproteiini NCp7:n on tunnistettu olevan olennainen virusproteiini ja sen inhibitiosta on raportoitu.

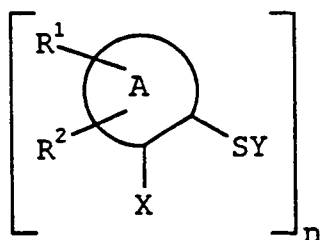
35

Keksinnön kohteena on uusi sarja orgaanisia molekyyliä, joilla on havaittu olevan erinomainen virusten vastainen aktiivisuus testeissä, joiden tiedetään ennustavan aineiden käyttökelpoisuutta AIDS:n vastaisessa taistelussa.

5 Keksinnön kohteena ovat myös yhdisteet, joilla on bakteerien vastainen aktiivisuus. Lisäksi keksintö koskee farmaseuttisia koostumuksia, jotka ovat käyttökelpoisia virus- ja bakteeri-infektioiden hoitamisessa, ja myös terapeuttista menetelmää tällaisten infektioiden hoitamiseksi.

Keksintö koskee aryyliyhdisteitä, joilla on bakteerien vastainen ja virusten vastainen aktiivisuus. Vielä erityisesti keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I

15



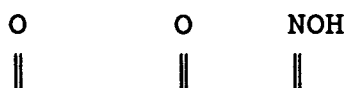
I

20

jossa

n on 1 tai 2;

25



X on $-\text{C}-\text{NR}'\text{Z}$, $-\text{C}-\text{Z}$, $-\text{C}-\text{Z}$ tai $\text{SO}_2\text{NR}'\text{Z}$;

Y on vety tai SZ kun n on 1, ja se on yksinkertainen sidos kun n on 2;

30

Z on vety, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, $\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -alkyyli, C_3-C_6 -sykloalkyyli- $(\text{CR}'\text{R}''\text{R}''')_m-$, fenyyli- $(\text{CR}'\text{R}''\text{R}''')_m-$ tai $\text{Het}-(\text{CR}'\text{R}''\text{R}''')_m-$;

35

A on monosyklinen rengas, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, tai se on bisyklinen rengas, jossa on 9-12 rengasatomia, jotka ovat hiili ja mahdollisesti korkeintaan 3 heteroatomia, jotka ovat O, S tai N;

R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni,

C₁-C₆-alkyyli, O-C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, hydroksi, nitro, syano, fenyyli-(CR⁵R⁶)_m-, Het-(CR⁵R⁶)_m-, NR³R⁴, NR³COR⁴, CO₂R³, CONR³R⁴, S(O)_mR³, S(O)_mNR³R⁴, COR³ tai ne yhdessä ovat okso (O=) tai metyleenidioksi (-O-CH₂-O);

5 m on 0, 1 tai 2;

R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, fenyyli-(CR⁵R⁶)_m-, Het-(CR⁵R⁶)_m-;

R⁵ ja R⁶ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁-C₆-alkyyli, hydroksi, COOH, amino, CONR³R⁴ tai syano; jolloin edellä esitetyt alkyyli-, sykloalkyyli, fenyyli- ja Het-ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoituja 1-3 ryhmällä, jotka ovat halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi, trifluorimetyyli, hydroksi, syano, nitro, NR³R⁴,

15



NR³COR⁴, CO₂R³, NH-C-NH₂, CONR³R⁴, S(O)_mR³, PO₄(R³)₃, S(O)_mNR³R⁴ tai COR³, joissa m, R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä,

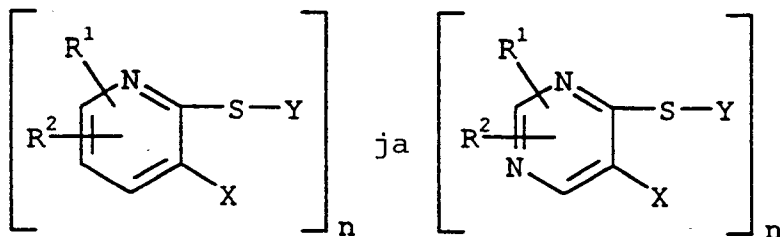
20

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja.

Edullisessa suoritusmuodossa aryylitioyhdisteillä on kaava I, jossa A on monosyklinen rengas, jossa on 6
25 rengasatomia, joista yksi tai kaksi on mahdollisesti heteroatomeja, jotka ovat O, S tai N, ihanteellisesti N.

Erityisesti edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaavat

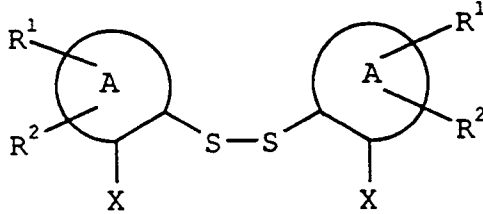
30



35

Edelleen edullisia ovat yhdisteet, joissa n on 2 ja Y on sidos. Sellaisilla yhdisteillä on kaava

5



10

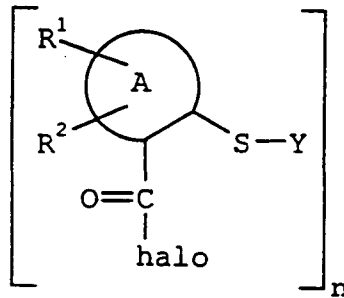
jossa A, R¹, R² ja X tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdisteiden eräs toinen edullinen ryhmä käsittää yhdis-

15

teet, joilla on kaava I, jossa X on -C-Z, jossa Z on halogeeni, kuten kloori. Tällaisten yhdisteiden kaava on

20



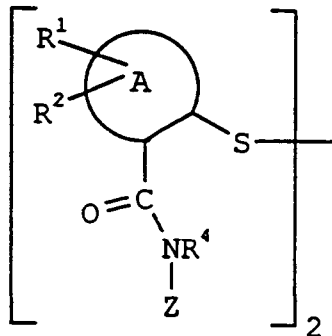
25

ja ne ovat erityisesti käyttökelpoisia välituotteina muiden keksinnön mukaisten yhdisteiden synteeseissä.

30

Keksinnön mukaisilla kaikkein edullisimmilla retrovirus-ten vastaisilla aineilla on kaava

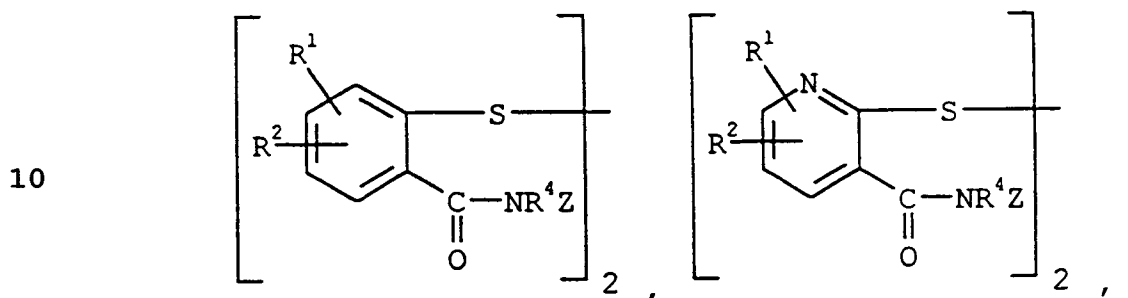
35



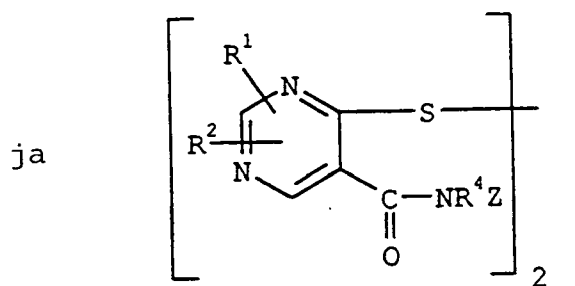
jossa R¹, R², A, R⁴ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

Tässä ryhmässä kaikkein edullisimpia ovat yhdisteet, joissa A on fenyyli, pyridyyli tai pyrimidinyyli, esim.

5



15



Yhdisteiden erityisesti edullinen ryhmä käsittää yhdis-

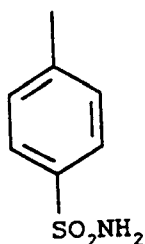
25

teet, joilla on kaava I, jossa X on $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NR}^4\text{Z} \end{matrix}$, jossa R⁴ on vety ja Z on karboksilla substituoitu alkyyli tai fenyyli-(CR⁵R⁶)_m-, ja fenyyli on substituoitu S(O)_mNR³R⁴:llä.

30

Erytyisesti edullisia ovat Z-ryhmät, joilla on kaava

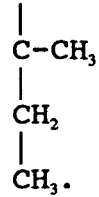
35



ja C₁-C₆-alkyyli, joka on substituoitu

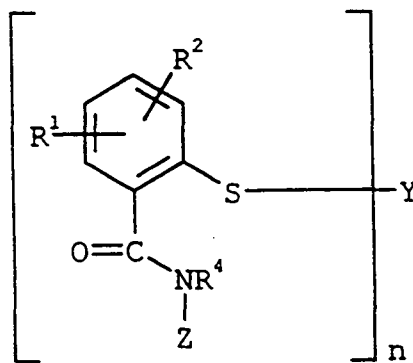
1 tai 2 karboksiryhmällä, esim. $-\text{CH}-\text{COOH}$

5



10 Yhdisteiden toinen erityisesti edullinen ryhmä käsittää yhdisteet, joilla on kaava Ia

15



Ia

20

jossa

n on 1 tai 2;

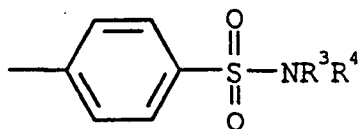
25 Y on vety kun n on 1 ja se on yksinkertainen sidos kun n on 2;

R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, hydroksi, C₁-C₆-alkoksi, karboksi, C₁-C₆-alkoksikarbonyyli, nitro tai NR³R⁴, jossa R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta vety tai C₁-C₆-alkyyli;

30 Z on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, jotka mainitut alkyyli- ja sykloalkyyli-ryhmät voivat sisältää 1 tai 2 substituenttia, jotka ovat hydroksi, halogeeni, nitro, NR³R⁴ tai karboksi, tai

Z on

35

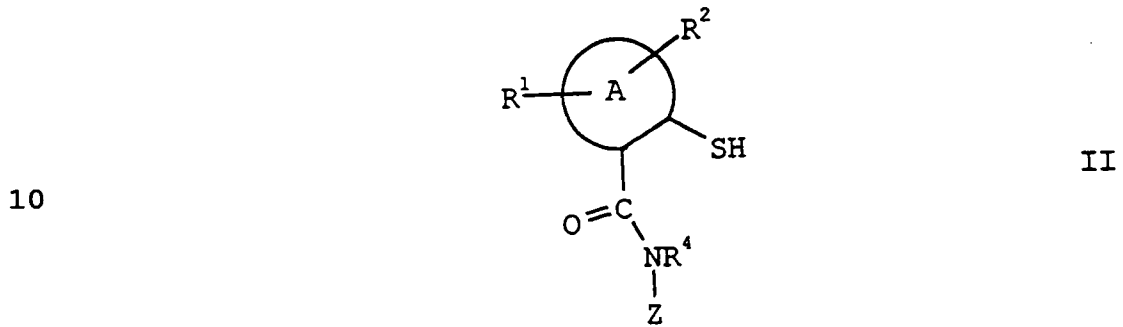


jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat

samaa kuin edellä;

ja näiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

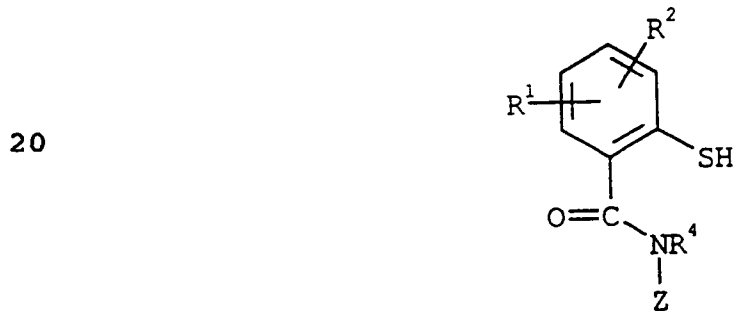
Edullinen yhdisteiden ryhmä on tioaryylikarboksamidit,
5 jotka on määritelty kaavalla II



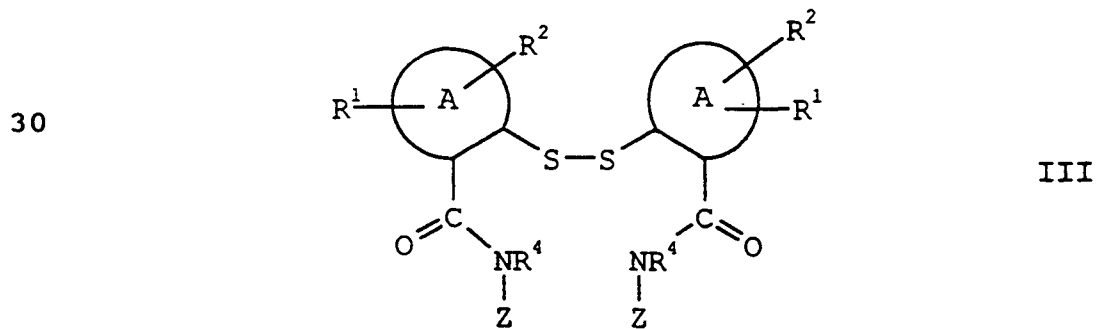
jossa R¹, R², R⁴, A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

15

Erityisesti edullisia ovat yhdisteet, joilla on kaava



25 Yhdisteiden toinen edullinen ryhmä ovat ditiobisaryylikarboksamidit, joilla on kaava III

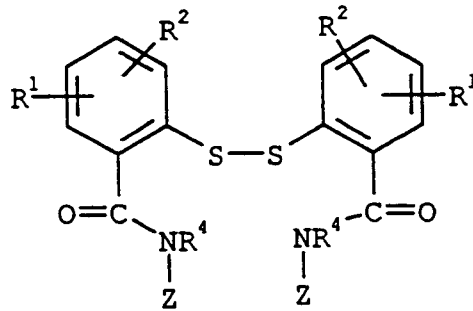


35

jossa R¹, R², R⁴, A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

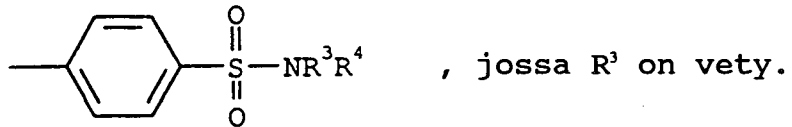
Erityisesti edullinen on yhdiste, jonka kaava on

5



10 Kaikkein edullisimpia ovat yhdisteet, joilla on edellä esitetyt kaavat, joissa Z on karboksilla substituoitu alkyyli (esim. C₁-C₆-alkyyli-CO₂R³) tai

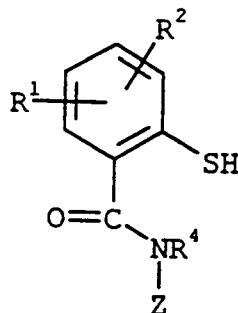
15



R⁴ on edellä olevissa kaavoissa edullisesti vety.

20 Keksintö koskee myös farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä sen farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen, täyteaineen tai sen kantoaineen kanssa. Erityisesti edullisissa valmisteissa käytetään yhdisteitä, joissa A on fenyyli, erityisesti yhdisteitä, joilla on kaava Ia

30



Ia

35

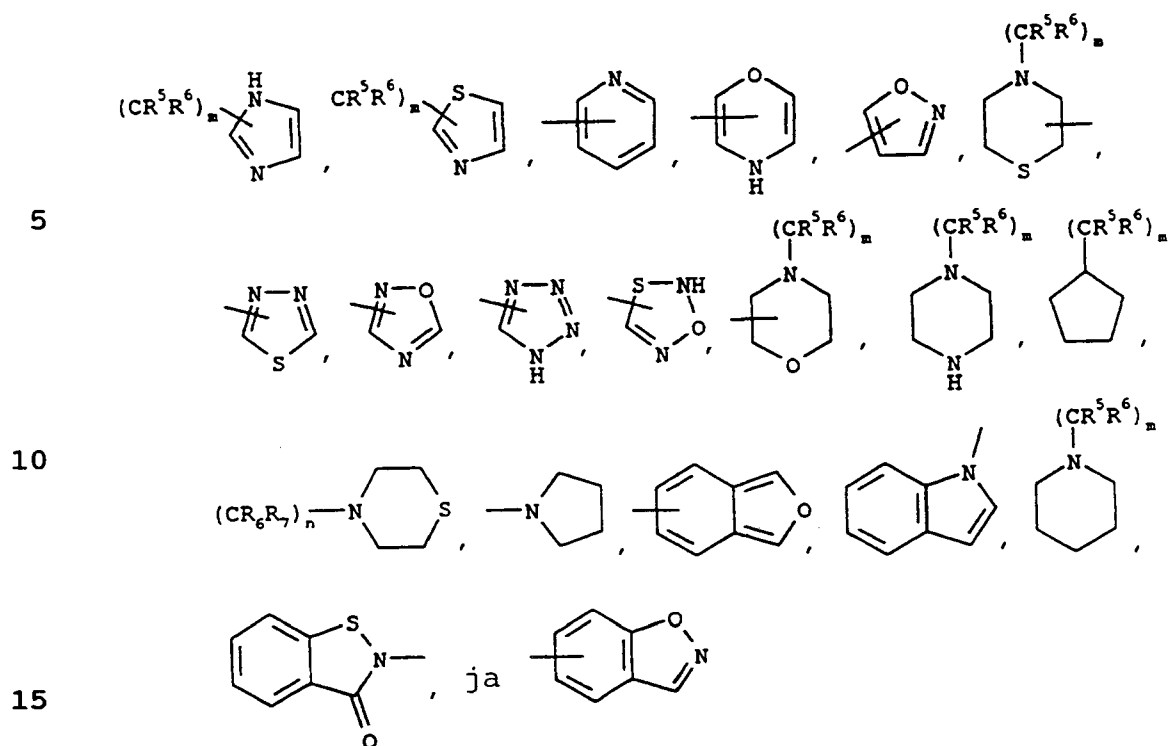
jossa R¹, R², R⁴ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja n on 2 ja Y on sidos.

Keksintö koskee myös menetelmää bakteeri-infektioiden hoitamiseksi, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annostetaan bakteerien vastaisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä. Keksinnön toinen suoritusmuoto on menetelmä virusinfektioiden, mukaan lukien AIDS, hoitamiseksi, jossa menetelmässä tällaista hoitoa tarvitsevalle potilaalle annostetaan virusten vastaisesti tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä. Edullisessa menetelmässä käytetään yhdisteitä, joissa A on fenyyli.

"C₁-C₆-alkyyli" tarkoittaa suoraa tai haarautunutta, alifaattista, 1-6 hiiliatomia sisältävää ryhmää. Esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, isobutyyli, n-pentyyli ja isoheksyyli.

Käsite "O-C₁-C₆-alkyyli" tarkoittaa edellä esitettyjä alkyylitähteitä, jotka sitoutuvat hapen välityksellä, esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat metoksi, etoksi, isopropoksi, tert.-butoksi ja vastaavat. Tyypillisiä "C₃-C₆-sykloalkyyli" -ryhmiä ovat syklopropyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli ja vastaavat.

"Het" on syklinen tai bisyklinen rengas, jossa on 4-10 atomia, joista 1-4 on O, S tai N. Het käsittää ei-aromaattiset ryhmät, kuten morfolinon ja pyrrolidinon. Edullisia Het-ryhmiä ovat 5- tai 6-jäseniset monosykliset, aromaattiset renkaat, joissa on 1 tai 2 heteroatomia. Het käsittää bisykliset renkaat, kuten bentsofuraanin, isotiatolonin, indolin ja vastaavat. Tyypillisiä Het-ryhmiä ovat seuraavat



ja vastaavat. Muita tyypillisiä edullisia Het-ryhmiä ovat pyrimidiini, pyridatsiini, pyratsiini, oksatsoli, pyratsoli, tiatsoli ja vastaavat.

20

Kuten edellä huomautettiin alkyyli-, sykloalkyyli-, fe-
nyyli ja Het-ryhmät, jotka kuuluvat tähteiden R^1 , R^2 , R^3 , R^4
ja R^5 määritelmiin, voivat olla substituoituja yhdellä -
kolmella ryhmällä, jotka ovat halogeeni, hydroksi, syano,

25

NH

||

nitro, NR^3COR^4 , CO_2R^3 , $NH-C-NH_2$, NR^3R^4 , $CONR^3R^4$, $S(O)_mR^3$,
 $PO_4(R^3)_3$, $S(O)_mNR^3R^4$ tai COR^3 , joissa m , R^3 ja R^4 tarkoittavat
samaa kuin edellä. Tyypillisiä substituoituja alkyyliryh-
miä ovat näin ollen kloorimetyyli, 3-bromipropyli, tri-
fluorimetyyli, 4-hydroksiheksyyli, 1-karboksi-2-metyyli-
butyyli, 3-metyylitiobutyli, 4-metyylisulfonylibutyli,
dimetyyliaminometyyli, 2,3-dibromibutyli, 2-amino-3-
kloori-4-karboksibutyli, 3-asetamidopropyli, 2-asetyy-
lietyyli, 2-metoksikarbonylietyyli, 1,1-diasetyylipro-
pyyli ja vastaavat.

35

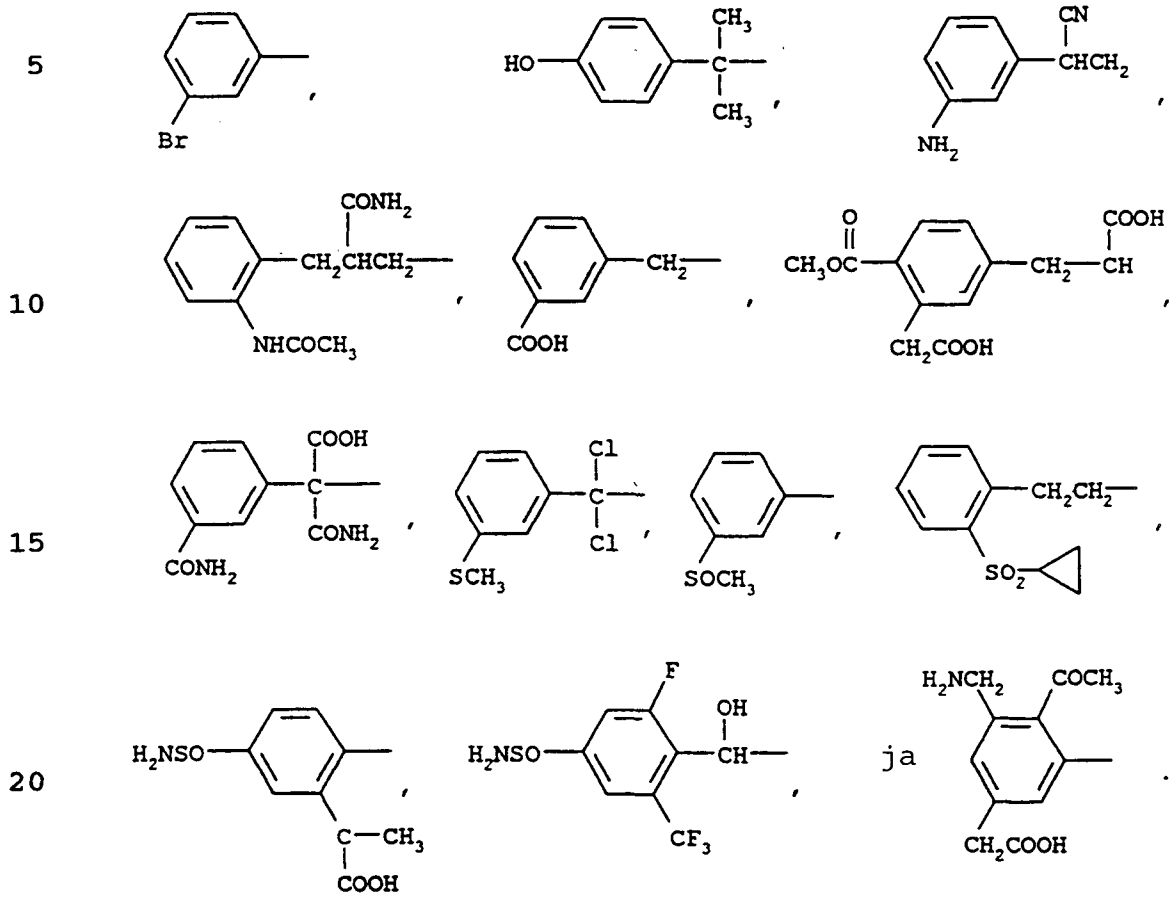
Edullisia substituoituja alkyyliryhmiä ovat sellaiset, joissa on 1, 2 tai 3 substituenttia, jotka ovat halogeeni, hydroksi tai karboksi. Tällaisia edullisia ryhmiä ovat 1-bromi-2-hydroksipropyli, 1,1-dimetyyli-3-hydroksipropyli, 1-hydroksimetyyli-2-fluorimetyyli-3-karboksi-
 5 butyyli, 1-karboksi-2-metyylibutyyli, 1-karboksi-3-metyylibutyyli, 1,2,3-trihydroksipentyyli ja vastaavat.

Tyypillisiä substituoituja sykloalkyyliryhmiä ovat 2-
 10 fluorisyklopropyyli, 2,2-dibromisyklopropyyli, 2-karboksisyklobutyyli, 2-aminosulfonyylisyklopentyyli, 2-amino-3-karboksisyklopentyyli ja 3-isopropyylisulfinyyli-

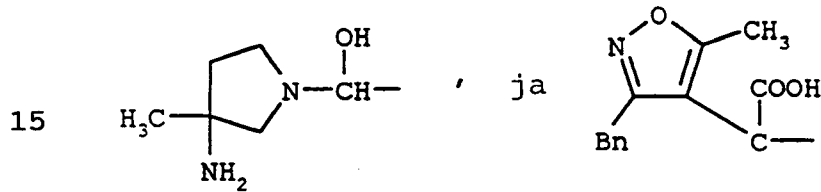
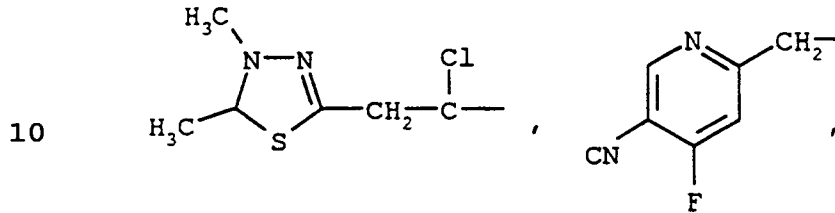
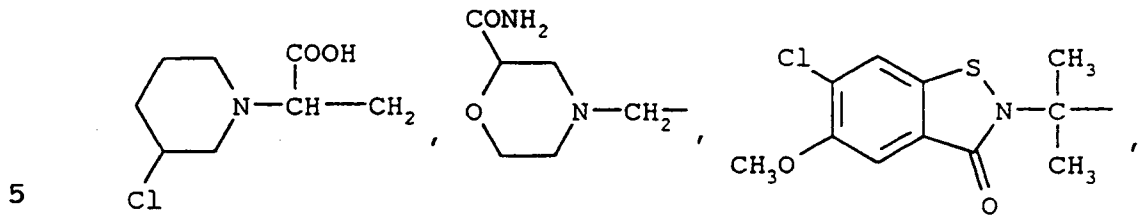
Edellä esitetyissä kaavoissa R^1 ja R^2 voivat olla halogeeni, joka käsite tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia. R^1 , R^2 ja Z voivat sisältää ryhmän fenyyli- $(CR^4R^6)_m$ -, jossa fenyyli voi olla substituimaton tai substituoitu ryhmillä, jotka ovat halogeeni, hydroksi, syano, nitro,
 15 NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , $CONR^3R^4$, $S(O)_mR^3$, $S(O)_mNR^3R^4$ ja COR^3 .
 20 Tyypillisiä NR^3R^4 -substituentteja ovat amino, metyyliamino, dimetyyliamino, etyyli-isoheksyyliamino, syklopropyyliamino, N-asetyyliamino, N-metyyli-N-asetyyliamino, bentsyyliamino ja 3-klooribentsyyliamino.

Tyypillisiä substituentteja, jotka on määritelty NR^3COR^4 :llä, ovat syklopropyylikarbonyyliamino, N-isobutyyli-N-sykloheksyylikarbonyyliamino ja vastaavat. Tyypillisiä ryhmiä, jotka on määritelty CO_2R^3 :lla, ovat vapaa karboksihappo, kun R^3 on vety, ja esterit, kuten C_1 - C_6 -alkyyli-
 25 esterit, bentsyyliesterit, syklobutyyliesterit ja vastaavat. Amidisubstituentit on määritelty $CONR^3R^4$:llä ja niitä ovat karboksamidi, N-metyylikarboksamidi ja N,N-dietyylikarboksamidi. Tyypillisiä $S(O)_mR^3$ -substituentti-
 30 ryhmiä ovat metyyliitio, etyyliitio, syklopropyylisulfonyyli ja vastaavat. Sulfonylsubstituentteja ovat N-metyylisulfonylamidi, N,N-dimetyylisulfonylamidi ja vastaavat.
 35

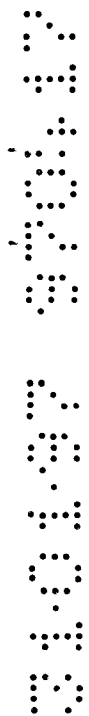
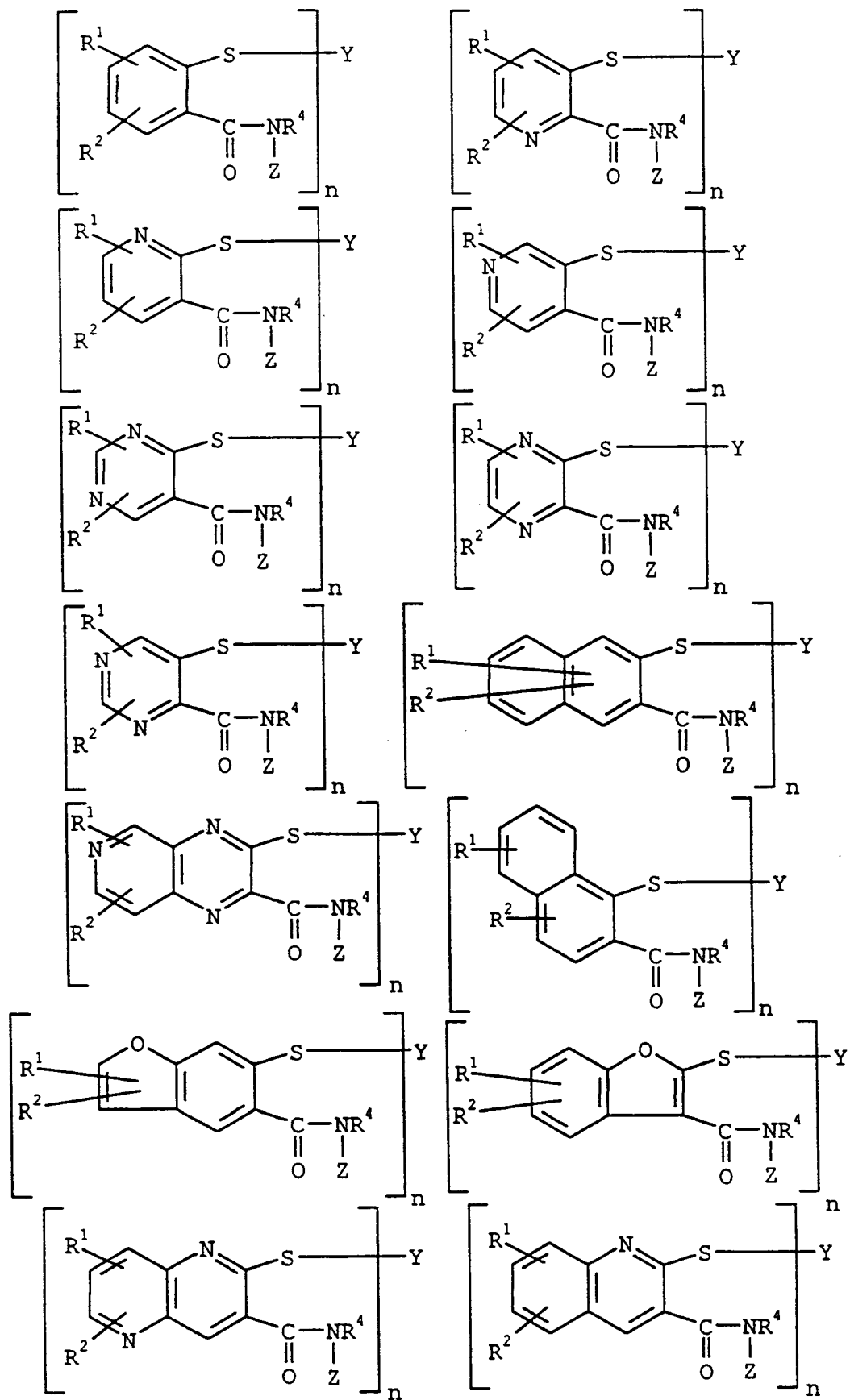
Tyypillisiä fenyyli-(CR^{R'})_m -ryhmiä, jotka on substituoitu edellä esitetyillä substituenttiryhmillä, ovat:

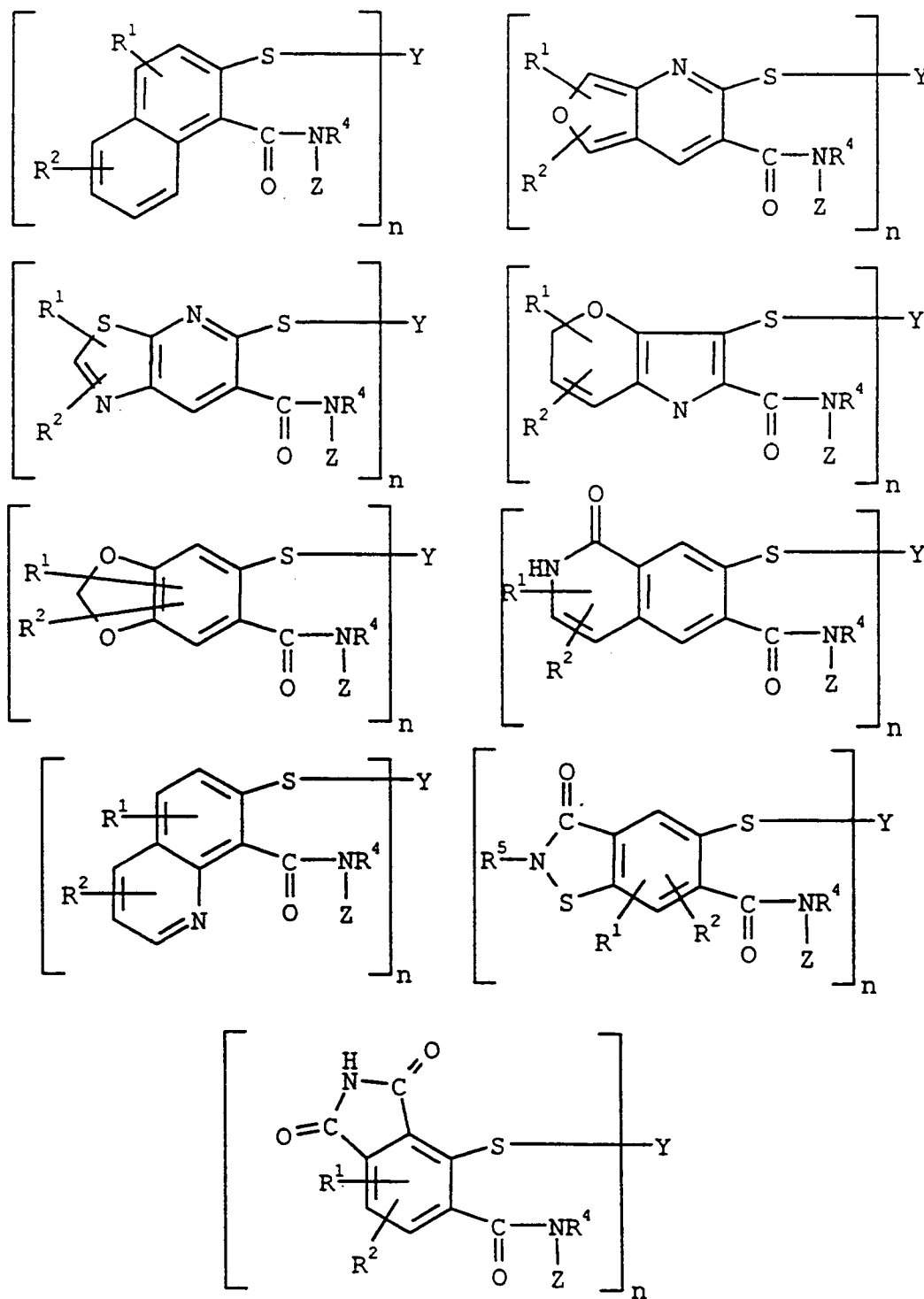


Tyypillisiä substituoituja ryhmiä Het-(CR^{R'})_m- ovat:



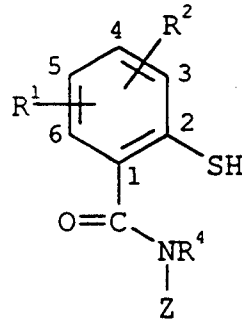
Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joilla on kaava I, A
 voi olla monosyklinen tai polysyklinen. Edullisia A-ren-
 20 kaita ovat monosykliset 6-jäseniset renkaat, jotka mah-
 dollisesti sisältävät 1 tai 2 heteroatomia, jotka ovat O,
 S tai N, edullisimmin N. Tyypillisiä rengassysteemejä,
 jotka on määritelty A:lla, ovat seuraavassa esitetyt
 edulliset rakenteet, joissa Y on vety kun n on 1, ja Y on
 25 sidos kun n on 2.





Kuten edellä mainittiin keksinnön edullinen suoritusmuoto on tiobentsamidit, joilla on kaava IIa

5



IIa

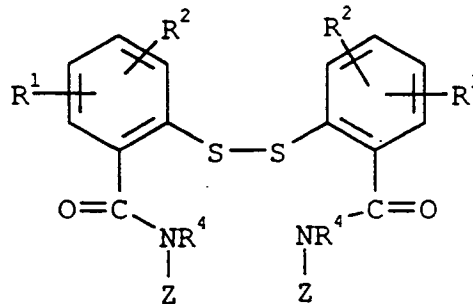
10

Tämän suoritusmuodon määritelmään sisältyviä tyypillisiä yhdisteitä ovat seuraavassa luetellut:

15

R ¹	R ²	R ⁴	Z
5-OH	H	H	H
4-NO ₂	3-CH ₃	H	CH ₃
20 3-NH ₂	6-isopropyyli	H	syklopropyyli
6-fluori	3-kloori	-CH ₃ t	2-metyylisykloheksyyli
5-isobutoksi	H	-Et	3-karboksipentyyli
4-metyyliamino	3-etyyli	H	3-aminopropyli
5-asetamido	H	-iPr	4-aminosulfonyylifenyyli
25 4-karboksi	H	H	4-dimetyyliaminosulfonyylifenyyli
4-karboksi	H	H	2-dimetyyliaminosulfonyylifenyyli

30 Keksinnön toinen edullinen suoritusmuoto on ditiobisbentsamidit, joilla on kaava IIIa



IIIa

Tyypillisiä esimerkkejä ovat seuraavat:

	R ¹	R ²	R ⁴	Z
	3-bromi	H	H	H
5	4-nitro	6-kloori	H	H
	5-amino	3-metyyli	-CH ₃	3-metyylipentyyli
	5-formamido	3-nitro	H	3-karboksipentyyli
	5-asetamido	H	H	H
	6-etoksi	4-fluori	H	syklobutyyli
10	3-isobutyyli	H	-Et	metoksikarbonyyli- metyyli
	3-isobutyyli	H	H	3-dimetyyliamino- sulfonyylifenyyli

15 Erityisesti edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joilla on kaava II ja kaava III, joissa Z on

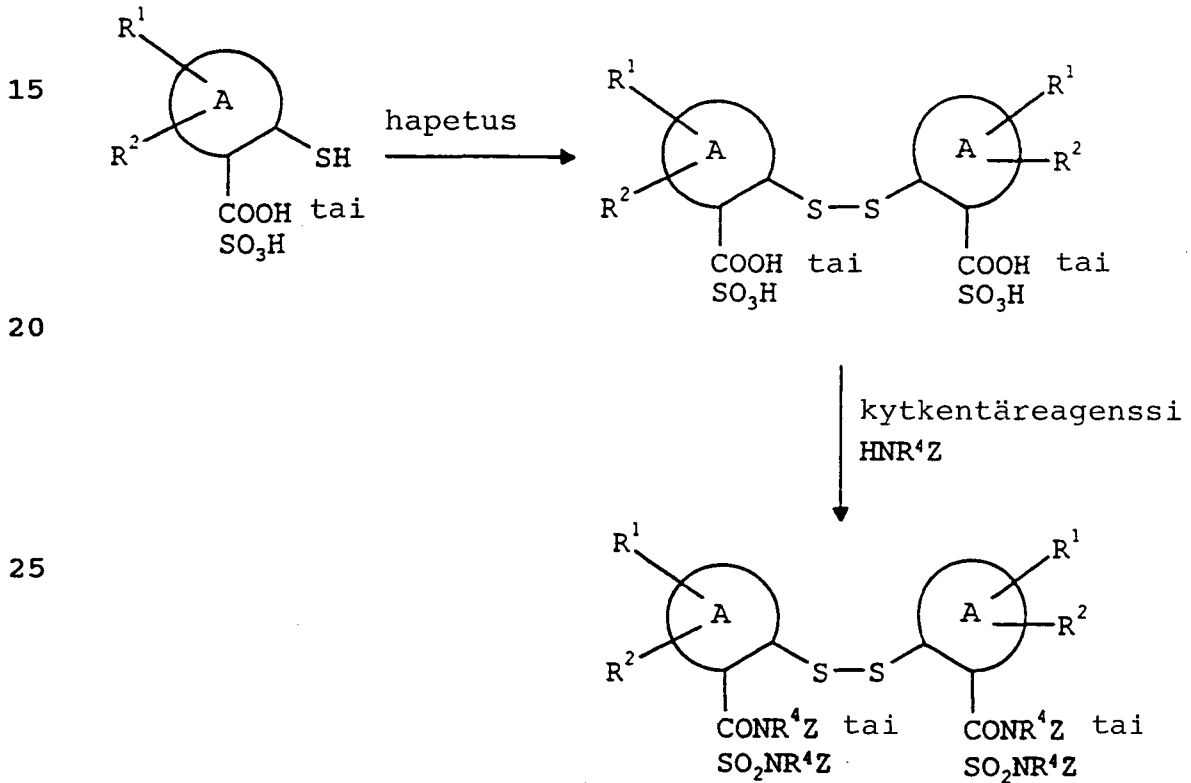


Esimerkkejä tällaisia yhdisteistä ovat seuraavat:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
25	H	H	H	asetyyli
	3-isobutyyli	H	H	metyyli
	4-jodi	H	H	n-heksyyli
	4-nitro	H	metyyli	etyyli
	4-amino	6-kloori	metyyli	n-heksyyli
30	5-butyryyliamino	3-metyyli	H	asetyyli
	6-etyyli	H	H	formyyli
	3-isopropoksi	6-amino	metyyli	propionyyli

35 Keksinnön mukaiset aryyli-tyydytykset voidaan valmistaa käyttäen mitä tahansa lukuisista synteettisistä menetelmistä, jotka ovat tuttuja orgaanisen kemian alan ammattimiehille. Tyypillisesti tioli-substituoitu aryylikarbok-

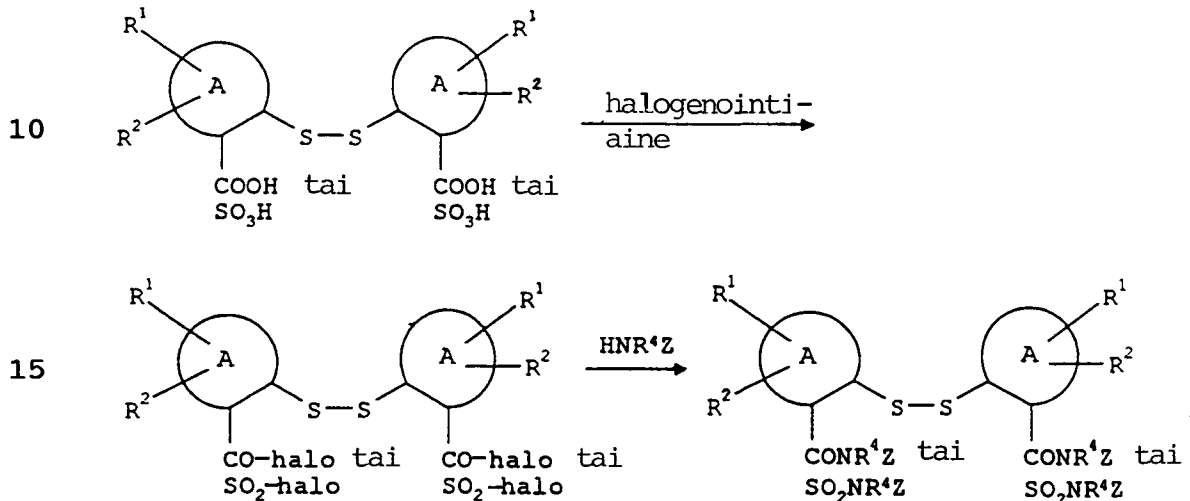
syyli- tai -sulfonihappo voidaan muuttaa ditiobisaryyli-
 karboksyyli- tai -sulfonihapoksi reaktiolla hapettimen,
 kuten vetyperoksidin tai jodidin, kanssa. Ditiobisaryyli-
 karboksyyli- ja -sulfonihapot voidaan saattaa reagoimaan
 5 suoraan amiinin kanssa peptidikytkentäreagenssin, kuten
 disykloheksyylikarbodiimidin (DCC) tai 2-etoksi-1-etok-
 sikarbonyyli-1,2-dihydrokinoliinin (EEDQ), läsnäollessa
 yleensä molemmipuolin reagoimattomassa liuottimessa, ku-
 ten dikloorimetaanissa tai kloroformissa, keksinnön mu-
 10 kaisten ditiobisaryylikarboksamidien ja -sulfonamidien
 saamiseksi. Edellä esitetyt reaktiot on kuvattu seuraava-
 vassa yleisessä kaaviossa:



joissa kaavoissa R¹, R², A, R⁴ ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä.

35 Karboksamidit ja sulfonamidit voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa saattamalla amiini reagoimaan vastaavan happo-
 halogenidin kanssa. Ditiobisaryylikarboksyyli- ja -sul-
 fonihapot voidaan helposti muuttaa vastaaviksi happoha-

logenideiksi, esimerkiksi happoklorideiksi, reaktiolla kloorausaineen, kuten tionyylikloridin tai oksalylikloridin, kanssa. Happokloridit on helppo muuttaa keksinnön mukaisiksi ditiobisaryyliamideiksi reaktiolla amiinin
 5 kanssa, esimerkiksi seuraavassa kaaviossa esitetyllä tavalla:

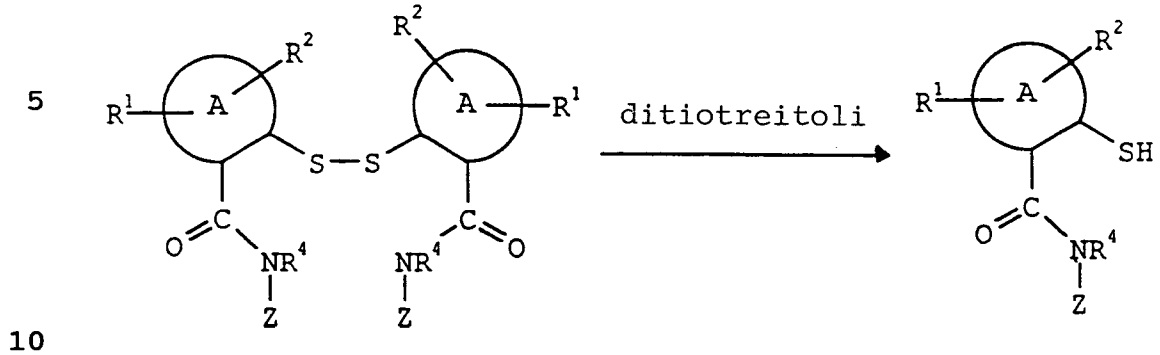


joissa kaavoissa R¹, R², A, R⁴ ja Z tarkoittavat samaa kuin
 20 edellä.

Amidin muodostusreaktio suoritetaan tavallisesti saat-
 tamalla kaksi mooliekvivalenttia kaavan ZNHR⁴ mukaista
 amiinia reagoimaan yhden mooliekvivalentin kanssa ditio-
 25 bisaroyylikloridia. Reagoivat aineet sekoitetaan tavalli-
 sestisesti yhteiseen liuottimeen, kuten dikloorimetaaniin, ase-
 toniin, tolueniin tai vastaavaan, ja reaktio tapahtuu
 yleensä täydellisesti 2-6 tunnissa, kun se suoritetaan
 lämpötilassa, joka on noin 0 °C:sta 100 °C:seen. Heikkoa
 30 emästä, kuten trietyyliamiinia tai pyridiiniä, voidaan
 haluttaessa lisätä happoa sitovaksi aineeksi. Tuote on
 helppo eristää poistamalla liuotin ja yleensä tuote voi-
 daan tarvittaessa puhdistaa kiteyttämällä tai vastaavalla
 tavalla.

35 Näin valmistetut ditiobisaryyliamidit on helppo muuttaa
 keksinnön mukaisiksi tioaryyliamideiksi reaktiolla pel-

kistysaineen, kuten 1,4-ditiotreitolin, kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:

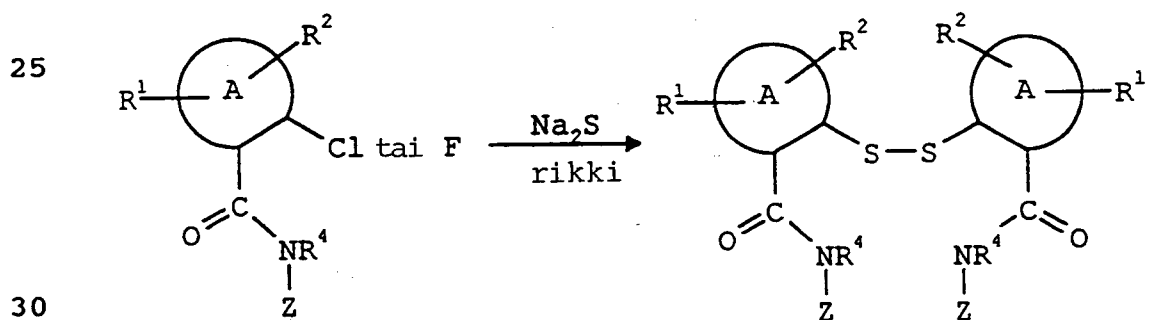


joissa kaavoissa R^1 , R^2 ja R^4 ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä. Hydrolyysireaktio suoritetaan tavallisesti yhteisessä liuottimessa, kuten etanolissa tai asetonissa, ja normaalisti se tapahtuu täysin 0,5-2 tunnissa, kun lämpötila on noin 5 °C:sta noin 50 °C:seen. Tiolituote on helppo eristää poistamalla liuotin ja kiteyttämällä tuote.

15

Vaihtoehtoinen menetelmä keksinnön mukaisten ditiobisaryyliamidien valmistamiseksi käsittää 2-haloaryyliamidin reaktion alkuainerikin ja natriummonosulfidin kanssa kaavion

20



mukaisesti. Reaktio suoritetaan tavallisesti yhteisessä liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa, ja yleensä se tapahtuu täysin 1-2 tunnissa, kun lämpötila on noin 25 °C:sta noin 100 °C:seen. Ditiobisaryyliamidi on helppo eristää poistamalla reaktioliuotin ja kiteyttämällä tuote liuottimesta, kuten isopropanolista tai vastaavasta.

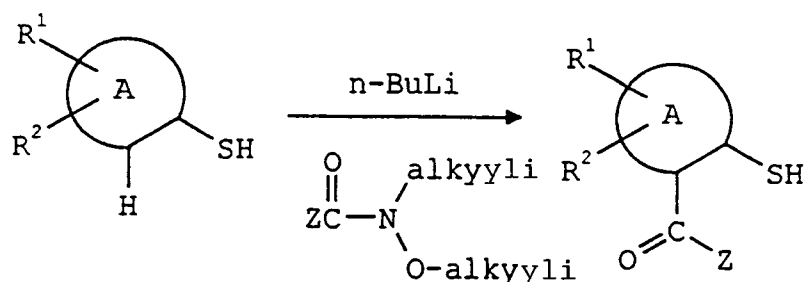
35

Ditiobisaryyliketonit ja -oksiimit (t.s. kaava I, jossa X



5 on -C-Z ja vastaavasti -C-Z) voidaan valmistaa saattamalla ensin aryyllitio reagoimaan vahvan emäksen, kuten n-butyylilitiumin, kanssa *orto*-litioaryyllitiolin muodostamiseksi ja saattamalla litioitu välituote reagoimaan N-alkyyli-N-alkoksiamidin kanssa. Reaktio suoritetaan seuraavan kaavion mukaisesti:

10



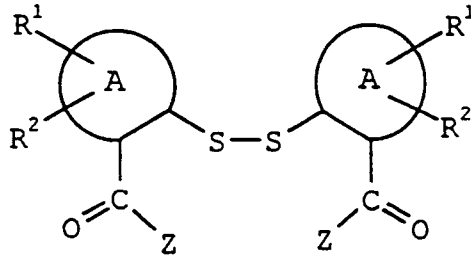
15

Aryyllitiooli saatetaan yleensä reagoimaan noin kahden mooliekvivalentin kanssa n-butyylilitiumia, tavallisesti alennetussa lämpötilassa, joka on noin -40 °C:sta 0 °C:seen, reagoimattomassa orgaanisessa liuottimessa, kuten dietyylieetterissä, tetrahydrofuraanissa tai heksaanissa. Litioitu aryyllitiooli reagoi N-alkyyli-N-alkoksiamidin (esim. N-metyyli-N-metoksibentsamidin) kanssa tioli-substituoidun aryyliketonin muodostuessa. Aryyliketoni voidaan saattaa reagoimaan hydroksyyliamiinin kanssa vastavastavasti ditiobisaryyliketoniksi reaktiolla noin ekvivaalarien määrän kanssa dietyyliatsodikarboksylaattia

30



(CH₃CH₂OC-NH=NHC-OCH₂CH₃), yleensä reagoimattomassa liuottimessa, kuten dikloorimetaanissa. Ditiobisaryyliketoniyhdisteet, joilla on kaava



5

on helppo muuttaa vastaaviksi oksiimeiksi reaktiolla hydroksyyliamiinin kanssa yleensä orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa tai vastaavassa. Emäksiä, kuten pyridiiniä tai trietyyliamiinia, voidaan haluttaessa käyttää happoa sitovina aineina.

Edellä esitetyissä reaktioissa jos substituentit R^1 ja R^2 itsessään ovat reaktiokykyisiä, esimerkiksi jos R^1 on OH, COOH tai NH_2 , substituentit itsessään voidaan suojata menetelmillä, jotka alalla tunnetaan ei-toivottujen sivureaktioiden estämiseksi. Esimerkiksi reaktiokykyiset ryhmät voidaan muuttaa johdannaiseksi, joka suojaa substituenttia ei-toivotuilta sivureaktioilta ja joka voidaan myöhemmin poistaa, jolloin alkuperäinen substituenttiryhmä muodostuu uudestaan. Alalla tunnetaan suuri joukko suojarahmiä, joita voidaan käyttää. Esimerkiksi tavallisia hydroksisuojarahmiä ovat substituenttiryhmät, jotka voidaan lisätä hydroksiin ja sen jälkeen haluttaessa helposti poistaa. Tällaisia ryhmiä ovat asyyliiryhmät, kuten formyyliryhmä ja asetyyli, kuten myös bentsyyli, trimetyylisilyyli ja vastaavat. Myös aminoryhmät voivat tarvita suojausta ja tyypillisiä aminosuojaryhmiä ovat asyyliiryhmät, kuten asetyyli, pivaloyyli ja tert.-butoksikarbonyyli (BOC), ja aryylialkyyliiryhmät, kuten p-nitrobentsyyli ja vastaavat. Karboksyylihapporyhmät muutetaan tavallisesti estereiksi, kuten tert.-butyyliksi ja 2,2,2-trikloorietyyliksi, jotka kaikki voidaan haluttaessa helposti poistaa, esimerkiksi hydrolyysillä hapon, kuten kloorivetyhapon tai trifluorietikkahapon, läsnäollessa. Esimerkkejä monista näistä tyypillisistä suojarahmistä

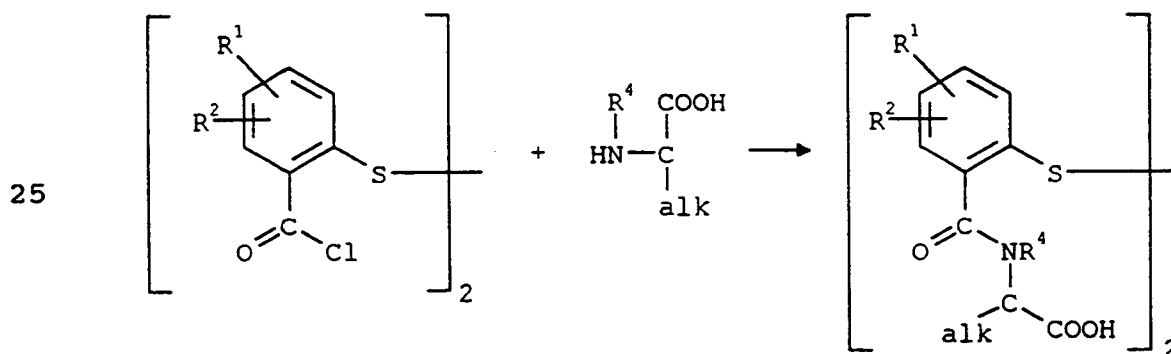
voi löytää julkaisusta "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene ja P.Wuts, John Wiley & Sons, 1991.

- 5 Kuten edellä mainittiin yhdisteiden erityisen edullisen ryhmän muodostavat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X



- 10 on $-\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$ ja Z on alkyyliryhmä, joka on substituoitu ainakin yhdellä karboksiryhmällä. Erityisesti edullinen menetelmä tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi on saat-
 15 taa ditiobisaroyylihalogenidi reagoimaan aminohapon kans-
 sa. Tyypillisiä aminohappoja, joita voidaan käyttää, ovat ne α -aminohapot, jotka ovat proteiinien yleisiä aineosia,
 20 esimerkiksi glysiini, alaniini, valiini, leusiini, iso-
 leusiini, fenyylialaniini, seriini, treoniini, lysiini,
 δ -hydroksilysiini, arginiini, asparagiinihappo, asparogiini,
 glutamiinihappo, glutamiini ja vastaavat. Tyypil-
 listä synteisiä kuvaa seuraava kaavio:

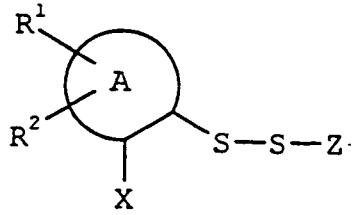
20



- 30 joissa kaavoissa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja alk on alempialkyyli-
 ryhmä, joka voi olla substituoitu ryhmällä, joita ovat karboksi, hydroksi, amino, karboks-
 amidi ja vastaavat. Karboksiryhmät suojataan tavallisesti
 35 muuttamalla ne estereiksi reaktion ajaksi, esimerkiksi tert.-
 butyyliksi, bentsyyliksi tai vastaaviksi, jotka ryhmät voidaan helposti hydrolysoida reaktion jälkeen
 vapaiden happojen saamiseksi.

Kaavan I mukaiset ei-symmetriset yhdisteet, t.s. yhdisteet, joilla on kaava

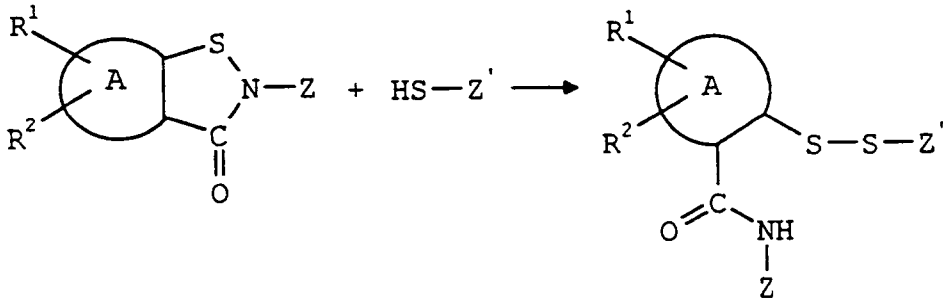
5



10

voidaan valmistaa saattamalla kaavan HS-Z' mukainen tioli reagoimaan isotiatsolonin kanssa seuraavan kaavion mukaisesti:

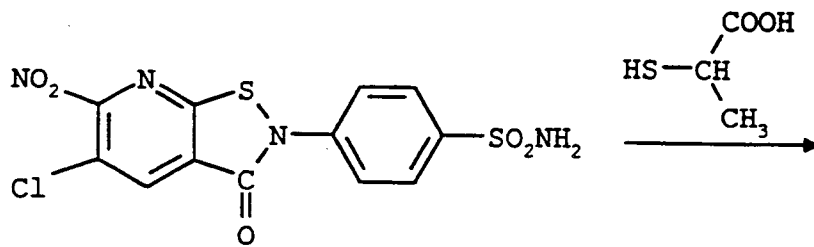
15



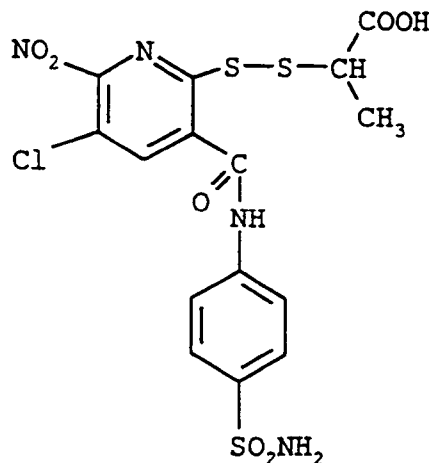
20

joissa kaavoissa R¹, R², A ja Z tarkoittavat samaa kuin edellä ja Z' on jokin tähteellä Z määritellyistä ryhmistä mutta Z ja Z' edellä mainitussa tuotteesta eivät ole sama ryhmä. Esimerkiksi seuraava spesifinen reaktio voidaan suorittaa:

25

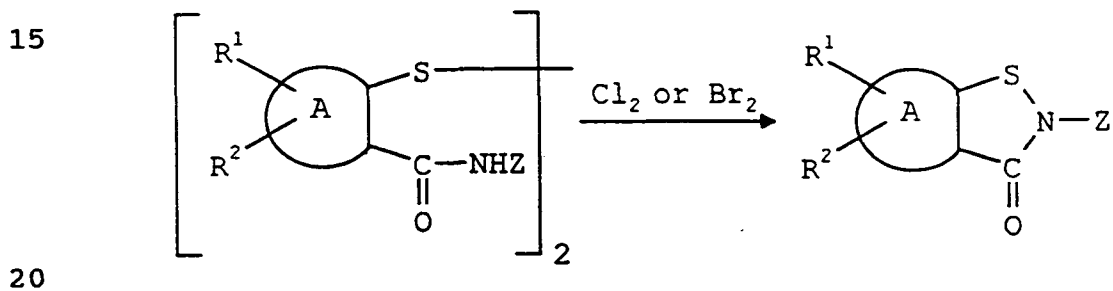


30



35

Isotiatsolonin ja tiolin reaktio suoritetaan yleensä sekoittamalla noin ekvimolaariset määrät reagoivia aineita yhteiseen liuottimeen, kuten metanoliin, tolueniin, ksy-
 leeniin tai vastaavaan, ja kuumentamalla seos lämpöti-
 5 laan, joka on noin 30 °C:sta noin 100 °C:seen, 8-24 tun-
 nin ajaksi. Tuote eristetään poistamalla liuotin ja se
 voidaan puhdistaa edelleen kiteyttämällä tai kromatogra-
 fisesti. Edellä mainitussa reaktiossa käytetyt isotiatso-
 lonit saadaan helposti saattamalla yksinkertaisesti kek-
 10 sännön mukaisen ditiobisaryyliamidi reagoimaan hapetusai-
 neen, kuten kloorin tai bromin, tai halokarbonyylisulfe-
 nyylihalogenidin kanssa, esimerkiksi seuraavan kaavion
 mukaisesti:



Jotkut edellä kuvatuista reaktioista voivat johtaa iso-
 meeriseosten muodostumiseen. Esimerkiksi muutamat yhdis-
 teistä sisältävät yhden tai useamman asymmetrisen hiili-
 atomin ja voivat sellaisenaan olla stereokemiallisina
 25 isomeereina. Seokset voidaan haluttaessa erottaa puhtaik-
 si isomeereiksi alan ammattimiesten tuntemilla menetel-
 millä, esim. jakotislaamalla, kiteyttämällä ja/tai kroma-
 tografoimalla. Vaihtoehtoisesti spesifiset isomeerit voi-
 daan valmistaa käyttämällä stereospesifistä synteisiä,
 30 esimerkiksi saattamalla optisesti aktiivinen α -aminohappo
 (esim. *L*-leusiini tai *L*-asparagiinihappo) reagoimaan di-
 tiobisaryylihalogenidin kanssa.

Tietyt keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa suo-
 35 loja ja solvaatteja. Esimerkiksi yhdisteet, joissa R¹ tai
 R² on aminoryhmä, voivat reagoida epäorgaanisten tai or-
 gaanisten happojen kanssa happoadditiosuolojen muodosta-

miseksi. Tyypillisiä, yleisesti käytettyjä happoja ovat kloorivety-, rikki-, etikka-, maloni-, para-tolueenisulfonihappo ja vastaavat. Yhdisteet, joissa esiintyy happoryhmä, esimerkiksi kun Z sisältää vapaan karboksiryhmän, 5 voivat reagoida orgaanisten tai epäorgaanisten emästen kanssa suolojen muodostamiseksi. Tyypillisiä emäksiä ovat natriumhydroksidi, trietyyliamiini, pyridiini, kaliumkarbonaatti ja vastaavat.

10 Solvaatteja muodostuu yleensä kun keksinnön mukaisia yhdisteitä kiteytetään liuottimista, kuten vedestä, etanolista, isopropanolista ja vastaavista.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden synteesejä kuvataan edelleen seuraavilla yksityiskohtaisilla esimerkeillä. Esimerkkejä ei ole laadittu millään tavoin rajoittamaan keksintöä. Esimerkeissä käytetyt lähtöaineet ovat helposti kaupallisesti saatavissa olevia tai ne voidaan valmistaa tieteellisessä kirjallisuudessa kuvattujen menetelmien 15 mukaan. Esimerkiksi julkaisu Bell P., J.Am.Chem.Soc., 1942:2905 kuvaa joukkoa bentsamideja, joita voidaan käyttää. Menetelmillä, jotka M.L. Carmellino, *et al.* kuvaavat julkaisussa Eur.J.Med.Chem., 1994;29:743-751, saadaan 20 fluoratut tiobentsoehappojohdannaiset, joita voidaan käyttää. Menetelmillä, jotka O. Francis Bennett, *et al.* kuvaavat julkaisussa Organic Prep. and Proced.Int., 1974;6 (6):287-293, saadaan joukko alkoksitiobentsoehappojohdannaisia. Menetelmillä, jotka T. Vitali, *et al.* kuvaavat julkaisussa Il Farmaco Ed.Sc., 1968;23:468-476, saadaan 30 alkyyliotiobentsoehappojohdannaiset, joita voidaan käyttää.

VALMISTUSESIMERKKI A

2,2'-ditiobisbentsoyylikloridi

35 Seosta, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoehappoa (25 g, 81,6 mmoolia) 350 ml:ssa tionyylikloridia, kuumennettiin palautusjäähdyttären 18 tuntia. Muodostunut liuos jäähdy-

tettiin noin 30 °C:seen ja ylimääräinen tionyylikloridi poistettiin tyhjössä. Raaka kiinteä aine lietettiin heksaaniin ja otsikossa mainittu yhdiste otettiin talteen suodattamalla, saanto oli 21,2 g. Tämä yhdiste käytettiin
 5 puhdistamattomana edelleen, sp 150-151 °C;
 NMR (CDCl₃): δ 8,4 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3-7,4 (m, 2H).

VALMISTUSESIMERKKI B

10 2,2'-ditiobis[3-fluoribentsoyylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[3-fluoribentsohappoa] (0,4 g, 1,0 mmoolia) ja tionyylikloridia (10 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 0,3 g 2,2'-ditiobis[3-fluoribentsoyyli-
 15 kloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI C

20 2,2'-ditiobis[4-fluoribentsoyylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[4-fluoribentsohappoa] (5,0 g, 14,6 mmoolia) ja tionyylikloridia saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 4,1 g 2,2'-ditiobis[4-fluoribentsoyyliklori-
 dia]. Yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

25

VALMISTUSESIMERKKI D

30 2,2'-ditiobis[5-fluoribentsoyylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[5-fluoribentsohappoa] (5,0 g, 14,6 mmoolia) ja tionyylikloridia (40 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 4,9 g 2,2'-ditiobis[5-fluoribentsoyyli-
 kloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI E

2,2'-ditiobis[3-metoksibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[3-metoksibentsohappoa] (2,0 g, 5,0 mmoolia) ja tionyylikloridia (30 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 1,9 g 2,2'-ditiobis[3-metoksibentsoylikloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

10

VALMISTUSESIMERKKI F

2,2'-ditiobis[4-metoksibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[4-metoksibentsohappoa] (2,2 g, 6,6 mmoolia) ja tionyylikloridia (20 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 2,1 g 2,2'-ditiobis[4-metoksibentsoylikloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI G

20 2,2'-ditiobis[5-metoksibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[5-metoksibentsohappoa] (0,8 g, 2,0 mmoolia) ja tionyylikloridia (10 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 0,8 g 2,2'-ditiobis[5-metoksibentsoylikloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI H

30 2,2'-ditiobis[3-metyylibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[3-metyylibentsohappoa] (2,9 g, 8,6 mmoolia) ja tionyylikloridia (40 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 2,6 g 2,2'-ditiobis[3-metyylibentsoylikloridia]. Tämä yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

35

VALMISTUSESIMERKKI I

2,2'-ditiobis[4-metyylibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[4-metyylibentsohappoa] (3,8 g, 11,9 mmoolia) ja tionyylikloridia (50 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 3,6 g 2,2'-ditiobis[4-metyylibentsoylikloridia]. Yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

10

VALMISTUSESIMERKKI J

2,2'-ditiobis[5-metyylibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[5-metyylibentsohappoa] (0,6 g, 1,8 mmoolia) ja tionyylikloridia (10 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 0,3 g 2,2'-ditiobis[5-metyylibentsoylikloridia]. Yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI K

2,2'-ditiobis[6-metyylibentsoylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[6-metyylibentsohappoa] (0,6 g, 1,8 mmoolia) ja tionyylikloridia (10 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 0,3 g 2,2'-ditiobis[6-metyylibentsoylikloridia]. Yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI L

2,2'-ditiobis[3-pyridiinikarbonyylikloridi]

Seos, jossa oli 2,2'-ditiobis[3-pyridiinikarboksyylihappoa] (1,5 g, 4,8 mmoolia) ja tionyylikloridia (20 ml), saatettiin reagoimaan valmistusesimerkissä A kuvatun menetelmän mukaisesti, saatiin 1,3 g 2,2'-ditiobis[3-pyridiinikarbonyylikloridia]. Yhdiste käytettiin puhdistamattomana edelleen.

VALMISTUSESIMERKKI M

4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseeni-sulfonamidi

Liuos, jossa oli 60 ml metanolia ja 60 ml tetrahydrofu-
 5 raania, jäädytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin tipoittain
 3,9 g:lla (30,0 mmoolia) kloorikarbonyylisulfenyylidiklori-
 dia. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia ja käsi-
 teltiin 9,0 g:lla (29,2 mmoolia) 2-tio-N-(4-sulfamoyyli-
 10 fenyyli)bentsamidia (esimerkki 6). Reaktioseosta sekoi-
 tettiin 0 °C:ssa 0,5 tuntia ja sen annettiin lämmetä
 huoneenlämpöön 18 tunnin kuluessa. Suspensio laimennet-
 tiin 200 ml:lla eetteriä, sekoitettiin 1 tunti ja kiinteä
 aine poistettiin suodattamalla. Pestiin eetterillä, jonka
 jälkeen kiinteä aine kuivattiin tyhjöissä, saatiin 7,8 g
 15 otsikossa mainittua yhdistettä. Konsentroimalla emäliuok-
 set ja trituroimalla jäännös eetterin kanssa, saatiin yh-
 distettä 2,2 g lisää. Molempien fraktioiden sp oli 283-
 285 °C.

VALMISTUSESIMERKKI N

[S-(R*,R*)]-3-metyyli-2-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)valeriaanahappo

Suspensio, jota sekoitettiin huoneenlämmössä ja jossa oli
 5,3 g (10,0 mmoolia) [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-karboksi-2-
 25 metyylibutylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyylibentsoyyli-
 amino]-3-metyylivaleriaanahappoa (valmistettiin esimerkin
 5 mukaisella yleisellä menetelmällä) 200 ml:ssa dikloori-
 metaania, käsiteltiin tipoittain 2,4 g:lla (15,0 mmoolia)
 nestemäistä bromia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen-
 30 lämmössä 2 tuntia ja liuotin haihdutettiin tyhjöissä. Jään-
 nös trituroitiin dikloorimetaanin kanssa, joka myös haih-
 dutettiin tyhjöissä ylimääräisen bromin poistamiseksi.
 Jäännös jaettiin dikloorimetaaniin ja 5%:iseen natriumbi-
 karbonaattiin (200 ml kumpaakin). Vesipitoinen kerros
 35 erotettiin, pestiin dikloorimetaanilla ja hapotettiin pH-
 arvoon 1,5 6,0 M kloorivetyhapolla. Uutettiin dikloorime-
 taanilla (2x75 ml), jonka jälkeen yhdistetyt orgaaniset

kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja haihdutettiin tyhjöissä, saatiin 4,8 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 50-52 °C.

5

VALMISTUSESIMERKKI O

2-merkaptobentsofenoni

Liuokseen, jossa oli N,N,N',N'-tetrametyylieteenidiamiinia (4,4 g, 0,038 moolia) ja tiofenolia (2 g, 0,018 moolia) sykloheksaanissa (40 ml), lisättiin tipoittain n-butyylilitiumia (24 ml, 0,038 moolia) huoneenlämmössä. Suspensiota sekoitettiin typpi-atmosfäärissä 16 tuntia, jonka jälkeen lisättiin tipoittain N-metoksi-N-metylibentsamidia (3,3 g, 0,019 moolia). Sekoitettiin 20 minuuttia, jonka jälkeen reaktioseos lisättiin kylmään vesipitoiseen HCl:ään (1 N). Tuote jaettiin etyyliasetattiin ja happoliuokseen. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen osa pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja suodos konsentroitiin tyhjöissä. Saatu neste puhdistettiin pihappogeelikromatografisesti (75 % heksaani/25 % etyyliasetatti), saatiin 2,3 g otsikossa mainittua yhdistettä viskoosisena keltaisena nesteenä.

NMR (CDCl_3) δ 7,8-7,2 (m, 9H), 4,2 (s, 1H) ppm.

VALMISTUSESIMERKKI P

25

2-merkaptio-5-klooribentseenisulfonamidi

Seokseen, jossa oli 34,0 g (0,15 moolia) 2,5-diklooribentseenisulfonamidi 200 ml:ssa DMF:ää, lisättiin 16,0 g (0,28 moolia) natriumvetysulfidia. Seosta keitettiin palautusjäähdyttään 18 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin, konsentroitiin ja kiinteät aineet kerättiin suodattamalla. Kiinteät aineet liuotettiin kuumaan veteen, pH säädettiin arvoon 4,0 ja sakka suodatettiin. Tämä aine kuivattiin, saatiin 10,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 142-144 °C.

35

VALMISTUSESIMERKKI Q

2-kloori-5-nitrobentsamidi

Seos, jossa oli 2-kloori-5-nitrobentsoehappoa (15,0 g, 74,0 mmoolia) 200 ml:ssa dikloorimetaania, saatettiin reagoimaan 24 °C:ssa oksalyylikloridin (16,2 ml, 186,0 mmoolia) ja katalyyttisen määrän dimetyyliformamia kanssa. 3 tunnin kuluttua liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin uudestaan 200 ml:aan uutta dikloorimetaania. Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen ja liuokseen johdettiin ammoniakkaa 5 minuutin ajan, jonka jälkeen tuote saostui liuoksesta. Tuote kerättiin suodattamalla, saatiin 6,8 g 2-kloori-5-nitrobentsamidia, sp 174-175 °C; NMR (DMSO-d₆): δ 8,2 (m,2H), 8,2 (s,1H), 7,8-7,9 (m,2H).

15

ESIMERKKI 1

2,2'-ditiobis-4'-[sulfamoyylibentsanilidi]

(Yleinen menetelmä)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (5,0 g, 14,0 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin ti-
poittain liuokseen, jossa oli 4-(aminosulfonyyli)anilii-
nia (6,2 g, 36,0 mmoolia) 125 ml:ssa pyridiiniä jäähdy-
tettynä 0 °C:seen. Seosta sekoitettiin 18 tuntia 0 °C:ssa
ja muodostunut kiinteä aine poistettiin suodattamalla,
pestiin 1 N HCl:llä, vedellä ja kuivattiin tyhjössä, saa-
tiin 7,6 g raaka tuotetta. Tämä raaka materiaali (6,5 g)
suspendoitiin seokseen, jossa oli 50 ml dimetyyliformami-
dia ja 60 ml etanolia, suodatettiin ja saostettiin suoda-
tetusta liuoksesta lisäämällä 10 ml 4%:ista vesipitoista
NaHCO₃:a. Tuote kerättiin suodattamalla, pestiin etano-
lilla ja vedellä, saatiin 4,3 g otsikossa mainittua yh-
distettä, sp 311-312 °C;
NMR (DMSO-d₆): δ 10,9 (s,2H), 7,7-8,0 (m,12H), 7,5 (m,2H),
7,4 (m,2H), 7,3 (s,4H).

ESIMERKKI 2

2,2'-ditiobis-N-[4-[(metyyliamino)sulfonyyli]fenyyli]-bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 1 yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (2,2 g, 6,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-[(metyyliamino)sulfonyyli]aniliinia (3,0 g, 16,0 mmoolia) 20 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dime-

10 NaHCO₃:sta, saatiin 1,9 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 245-247 °C;

NMR (DMSO-d₆): δ 10,9 (s,2H), 7,9 (m,4H), 7,7-7,8 (m,8H), 7,5 (m,2H), 7,3-7,4 (m,6H), 2,4 (m,6H).

15

ESIMERKKI 3

2,2'-ditiobis-N-[4-[(1-metyylietyyli)amino]sulfonyyli]fenyyli]bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 1 yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,3 g, 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-[(1-metyylietyyliamino)sulfonyyli]aniliinia 30 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidista, etanolista ja vedestä, saatiin 0,7 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 146-148 °C;

25 NMR (DMSO-d₆): δ 10,9 (s,2H), 7,9 (d,4H), 7,7-7,8 (m,8H), 7,5 (m,4H), 7,4 (m,2H), 3,2 (m,2H), 0,9 (d,12H).

ESIMERKKI 4

2,2'-ditiobis-N-[4-[(asetyylIAMINO)sulfonyyli]fenyyli]-bentsamidi

30 Yhdiste valmistettiin esimerkin 1 yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (3,0 g, 8,0 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-[(asetyylIAMINO)sulfonyyli]aniliinia (5,6 g, 26,0 mmoolia) 100 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote puhdistettiin kromatografisesti pihappogeelipylväässä käyttäen liikkuvana faasina kloroformi/metanolia (1:1, til./til.). Puhtaat frak-

35

tiot yhdistettiin, konsentroitiin tyhjässä kiinteäksi aineeksi, joka sen jälkeen kiteytettiin uudestaan etanoli/vedestä (1:1, til./til.), saatiin 0,5 g 2,2'-ditiobis-N-[4-[(asetyyliamino)sulfonyyli]fenyyli]bentsamidia, sp
 5 180-182 °C;
 NMR (DMSO-d₆): δ 12,0 (b,2H), 11,0 (s,2H), 7,8-8,0 (m,16H), 7,5 (m,2H), 7,4 (m,2H), 1,9 (s,6H).

ESIMERKKI 5

10 2-[[2-[(1-karboksi-2-metyyli)butyylikarbamoyyli]fenyyli]-disulfanyyli]-bentsooyli]-amino]-3-metyyllivaleriaanahappo
 Raseeminen isoleusiini (26,2 g, 0,2 moolia) lietettiin 100 ml:aan absoluuttista etanolia ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli natriumia (4,6 g, 0,2 moolia) 100 ml:ssa
 15 etanolia, sen jälkeen jäädytettiin -50 °C:seen. Lisättiin annoksittain 2,2'-ditiobisbentsooylikloridia (17,2 g, 0,5 moolia) ja liuosta sekoitettiin 18 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjässä ja kiinteä aine liuotettiin veteen ja suodatettiin kaiken liukenemattoman materiaalin poistamiseksi. Yhdiste saostettiin suodoksesta lisäämällä 1 N
 20 HCl:ää siten, että pH-arvoksi tuli lopulta 3, ja kerättiin suodattamalla. Tuote liuotettiin uudestaan veteen käyttäen NaHCO₃:a, käsiteltiin aktiivihiehillä, suodatettiin ja saostettiin lisäämällä 1 N HCl:ää pH-arvoon 3.
 25 Tämä toimenpide toistettiin taas, saatiin 8,9 g otsikossa mainittua yhdistettä. Yhdiste kiteytettiin uudestaan 60%:isesta vesipitoisesta etanolista, saatiin 1,3 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 216-218 °C;
 NMR (DMSO-d₆): δ 12,7 (s,2H), 8,6-8,8 (m,2H), 7,6 (m,4H),
 30 7,4 (m,2H), 7,3 (m,2H), 4,3-4,6 (m,2H), 2,0 (m,2H), 1,5 (m,2H), 1,3 (m,1H), 0,9 (m,12H).

ESIMERKKI 6

2-tio-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidi
 35 2,2'-ditiobis(4'-sulfamoyyli)bentsanilidi (0,1 g, 0,2 moolia) liuotettiin 4 ml:aan dimetyyliformamidia ja 1,6 ml:aan 2,7%:ista NaH₂PO₄:ää. Lisättiin ditiotreitolia (0,1

g, 0,7 mmoolia) ja seoksen annettiin sekoittua 0,5 tunnin ajan. Lisättiin muurahaishappoa (10 ml, 10%:inen vedessä) tuotteen saostamiseksi, joka tuote kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja dietyylieetterillä, saatiin 72 mg
 5 2-tio-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidia, sp 230-231 °C;
 NMR (DMSO-d₆): δ 10,7 (s,1H), 7,9-7,7 (m,4H), 7,6 (d,1H),
 7,5 (d,1H), 7,4 (m,1H), 7,3-7,2 (m,3H).

ESIMERKKI 7

10 2,2'-ditiobis-5-nitrobentsamidi

2-kloori-5-nitrobentsamidia (6,8 g, 33,0 mmoolia) kuumennettiin palautusjäähdyttären 90 ml:ssa etanolia ja käsiteltiin annoksittain Na₂S•9H₂O:lla (2,6 g, 20,5 mmoolia) ja rikillä (0,7 g, 20,5 mmoolia). Seosta kuumennettiin
 15 palautusjäähdyttären 1 tunti, sen jälkeen se jäähdytettiin huoneenlämpöön, jonka jälkeen muodostui kiinteä aine. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla, saatiin 2,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 266-269 °C;
 NMR (DMSO-d₆): δ 8,7 (s,2H), 8,7 (s,2H), 8,3 (m,2H), 8,0
 20 (s,2H), 7,8 (m,2H).

ESIMERKKI 8

25 2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidi

2,2'-ditiobis-5-nitrobentsamidi (2,6 g, 7,0 mmoolia) esimerkistä 7 lisättiin annoksittain palautusjäähdyttären
 25 kiehuvaan lietteeseen, jossa oli pelkistettyä rautaa (8,7 g) 65 ml:ssa vettä, joka sisälsi 0,1 ml etikkahappoa. Muodostunutta lietettä kuumennettiin palautusjäähdyttären 2 tuntia, jonka jälkeen jäähdytettiin huoneenlämpöön.
 30 Liete tehtiin voimakkaasti emäksiseksi (pH = 10) lisäämällä 14 ml 1 N NaOH:ta ja suodatettiin. Liuokseen lisättiin etikkahappoa pH:n säätämiseksi arvoon 7. Liuokseen johdettiin happea ja samalla pH pidettiin arvossa 6-7 lisäämällä etikkahappoa. Kiinteä aine muodostui vähitellen
 35 ja se suodatettiin, saatiin 1,1 g 2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidia, sp 188-190 °C;

NMR (DMSO- d_6): 7,7 (s,2H), 7,2-7,3 (m,4H), 6,5-6,6 (m,4H), 5,3 (s,4H).

ESIMERKKI 9

5 2,2'-ditiobis(5-asetyyliamino)bentsamidi

2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidi (1,1 g, 3,4 mmoolia) esimerkistä 8 liuotettiin 6 ml:aan jääetikkaa höyryhauteella ja käsiteltiin asetanhydridillä (0,7 ml, 7,2 mmoolia).

Jäähdytettiin, jonka jälkeen tuote saostettiin liuoksesta. Lisättiin vielä 4 ml jääetikkaa ja 0,1 ml asetanhydridiä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 10 minuuttia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpöön. Raaka tuote otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin ja veden seoksesta (30:30:40, til./til./til.), saatiin 0,8 g 2,2'-ditiobis(5-asetyyliamino)bentsamidia, sp 301-303 °C;
 10 NMR (DMSO- d_6): δ 10,1 (s,2H), 8,0 (s,2H), 7,8 (s,2H), 7,5 (s,6H), 2,0 (s,6H).

20

ESIMERKKI 10

5-asetyyliamino-2-tiobentsamidi

2,2'-ditiobis-5-(asetamidobentsamidi) esimerkistä 9 (80 mg, 0,2 mmoolia) liuotettiin osittain 3 ml:aan dimetyyliformamidia ja 1,5 ml:aan 2,7%:ista NaH_2PO_4 :ää. Homogeeninen liuos saatiin lisäämällä ditiotreitolia (0,1 g, 0,7 mmoolia) ja 20 minuutin kuluttua lisättiin 10 ml 10%:ista etikkahappoa. Liuottimet poistettiin tyhjössä, jäännös lietettiin veteen ja kiinteä aine poistettiin suodattamalla, saatiin 22 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp

30

148-149 °C;
 NMR (DMSO- d_6): δ 10,0 (s,1H), 7,9 (s,1H), 7,7 (s,1H), 7,5 (m,2H), 7,3 (d,1H), 5,2 (s,1H), 2,0 (s,3H).

ESIMERKKI 11

35 2,2'-ditiobis[3'-sulfamoyyli]bentsanilidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen yleisten menetelmien mukaisesti käyttären 2,2'-ditiobis-

bentsoyylikloridia (3,0 g, 8,7 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania ja 3-(aminosulfonyyli)aniliinia (3,7 g, 21,0 mmoolia) 50 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta, saatiin 4,2 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 222-225 °C.

ESIMERKKI 12

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]metyyli]-bentsamidi

Lietteen, jossa oli 4-(aminometyyli)bentseenisulfonamidi-hydrokloridihydraattia (6,5 g, 29 mmoolia) 100 ml:ssa pyridiiniä, annettiin sekoitettua N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)asetamidin (13,4 ml, 83,0 mmoolia) kanssa kunnes muodostui homogeeninen liuos. Tämä liuos jäädytettiin lämpötilaan, joka oli 0 °C:sta 5 °C:seen, ja siihen lisättiin tipoittain 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridin (4,0 g, 16,0 mmoolia) liuos 20 ml:ssa dikloorimetaania. Muodostuneen liuoksen annettiin sekoittua 18 tunnin ajan ja dikloorimetaani poistettiin tyhjössä. Raaka tuote saostettiin lisäämällä vettä ja muodostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta, saatiin 3,3 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 267-269 °C.

ESIMERKKI 13

2,2'-ditiobis-N-[4'-[(syklopropyyliamino)-sulfonyyli]-fenyyli]bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen yleisten menetelmien mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (1,3 g, 3,7 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-(syklopropyyliaminosulfonyyli)aniliinia (2,0 g, 9,4 mmoolia) 30 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta, saatiin 1,0 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 242-245 °C.

ESIMERKKI 14

2,2'-ditiobis-N-[4'-[(metoksiamino)-sulfonyyli]-fenyyli]-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen
 5 yleisten menetelmien mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis-
 bentsoylikloridia (1,6 g, 4,7 mmoolia) 30 ml:ssa dikloori-
 rimetaania ja 4-(metoksiaminosulfonyyli)aniliinia (2,0 g,
 9,9 mmoolia) 80 ml:ssa dikloorimetaania ja 0,8 ml:ssa
 pyridiiniä. Raaka tuote pestiin vedellä ja metanolilla,
 10 saatiin 2,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 225-228
 °C.

ESIMERKKI 15

2,2'-ditiobis-[N-[4-[(2-pyrimidinyyliamino)sulfonyyli]-
 15 fenyyli]bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen
 yleisten menetelmien mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis-
 bentsoylikloridia (3,0 g, 8,7 mmoolia) 30 ml:ssa dikloori-
 rimetaania ja 4-amino-N-(2-pyrimidinyyli)bentseenisulfon-
 20 amidia (5,3 g, 21,7 mmoolia) 100 ml:ssa pyridiiniä. Raaka
 tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etano-
 lin ja veden seoksesta, saatiin 3,9 g otsikossa mainittua
 yhdistettä, sp 280 °C.

ESIMERKKI 16

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-fluori-
 25 bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-fluori-
 30 bentsoylikloridia] (2,0 g, 5,2 mmoolia) dikloorimetaa-
 nissa (20 ml) ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (2,2 g,
 13,0 mmoolia) pyridiinissä (30 ml). Raaka tuote kitey-
 tettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 seoksesta, saatiin 2,6 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 35 sp 309-310 °C.

ESIMERKKI 17

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-fluori-
bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen
 5 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-fluori-
 bentsoylikloridia] (2,0 g, 5,2 mmoolia) dikloorimetaa-
 nissa (20 ml) ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (2,1 g,
 11,6 mmoolia) pyridiinissä (20 ml). Raaka tuote kitey-
 tettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 10 seoksesta, saatiin 1,7 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 sp >300 °C.

ESIMERKKI 18

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-3-metoksi
15 bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metoksi-
 bentsoylikloridia] (0,9 g, 2,2 mmoolia) 8 ml:ssa di-
 kloorimetaania ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (1,0 g,
 20 5,8 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytet-
 tiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 seoksesta, saatiin 0,3 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 sp 188-189 °C.

25 ESIMERKKI 19

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-metoksi
bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen
 yleisten menetelmien mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-
 30 metoksibentsoylikloridia] (1,1 g, 2,7 mmoolia) dikloori-
 metaanissa (10 ml) ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (1,1
 g, 6,8 mmoolia) pyridiinissä (15 ml). Raaka tuote kitey-
 tettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 seoksesta, saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 35 sp 315-316 °C.

ESIMERKKI 20

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-metoksibentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvattujen
 5 yleisten menetelmien mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-metoksibentsoyylikloridia] (0,2 g, 0,4 mmoolia) 8 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (0,2 g, 1,2 mmoolia) 10 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 10 seoksesta, saatiin 0,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 242-243 °C.

ESIMERKKI 21

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-3-metyylibentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metyylibentsoyylikloridia] (0,8 g, 2,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (1,0 g, 5,8 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 20 seoksesta, saatiin 0,7 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 308-309 °C.

25 ESIMERKKI 22

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-metyylibentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-metyylibentsoyylikloridia] (2,0 g, 5,5 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml) ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (3,4 g, 19,9 mmoolia) pyridiinissä (40 ml). Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden
 30 seoksesta, saatiin 2,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 319-320 °C.
 35

ESIMERKKI 23

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-metyyli-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-metyylibentsoylikloridia] (2,0 g, 5,3 mmoolia) dikloorimetaanissa (20 ml) ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (2,3 g, 13,3 mmoolia) pyridiinissä (30 ml). Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta, saatiin 1,8 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 307 °C.

ESIMERKKI 24

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-6-metyyli-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[6-metyylibentsoylikloridia] (1,0 g, 2,6 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (1,2 g, 6,7 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan kerran dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta ja sen jälkeen dimetyylisulfoksidista ja vedestä, saatiin 42 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 273-275 °C.

ESIMERKKI 25

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-3-pyridiini-karboksamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 1 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-pyridiini-karbonyylikloridia] (0,6 g, 1,6 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-(aminosulfonyyli)aniliinia (0,7 g, 4,1 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidin, etanolin ja veden seoksesta, saatiin 0,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 280 °C.

ESIMERKKI 26

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-2-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-6-fluorifenyylidisulfanyyli]-3-fluo-
ribentsoyyliamino]-3-metyylivaleriaanahapon tert.-butyy-
 5 liesteri (yleinen menetelmä)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobis[3-fluoribentsoyliklori-
 dia] (0,4 g, 1,0 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania, li-
 sätettiin tipoittain liuokseen, jossa oli L-isolesiini-
 tert.-butyyliesterin monohydrokloridia (1,0 g, 4,4 mmoo-
 10 lia) ja N-metyylimorfoliinia (0,5 ml, 4,4 mmoolia) 30 ml:
 ssa dikloorimetaania 0-5 °C:ssa. Muodostunutta liuosta
 sekoitettiin 18 tuntia ja sen jälkeen sen annettiin läm-
 metä ympäristön lämpöön. Seos uutettiin 5%:isella sitruu-
 nahapolla, vedellä, 8%:isella NaHCO₃:lla ja suolaliuok-
 15 sella. Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO₄:llä, suodatet-
 tiin ja konsentroidtiin tyhjässä. Raaka tuote puhdistet-
 tiin kromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/etyyli-
 asetaatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroi-
 tiin tyhjässä, saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdis-
 20 tettä.

ESIMERKKI 27

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-5-fluorifenyylidisulfanyyli]-4-fluo-
 25 ribentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyy-
liesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
 telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-fluoribentso-
 yylikloridia] (2,0 g, 5,7 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorime-
 30 taania ja L-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydroklori-
 dia (2,8 g, 12,6 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (3,0
 ml, 27,0 mmoolia) 60 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote
 kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 3,1 g
 otsikossa mainittua yhdistettä.

35

ESIMERKKI 28

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-4-fluorifenyylidisulfanyyli]-5-fluo-
ribentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyy-
liesteri

5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-fluoribentso-
yylidikloridia] (2,0 g, 5,2 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorime-
taania, L-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia
10 (2,5 g, 11,4 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (1,4 ml,
12,5 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote ki-
teytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,8 g ot-
sikossa mainittua yhdistettä.

15

ESIMERKKI 29

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-6-metoksifenyylidisulfanyyli]-3-
metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-
butyyliesteri

20 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metoksibentso-
yylidikloridia] (2,1 g, 5,4 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorime-
taania ja L-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydroklori-
dia (2,7 g, 13,6 mmoolia) 30 ml:ssa pyridiiniä. Raaka
25 tuote puhdistettiin kromatografisesti (piihappogeeli:
heksaani/etyyliasetatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin
ja konsentroitettiin tyhjässä, saatiin 0,5 g otsikossa mai-
nittua yhdistettä.

30

ESIMERKKI 30

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-5-metoksifenyylidisulfanyyli]-4-
metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-
butyyliesteri

35 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-metoksibentso-
yylidikloridia] (1,1 g, 2,7 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorime-

taania ja *L*-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia (1,5 g, 6,8 mmoolia) ja *N*-metyylimorfoliinia (1,6 ml 14,0 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote ki-
 5 teytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,2 g ot-
 sikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 31

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-4-metoksifenyylidisulfanyyli]-5-
 10 metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-
butyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
 telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-metoksibentso-
 yylikloridia] (3,2 g, 8,1 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorime-
 15 taania ja *L*-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydroklori-
 dia (4,2 g, 18,8 mmoolia) ja *N*-metyylimorfoliinia (4,5 ml
 40,0 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote ki-
 teytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 2,4 g ot-
 sikossa mainittua yhdistettä.

20

ESIMERKKI 32

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-6-metyylifenyylidisulfanyyli]-3-me-
 25 tyylibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-bu-
tyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
 telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metyylibentso-
 yylikloridia] (0,8 g, 2,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorime-
 taania ja *L*-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydroklori-
 30 dia (1,2 g, 5,8 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuo-
 te puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli:
 heksaani/etyyliaetaatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin
 ja konsentroidtiin tyhjöissä, saatiin 0,9 g otsikossa mai-
 nittua yhdistettä.

35

ESIMERKKI 33

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-5-metyylifenyylidisulfanyyli]-4-me-
tyylibentsoyylIAMINO]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-
butyyliesteri

5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[4-metyylibentso-
yylikloridia] (1,8 g, 7,8 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorime-
taania, L-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia
10 (4,0 g, 17,9 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (4,6 ml
41,0 mmoolia) 60 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote ki-
teytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,9 g ot-
sikossa mainittua yhdistettä.

15

ESIMERKKI 34

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyylikarbamoyyli)-3-metyylifenyylidisulfanyyli]-6-me-
tyylibentsoyylIAMINO]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-
butyyliesteri

20 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[6-metyylibentso-
yylikloridia] (1,8 g, 7,8 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorime-
taania, L-leusiini-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia
(4,0 g, 17,9 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (4,6 ml 41
25 mmoolia) 60 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote kitey-
tettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,9 g otsi-
kossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 35

30 [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-bis-tert.-butoksikarbonyylietyyli-
karbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyylIAMINO}-meri-
pihkahapon di-tert.-butyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylikli-
35 dia] (1,1 g, 3,2 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja
L-asparagiinihappo-di-tert.-butyyliesterin monohydroklo-
ridia (2,0 g, 7,1 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (1,6

ml 14,5 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,1 g otsikossa mainittua yhdistettä.

5

ESIMERKKI 36

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-tert.-butoksykarbonyylipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]bentsoyyliamino}-pentaanidihapon di-tert.-butyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylidikloridia] (1,1 g, 3,2 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja L-glutaamihappo-di-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia (2,0 g, 6,7 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (1,5 ml 13,6 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 37

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-tert.-butoksykarbonyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]bentsoyyliamino}-heksaanidihapon di-tert.-butyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylidikloridia] (1,1 g, 3,2 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja L-2-aminoadiipiinihappo-di-tert.-butyyliesterin monohydrokloridia (2,0 g, 7,3 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (1,7 ml 15,4 mmoolia) 40 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeeli: heksaani/etyyliasetatti/dikloorimetaani). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroidtiin tyhjässä, saatiin 1,1 g otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 38

[R-(R*,R*)]-(2-{2-[(tert.-butoksi-karbonyylifenyyli-metyyli)-karbamoyyli]-fenyyli-disulfanyyli}-bentsoyylia-mino)-fenyyli-etikkahapon tert.-butyyli-esteri

- 5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylidikloridia] (0,4 g, 1,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja L-fenyyli-glysiini-tert.-butyyli-esteriä (0,6 g, 2,9 mmoolia) ja trietyyliamiinia (0,4 ml 3,1 mmoolia) 30 ml:ssa
- 10 dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/etyyliasetatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin tyhjöissä, saatiin 0,2 g otsikossa mainittua yhdistettä.

15

ESIMERKKI 39

N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-L-seriinin bis[O-(1,1-dimetyylietyyli)-bis(1,1'-dimetyylietyyli)-esteri

- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylidikloridia] (1,5 g, 4,4 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania ja L-seriinin O-tert.-butyyli-etteri-tert.-butyyli-esterin monohydrokloridia (2,5 g, 9,8 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (2,2 ml 20,2 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania.
- 25 Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatista, saatiin 1,5 g otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 40

N,N'-[ditiobis[2,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-4,1-fenyleenisulfonyyli]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyylietyyli-esteri

- 30 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoyylidikloridia] (0,9 g, 2,6 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja L-2-(4-aminobentseenisulfonyyliamino)-propionihapon 1,1'-dimetyylietyyli-esteriä (M.N. Divanyan, et al., *Khim. Farm.*, 1982;16:769) (1,5 g, 5,0 mmoolia) ja trietyyli-

amiinia (0,8 ml, 5,5 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/etyyliasetatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroititiin tyhjässä, saatiin 0,4 g
5 otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 41

N,N-[ditiobis[2,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-4,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyyli-
10 etyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (1,0 g, 2,6 mmoolia) 12 ml:ssa dikloorimetaania ja L-2-(4-aminobentsoyyliamino)-propionihapon 1,1'-dimetyylietyyliesteriä (P.A. Reddy, et al., Org.Prep.Proc.Int.,
15 1990;22:117) (2,0 g, 7,3 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (0,7 ml, 6,0 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaania. Tuote saostettiin reaktioseoksesta ja otettiin talteen suodattamalla, saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

20

ESIMERKKI 42

L,L-2-[(2-{2-[(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyllibutyli)-metyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsooyli)-metyylliamino]-4-metyyllivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri
25 ri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (1,2 g, 3,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja L-N-metyyllileusiinin tert.-butyyliesteriä (1,5 g, 7,5
30 mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,2 ml, 8,2 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/etyyliasetatti). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroititiin tyhjässä, saatiin 1,1 g otsikossa mainittua yhdistettä.

35

ESIMERKKI 43

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]-bis-butaanihapon bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 26 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (2,0 g, 5,7 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-aminovoihapon 1,1-dimetyyliesteriä (J. Xie, et al., J. Med. Chem., 1989;32:1497) (0,6 g, 2,9 mmoolia) ja N-metyylimorfoliinia (1,3 ml, 11,4 mmoolia) 60 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/tetrahydrofuraani). Puh-
 5 taat fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin tyhjöissä, saatiin 0,5 otsikossa mainittua yhdistettä.

15

ESIMERKKI 44

[S-(R*,R*)]-2-{5-asetyyliamino-2-[4-asetyyliamino-2-(1-tert.-butoksidikarbonyyli-3-metyyli-*isobutyryl*karbamoyyli)-fenyyli-disulfanyyli]-bentsoyliamino}-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri (yleinen menetelmä)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobis(5-asetyyliaminobentsohappoa) (0,3 g, 0,5 mmoolia) 4 ml:ssa dimetyyliformamidia, käsiteltiin liuoksella, jossa oli 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,3 g, 1,2 mmoolia) ja 1-hydroksibentsotriatsolihydraattia (0,2 g, 1,2 mmoolia) 30 ml:ssa dikloorimetaania, ja sen annettiin sekoittua 1,5 tuntia. Sen jälkeen seos käsiteltiin *L*-leusiinin tert.-butyyliesterin monohydrokloridilla (0,4 g, 1,7 mmoolia) ja annettiin sekoittua 18 tuntia ympäristön lämpötilassa. Liuottimet poistettiin tyhjöissä ja jäännös liuotettiin etyyliasettaattiin ja suodatettiin. Etyyliasetattiliuos uutettiin
 20 0,5 N HCl:llä, 8,0%:isella NaHCO₃:lla, vedellä ja kuivat-
 25 tiin MgSO₄:llä. Suodos konsentroitiin tyhjöissä ja raaka
 30 kiinteä aine kiteytettiin uudestaan dikloorimetaanista, saatiin 0,2 g otsikossa mainittua yhdistettä.

35

ESIMERKKI 45

[S-(R*,R*)]-2-{5-etyyliamino-2-[4-etyyliamino-2-(1-tert.-butoksykarbonyyli-2-metyyli-2-butyylikarbamoyyli)-fenyyli-disulfanyyli]-bentsoyyliamino}-3-metyyllivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri

- 5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 44 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[5-N-etyyliaminobentsoehappoa] (0,8 g, 2,0 mmoolia) 3 ml:ssa dimetyyli-formamidia, 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,9 g, 10 0,43 mmoolia) ja 1 hydroksibentsotriatsolihydraattia (0,7 g, 4,3 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja L-isoleusiinin tert.-butyyliesterin monohydrokloridia (1,1 g, 5,0 mmoolia). Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: heksaani/etyyliasetatti). Puhtaat 15 fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin tyhjöissä, saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 46

[R-(R*,R*)]-2,2'-ditiobis[N-(2-hydroksi-1-fenyylietyyli)-bentsamidi] (yleinen menetelmä)

- 20 Lietettä, jossa oli (R)-2-amino-2-fenyylietanolia (1,0 g, 7,4 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania, sekoitettiin N-metyyli-N-(trimetyylisilyyli)asetamidin (3,4 ml, 21,1 mmoolia) kanssa, kunnes muodostui homogeeninen liuos.
- 25 Liuos jäädytettiin lämpötilaan, joka oli 0 °C:sta 5 °C:seen, ja siihen lisättiin liuos, jossa oli 2,2'-ditiobis[bentsoyylikloridia] (1,0 g, 2,9 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Liuosta sekoitettiin 2 tuntia ja siihen lisättiin 1 ml 50%:ista vesipitoista etikkahappoa tuotteen saostamiseksi liuoksesta. Kiinteä aine kerättiin 30 suodattamalla, pestiin 1 N HCl:llä, vedellä ja kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 1,2 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 235-236 °C.

ESIMERKKI 47

[S-(R*,R*)]-2,2'-ditiobis[N-[1-(hydroksimetyyli)-3-metyyli]butyyli]-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 46 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen (R)-2-amino-4-metyyli-1-pentanolia (1,2 g, 10,7 mmoolia), N-metyyli-N-(trimetyyllisilyyli)asetamidia (3,2 ml, 8,6 mmoolia), 50 ml dikloorimetaania ja 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (1,5 g, 4,3 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote ki-
teytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin
0,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 195-196 °C.

ESIMERKKI 48

L,L-2-{2-[2-(1-karboksi-2,2-dimetyylipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-3,3-dimetyyli-voihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 46 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2-amino-3,3-dimetyyli-voihappoa (1,5 g, 11,0 mmoolia), N-metyyli-N-(trimetyyllisilyyli)asetamidia (11,1 ml, 69 mmoolia), 100 ml dikloorimetaania ja 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (1,6 g, 4,5 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (piihappogeeli: dikloorimetaani/etanoli). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroidiin tyhjässä, saatiin 24,0 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 132-135 °C.

ESIMERKKI 49

2-[2-(2-{2-[1-(1-karboksietyylikarbamoyyli)-3-metyyllibutylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-4-metyylipentanooyyliamino]-propionihappo, toiselta nimeltään (N-[2-[[2-[[1-[[1-(1-karboksietyyli)amino]karbonyyli]-3-metyyllibutyli]amino]karbonyyli]fenyyli]ditio]bentsoyylili) L-Leu-L-Ala

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 46 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen L-leusyyl-L-alaniinihydraattia (1,0 g, 4,9 mmoolia), N-metyyli-N-(trimetyyllisi-

lyyli)asetamidia (3,4 ml, 21 mmoolia), 50 ml dikloorime-
 taania ja 2,2'-ditiobis[bentsoylikloridia] (0,5 g, 2,0
 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote kitey-
 tettiin uudestaan dimetyyliformamidi/etanoli/vedestä,
 5 saatiin 0,5 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 234-235
 °C.

ESIMERKKI 50

10 [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-karboksi-2-metyylibutylikarbamo-
 yyli)-6-fluorifenyylidisulfanyyli]-3-fluoribentsoyyliami-
 no]-3-metyylivaleriaanahappo (yleinen menetelmä)

Liuokseen, jossa oli [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butok-
 sikarbonyyli-2-metyylibutylikarbamoyyli)-6-fluorifenyy-
 lidisulfanyyli]-3-fluoribentsoyyliamino]-3-metyylivaleri-
 15 aanahapon tert.-butyyliesteriä (0,6 g, 0,8 mmoolia) ja
 anisolia (1 ml) 10 ml:ssa dikloorimetaania 0 °C:ssa, li-
 sätettiin tipoittain 10 ml trifluorietikkahappoa. Seoksen
 annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan. 4 tunnin kulut-
 tua lisättiin 5 ml tolueenia ja liuottimet poistettiin
 20 tyhjässä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/ve-
 destä, saatiin 0,2 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp
 188-190 °C.

ESIMERKKI 51

25 [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamo-
 yyli)-5-fluorifenyylidisulfanyyli]-4-fluoribentsoyyliami-
 no]-4-metyylivaleriaanahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
 telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-
 30 butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-5-fluori-
 fenyylidisulfanyyli]-4-fluoribentsoyyliamino]-4-metyyli-
 valeriaanahapon tert.-butyyliesteriä (3,1 g, 4,5 mmoolia)
 esimerkistä 27, 30 ml dikloorimetaania, 30 ml trifluori-
 etikkahappoa ja 3,0 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin
 35 uudestaan dimetyyliformamidi/metanoli/vedestä, saatiin
 1,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 261-262 °C.

ESIMERKKI 52

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamo-
yyli)-4-fluorifenyylidisulfanyyli]-5-fluoribentsoyyliami-
no}-4-metyylivaleriaanahappo

5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-
butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-4-fluori-
fenyylidisulfanyyli]-5-fluoribentsoyyliamino]-4-metyyli-
valeriaanahapon tert.-butyyliesteriä (2,1 g, 3,0 mmoolia)
10 esimerkistä 28, 25 ml dikloorimetaania, 25 ml trifluori-
etikkahappoa ja 2,5 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin
uudestaan metanoli/vedestä, saatiin 0,3 g otsikossa mai-
nittua yhdistettä, sp 246-247 °C.

15

ESIMERKKI 53

[S-(R*,R*)]-2-karbamoyyli)-6-metoksifenyylidisulfanyyli]-
3-metoksibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-
20 butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-6-metoksi-
fenyylidisulfanyyli]-3-metoksibentsoyyliamino]-4-metyyli-
valeriaanahapon tert.-butyyliesteriä (0,6 g, 0,7 mmoolia)
esimerkistä 29, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluo-
rietikkahappoa. Raaka tuote liuotettiin 20 ml:aan vettä,
25 joka sisälsi NaHCO₃:a (90,0 mg, 1,1 mmoolia), uutettiin
etyyliasetaatilla ja lisättiin laimeaa HCl:ää pH-arvoon
2. Tuote uutettiin etyyliasetaattiin, pestiin vedellä,
kuivattiin MgSO₄:llä, suodatettiin ja liuotin poistettiin
tyhjössä, saatiin 0,3 g otsikossa mainittua yhdistettä,
30 sp 131-132 °C.

ESIMERKKI 54

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamo-
yyli)-5-metoksifenyylidisulfanyyli]-4-metoksibentsoyyl-
35 amino}-4-metyylivaleriaanahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-

butoksykarbonyyli-3-metyyli-*butyylikarbamoyyli*)-5-metoksyfenyylidisulfanyyli]-4-metoksybentsoyyliamino]-4-metyyli-valeriaanahapon tert.-*butyyli*esteriä (1,2 g, 17,0 mmoolia) esimerkistä 30, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/vedestä, saatiin 0,8 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 230-231 °C.

ESIMERKKI 55

10 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyyli-*butyylikarbamoyyli*)-4-metoksyfenyylidisulfanyyli]-5-metoksybentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatussa menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-*butoksykarbonyyli*-3-metyyli-*butyylikarbamoyyli*)-4-metoksyfenyylidisulfanyyli]-5-metoksybentsoyyliamino]-4-metyyli-valeriaanahapon tert.-*butyyli*esteriä (2,4 g, 3,4 mmoolia) esimerkistä 31, 25 ml dikloorimetaania, 25 ml trifluorietikkahappoa ja 2,5 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/vedestä, saatiin 0,7 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 168-169 °C.

ESIMERKKI 56

25 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyyli-*butyylikarbamoyyli*)-6-metyylifenyylidisulfanyyli]-3-metyylibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatussa menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-*butoksykarbonyyli*-3-metyyli-*butyylikarbamoyyli*)-6-metyylifenyylidisulfanyyli]-3-metyylibentsoyyliamino]-4-metyyli-valeriaanahapon tert.-*butyyli*esteriä (0,9 g, 1,3 mmoolia) esimerkistä 32, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dime-*tyyli*formamidi/vedestä, saatiin 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 210-211 °C.

ESIMERKKI 57

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutytylikarbamo-
yyli)-5-metyylifenyylidisulfanyyli]-4-metyylibentsoyyli-
amino]-4-metyylivaleriaanahappo

- 5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-
butoksikarbonyyli-3-metyylibutytylikarbamoyyli)-5-metyyli-
fenyylidisulfanyyli]-4-metyylibentsoyyliamino]-4-metyyli-
valeriaanahapon tert.-butyyliesteriä (1,9 g, 2,8 mmoolia)
10 esimerkistä 33, 20 ml dikloorimetaania, 20 ml trifluori-
etikkahappoa ja 2,0 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin
uudestaan metanoli/vedestä, saatiin 1,4 g otsikossa mai-
nittua yhdistettä, sp 216-218 °C.

15

ESIMERKKI 58

L,L-2-[2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutytylikarbamoyyli)-3-
metyylifenyylidisulfanyyli]-6-metyylibentsoyyliamino]-4-
metyylivaleriaanahappo

- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-
20 butoksikarbonyyli-3-metyylibutytylikarbamoyyli)-3-metyyli-
fenyylidisulfanyyli]-6-metyylibentsoyyliamino]-4-metyyli-
valeriaanahapon tert.-butyyliesteriä (1,3 g, 1,9 mmoolia)
esimerkistä 34, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluo-
25 rietikkahappoa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan meta-
noli/vedestä, saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdis-
tettä, sp 233-235 °C.

ESIMERKKI 59

- 30 L,L-2-[(2-[2-[(1-karboksi-3-metyylibutytyyli)-metyylikarba-
moyyli]-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyli)-metyyliamino]-4-
metyylivaleriaanahappo

- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun mene-
telmän mukaisesti käyttäen L,L-2-[(2-[2-[(1-tert.-butok-
35 sikarbonyyli-3-metyylibutytyyli)-metyylikarbamoyyli]-fenyy-
lidisulfanyyli]-bentsoyyli)-metyyliamino]-4-metyylivale-
riaanahapon tert.-butyyliesteriä (1,1 g, 1,7 mmoolia)

esimerkistä 42, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/vedestä, saatiin 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 120 °C.

5

ESIMERKKI 60

[S-(R*,R*)]-2-{5-asetyyliamino-2-[4-asetyyliamino-2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo

10 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-{5-asetyyliamino-2-[4-asetyyliamino-2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteriä (0,2
15 g, 0,2 mmoolia) esimerkistä 44, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 241-242 °C.

20

ESIMERKKI 61

N,N'-[ditiobis[[5-(etyyliamino)-2,1-fenyleeni]-karbonyyli]]-bis-L-isoleusiini

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-{5-etyyliamino-
25 2-[4-etyyliamino-2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-2-metyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-3-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteriä (0,8 g,
1,1 mmoolia) esimerkistä 45, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Tuote pestiin heksaani/eetterillä,
30 rillä, saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 97-100 °C.

ESIMERKKI 62

L,L-2-{2-[2-(1,2-dikarboksietylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-meripihkahappo

35 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-bis-

tert.-butoksidikarbonyylietyylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-meripihkahapon di-tert.-butyyliesteriä (1,1 g, 1,4 mmoolia) esimerkistä 35, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1,0 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan asetoni/etyyliasetaatista, saatiin 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 177-178 °C.

ESIMERKKI 63

10 L,L-2-{2-[2-(1,3-dikarboksipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-pentaanidihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-tert.-butoksidikarbonyylipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-pentaanidihapon di-tert.-butyyliesteriä (0,8 g, 1,0 mmoolia) esimerkistä 36, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1,0 ml anisolia. Raaka tuote liuotettiin 20 ml:aan vettä, jossa oli NaHCO₃:a, uutettiin etyyliasetaatilla ja laimeaa HCl:ää lisättiin pH-arvoon 2 asti. Muodostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla, saatiin 0,3 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 205-206 °C.

ESIMERKKI 64

25 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-dikarboksibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-heksaanidihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-tert.-butoksidikarbonyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-heksaanidihapon di-tert.-butyyliesteriä (1,1 g, 1,4 mmoolia) esimerkistä 37, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 259-260 °C.

ESIMERKKI 65

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bis-butaanihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]-bis-butaanihapon bis-(1,1-dimetyylietyyli)esteriä (0,5 g, 0,9 mmoolia) esimerkistä 43, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan metanoli/dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,6 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 165-166 °C.

ESIMERKKI 66

L,L-2-[4-(2-{2-[4-(1-karboksietyylisulfamoyyli)-fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-bentseenisulfonyyliamino]-propionihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen N,N-[ditiobis[2,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-4,1-fenyleenisulfonyyli]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,4 g, 0,4 mmoolia) esimerkistä 40, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etanoli/vedestä, saatiin 0,2 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 227-229 °C.

ESIMERKKI 67

[S-(R*,R*)]-2-[4-(2-{2-[4-(1-karboksietylikarbamoyyli)-fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-bentsoyyliamino]-propionihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen N,N-[ditiobis[2,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-4,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyylietyyliesteriä (0,8 g, 1,0 mmoolia) esimerkistä 41, 10 ml dikloorimetaania, 10 ml trifluorietikkahappoa ja 1 ml anisolia. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,3 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 265 °C.

ESIMERKKI 68

[R-(R*,R*)]-(2-{2-[(karboksifenyylimetyyli)-karbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-fenyylietikkahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 50 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen [R-(R*,R*)]-(2-{2-[(tert.-butoksykarbonyylifenyylimetyyli)-karbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-fenyylietikkahapon tert.-butyyliesteriä (0,2 g, 0,3 mmoolia) esimerkistä 38, 10 ml dikloorimetaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa. Raakaa tuotetta sekoitettiin eetteri/heksaanista ja suodatettiin, saatiin 73,0 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 231-232 °C.

ESIMERKKI 69

15 [S-(R*,R*)]-3-tert.-butoksi-2-{2-[2-(2-tert.-butoksi-1-karboksietyylidikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-propionihappo

Liuos, jossa oli N,N'-[ditiobis-(2,1-fenyleenikarbonyyli)]-bis-L-seriinin bis[O-(1,1-dimetyylietyyli)-bis-(1,1-dimetyylietyyli)esteriä (1,0 g, 1,4 mmoolia) esimerkistä 20 39 30 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 8 ml:lla 1 N NaOH:ta ja annettiin sekoittua 18 tuntia. Metanoli poistettiin tyhjössä ja jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Vesipitoisen kerroksen läpi johdettiin 25 hidas happivirtaus samalla lisättiin laimeaa HCl:ää pH:n pitämiseksi arvossa 6-7. Sen jälkeen kun disulfidin muodostuminen oli tapahtunut kokonaan (2-18 tuntia), lisättiin laimeaa HCl:ää pH-arvoon 3. Tuote kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja kiteytettiin uudesta etyyliasetaatista, saatiin 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 206-207 °C.

ESIMERKKI 70

2,2'-ditiobis[5-metoksibentsamidi] (yleinen menetelmä)

35 Ammoniakin kyllästetty liuos pyridiinissä (15 ml) 0-5 °C:ssa käsiteltiin liuksella, jossa oli 2,2'-ditiobis[5-metyylibentsoyylidikloridia] (0,3 g, 0,6 mmoolia) 8 ml:ssa

dikloorimetaania. Liuosta sekoitettiin 4 tuntia, liuottimet poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös trituroitiin laimean HCl:n kanssa. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyli-formamidista ja laimeasta NaHCO₃:sta, saatiin 91 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 188-189 °C.

ESIMERKKI 71

2,2'-ditiobis[3-metoksibentsamidi]

10 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 70 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metoksibentsoylikloridia] (0,9 g, 2,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 15 ml ammoniakilla kyllästettyä pyridiiniä. Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (pii-

15 happogeeli: dikloorimetaani/asetonitriili). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroidtiin tyhjöissä, saatiin 92,0 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 188-189 °C.

ESIMERKKI 72

20 2,2'-ditiobis[3-metyyli-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 70 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis[3-metoksibentsoylikloridia] (0,9 g, 2,3 mmoolia) 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 30 ml ammoniakilla kyllästettyä pyridiiniä.

25 Raaka tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti (pii-happogeeli: dikloorimetaani/tetrahydrofuraani). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja konsentroidtiin tyhjöissä, saatiin 72,0 mg otsikossa mainittua yhdistettä, sp 189-190 °C.

30 ESIMERKKI 73

2,2'-ditiobis[5-[(2,2-dimetyyli-1-oksopropyyli)amino]-bentsamidi] (yleinen menetelmä)

2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidi (0,7 g, 2,1 mmoolia) liuotettiin 36 ml:aan pivaliinihappoa keittäen palautusjäähdyttään ja saatettiin reagoimaan pivaliinihappoanhydridin (1,1 ml, 5,3 mmoolia) kanssa. Liuosta keitettiin palautusjäähdyttään vielä tunti, jäädytettiin 40 °C:seen ja

lisättiin eetteriä. Raaka tuote kerättiin suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 288-289 °C.

5

ESIMERKKI 74

2,2'-ditiobis[5-((trifluoriasetyyli)amino)-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 73 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidia (0,7 g, 2,1 mmoolia), trifluorietikkahappoa (4 ml) ja trifluoriasetanhydridiä (0,7 ml, 5,2 mmoolia). Raaka tuote kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/vedestä, saatiin 0,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 262-263 °C.

15

ESIMERKKI 75

2,2'-ditiobis[5-(bentsoyyliamino)-bentsamidi]

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobis-5-aminobentsamidia (0,5 g, 1,5 mmoolia) 30 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 20 ml:ssa tetrahydrofuraani 0-5 °C:ssa, saatettiin reagoimaan bentsoyylidikloridin (0,4 g, 3,3 mmoolia) kanssa ja liuosta sekoitettiin 3 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin vettä, tuote eristettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan dimetyyliformamidi/tetrahydrofuraani/vedestä, saatiin 0,1 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 273-274 °C.

25

ESIMERKKI 76

3,3'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bis-propionihappo

Liuokseen, jossa oli natriumetoksidia (13,7 g, 200,0 mmoolia) 100 ml:ssa etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 3-aminopropionihappoa (30,0 g, 300,0 mmoolia) 100 ml:ssa etanolia, ja seos jäädytettiin 0-5 °C:seen. Muodostunut liete saatettiin reagoimaan 2,2'-ditiobisbentsoyylidikloridin (17,2 g, 50,1 mmoolia) kanssa ja reaktioseoksen annettiin lämmitä ympäristön lämpötilaan. Raaka tuote otettiin talteen suodattamalla, kuivattiin ja liuotettiin veteen. Liuos käsiteltiin aktiivihielellä, suodatettiin ja

35

konsentroidiin. Lisättiin HCl:ää pH-arvoon 3. Muodostunut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan etanoli/vedestä, saatiin 12,0 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 201-203 °C.

5

ESIMERKKI 77

2,2'-ditiobis[N-[4-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli]-bentsamidi] (yleinen menetelmä)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,20 g, 3,50 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin liuokseen, jossa oli 4-tert.-butyylianiliinia (1,04 g, 6,99 mmoolia) 8 ml:ssa pyridiiniä 23 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia 23 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Seos konsentroidiin, jäännös trituroitiin 5%:isen vesipitoisen HCl:n kanssa ja muodostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä raakatuotteen saamiseksi. Raaka materiaali kiteytettiin uudestaan etyylietteri/etanolista, saatiin 0,24 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 135-138 °C.

20

ESIMERKKI 78

2,2'-ditiobis[N-(3-metyylifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja *m*-toluidiinia (1,24 g, 11,6 mmoolia) 10 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyylietteri/etyyliasetaatista, saatiin 1,18 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 193-195 °C.

30

ESIMERKKI 79

2,2'-ditiobis[N-[4-nitro-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-nitro-3-(trifluorimetyyli)aniliinia (2,39 g,

35

11,6 mmoolia) 19 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyylietteristä, saatiin 0,25 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 167-169 °C.

5

ESIMERKKI 80

2,2'-ditiobis[N-(3-bromifenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 3-bromianiliinia (1,98 g, 11,6 mmoolia) 16 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatti/heksaanista, saatiin 1,99 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 194-196 °C.

15

ESIMERKKI 81

2,2'-ditiobis[N-[3,5-bis(trifluorimetyyli)fenylyli]-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 3,5-bis(trifluorimetyyli)aniliinia (2,66 g, 11,6 mmoolia) 21 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatti/heksaanista (1:9), saatiin 0,34 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 213-214 °C.

25

ESIMERKKI 82

2,2'-ditiobis[N-[4-kloori-3-(trifluorimetyyli)fenylyli]-bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 2-amino-5-klooribentsotrifluoridia (2,30 g, 11,6 mmoolia) 18 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatti/heksaanista, saatiin 0,59 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 129-131 °C.

35

ESIMERKKI 83

2,2'-ditiobis[N-(3,4-dikloorifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

5 kloridia (1,04 g, 3,03 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaa-

nia ja 3,4-dikloorianiliinia (0,982 g, 6,06 mmoolia) 8 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etyyliasetaatti/heksaanista, saatiin 0,184 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 230-233 °C.

10

ESIMERKKI 84

2,2'-ditiobis[N-(2,4-dikloorifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

15 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaa-

nia ja 2,4-dikloorianiliinia (1,89 g, 11,7 mmoolia) 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli etyyliasetaattia, etanolia ja metanolia (1:1:1), kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,64 g otsikossa

20 mainittua yhdistettä, sp 227-228 °C.

ESIMERKKI 85

2,2'-ditiobis[N-(3,4-dimetyylifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

25 kloridia (1,12 g, 3,26 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaa-

nia ja 3,4-dimetyylaniliinia (0,79 g, 6,52 mmoolia) 8 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin etyyliette-

rin kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,28 g otsikossa mai-

30 nittua yhdistettä, sp 224-227 °C.

ESIMERKKI 86

2,2'-ditiobis[N-(3,5-dikloorifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

35 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaa-

nia ja 3,5-dikloorianiliinia (1,87 g, 11,7 mmoolia) 15

ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etanolista ja sen jälkeen etyylietteristä, saatiin 0,78 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 235-236 °C.

5

ESIMERKKI 87

2,2'-ditiobis[N-(4-fluorifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 10 kloridia (1,00 g, 2,92 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaa-
 nia ja 4-fluorianiliinia (0,657 g, 5,91 mmoolia) 5 ml:ssa
 pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman etanoli/etyy-
 liasettaatti-seoksen kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin
 uudestaan etanoli/DMF:stä, saatiin 0,14 g otsikossa mai-
 nittua yhdistettä, sp 242-244 °C.

15

ESIMERKKI 88

2,2'-ditiobis[N-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 20 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaa-
 nia ja 3-aminobentsotrifluoridia (1,87 g, 11,6 mmoolia)
 15 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan
 etanolista ja sen jälkeen etyylietteristä, saatiin 0,519
 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 167-168 °C.

25

ESIMERKKI 89

2,2'-ditiobis[N-(2-metoksifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 30 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaa-
 nia ja o-anisidiinia (1,42 g, 11,5 mmoolia) 10 ml:ssa
 pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan etanoli/
 etyyliasetaatista ja sen jälkeen uudestaan asetonitriili/
 DMF:stä, saatiin 0,634 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 35 sp 154-155 °C.

ESIMERKKI 90

3,3'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bis-2-tio-
feenikarboksyylihapon dimetyyliesteri (yleinen menetelmä)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (2,00 g,
 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin liu-
 5 okseen, jossa oli metyyli-3-amino-2-tiofeenikarboksylaat-
 tia (1,82 g, 11,6 mmoolia) 14 ml:ssa pyridiiniä 23 °C:
 ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia 23 °C:ssa typ-
 piatmosfäärissä. Muodostunut sakka kerättiin suodattamal-
 10 la, jonka jälkeen se trituroitiin 5%:isen vesipitoisen
 HCl:n kanssa ja pestiin vedellä raakatuotteen saamiseksi.
 Raaka materiaali kiteytettiin uudestaan ensin etanolista
 ja sen jälkeen asetonitriili/DMF:stä, saatiin 2,0 g
 otsikossa mainittua yhdistettä, sp 250-252 °C.

15

ESIMERKKI 91

2,2'-ditiobis[N-[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi]
 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 20 kloridia (1,12 g, 3,26 mmoolia) 25 ml:ssa dikloorimetaa-
 nia ja 4-aminobentsotrifluoridia (1,05 g, 6,53 mmoolia) 8
 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan
 vesi/DMF:stä, saatiin 0,47 g otsikossa mainittua yhdis-
 tettä, sp 272-275 °C.

25

ESIMERKKI 92

2,2'-ditiobis[N-(5-bromi-2-pyrimidinyyli)bentsamidi]
 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen
 menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 30 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaa-
 nia ja 2-amino-5-bromipyrimidiiniä (2,03 g, 11,7 mmoolia)
 16 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman se-
 oksen, jossa oli etyyliasetaattia ja etanolia, kanssa,
 suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan ensin DMF:stä,
 35 jonka jälkeen asetonitriili/DMF:stä, saatiin 0,40 g otsi-
 kossa mainittua yhdistettä, sp 249-253 °C.

ESIMERKKI 93

2,2'-ditiobis[N-(4-syanofenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

5 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-aminobentsonitriiliä (1,38 g, 11,7 mmoolia) 11 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli etyyliasettaattia ja etanolia (1:1), kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan etanoli/

10 DMF/vedestä, saatiin 0,37 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 239-241 °C.

ESIMERKKI 94

2,2'-ditiobis[N-[4-(metyylisulfonyyli)fenyyli]bentsamidi]

15 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-aminofenyyli-metyylisulfonia (2,00 g, 11,7 mmoolia) 16 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF:stä, saatiin 2,0 g otsikossa

20 mainittua yhdistettä, sp 236-238 °C.

ESIMERKKI 95

2,2'-ditiobis[N-(6-kloori-4-pyrimidinyyli)bentsamidi]

25 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 90 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-amino-6-klooripyrimidiiniä (1,51 g, 11,7 mmoolia) 12 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli etyyliasettaattia ja etanolia,

30 kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF:stä, saatiin 0,38 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 254-256 °C.

ESIMERKKI 96

2,2'-ditiobis[N-(4-jodifenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

5 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-jodianiliinia (2,54 g, 11,6 mmoolia) 20 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan vesi/DMF:stä, saatiin 1,48 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 268-271 °C (haj.).

10

ESIMERKKI 97

2,2'-ditiobis[N-(2-metyylifenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

15 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja o-toluidiinia (1,25 g, 11,7 mmoolia) 10 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli etyyliasettaattia ja etanolia, kanssa ja kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF:stä, saatiin 0,11

20 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 224-225 °C (haj.).

ESIMERKKI 98

2,2'-ditiobis[N-(2-etyylifenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 90 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

25 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 2-etyylaniliinia (1,40 g, 11,6 mmoolia) 12 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF:stä, saatiin 1,0 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 255-256 °C.

30

ESIMERKKI 99

2,2'-ditiobis[N-4-pyrimidinylibentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 90 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-

35 kloridia (3,00 g, 8,74 mmoolia) 75 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-aminopyrimidiiniä (1,66 g, 17,5 mmoolia) 14 ml:

ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli asetonitriiliä ja DMF:ää, kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan vesi/DMF:stä, saatiin 0,08 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 234-235 °C.

5

ESIMERKKI 100

2,2'-ditiobis[N-(2-kloorifenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 90 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 10 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-amino-6-klooripyrimidiiniä (2,39 g, 11,6 mmoolia) 19 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan ensin etanoli/asetonista, sen jälkeen asetonitriili/DMF:stä, saatiin 0,37 g otsikossa mainittua yhdistettä,
 15 sp 247-249 °C.

ESIMERKKI 101

2,2'-ditiobis[N-(3-nitrofenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 20 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 3-nitroaniliinia (1,60 g, 11,6 mmoolia) 13 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan kerran etanoli/eetteristä, jonka jälkeen kaksi kertaa asetonitriili/DMF/vedestä, saatiin 0,79 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp >270 °C.

ESIMERKKI 102

2,2'-ditiobis[N-(2-(aminosulfonyyli)fenylyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyyli-
 30 kloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania ja 2-aminobentseenisulfonamidia (2,00 g, 11,6 mmoolia) 16 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin 6 päivää 23 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan asetonitriilistä, saatiin 0,70 g
 35 otsikossa mainittua yhdistettä, sp 150-151 °C (haj.).

ESIMERKKI 103

2,2'-ditiobis[N-[2-(1-metyylietyyli)fenyyli]bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 90 kuvatus yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetania ja 2-isopropyylianiliinia (1,60 g, 11,6 mmoolia) 13 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan kaksi kertaa asetonitriili/DMF:stä, saatiin 0,45 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 235-237 °C.

10

ESIMERKKI 104

2,2'-ditiobis[N-(3-jodifenyyli)bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatus yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (3,00 g, 8,74 mmoolia) 75 ml:ssa dikloorimetania ja 3-jodianiliinia (3,82 g, 17,5 mmoolia) 17 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituoitiin kuuman etanolin kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan ensin vesi/DMF:stä, sen jälkeen etyyliasetatti/eetteristä, saatiin 0,45 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 184-186 °C (haj.).

20

ESIMERKKI 105

[4-(2-{2-[4-(dietoksisoforyylimetyyli)-fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyliamino)-bentsyyli]fosfonihapon dietyyliesteri

25

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatus yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetania ja dietyyli-4-aminobentsyylifosfonaattia (2,90 g, 11,6 mmoolia) 23 ml:ssa pyridiiniä. Reaktioseosta sekoitettiin 3 päivää 23 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Raaka tuote kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF:stä, saatiin 2,60 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 237-238 °C (haj.).

30

35

ESIMERKKI 106

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)bisbentsoehappo] (yleinen menetelmä)

Suspensioon, jossa oli 4-aminobentsoehappoa (1,60 g, 11,6 mmoolia) 20 ml:ssa pyridiiniä, lisättiin N-metyyli-N-trimetyylisilyliasetamia (4,25 g, 29,2 mmoolia), seosta sekoitettiin kunnes kaikki kiinteä aine liukeni, sen jälkeen lisättiin liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsooylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania. Muodostunutta reaktioseosta sekoitettiin 18 tuntia 23 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Sen jälkeen seos konsentroidiin ja jäännös trituroitiin 5%:isen vesipitoisen HCl:n kanssa. Muodostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä, saatiin raaka tuote. Raaka materiaali kiteytettiin uudestaan kaksi kertaa asetonitriili/DMF:stä, jonka jälkeen se trituroitiin kuuman asetonitriilin kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,075 g ot-sikossa mainittua yhdistettä, sp >285 °C.

20

ESIMERKKI 107

2,2'-ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)bisbentsoehappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 106 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli 2-aminobentsoehappoa (2,40 g, 17,5 mmoolia) 24 ml:ssa pyridiiniä, N-metyyli-N-trimetyylisilyliasetamia (6,33 g, 43,6 mmoolia) ja 2,2-ditiobisbentsooylikloridia (3,00 g, 8,74 mmoolia) 75 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitettiin 4 päivää 23 °C:ssa typpiatmosfäärissä.

Raaka materiaali trituroitiin asetonitriilin kanssa. Muodostunut kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF/vedestä, saatiin 0,90 g ot-sikossa mainittua yhdistettä, sp 242-245 °C (haj.).

ESIMERKKI 108

(4-{2-[2-(4-karboksimetyylifenyylikarbamoyyli)-fenyyli-
disulfanyyli]-bentsoyyliamino}-fenyyli)-etikkahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 106 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli
5 4-aminofenyylietikkahappoa (1,80 g, 11,6 mmoolia) 16 ml:ssa pyridiiniä, N-metyyli-N-trimetyylisilyyliasetamidia (4,18 g, 28,8 mmoolia) ja 2,2-ditiobisbentsoylikloridia (2,00 g, 5,83 mmoolia) 50 ml:ssa dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitettiin 2 päivää 23 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Raaka materiaali trituroitiin asetonitriilin kanssa, suodatettiin ja kiteytettiin uudestaan asetonitriili/DMF/vedestä, trituroitiin metanolin kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,47 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 257-260 °C.
15

ESIMERKKI 109

2,2'-ditiobis[N-(4-aminofenyyli)bentsamidin] hydrokloridi

Liuokseen, jossa oli 2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenyyli)-bentsamidia] (0,309 g, 0,565 mmoolia) 75 ml:ssa metanolia, lisättiin Ra-Ni:tä (0,3 g). Muodostunutta reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 30 tuntia vetyatmosfäärissä. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos sekoitettiin 10 ml:n kanssa konsentroitua vesipitoista HCl:ää, jonka jälkeen konsentroitettiin tyhjöissä. Kun kokonaistilavuus oli alentunut 10 ml:aan, muodostui kiinteä aine, joka kerättiin suodattamalla, trituroitiin asetonitriilin kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,124 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp >260 °C.
25
30

ESIMERKKI 110

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminokarbonyyli)fenyyli]bentsamidi]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 77 kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (4,00 g, 11,7 mmoolia) 100 ml:ssa dikloorimetaania ja 4-aminobentsamidia (3,20 g, 23,5 mmoolia) 26 ml:ssa pyridiiniä. Raaka tuote trituroitiin kuuman seok-

sen, jossa oli asetonitriiliä ja DMF:ää, kanssa, suodatettiin, kiteytettiin uudestaan etanoli/vesi/DMF:stä, trituroitiin kuuman seoksen, jossa oli metanolia ja DMF:ää, kanssa ja suodatettiin, saatiin 0,563 g otsikossa
 5 mainittua yhdistettä, sp >270 °C.

ESIMERKKI 111

2,2'-ditiobis[N-2-(dimetyyliamino)etyyli]bentsamidi

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (1,0 g,
 10 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin ti-
 poittain liuokseen, jossa oli N,N-dimetyylieteenidiamiini-
 a (0,8 ml, 7,0 mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,2 ml,
 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania 0 °C:ssa. Seosta
 sekoitettiin 40 tuntia huoneenlämmössä ja sen jälkeen se
 15 pestiin suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:llä ja konsent-
 roitiin, saatiin 0,9 g öljymäistä kiinteää ainetta.
 Kiinteä aine liuotettiin uudestaan kloroformiin, kuivat-
 tiin ja konsentroidtiin, saatiin 0,82 g otsikossa mainit-
 tua yhdistettä öljynä;
 20 NMR (CDCl₃): δ 8,02 (d,2H), 7,56 (m,4H), 7,39 (t,4H), 4,06
 (t,4H), 2,74 (t,4H), 2,40 (s,12H).

ESIMERKKI 112

{2-[2-(morfoliini-4-karboxyyli)-fenyyli]disulfanyyli}-
 25 fenyyli}-morfoliin-4-yyli]metanoni

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia (1,0 g,
 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin ti-
 poittain liuokseen, jossa oli morfoliinia (0,64 ml, 7,0
 mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:
 30 ssa dikloorimetaania 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin 16
 tuntia huoneenlämmössä ja sen jälkeen se pestiin 1 N HCl:
 llä, suolaliuoksella, kuivattiin MgSO₄:llä ja konsentroi-
 tiin, saatiin 1,12 g otsikossa mainittua yhdistettä vaah-
 tona, sp 103-110 °C;
 35 NMR (CDCl₃): δ 7,68 (m,2H), 7,32 (m,6H), 3,79 (leveä
 s,8H), 3,61 (leveä s,4H), 3,25 (leveä s,4H).

ESIMERKKI 113

{2-[2-(tiomorfoliini-4-karboxyyli)-fenyylidisulfanyyli]-fenyyli}-tiomorfolin-4-yyylimetanoni

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 112 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania ja tiomorfoliinia (0,75 ml, 7,0 mmoolia), trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania, saatiin 1,08 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona, sp 90-92 °C;

NMR (CDCl₃): δ 7,70 (dd,2H), 7,36 (m,2H), 7,28 (m,2H), 7,19 (m,2H), 4,06 (leveä s,4H), 3,52 (leveä s,4H), 2,76 (leveä s,4H), 2,55 (leveä s,4H).

15

ESIMERKKI 114

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarboxyyli)]bis-,bis(1,1-dimetyylietyyli)-esteri-1-piperatsiinikarboksylihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 112 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania ja tert.-butyyli-piperatsiinikarboksyylaattia (1,4 g, 7,5 mmoolia), trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Raaka tuote kromatografoitiin (SiO₂, CHCl₃/MeOH, 97/3), saatiin 1,01 g otsikossa mainittua yhdistettä kiinteänä aineena, sp 96-99 °C;

NMR (CDCl₃): δ 7,68 (d,2H), 7,32 (m,4H), 7,20 (m,2H), 3,78 (leveä s,4H), 3,54 (leveä s,4H), 3,38 (leveä s,4H), 3,23 (leveä s,4H), 1,48 (s,18H).

30

ESIMERKKI 115

2,2'-ditiobis(N-syklopropyylibentsamidi)

Liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin ti-poittain liuokseen, jossa oli syklopropyyliamiinia (0,52 ml, 7,5 mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Kiinteä aine muodostui välittömästi, seosta sekoitettiin 3 tuntia, jonka jälkeen

se suodatettiin. Kiinteä aine kuivattiin, saatiin 0,65 g
otsikossa mainittua yhdistettä, sp 257-259 °C;

NMR (DMSO-d₆): δ 8,62 (d,2H), 7,61 (t,4H), 7,44 (t,2H),
7,29 (t,2H), 2,87 (m,2H), 0,73 (m,4H), 0,61 (m,4H).

5

ESIMERKKI 116

{2-[2-(piperatsiini-1-karboxyli)-fenyyldisulfanyyli]-
fenyyli}-piperatsin-1-yylimetanonin HCl-suola

Liuos, jossa oli 4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarboxy-
10 li)]bis-,bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri-1-piperatsiini-
karboxyylihappoa (0,61 g, 0,95 mmoolia) esimerkistä 114
30 ml:ssa dikloorimetaania, jäähdytettiin 0 °C:seen ja
käsiteltiin HCl-kaasulla. Kiinteä aine muodostui välit-
tömstä, seosta sekoitettiin 2 tuntia ja sen jälkeen se
15 suodatettiin. Kiinteä aine kuivattiin, saatiin 0,45 g
otsikossa mainittua yhdistettä, sp >250 °C;

NMR (DMSO-d₆): δ 9,40 (leveä s,4H), 7,66 (d,2H), 7,51
(dd,2H), 7,42 (m,4H), 3,84 (m,4H), 3,41 (m,4H), 3,20
(m,4H), 3,08 (m,4H).

20

ESIMERKKI 117

{2-[2-(pyrrolidiini-1-karboxyli)-fenyyldisulfanyyli]-
fenyyli}-pyrrolidin-1-yylimetanoni

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 112 esitetyn ylei-
25 sen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyy-
likloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaa-
nia ja pyrrolidiinia (0,63 ml, 7,5 mmoolia) ja trietyyli-
amiinia (1,2 ml, 9 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania,
saatiin 0,75 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona,
30 sp 62-63 °C;

NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d,2H), 7,28 (m,2H), 7,21 (m,4H), 3,63
(t,4H), 3,19 (t,4H), 1,92 (q,4H), 1,83 (q,4H).

ESIMERKKI 118

{2-[2-(3-hydroksipyrrolidiini-1-karbonyyli)-fenyyli]-sulfanyyli]-fenyyli}-(3-hydroksipyrrolidin-1-yyli)metanoni

- 5 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 112 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja 3-hydroksipyrrolidiinihydrokloridia (0,93 g, 7,5 mmoolia), trietyyliamiinia (2,3 ml, 16 mmolia) 20 ml:ssa
- 10 dikloorimetaania. Raaka tuote kromatografoitiin (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5), saatiin 0,21 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona, sp 168-172 °C;
- NMR (CDCl₃): δ 7,70 (dd,2H), 7,36-7,19 (m,6H), 4,51 (leveä s,2H), 4,36 (leveä s,2H), 3,67 (m,4H), 3,41-3,15 (m,6H),
- 15 1,91 (m,4H).

ESIMERKKI 119

{2-[2-(3-hydroksimetyylipyrrolidiini-1-karbonyyli)-fenyylidisulfanyyli]-fenyyli}-(3-hydroksimetyylipyrrolidin-1-yyli)metanoni

- 20 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 112 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja 3-hydroksimetyylipyrrolidiinia (0,76 g, 7,5 mmoolia), trietyyliamiinia (1,2 ml, 9 mmolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania, saatiin 0,65 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona, sp 169-171 °C;
- 25 NMR (CDCl₃): δ 7,78 (m,2H), 7,36 (m,2H), 7,30 (m,4H), 3,60 (m,8H), 3,20 (m,4H), 2,42 (m,2H), 2,03 (m,2H), 1,72
- 30 (m,4H).

ESIMERKKI 120

1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-4-piperidiinikarboksylihappo

- 35 Isonipekotiinihappoa (4-piperidiinikarboksylihappoa) (0,76 g, 6 mmoolia), N-metyyli-N-trimetyylisilyyliasetamidia ja 3 tippaa pyridiiniä sekoitettiin huoneenlämmössä

- 2 tuntia. Tämä suspensio lisättiin suodatettuun liuokseen, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania. Liuotin poistettiin 18 tunnin kuluttua ja jäännös trituroitiin 1 N HCl:n kanssa. Happo dekantoitiin ja jäännös liuotettiin asetonitriiliin. Seisotettiin 24 tuntia, jonka jälkeen muodostui sakka. Kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, saatiin 0,56 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp >250 °C;
- 10 NMR (DMSO): δ 12,37 (leveä s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,34 (m, 4H), 4,33 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 1,92 (d, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,50 (m, 4H).

ESIMERKKI 121

- 15 [S-(R*,R*)]-1H-pyrrolidiini-2-karboksyylihapon 1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-,bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri

- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 111 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja proliinin tert.-butyyliesteriä (1,08 g, 6,3 mmoolia), N-metyylimorfoliinia (0,99 ml, 9,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania. Kromatografoitiin (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 98/2), jonka jälkeen eristettiin 1,59 g otsikossa mainittua yhdistettä kiinteänä aineena, sp 60-64 °C;
- 25 NMR (CDCl₃): δ 7,70 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 9H).

30

ESIMERKKI 122

- [S-(R*,R*)]-1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-1H-pyrrolidiini-2-karboksyylihappo

- Liuos, jossa oli [S-(R*,R*)]-1H-pyrrolidiini-2-karboksyylihapon 1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-, bis(1,1-dimetyylietyyli)esteriä (1,36 g, 2,2 mmoolia) esimerkistä 121 5 ml:ssa dikloorimetaania, käsiteltiin 5

ml:lla trifluorietikkahappoa. Seosta sekoitettiin 18 tun-
tia ja se konsentroitiin öljyksi ja trituroitiin eetterin
ja veden kanssa. Kumimainen jäännös liuotettiin metano-
liin, kuivattiin MgSO₄:llä ja konsentroitiin kiinteäksi
5 aineeksi. Kiinteä aine trituroitiin dikloorimetaanin
kanssa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin, saatiin
0,78 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona, sp 89-90
°C (haj.);

NMR (CDCl₃): δ 7,71 (d,2H), 7,43-7,20 (m,6H), 4,76 (m,2H),
10 3,28 (m,4H), 2,39 (m,2H), 2,18 (m,2H), 2,10-1,85 (m,4H).

ESIMERKKI 123

[S-(R*,R*)]-N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-1,3-
pyrrolidinyyli)]bis-karbamiinihapon bis(1,1-dimetyyli-
15 etyyli)esteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 112 yleisen menetel-
män mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylikloridia
(1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja BOC-3-
amino-1H-pyrrolidiinia (1,4 g, 7,7 mmoolia), trietyyli-
20 amiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania.
Seosta sekoitettiin 18 tuntia ja se kromatografoitiin
(SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95/5), saatiin 0,51 g otsikossa mainit-
tua yhdistettä vaahtona, sp 115-118 °C;

NMR (CDCl₃): δ 7,73 (m,2H), 7,36 (m,2H), 7,25 (m,4H), 5,15
25 (leveä s,2H), 4,23 (m,2H), 3,90-3,12 (m,8H), 2,18 (m,2H),
1,86 (m,2H), 1,47 (s,18H).

ESIMERKKI 124

4,4'-ditiobis(2-fenyleenikarbonyyli-iminometyyleeni)bis-
30 bentsoehappo

4-aminometyyllibentsoehappoa (0,95 g, 6,3 mmoolia) 15 ml:
ssa 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania kuumennettiin
palautusjäähdyttäen 2 tuntia, saatiin liuos. Tämä liuos
jäähdytettiin, konsentroitiin, liuotettiin 15 ml:aan di-
35 kloorimetaania ja suodatettiin liuokseen, jossa oli 2,2'-
ditiobisbentsoyylikloridi (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa
dikloorimetaania. 18 tunnin kuluttua seos konsentroitiin,

jäännös trituroitiin kuuman etanolin kanssa ja suodatettiin. Kiinteä aine kuivattiin, saatiin 0,60 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp >250 °C;

NMR (DMSO): δ 12,85 (leveä s,2H), 9,24 (t,2H), 7,87
 5 (d,4H), 7,68 (d,2H), 7,60 (d,2H), 7,43 (m,6H), 7,27
 (t,2H), 4,51 (d,4H).

ESIMERKKI 125

2,2'-ditiobis(N-asetyyli-N-metyyli)bentsamidi

10 N-metyyli-N-trimetyyllisilyyliasetamidi (2,4 ml, 15 mmoolia) ja pyridiini (0,1 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania. Liuosta sekoitettiin 18 tuntia ja konsentroitettiin öljyksi. Öljymäinen jäännös trituroitiin 15 1 N HCl:n kanssa, jonka jälkeen kromatografoitiin (SiO₂, CHCl₃), saatiin 0,41 g otsikossa mainittua yhdistettä öljynä;

NMR (CDCl₃) δ 7,68 (dd,2H), 7,38 (m,2H), 7,29 (m,4H), 3,06
 (s,6H), 2,36 (s,6H).

20

ESIMERKKI 126

N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis[6-[[1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-L-norleusiinin] bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri

25 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 111 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja N-BOC-lysiinin tert.-butyyliesterin hydrokloridia (2,24 g, 6,6 mmoolia), N-metyylimorfoliinia (1,65 g, 15
 30 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Yhdiste puhdistettiin kromatografisesti (SiO₂, CHCl₃/MeOH; 95:5), saatiin 2,25 g otsikossa mainittua yhdistettä vaahtona, sp 81-83 °C;

NMR (CDCl₃): δ 7,72 (d,2H), 7,52 (d,2H), 7,32 (t,2H), 7,18
 35 (t,2H), 6,73 (leveä s,2H), 4,63 (m,4H), 3,07 (m,4H), 1,93
 (m,2H), 1,76 (m,2H), 1,45 (s,18H).

ESIMERKKI 127

N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis-L-arginiinin] bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 111 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania ja arginiinin tert.-butyyliesterin hydrokloridia (1,48 g, 6,6 mmoolia), N-metyylimorfoliinia (1,65 ml, 15 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. Muodostui sakka, joka kerättiin ja pestiin eetterillä. Kiinteä aine käsiteltiin kiehuvalle isopropanolilla ja suodatettiin kuuma-

15 saatiin 1,15 g otsikossa mainittua yhdistettä;
 NMR (DMSO): δ 8,91 (d,2H), 7,63 (d,4H), 7,46 (m,4H), 7,31 (t,2H), 6,98 (leveä s,2H), 4,60 (m,2H), 2,70 (m,2H), 2,57 (m,2H), 1,41 (s,18H).

ESIMERKKI 128

N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis-L-arginiini]

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 122 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis-L-arginiinin] bis(1,1-dimetyylietyyli)esteriä (1,31 g, 2,0 mmoolia) esimerkistä 127 15 ml:ssa dikloorimetaania ja 15 ml:ssa trifluorietikkahappoa. Jäännös trituroitiin etanolin ja 1 N HCl:n kanssa, saatiin 0,74 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 208-211 °C;

25 NMR (DMSO): δ 12,74 (leveä s,2H), 8,85 (d,2H), 7,67 (dd, 4H), 7,48 (t,2H), 7,43 (leveä s,2H), 7,31 (t,2H), 6,98 (leveä s,2H), 4,72 (q,2H), 2,72 (dd,2H), 2,60 (dd,2H).

30

ESIMERKKI 129

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-iminometyyleeni)]-bis-trans-sykloheksaanikarboksylihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 124 yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen trans-4-aminometyylisykloheksaanikarboksylihappoa (1,0 g, 6,3 mmoolia) ja 2,2'-ditio-

bisbentsoyylidikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania. Kiteyttämällä etanolista saatiin 0,66 g otsikossa mainittua yhdistettä kiinteänä aineena, sp 230-232 °C;

5 NMR (DMSO): δ 12,01 (s,2H), 8,62 (t,2H), 7,61 (d,4H), 7,42 (t,2H), 7,29 (t,2H), 3,12 (m,4H), 2,14 (t,2H), 1,91 (d,4H), 1,82 (d,4H), 1,52 (m,2H), 1,26 (q,4H), 1,00 (q,4H).

10

ESIMERKKI 130

2,2'-ditiobis[N-(2-tienyyylimetyyli)]bentsamidi

Suodatettu liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentsoyylidikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) 15 ml:ssa dikloorimetaania, lisättiin liuokseen, jossa oli 2-aminometyylitiofeeniä

15 (0,68 ml, 6,6 mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia) 20 ml:ssa dikloorimetaania. 10 minuutin kuluttua muodostui sakka, seosta sekoitettiin 18 tuntia ja suodatettiin. Kiinteä aine pestiin dikloorimetaanilla ja kuivattiin, saatiin 0,84 g otsikossa mainittua yhdistettä

20 kiinteänä aineena, sp 177-178 °C;

NMR (DMSO): δ 9,30 (m,2H), 7,64 (m,4H), 7,40 (m,4H), 7,29 (t,2H), 7,05 (m,2H), 6,98 (m,2H), 4,63 (m,4H).

ESIMERKKI 131

25 2,2'-ditiobis[N-[2-(4-morfolinyyli)etyyli]]bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkin 111 yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 2,2'-ditiobisbentsoyylidikloridia (1,0 g, 3,0 mmoolia) ja 2 aminoetyylimorfoliinia (0,87 ml, 6,6 mmoolia), trietyyliamiinia (1,2 ml, 9,0 mmoolia)

30 20 ml:ssa dikloorimetaania. Seos kromatografoitiin (SiO₂), saatiin 65 mg otsikossa mainittua yhdistettä.

ESIMERKKI 132

35 2-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]propionihappo

Suspensio, jossa oli 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseenisulfonamidia seokses-

sa, jossa oli 15 ml metanolia ja 15 ml tetrahydrofuraa-
nia, käsiteltiin 0,16 g:lla (1,5 mmoolia) tiolietikkahap-
poa. Reaktioseos kuumennettiin 50 °C:seen 3 tunnin ajaksi
ja sen jälkeen sitä pidettiin huoneenlämmössä 18 tuntia.

- 5 Muodostunut liuos suodatettiin lasikuitukerroksen läpi
sen selkeyttämiseksi ja suodos haihdutettiin tyhjässä.
Jäännös trituroitiin eetterin kanssa ja kiinteä aine
poistettiin suodattamalla. Pestiin eetterillä, jonka
jälkeen kiinteä aine kuivattiin tyhjässä, saatiin 0,58 g
10 otsikossa mainittua yhdistettä, sp 268-270 °C.

ESIMERKKI 133

2-asetyyliamino-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyy-
li)fenyylidisulfanyyli]-propionihapon metyyliesteri

- 15 Liuos, jossa oli 20 ml metanolia ja 20 ml tetrahydrofu-
raania, jäähdytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin tipoittain
1,31 g:lla (10 mmoolia) kloorikarbonyylisulfenyyliklori-
dia. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia ja
siihen lisättiin 3,0 g (9,7 mmoolia) kiinteää 2-tio-N-(4-
20 sulfamoyylifenyyli)bentsamidia. Seosta sekoitettiin 0 °C:
ssa 0,5 tuntia ja sen jälkeen huoneenlämmössä 4 tuntia.
Muodostunut liuos käsiteltiin 1,63 g:lla (10 mmoolia) N-
asetyyli-L-kysteniiniä ja kuumennettiin 60 °C:seen 0,5
tunnin ajaksi. Liuotin poistettiin tyhjässä ja jäännös
25 trituroitiin veden kanssa. Kiinteä aine poistettiin suo-
dattamalla, pestiin vedellä, eetterillä ja kuivattiin
tyhjässä, saatiin 4,3 g otsikossa mainittua yhdistettä,
sp 138-140 °C.

30

ESIMERKKI 134

2-asetyyliamino-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)-
fenyylidisulfanyyli]-propionihappo

- Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn mene-
telmän mukaisesti käyttäen 0,8 g (2,4 mmoolia) 4-(3-okso-
35 3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseenisulfonamidia ja
0,39 g (2,4 mmoolia) N-asetyyli-L-kysteiiniä. Tuote pes-

tiin eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä, saatiin 0,92 g
otsikossa mainittua yhdistettä, sp 218-220 °C.

ESIMERKKI 135

5 {2-[2-(4-sulfamoyylifenylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyy-
li]propionyyliamino}-etikkahappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn mene-
telmän mukaisesti käyttäen 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-
okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseenisulfonamidia
10 ja 0,25 g (1,5 mmoolia) 2-merkaptopropionyyli glysiiniä.
Tuote pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä, saatiin
0,65 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 254-256 °C.

ESIMERKKI 136

15 2-[2-(4-sulfamoyylifenylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyy-
li]bentsoehappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn mene-
telmän mukaisesti käyttäen 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-ok-
so-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseenisulfonamidia
20 seoksessa, jossa oli 15 ml metanolia ja 15 ml tetrahydro-
furaania ja 0,23 g (1,5 mmoolia) tiosalisyylihappoa.
Tuote pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä, saatiin
0,66 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 276-278 °C.

25

ESIMERKKI 137

2-[2-(4-sulfamoyylifenylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyy-
li]bentsoehapon metyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn mene-
telmän mukaisesti käyttäen 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-ok-
so-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)bentseenisulfonamidia
30 seoksessa, jossa oli 15 ml metanolia ja 15 ml tetrahydro-
furaania ja 0,27 g (1,6 mmoolia) metyyli tiosalisylaattia.
Tuote trituroitiin eetterin kanssa, suodatettiin, pestiin
eetterillä ja kuivattiin tyhjöissä, saatiin 0,66 g otsi-
35 kossa mainittua yhdistettä, sp 288-290 °C.

ESIMERKKI 138

2-amino-3-metyyli-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-voihappo

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)-bentseenisulfonamidia seoksessa, jossa oli 15 ml metanolia ja 15 ml tetrahydrofuraania, ja 0,3 g (1,6 mmoolia) D(-)-penisilliiniamiinin hydrokloridia. Raaka tuote liuotettiin 2-propanoliin (20 ml) ja saostettiin lisäämällä 80 ml eetteriä. Sakka poistettiin suodattamalla, liuotettiin 30 ml:aan vettä, suodatettiin lasikuitukerroksen läpi ja jäädytyskuivattiin, saatiin 0,35 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 115-118 °C.

15

ESIMERKKI 139

2-amino-3-metyyli-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-voihapon metyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli 0,61 g (2,0 mmoolia) 4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)-bentseenisulfonamidia seoksessa, jossa oli 10 ml metanolia ja 10 ml tetrahydrofuraania, ja 0,44 g (2,2 mmoolia) D(-)-penisilliiniamiinin metyyliesterin hydrokloridia. Raaka tuote liuotettiin 20 ml:aan 2-propanolia ja saostettiin lisäämällä 100 ml eetteriä. Sakka poistettiin suodattamalla, liuotettiin veteen, suodatettiin lasikuitukerroksen läpi ja jäädytyskuivattiin, saatiin 0,54 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 140-142 °C.

30

ESIMERKKI 140

2-(2,3-dihydroksipropyylidisulfanyyli)-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)-bentseenisulfonamidia seoksessa, jossa oli 15 ml metano-

35

lia ja 15 ml tetrahydrofuraania, ja 2,3-dihydroksi-1-propaanietiolia. Tuote pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjässä, saatiin 0,61 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp >260 °C.

5

ESIMERKKI 141

2-[2-(asetyylimetyyliamino)-1-fenyylipropyylidisulfanyyli]-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 132 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen suspensiota, jossa oli 0,46 g (1,5 mmoolia) 4-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)-bentseenisulfonamidia seoksessa, jossa oli 15 ml metanolia ja 15 ml tetrahydrofuraania, ja 0,34 g (1,5 mmoolia) N-(2-merkpto-1-metyyli-2-fenyylietiyyli)-N-metyyliasetamidia. Tuote pestiin eetterillä ja kuivattiin tyhjässä, saatiin 0,74 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 240-242 °C.

ESIMERKKI 142

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]metyyli]-bentsamidi

Liuos, jossa oli 1,86 g (10 mmoolia) N-metyylisulfanilamidia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, käsiteltiin 1,01 g:lla (10 mmoolia) N-metyylimorfoliinia ja jäähdytettiin 0 °C:seen. Muodostunut liuos käsiteltiin nopeasti tipoit-
 25 °C:seen. Muodostunut liuos käsiteltiin nopeasti tipoit-
 tain liuksella, jossa oli 1,72 g (5,0 mmoolia) 2,2'-ditiobisbentsoylikloridia 25 ml:ssa dikloorimetaania, lämpötila pidettiin 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 2 tuntia ja sen jälkeen huoneenlämmössä 18 tuntia.
 30 Liuotin poistettiin tyhjässä ja jäännös jaettiin etyyli-
 asetaattiin ja veteen. Orgaaninen kerros pestiin 1,0 M
 kloorivetyhapolla, vedellä, kuivattiin (MgSO₄), suodatet-
 tiin ja haihdutettiin tyhjässä. Jäännöstä kuumennettiin
 dikloorimetaanissa 4 tuntia ja kiinteät aineet poistet-
 35 tiin suodattamalla, pestiin dikloorimetaanilla ja kuivat-
 tiin tyhjässä, saatiin 1,94 g otsikossa mainittua yhdis-
 tettä, sp 243-245 °C.

ESIMERKKI 143

2-[2-(2-asetyyliamino-2-karboksietyylidisulfanyyli)-bentsoyyliamino]-3-metyylivaleriaanahappo

Liuos, jossa oli 0,58 g (2,2 mmoolia) [S-(R*,R*)]-3-metyyli-2-(3-okso-3H-bentso[d]isotiatsol-2-yyli)valeriaanahappoa 20 ml:ssa metanolia, käsiteltiin 0,36 g:lla (2,2 mmoolia) N-asetyyli-L-kysteiniä ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 18 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös trituroitiin 100 ml:n kanssa 60 °C:sta vettä. Vesi dekantoitiin pois ja kiinteä aine liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia. Orgaaninen liuos kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä, saatiin otsikossa mainittu yhdiste valkoisena kiinteänä vaahtona, sp 85-90 °C.

15

ESIMERKKI 144

2,2'-ditiobis[N-(fenyylisulfonyyli)-bentsamidi

Tämä yhdiste valmistettiin Bartlett'in menetelmän mukaan (R.G. Bartlett, L.E. Hart ja E.W. McClelland, J.Chem. Soc., 1939:760).

20

ESIMERKKI 145

2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-bentseenisulfonamidi

Liukseen, jossa oli 4-aminosulfonylianiliinia (1,1 g, 6,4 mmoolia) pyridiinissä (15 ml), lisättiin liuos, jossa oli 2,2'-ditiobisbentseenisulfonylikloridia (1,0 g, 2,4 mmoolia, valmistettu Gialdi'n mukaan, Farmaco Ed.Sci., 1959;14:751) 0 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Muodostuneen oranssin liuoksen annettiin lämmitä huoneenlämpöön 48 tunnin kuluessa. Sen jälkeen tämä liuos jaettiin etyyliasetattiin ja veteen. Etyyliasetattiliuos pestiin perusteellisesti vedellä ja suolaliuoksella. Sen jälkeen tämä liuos kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin, jonka jälkeen konsentroidtiin tyhjössä. Sitten jäännös pikakromatografoidiin pihappogeelillä (70 % etyyliasetattia : 30 % heksaania), saatiin 0,65 g kiinteää ainetta, joka sisälsi

35

pienen määrän 4-aminosulfonylianiliinia. Kiteyttämällä uudestaan tämä materiaali, saatiin 0,36 g otsikossa mainittua tuotetta valkoisena kiinteänä aineena, sp 167-175 °C (haj.);

5 NMR (DMSO- d_6): δ 11,4 (s,2H), 8,05 (m,2H), 7,7 (m,4H), 7,6 (m,2H), 7,2-7,4 (m,12H) ppm.

ESIMERKKI 146

2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenyyli)]-bentseenisulfonamidi

10 Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 145 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 4-nitroaniliinia, sp >220 °C;

NMR (DMSO- d_6): δ 11,9 (s,2H), 8,1 (m,4H), 8,05 (m,2H), 7,7 (m,2H), 7,3-7,6 (m,8H) ppm.

15

ESIMERKKI 147

2,2'-ditiobis[N-(4-metoksifenyyli)]-bentseenisulfonamidi

Tämä yhdiste valmistettiin esimerkissä 145 esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti käyttäen 4-metoksianiliinia, sp 20 150-160 °C (haj.);

NMR (DMSO- d_6): δ 10,4 (s,2H), 7,85 (m,2H), 7,6 (m,2H), 7,4 (m,4H), 7,0 (m,4H), 6,8 (m,4H), 3,65 (s,6H) ppm.

ESIMERKKI 148

2,2'-ditiobis[5-kloori]-bentseenisulfonamidi

25 5,1 g:aan (22,9 mmoolia) 2-merkaptto-5-klooribentseenisulfonamidia 100 ml:ssa etikkahappoa lisättiin 1,2 ml bromia ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Kiinteät aineet, jotka muodostuivat, kerättiin suodattamalla, pestiin kylmällä etikkahapolla, jonka jälkeen eetterillä. Raaka tuote ki-
30 teytettiin uudestaan asetonista, saatiin 2,4 g otsikossa mainittua yhdistettä, sp 184-185 °C.

ESIMERKKI 149

[2-(2-bentsoyylifenyylidisulfanyyli)-fenyyli]-fenyyli-
metanoni

- 5 Liukseen, jossa oli 2-merkaptobentsofenonia (2,3 g, 7,4 mmoolia) dietyylieetterissä (10 ml), lisättiin tipoittain dietyyliatsodikarboksylaattia (0,65 g, 3,7 mmoolia). Liuosta sekoitettiin 5 minuuttia huoneenlämmössä, jonka jälkeen se laimennettiin bentseenillä (40 ml) ja keitettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja
- 10 konsentroidiin tyhjössä, jäljelle jäi keltainen neste. Raaka tuote puhdistettiin käyttäen pihappogeelikromatografiaa (75 % heksaania/25 % etyyliasetaattia), saatiin otsikossa mainittu yhdiste keltaisena vaahtona (0,8 g, 50 %);
- 15 NMR (CDCl₃): δ 7,9 (d,2H), 7,8 (d,4H), 7,6 (t,2H), 7,5-7,3 (m,8H), 7,2 (t,2H) ppm.

ESIMERKKI 150

{2-[2-(hydroksi-iminofenyylimetyyli)-fenyylidisulfanyyli]-fenyyli}}-fenyylimetanoni

- 20 [2-(2-bentsoyylifenyylidisulfanyyli)-fenyyli]-fenyylime-
tanoni (0,55 g, 1,2 mmoolia) laimennettiin etanolilla (5 ml) ja vedettömällä pyridiinillä (5 ml). Lisättiin hydroksyyliamiinihydrokloridia (1 g, 14 mmoolia) ja liuosta
- 25 keitettiin palautusjäähdyttään 90 minuuttia. Liuos jäähdytettiin ja kaadettiin kylmään vesipitoiseen HCl:ään (1 N). Lisättiin etyyliasetaattia, kerrokset erotettiin ja orgaaninen osa pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja suodatettiin. Suodos konsentroidiin kuiviin ja jäännös
- 30 trituroitiin seoksen, jossa oli 75 heksaania ja 25 % etyyliasetaattia, kanssa, saatiin otsikossa mainittu yhdiste (0,19 g, 32 %) valkoisena kiinteänä aineena, sp 191-193 °C;
- 35 NMR (CDCl₃): δ 7,6 (d,2H), 7,4 (d,4H), 7,3 -7,1 (m,10H), 7,0 (d,2H) ppm.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on todettu olevan aktiivisia bakteerien vastaisina ja virusten vastaisina aineina. Näin ollen yhdisteet ovat käyttökelpoisia farmaseuttina aineina sekä teollisina desinfiomisaineina.

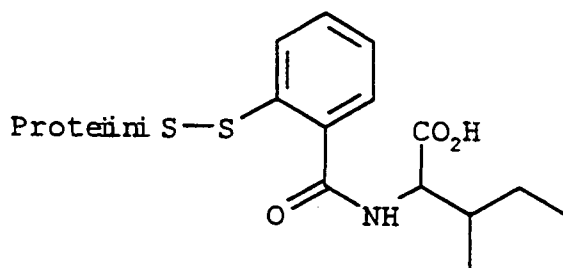
5

Keksinnön mukaiset yhdisteet aikaansaavat sinkin ulostyöntymisen (extrusion) HIV-1:n nukleokapsidiproteiinista (NCp7). NC-proteiini on erittäin pysyvä kaikissa retroviruksissa (South T., Blake P., et al., Biochemistry, 1990;29:7786) ja se on välttämätön viruksen infektiivisyydelle (Aldovini A. ja Young R., J.Virology, 1990;64:1920 ja Gorelick R., Nigida S., et al., J.Virology, 1990;64:3207). Normaalisti 1 tai 2 sinkkisormea pitää sinkin NC-proteiineissa. HIV-1:n tapauksessa kysymys on kahdesta sinkkisormesta (Summers M., South T., et al., Biochemistry, 1990; 29:329) ja ne liittyvät erityisesti virus-RNA:n PSI-kohtaan, joka kontrolloi virus-RNA:n pakkaamista. Häiriö tässä pakkaamisessa aikaansaa ei-infektiivisten virionien muodostumisen (Dannull J., Surovoy A., et al., EMBO, 1994;13:1525). Aikaisemmin on osoitettu, että yhdisteet, jotka aiheuttavat sinkin ulostyöntymistä, omaavat tehokkaan HIV:n vastaisen aktiivisuuden monisolulinjoissa ja kaikkia retroviruksia vastaan (Rice W., Schaeffer C., et al., Nature, 1993; 25 361:473).

On kehitetty fluoresenssiin perustuva koe, jolla seurataan sinkin ulostyöntymistä puhdistetusta HIV-1 NCp7:stä. Fluoroforilla, joka on N-(6-metoksi-8-kinolyyli)-p-tolu-eenisulfonamidi (TSQ), on suurentunut fluoresenssisignaali sen jälkeen, kun se on sitoutunut sinkki-ioniin liuoksessa. NCp7-proteiinia, joka sisältää 2 Zn-sormea ja 2 Zn-onia, inkuboidaan lääkeaineen kanssa, joka aikaansaa Zn-ionien ulostyöntymisen. Sen jälkeen TSQ muodostaa metallikompleksin vapautuneen Zn:n kanssa ja lisääntynyt fluoresenssi todetaan vertaamalla kontrolliin. Koe suoritettiin seuraavalla tavalla: 10 μ m yhdistettä lisättiin

seokseen, jossa on 2,8 μM NCp7:ää ja 47 μM TSQ:ta 20 μl :ssa puskuria, pH 7,4, 26 °C:ssa 90 minuutin ajan. Fluoresenssi (viritys 355 nm, emissio 400 nm) mitattiin ajan suhteen. Kontrollina olivat NCp7 koeolosuhteissa ilman lääkeainetta ja apo-NCp7 (ei sinkkiä) lääkeaineen kanssa. Zn:n ulostyöntymisprosentti laskettiin jakamalla mitattu todellinen fluoresenssi kaiken teoreettisen ulostyöntyneen sinkin (5,6 μM) fluoresenssilla $\times 100$.

10 Tehtiin myös elektrosuihkuionisaatiomassaspektrianalyysi. Käytettiin 40 μM NCp7:ää ammoniumasetatipuskurissa pH:ssa 6 ja lisättiin 320 μM 2-[[2-[(1-karboksi-2-metyylibutyrylikarbamoyyli)-fenyyldisulfanyyli]-bentsooyli]-amino]-3-metyylivaleriaanahappoa (esimerkki 5) asetonitriilissä. 2 minuutin kuluttua ilmaantui massapiikki 6366 (18 %), joka vastasi apo NCp7:ää (2 Zn:n menetystä). 15 Lisäksi ilmestyi piikki 6698 (100 %), joka vastaa NCp7 + 266 + Zn:ää. Tämä piikki edustaa NCp7:ää, josta yksi sinkki on työntynyt ulos ja joka on kovalenttisesti liittynyt yhdisteeseen, jonka molekyylipaino on 266, joka vastaa tarkalleen esimerkin 5 molekyylipainon puolikasta, osoittaen sinkin ulostyöntymisen ja kovalenttisen sidoksen muodostumisen sinkkisormen kysteiinin ja esimerkin 5 mukaisen disulfidin puolikkaan välille. Uuden disulfidin 20 kaava on



Molekyylipaino 6698

35 Testisysteemit, joita käytettiin keksinnön mukaisten aryyliitioyhdisteiden virusten vastaisen aktiivisuuden arvioimiseksi, ovat alalla hyvin tunnetut ja niitä käytetään rutiininomaisesti tähän tarkoitukseen. Esimerkiksi

testi, jota käytettiin yhdisteiden aktiivisuuden arvioimiseksi HIV-virusta vastaan, on U.S. National Cancer Institute'n käyttämä ja sen ovat esittäneet Weislow O.S., et al., J.Natl.Cancer Inst., 1989;81:577-586, joka liitetään tähän viitteksi.

Menetelmä on suunniteltu havaitsemaan aineet, jotka vaikuttavat viruksen reproduktiiviseen sykliin missä tahansa vaiheessa. Testin perustana on T4-lymfosyyttien tappaminen HIV:llä. Pieniä määriä HIV:tä lisätään soluihin ja ainakin kaksi täydellistä viruksen reproduktiosykliä tarvitaan vaaditun solukuolemisen aikaansaamiseksi. Aineet, jotka ovat vuorovaikutuksessa virionien, solujen tai viruksen geenituotteiden kanssa, häiriten virusaktiivisuuksia, suojaavat soluja sytolyysiltä. Systemi on automatisoitu useissa kohdissa suuren joukon ehdokasaineita käsittelemiseksi, ja se on yleisesti suunniteltu havaitsemaan HIV:n vastainen aktiivisuus. Kuitenkin yhdisteiden, jotka hajoavat tai nopeasti metabolisoituvat viljelyolosuhteissa, aktiivisuus voi jäädä tässä kokeessa havaitsematta.

Toinen keksinnön mukaisten yhdisteiden arvioimiseksi käytetty testisysteemi on nimeltään HIV H9 -testi. HIV H9 -solutesti mittaa inhibitiokonsentraation, joka vaaditaan HIV-1-virusreplikaation pysäyttämiseksi. Tässä systeemissä viruskasvu tapahtuu elinsyklin moninkertaisten kierrosten kautta. Replikaatiokineettisten tapahtumien kaikenlainen pysäyttäminen johtaa geometriseen vähenemiseen virustuotannossa. Tuloksena on, että tämä testi on herkkä keino mitata yhdisteen kykyä inhiboida HIV-1-virusreplikaatiota.

H9 T-solulinja kertainfektoidaan HIV-viruksella 0,01 MOI:lla. 2 tunnin absorption jälkeen solut pestään, suspendoidaan uudestaan RPMI-1640/10 % naudansikiöseerumia ja ympätään 5×10^3 solua/kolo 96 koloisille levyille.

Infektoimattomien H9-solujen kaksoislevy valmistetaan sytotoksista testiä varten. Lääkeaineet laimennetaan sarjassa 1/3.16 DMSO:hon, siirretään kasvatusalustaan 8x konsentraatiolla ja sen jälkeen lisätään viljelmiin kolmena rinnakkaisena. Lopullinen DMSO-konsentraatio on 0,002 (0,2 %).

Virustuotanto mitaan RT-kokeella ja sytotoksisuus mitataan XTT-kokeella 7. päivänä infektoinnin jälkeen. RT-koe suoritetaan *Borrito-Esoda* ja *Boone* -modifikaationa, J.Virol., 1991;65:1952-1959 ja määritetään käyttäen *Molecular Dynamics Phosphoimager*'ia *Imagequant*-ohjelmistolla. XTT-koe suoritetaan *Roehm, et al.*'n modifikaationa, J.Immuno.Methods, 1991;142:257-265 ja määritetään käyttäen molekyylien *Devices Thermomax* -levylukijaa *Softmax*-ohjelmistolla.

Tulokset siirretään elektronisesti Microsoft Excell laskentataulukkoon analyysiä varten. RT-koetulokset, jotka vastaavat virustuotannon 50 %:sta 90 %:iin inhibitiota, lasketaan käsittelemättömistä kontrolleista. Inhibiittorin konsentraatiot, jotka vaaditaan näiden tulosten (IC_{50} ja IC_{90}) saavuttamiseksi, interpoloidaan tulospisteistä, jotka sivuavat näitä RT-aktiivisuuksia. XTT-koetulokset, jotka vastaavat 50 %:n sytotoksisuutta, lasketaan käsittelemättömistä kontrolleista. Inhibiittorin konsentraatiot, jotka vaaditaan tämän tuloksen saavuttamiseksi, interpoloidaan tulospisteistä, jotka sivuavat näitä XTT-arvoja.

Käytettiin vielä yhtä testisysteemiä virusten vastaisen aktiivisuuden määrittämiseksi ja se oli CEM-solutesti.

T4-lymfosyytit (CEM-solulinja) altistetaan HIV:lle virus/solu-suhteen ollessa noin 0,05 ja maljataan yhdessä infektoimattomien kontrollisolujen kanssa 96-koloisille mikrolitrarelevyille.

Tutkittava aine liuotetaan dimetyylisulfoksidiin (ellei toisin mainita), sen jälkeen laimennetaan 1:200 solukasvatusalustassa. Valmistetaan edelleen laimennokset (puoli-log₁₀) ennen kuin lisätään yhtä suureen tilavuuteen
 5 kasvatusalustaa, joka sisältää joko infektoidut tai infektoimattomat solut.

Viljelmiä inkuboidaan 37 °C:ssa 5%:isessä hiilidioksidi-atmosfäärissä 6 tai 7 päivää. Koloihin lisätään tetrat-
 10 soliumsuola XTT:tä ja viljelmiä inkuboidaan antaen elinvoimaisten solujen kehittää formatsaaniväriä (J.National Cancer Institute, 1989;81:577-586). Yksittäiset kolot analysoidaan spektrofotometrisesti formatsaanituotannon määrittämiseksi ja lisäksi elinvoimaiset solut tarkaste-
 15 taan mikroskooppisesti suojaavan aktiivisuuden varmistamiseksi.

Lääkeainetestattuja virusinfektoiduja soluja verrataan lääkeainekäsiteltyihin infektoimattomiin soluihin ja
 20 muihin sopiviin kontrolleihin (käsittelemättömiin infektoiduihin ja käsittelemättömiin infektoimattomiin soluihin, lääkeainetta sisältäviin koloihin, joissa ei ole soluja, jne.) samalla levyllä. Tuloksia tarkastellaan verraten muihin testeihin, jotka on tehty samanaikaisesti, ja tehdään aktiivisuusmääritys.
 25

Seuraavassa taulukossa 1 on esitetty tulokset useasta keksinnön mukaisesta yhdisteestä, jotka on arvioitu edellä esitettyssä sinkin ulostyöntymistestissä.
 30

TAULUKKO 1. Sinkin ulostyöntyminen HIV-1-nukleokapsidiproteiinin (NCp7) sinkkisormista

5	Esimerkin yhdiste	Sinkin ulostyöntymis-% kontrolliin verrattuna
	EDTA ^a	10
	vertailuyhdiste ^b	0
10	1	20
	3	73
	4	87
	5	87
	9	77
15	12	27
	15	72
	18	67
	25	73
	56	73
20	60	65
	62	73
	68	89
	70	74
	74	59
25	75	52
	76	82
	84	50
	94	62
	113	67
30	132	70
	133	53
	134	77
	135	40
	139	70
35	142	84
	145	65
	148	92
	150	36

40 ^a EDTA työntää ulos 10 % sinkkiä 24 tunnissa. Kaikki ulostyöntymistulokset keksinnön mukaisille yhdisteille saatiin 90 minuutissa.

45 ^b Tämä yhdiste on 4,4'-ditiobis-4'-sulfamoyylibentsanilidi. Se valmistettiin kuten esimerkissä 1 käyttäen 4,4'-ditiobisbentsoyylikloridia ja 4-sulfamoyyliaaniliinia.

Seuraavassa taulukossa 2 on esitetty usean keksinnön mukaisen yhdisteen tulokset, jotka saatiin käytettäessä

H9- ja CEM-solutestejä. Tulokset osoittavat keksinnön mukaisten yhdisteiden olevan tehokkaita HIV-virusta vastaan silloin, kun ne on arvioitu molemmissa testisysteemeissä.

5

TAULUKKO 2. HIV:n vastainen aktiivisuus

Esimerkin nro yhdiste	H9-solutesti		CEM-solutesti	
	EC ₅₀ ^a (μ M)	IC ₅₀ ^b (μ M)	EC ₅₀ ^a (μ M)	IC ₅₀ ^b (μ M)
10 vertailu- yhdiste ^c	>100	>100	>100	>100
1	0,7	36	2,9	>120
4	4,8	27		
5	1,4	62	10,5	105
15 6	2,5	28	5,2	>100
9	1,70	>100	5,2	>120
10	5,40	>100		
12			0,59	21
15	2	22		
20 16			2,5	66
19			2,4	>100
23			4,3	>100
48			18	>100
51			8,4	64
25 54			6,9	75
57			6,0	71
68			25	>100
73			5,0	70
74			6,3	67
30 75			5,3	59
76			6,2	>100
102			1,7	68
106			1,8	22
108			5,9	61
35 132			2,8	>100
133			6,7	69
134			6,9	>100
135			5,8	>100
137			8,6	65
40 138			6,3	66
139			6,9	>100
142			17	>100
148			12	30

^a Tehokas konsentraatio, joka suojaa soluja virussyto-
paattisilta vaikutuksilta.

^b Inhibiittorikonsentraatio, jossa lääkeaine yksinään
inhiboi solukasvua.

^c 4,4'-ditiobis-4'-(sulfamoylibentsanilidi).

Keksinnön mukaiset yhdisteet arvioitiin myös erilaisia muita HIV-kantoja ja solulinjoja vastaan käyttäen edellä kuvattuja testimenetelmiä. Lisäksi yhdisteet testattiin HIV-kantojen kliinisiä isolaatteja vastaan. Taulukossa 3 esitetään tällaisten testausten tulokset ja myös tunnettujen HIV:n vastaisten aineiden ddI:n (dideoksi-inosiini) ja AZT:n aktiivisuus. Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita virusten vastaisia aineita ja niillä on erinomainen aktiivisuus useita HIV-kantoja vastaan, mukaan lukien muutamia, jotka ovat resistenttejä tunnetuille hoidoille, kuten AZT:lle.

TAULUKKO 3. Aktiivisuus muita HIV-kantoja ja solulinjoja vastaan

		EC ₅₀ (μM)					
solulinja	virus	esim. 1	esim. 4	esim. 9	ddI	AZT (nm)	
20	CEM	HIV-1 _{RP}	2,3	1,5	0,4	--	0,6
	CEM	HIV-1 _{MB}	2,8	5,2	0,4	--	4,5
			(4,6)				
	MT-2	HIV-1 _{MB}	2,6	--	9,4	6,0	--
	MT-2	HIV-1 _{AI7}	0,6	--	--	4,6	--
	MT-4	HIV-1 _{GR}	1,9	1,9	--	--	>1000
25	MT-4	HIV-1 _{AI7}	0,6	8,9	2,4	--	114
	CEM	HIV-1 _{NI19}	2,2	4,6	2,3	--	44,4
	CEM	HIV-2 _{ROD}	2,6	3,0	1,0	--	1,41
	CEM	SIV	14,6	3,4	2,1	--	245
	AA5	HIV-1 _{MB}	0,9	--	3,5	--	--
30							
	<u>Kliiniset isolaatit</u>						
	PBL	HIV-1 _{VHU}	3,6	--	5,2	--	--
	PBL	HIV-1 _{WBO}	3,5	5,2	7,5	--	3,0
35	PBL	HIV-1 _{BAKI}	0,3	--	1,8	--	--
			(0,25)				
	PBL	HIV-1 _{WOME}	4,0	--	5,7	--	--

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä monia retrovirusinfektioita vastaan ja näin ollen niillä on laaja käyttö. Esimerkkejä mahdollisista viruksista, joita voidaan sopivasti hoitaa käyttäen tätä keksintöä, ovat tyyppin C ja tyyppin D retrovirukset, HTLV-1, HTLV-2, FLV, SIV, MLV, BLV, BIV, hevosinfektiovirukset (equine infectious viruses), anemiavirukset, lintusarkoomavirukset (avian sarcoma viruses) ja vastaavat.

Yhdisteet ovat lisäksi käyttökelpoisia laajaspektrisinä antibiootteina. Seuraavassa taulukossa 4 esitetään keksinnön mukaisten yhdisteiden tyypillinen bakteerien vastainen aktiivisuus. Pienimmät estävät konsentraatiot (minimum inhibitory concentrations) määritettiin käyttäen mikrotiitteriteknikoita, jotka ovat esittäneet Heifetz, et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974, Vol, 6, 124. Tulokset osoittavat, että yhdisteet ovat laajaspektrisesti aktiivisia bakteereita, sekä gram+ että gram-, vastaan. Näin ollen yhdisteitä voidaan käyttää eläimillä ja ihmisillä bakteerisairauksien hoitamiseksi ja estämiseksi. Niitä voidaan käyttää myös teollisina desinfioimisaineina, esimerkiksi vähentämään bakteerikasvua suihkutiloissa ja yhteistiloissa.

TAULUKKO 4. Bakterien vastainen aktiivisuus

Esimerkin nro yhdiste	gram(-)		gram(+)		
	<i>E.coli</i> MC4100	<i>E.coli</i> B90	<i>B.subtilis</i> RBI	<i>Stah.</i> <i>aureus</i> RBI	<i>Strep.</i> <i>pyogenes</i> C-203
4	128	32	128	256	64
6	64	32	128	128	64

Edelleen keksinnön suoritusmuodossa yhdisteet voidaan formuloida koostumuksiin, jotka ovat sopivia levitettäväksi pinnoille, joita ovat esim. puu, metalli, keramiikka ja vastaavat, ja annostettaviksi eläimille, mukaan lukien ihmiset, bakteerien ja virusten aiheuttamien sairauksien hoitamiseksi ja estämiseksi. Yhdisteet voidaan formuloida annostettavaksi millä tahansa tavalla, esimerkiksi oraalisesti, parenteraalisesti, tooppisesti ja rektaalisesti.

Oraalista annostamista varten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi sekoittaa inertin laimennusaineen tai assimiloituvan, syötäväksi kelpaavan kantaineen kanssa tai se voidaan sulkea kova- tai pehmeäkuoriseen liivatekapseliin tai se voidaan puristaa table-

teiksi tai se voidaan yhdistää suoraan ravintona käytettyyn ruokaan. Oraalista terapeuttista annostusta varten aktiivinen yhdiste voidaan yhdistää täyteaineiden kanssa ja käyttää nieltävinä tabletteina, bukkaalitabletteina, 5 lääkenappeina, kapseleina, eliksiireinä, suspensioina, siirappeina, kekseinä (wafers) ja vastaavina. Tällaisten koostumusten ja valmisteiden tulisi sisältää ainakin 1 paino-% aktiivista yhdistettä. Koostumusten ja valmisteisen prosenttisuudet voivat tietysti vaihdella ja ne voivat 10 tavallisesti olla noin 5 %:sta noin 80 %:iin yksikön painosta. Aktiivisen yhdisteen määrä tällaisissa terapeuttisesti käyttökelpoisissa koostumuksissa on sellainen, että saadaan terapeuttisesti tehokas annos. Keksinnön mukaiset edulliset koostumukset tai valmisteet valmistetaan siten, että oraalinen annosyksikkömuoto sisältää 15 aktiivista yhdistettä noin 5 mg:sta 1000 mg:aan ja ihanteellisesti noin 25 mg:sta noin 750 mg:aan.

Tabletit, lääkenapit, pillerit, kapselit ja vastaavat 20 voivat sisältää myös yleisiä farmaseuttisia täyteaineita, kuten sideaineita, makeutusaineita ja vastaavia. Tyypillisiä sideaineita ovat traganttikumi, akaasia, maissitärkkelys ja liivate sekä täyteaineet, kuten dikalsiumfosfaatti. Tyypillisiä hajottavia aineita ovat maissitärkkelys, 25 perunatarkkelys, algiinihappo ja vastaavat. Yleisesti käytetty voiteluaine on magnesiumstearaatti. Tyypillisiä makeutusaineita ovat sakkaroosi, laktoosi tai sakariini, ja aromiaineita ovat piparminttu, talvikkiöljy tai voidaan käyttää kirsikka-aromia. Kun annosyksikkömuoto on kapseli, se voi sisältää edellä mainitun tyyppisten 30 aineiden lisäksi nestemäisen kantoaineen. Voidaan käyttää erilaisia muita aineita, kuten päällystysaineita tai annosyksikön fyysistä muotoa voidaan muulla tavoin muuntaa. Esimerkiksi tabletit, pillerit tai kapselit voidaan päällystää 35 shellakalla, sokerilla tai molemmilla. Siirappi tai eliksiiri voi sisältää aktiivisen yhdisteen, sakkaroosia makeutusaineena, metyyli- ja propyyliparabeenejä

säilöntäaineina, väriainetta ja aromia, kuten kirsikka- tai appelsiiniaromia. Tietysti jokaisen aineen, jota käytetään minkä tahansa annosyksikkömuodon valmistukseen, tulee olla farmaseuttisesti puhdasta ja olennaisesti myrkytöntä käytetyissä määrissä.

Keksinnön mukaiset aryyliitioyhdisteet voidaan formuloida myös tooppiseen annostukseen, esimerkiksi laastareina, salvoina, ihovoiteina, voiteina ja vastaavina. Aineita, joita tavallisesti käytetään lisäämään transdermaalista läpikutumista, voidaan myös käyttää. Yhdisteet voidaan formuloida myös vahojen ja vastaavien kanssa tavanomaiseen rektaaliseen annostukseen.

Aktiivinen yhdiste voidaan annostaa myös parenteraalisesti tai intraperitoneaalisesti. Dispersiot voidaan valmistaa myös glyseroliin, nestemäisiin polyeteeniglykoleihin ja näiden seoksiin ja öljyihin. Tavanomaisissa varastointi- ja käyttöolosuhteissa nämä valmisteet voivat sisältää säilöntäainetta mikro-organismien kasvun estämiseksi.

Injektoitavaan käyttöön sopivia farmaseuttisia muotoja ovat steriilit vesipitoiset liuokset (kun kyseessä vesiliukoinen) tai dispersiot ja steriilit jauheet, joista injektoidavat liuokset tai dispersiot valmistetaan välittömästi ennen käyttöä. Kaikissa tapauksissa muodon täytyy olla steriili ja sen täytyy olla riittävässä määrin neste, jotta sen käyttö ruiskulla on helppoa. Sen täytyy olla pysyvä valmistus- ja varastointiolosuhteissa ja se täytyy olla suojattu mikro-organismien, kuten bakteerien ja sienten, kontaminaatiovaikutukselta. Kantoaine voi olla liuotin tai dispersioaine, joka sisältää esimerkiksi vettä, etanolia, polyolia (esimerkiksi glyserolia, propeeniglykolia ja nestemäistä polyeteeniglykolia ja vastaavia), niiden sopivia seoksia ja kasviöljyjä. Sopiva nestemäisyys voidaan ylläpitää esimerkiksi käyttämällä

päällystysainetta, kuten lesitiiniä, ylläpitämällä vaa-
 dattu hiukkaskoko dispersiossa ja käyttämällä surfaktant-
 teja. Mikro-organismien vaikutuksen ehkäiseminen voidaan
 aikaansaada erilaisilla bakteerien vastaisilla ja sienten
 5 vastaisilla aineilla, esimerkiksi parabeeneilla, kloori-
 butanolilla, fenolilla, sorbiinihapolla, timerosalilla ja
 vastaavilla. Monissa tapauksissa on edullista lisätä iso-
 tonisia aineita, esimerkiksi sokereita tai natriumklori-
 dia. Injektoitavien koostumusten pidennetty absorptio
 10 voidaan aikaansaada käyttämällä aineiden koostumuksissa
 viivyttävää absorptioainetta, esimerkiksi aluminiummonos-
 tearaattia ja liivatetta.

Steriilit injektoitavat liuokset valmistetaan yhdistämäl-
 15 lä aktiivinen yhdiste vaaditussa määrässä sopivaan liuot-
 timeen yhdessä erilaisten muiden, edellä lueteltujen,
 tarvittavien ainesosien kanssa, jonka jälkeen steriili-
 suodatetaan. Dispersiot valmistetaan yleensä yhdistämällä
 erilaiset steriloidut aktiiviset ainesosat steriiliin
 20 kantoaineeseen, joka sisältää dispersioperusaineen ja
 muut vaaditut ainesosat, jotka on edellä lueteltu. Kun
 kyseessä on steriilit jauheet, joista valmistetaan ste-
 riilit injektoitavat liuokset, edullisia valmistusmene-
 telmiä ovat tyhjökuivaus- ja jäädytyskuivaustekniikka,
 25 jolla saadaan aktiivisen ainesosan plus minkä tahansa
 halutun muun ainesosan jauhe niiden aikaisemmin sterii-
 lisuodatetusta liuksesta.

Kun tässä käytetään sanontaa "farmaseuttisesti hyväksyt-
 30 tävä kantoaine", se tarkoittaa mitä tahansa ja kaikkia
 liuottimia, dispersioalustoja, päällystysaineita, baktee-
 rien vastaisia aineita ja sienten vastaisia aineita, iso-
 tonisia ja absorptiota viivyttäviä aineita ja vastaavia.
 Tällaisten alustojen ja aineiden käyttö farmaseuttisille
 35 aktiivisille aineilla on alalla hyvin tunnettua. Poik-
 keuksetta mikäli mikä tahansa tavanomainen alusta tai ai-
 ne on yhteensopimaton aktiivisen ainesosan kanssa, sen

käyttöä terapeuttisissa koostumuksissa on arvioitava. Täydentäviä aktiivisia ainesosia voidaan myös lisätä koostumukseen. Erityisesti edullisia ovat koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaisen yhdisteen yhdessä
 5 yhden tai useamman muun virusten vastaisen aineen, esimerkiksi AZT:n (atsidotymidiinin), ddI:n (dideoksi-ino-
 siinin), ribaviriinin, vidarabiinin, asykloviirin, gaeikloviirin ja vastaavien, kanssa.

10 On erityisesti edullista formuloida parenteraaliset koostumukset yksikköannosmuotoon, jotta annostaminen on helppoa ja annos yhdenmukainen. Annosyksikkömuoto, jota tässä käytetään, tarkoittaa fyysisesti erillisiä yksiköi-
 15 imettäväisille, jokainen yksikkö sisältää edeltä määrätyn määrän aktiivista ainetta, jonka on laskettu tuottavan halutun terapeuttisen vaikutuksen yhdessä vaaditun farmaseuttisen kantoaineen kanssa. Keksinnön mukaisten uusien annosyksikkömuotojen tarkan määrittelyn sanelee ja
 20 se riippuu suoraan (a) aktiivisen aineen ainutlaatuisista ominaisuuksista ja erityisesti terapeuttisesta tehosta, joka on saavutettava, ja (b) rajoituksista, jotka luonnostaan esiintyvät yhdistettäessä tällainen aktiivinen aine sairauden hoitamiseksi elävillä potilaille, joilla
 25 on sairaustila, jossa ruumiin terveys on huonontunut, kuten tässä yksityiskohtaisesti on esitetty.

Pääasiallinen aktiivinen ainesosa valmistetaan tavanomaiseen ja tehokkaaseen annostukseen tehokkaissa määrissä
 30 yhdessä sopivan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa yksikköannosmuotoon, kuten tässä edellä on esitetty. Yksikköannosmuoto voi sisältää esimerkiksi pääasiallisen aktiivisen yhdisteen määrinä, jotka vaihtelevat noin 5 mg:sta noin 1000 mg:aan, määrien noin 25
 35 mg:sta noin 750 mg:aan ollessa edullisia. Suhteissa ilmoitettuna aktiivista yhdistettä käytetään yleensä noin 10 mg:sta noin 750 mg:aan/ml kantoainetta. Niissä tapauk-

5 sissa, joissa koostumukset sisältävät täydentäviä aktiivisia ainesosia, annokset määritetään mainittujen ainesosien annostukseen tavallisesti käytettyjen annosten ja tapojen mukaan. Yksikköannokset annostetaan tavallisesti yhdestä neljään kertaa päivässä tai muulla tavoin sairaustilan tehokkaan hoidon niin vaatiessa.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen keksinnön mukaisia valmisteita.

10

ESIMERKKI 151

Pehmeät liivatekapselit valmistettiin käyttäen seuraavia ainesosia:

	määrä (mg/kapseli)
15 esimerkin 1 yhdiste	250,0
butyloitu hydroksianisoli B.P.	0,05
fraktionoitu kookospähkinäöljy B.P.	<u>70,0</u>
	320,05

20

Edellä mainitut ainesosat sekoitettiin ja täytettiin pehmeään liivatekapseliin, jonka kuorikomponentit olivat liivate ja glyseroli. Kapselien annostus tapahtuu yhdestä neljään kertaa päivässä.

25

ESIMERKKI 152

Tabletit valmistetaan käyttäen seuraavia komponentteja:

30 esimerkin 5 yhdiste	500 mg
mikrokiteinen selluloosa	200 mg
natriumkarboksimeetyylitärkkelys	20 mg
magnesiumstearaatti	4 mg
butyloitu hydroksianisoli B.P.	0,002 mg

35 Ainesosat sekoitettiin yhtenäiseksi ja puristettiin tableteiksi oraaliseen annostukseen. Yhdestä neljään tablettia annostetaan päivittäin bakteri- ja virusinfektioiden hoitamiseksi.

ESIMERKKI 153

Aerosoli valmistetaan seuraavalla tavalla:

	esimerkin 4 yhdiste	100 mg
	propeeniglykoli	20 mg
5	diklooritetrafluorietaani (<i>Propellant 14</i>)	600 mg
	diklooridifluorimetaani (<i>Propellant 12</i>)	500 mg

- 10 Komponentit sekoitetaan -20 °C:ssa ja laitetaan suljettuun astiaan, joka voidaan varustaa mittauslaitteella.

ESIMERKKI 154

Liuos valmistetaan seuraavalla tavalla:

15	esimerkin 6 yhdiste	5 mg
	vesi	1 l
	1 N HCl	20 ml

- 20 Ainesosat sekoitetaan liuoksen muodostamiseksi, jota voidaan käyttää suihkutilojen pesemiseksi bakteerikasvun estämiseksi ja eliminoimiseksi.

Keksinnön suoritusmuoto on myös menetelmä hoitaa ja estää bakteeri- ja virusinfektioita ja taistella niitä vastaan.

- 25 Menetelmässä annostetaan bakteerien vastaisesti tehokas tai virusten vastaisesti tehokas määrä keksinnön mukaista yhdistettä hoitoa tarvitsevalle potilaalle tai pinnalle. Esimerkiksi kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää suihkutiloihin ja yhteisiin paikkoihin estämään ja kontrolloimaan bakteerien ja virusten kasvua ja taistelemaan niitä vastaan. Yhdisteitä voidaan annostaa eläimille, erityisesti ihmisille, bakteeri- ja virusinfektioiden hoitamiseksi ja estämiseksi. Kuten edellä mainittiin, aktiivisen yhdisteen tehokas määrä on tavallisesti noin 5
- 35 mg:sta noin 1000 mg:aan /annosyksikkö ja ihanteellisesti se on noin 25 mg:sta noin 750 mg:aan.

Terapeuttisten koostumusten aktiivisilla ainesosilla ja keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erinomainen retrovirusten vastainen aktiivisuus, kun niitä annostetaan määrissä, jotka vaihtelevat noin 1,0 mg:sta noin 100 mg:aan/kg ruumiin painoa/päivä. Edullinen annostuohje optimaalisiin tuloksiin olisi noin 2,0 mg:sta noin 50 mg:aan/kg ruumiin painoa/päivä ja tällaisia annosyksiköitä käytetään siten, että noin 70 kg painavalle potilaalle annostetaan 24 tunnin kuluessa kokonaismäärä, joka on noin 0,2 g:sta noin 3,0 g:aan aktiivista yhdistettä. Tätä annostusohjetta voidaan säätää optimaalisen terapeuttisen vasteen saavuttamiseksi ja edullisesti annostaminen tapahtuu yhdestä neljään kertaa päivässä annoksissa, jotka ovat noin 250 - noin 750 mg/annostus. Esimerkiksi useita jaettuja annoksia voidaan annostaa päivittäin tai annos voi olla suhteellisesti pienennetty terapeuttisen tilanteen pakottavien tarpeiden vaatiessa. Selvä käytännön etu on, että aktiivinen yhdiste voidaan annostaa tavanomaiseen tapaan, kuten oraalisesti, intravenoosisti (sen ollessa vesiliukoinen), intramuskulaarisesti tai subkutaanisesti.

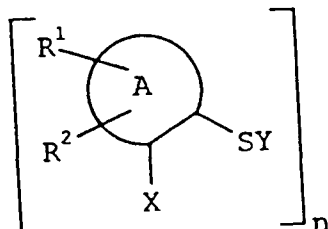
Aktiiviset yhdisteet voidaan formuloida vesipitoisina liuoksina ja suspensioina pintojen, joita ovat esimerkiksi puu, teräs, keramiikka ja vastaavat, pesemiseksi bakteereista ja viruksista johtuvan kasvun eliminoimiseksi ja kontrolloimiseksi.

Yhdisteitä voidaan käyttää yhdessä muiden aktiiviaineiden kanssa. Esimerkiksi edullinen menetelmä retrovirusinfektioiden hoitamiseksi käsittää keksinnön mukaisen yhdisteen annostamisen yhdessä yhden tai useamman viruksen vastaisen aineen kanssa. Aktiiviset aineet voidaan yhdistää yhdessä yksittäiseen annosyksikköön tai ne voidaan annostaa erikseen. Muita virusten vastaisia aineita, joita tavallisesti käytetään, ovat asykloviiri, AZT (atsidotymidiini, tsidovudiini), ribaviriini, vidarabiini, gansikloviiri, dideoksi-inosiini (ddI) ja vastaavat.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jonka kaava I on

5



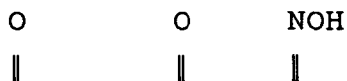
I

10

jossa

n on 1 tai 2;

15



X on $-\text{C}-\text{NR}^4\text{Z}$, $-\text{C}-\text{Z}$, $-\text{C}-\text{Z}$ tai $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{Z}$;

Y on vety tai SZ kun n on 1, ja se on yksinkertainen sidos kun n on 2;

Z on vety, halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli, $\text{CO}-\text{C}_1$ - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$, fenyyli- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$ tai Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$;

20

A on monosyklinen rengas, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, tai se on bisyklinen rengas, jossa on 9-12 rengasatomia, jotka ovat hiili ja mahdollisesti korkeintaan 3 heteroatomia, jotka ovat O, S tai N;

25

R^1 ja R^2 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C_1 - C_6 -alkyyli, $\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -sykloalkyyli, hydroksi, nitro, syano, fenyyli- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$, NR^3R^4 , NR^3COR^4 , CO_2R^3 , CONR^3R^4 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})_m\text{NR}^3\text{R}^4$, COR^3 tai ne yhdessä ovat okso ($\text{O}=\text{}$) tai metyleenidioksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$);

30

m on 0, 1 tai 2;

R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_3 - C_6 -sykloalkyyli, fenyyli- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$, Het- $(\text{CR}^5\text{R}^6)_m-$;

35

R^5 ja R^6 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_6 -alkyyli, hydroksi, COOH , amino, CONR^5R^6 tai syano;

jolloin edellä esitetyt alkyyli-, sykloalkyyli, fenyyli- ja Het-ryhmät voivat mahdollisesti olla substituoituja 1-3 ryhmällä, jotka ovat halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi, trifluorimetyyli, hydroksi, syano, nitro, NR³R⁴,

5

NH

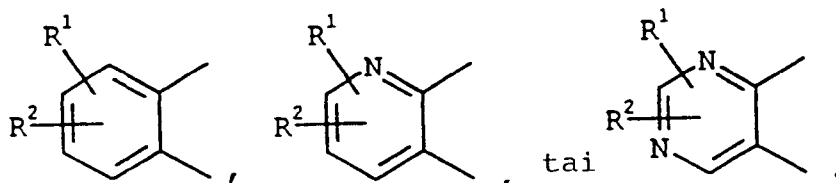
||

NR³COR⁴, CO₂R³, NH-C-NH₂, CONR³R⁴, S(O)_mR³, PO₄(R³)₃, S(O)_mNR³R⁴ tai COR³, joissa m, R³ ja R⁴ tarkoittavat samaa kuin edellä,

10 ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa A on

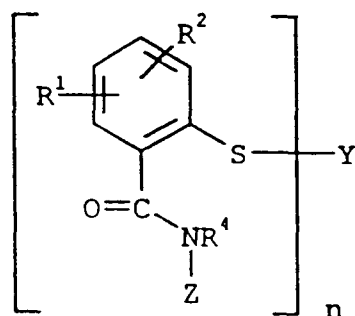
15



20

3. Yhdiste, jonka kaava Ia on

25



Ia

30 jossa

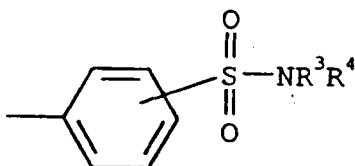
n on 1 tai 2;

Y on vety kun n on 1 ja se on yksinkertainen sidos kun n on 2;

35 R¹ ja R² ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, hydroksi, C₁-C₆-alkoksi, karboksi, C₁-C₆-alkoksykarbonyyli, nitro tai NR³R⁴, jossa R³ ja R⁴ ovat toisistaan riippumatta vety tai C₁-C₆-alkyyli;

Z on vety, C₁-C₆-alkyyli, C₃-C₆-sykloalkyyli, jotka mainitut alkyyli- ja sykloalkyyli-ryhmät voivat sisältää 1 tai 2 substituenttia, jotka ovat hydroksi, halogeeni, nitro, NR³R⁴ tai karboksi, tai

5 Z on



jossa R³ ja R⁴ tarkoittavat

10

samaa kuin edellä;

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

15 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, jossa Z on C₁-C₆-alkyyli tai C₁-C₆-alkyyli, joka on substituoitu ainakin yhdellä CO₂R³-ryhmällä.

20 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, **tunnettu** siitä, että se on

2-[[2-[2-(1-karboksi-2-metyylibutyrylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyli]amino]-3-metyylivalerianahappo,

25 [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksykarbonyyli-2-metyylibutyrylikarbamoyyli)-6-fluorifenylidisulfanyyli]-3-fluoribentsoyyliamino]-3-metyylivalerianahapon tert.-butyyliesteri,

30 [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksykarbonyyli-3-metyylibutyrylikarbamoyyli)-5-fluorifenylidisulfanyyli]-4-fluoribentsoyyliamino]-4-metyylivalerianahapon tert.-butyyliesteri,

35 [S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksykarbonyyli-3-metyylibutyrylikarbamoyyli)-4-fluorifenylidisulfanyyli]-5-fluoribentsoyyliamino]-4-metyylivalerianahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksykarbonyyli-3-metyylibutyrylikarbamoyyli)-6-metoksyfenylidisulfanyyli]-

3-metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-5-metoksifenyylidisulfanyyli]-4-metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-4-metoksifenyylidisulfanyyli]-5-metoksibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-6-metyylifenyylidisulfanyyli]-3-metyylibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-5-metyylifenyylidisulfanyyli]-4-metyylibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[2-[2-(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutylikarbamoyyli)-3-metyylifenyylidisulfanyyli]-6-metyylibentsoyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-{2-[2-(1,2-bis-tert.-butoksikarbonyyli-etylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-meripihkahapon di-tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,3-bis-tert.-butoksikarbonyylipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-pentaanidihapon di-tert.-butyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-bis-tert.-butoksikarbonyyllibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-heksaanidihapon di-tert.-butyyliesteri,

[R-(R*,R*)]-(2-{2-[(tert.-butoksikarbonyylifenyylimetyyli)-karbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-fenyylietikkahapon tert.-butyyliesteri,

N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-L-seriinin bis[O-(1,1-dimetyylietyyli)bis(1,1'-dimetyylietyyli)-esteri,

- L,L*-2-[(2-{2-[(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyyli-
butyyli)-metyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoy-
yyli)-metyyliamino]-4-metyylivaleriaanahapon tert.-butyy-
liesteri,
- 5 4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bisbu-
taanihapon bis(1,1'-dimetyylietyyli)esteri,
 [S-(R*,R*)]-2-{5-asetyyliamino-2-[4-asetyyliamino-2-
(1-tert.-butoksikarbonyyli-3-metyylibutyylikarbamoyyli)-
fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-4-metyylivaleri-
10 aanahapon tert.-butyyliesteri,
 [S-(R*,R*)]-2-{5-etyyliamino-2-[4-etyyliamino-2-(1-
tert.-butoksikarbonyyli-2-metyylibutyylikarbamoyyli)-
fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-3-metyylivaleri-
aanahapon tert.-butyyliesteri,
- 15 *L,L*-2-{2-[2-(1-karboksi-2,2-dimetyylipropylikarba-
moyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyylamino}-3,3-dimetyy-
livoihappo,
 2-[2-(2-{2-[1-(1-karboksietyylikarbamoyyli)-3-metyy-
libutyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliami-
20 no)-4-metyylipentanoyyliamino]-propionihappo,
 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-2-metyylibutyylikar-
bamoyyli)-6-fluorifenyylidisulfanyyli]-3-fluoribentsoyy-
liamino}-3-metyylivaleriaanahappo,
 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutyylikar-
25 bamoyyli)-5-fluorifenyylidisulfanyyli]-4-fluoribentsoyy-
liamino}-4-metyylivaleriaanahappo,
 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutyylikar-
bamoyyli)-4-fluorifenyylidisulfanyyli]-5-fluoribentsoyy-
liamino}-4-metyylivaleriaanahappo,
- 30 [S-(R*,R*)]-2-karbamoyyli)-6-metoksifenyylidisul-
fanyyli]-3-metoksibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaana-
happo,
 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutyylikar-
bamoyyli)-5-metoksifenyylidisulfanyyli]-4-metoksibentso-
35 yyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-4-metoksifenyylidisulfanyyli]-5-metoksibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

5 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-6-metyylifenyylidisulfanyyli]-3-metyylibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

[S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-5-metyylifenyylidisulfanyyli]-4-metyylibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

10 L,L-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-3-metyylifenyylidisulfanalyyli]-6-metyylibentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

L,L-2-{2-[2-(1-karboksi-3-metyylibutyli)-metyyliekarbamoyyli]-fenyylidisulfanalyli}-bentsoyyli)-metyyliamino]-4-metyylivaleriaanahappo,

[S-(R*,R*)]-2-{5-asetyyliamino-2-[4-asetyyliamino-2-(1-karboksi-3-metyylibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-4-metyylivaleriaanahappo,

20 N,N'-[ditiobis[[5-(etyyliamino)-2,1-fenyleeni]karbonyyli]]bis-L-isolesiini,

L,L-2-{2-(2-(1,2-dikarboksietyylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli)-bentsoyyliamino}-meripihkahappo,

L,L-2-{2-(2-(1,3-dikarboksipropylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli)-bentsoyyliamino}-valeriaanahappo,

25 [S-(R*,R*)]-2-{2-[2-(1,4-dikarboksibutylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-heksaanidihappo,

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bisbutaanihappo,

30 [R-(R*,R*)]-2-{2-[(karboksifenyylimetyyli)-karbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-fenyyletikkahappo,

[S-(R*,R*)]-3-tert.-butoksi-2-{2-[2-(2-tert.-butoksi-1-karboksietyylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-propionihappo,

35 3,3'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]-bispropionihappo tai

N,N'-bis[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)-bis[6-
 [[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-L-norleusiinin]
 bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri.

- 5 6. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, **tunnettu**
 siitä, että se on
- 2,2'-ditiobis[3'-sulfamoylibentsanilidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]metyy-
 li]-bentsamidi],
- 10 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-fluo-
 ribentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-fluo-
 ribentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-3-me-
 15 toksibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-me-
 toksibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-me-
 toksibentsamidi],
- 20 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-3-me-
 tyylibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-4-me-
 tyylibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-5-me-
 25 tyylibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-6-me-
 tyylibentsamidi],
 2,2'-ditiobis[N-[2-(aminosulfonyyli)fenyyli]bents-
 amidi],
- 30 2,2'-ditiobis-N-[4-[[(1-metyylietyyli) amino]sulfo-
 nyyli]fenyyli]bentsamidi,
 2,2'-ditiobis-N-[4'-[(syklopropyyliamino) sulfonyy-
 li]fenyyli]bentsamidi)],
- 35 L,L-2-[4-(2-{2-[4-(1-karboksietyylisulfamoyyli)-
 fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliami-
 no)-bentseenisulfonyyliamino]-propionihappo,

N,N-[ditiobis[2,1-fenyleenikarboonyyli-imino]-4,1-fenyleenisulfonyyli]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyylietyyliesteri,

2,2'-ditiobis-N-[4'-[(metoksiamino)-sulfonyyli]fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[4-[(2-pyrimidinyyliamino)sulfonyyli]fenyyli]-bentsamidi],

2,2'-ditiobis-N-[4-[(asetyyliamino)sulfonyyli]fenyyli]bentsamidi,

2,2'-ditiobis[N-[4-(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli]-bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(3-metyylifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[4-nitro-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(3-bromifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[3,5-bis(trifluorimetyyli)fenyyli]-bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[4-kloori-3-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(3,4-dikloorifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2,4-dikloorifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[3-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2-metoksifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[4-(trifluorimetyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(4-syanofenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[4-(metyylisulfonyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(4-jodifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2-metyylifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2-etyylifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2-kloorifenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(3-nitrofenyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-[2-(1-metyylietyyli)fenyyli]bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(3-jodifenyyli)bentsamidi],

4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)bisbentsoehappo],

2,2'-ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)bisbentsoehappo,

5 (4-{2-[2-(4-karboksimetyylifenylikarbamoyyli)-fenyylidisulfanyyli]-bentsoyyliamino}-fenyyli)-etikahappo,

2,2'-ditiobis[N-(4-aminofenyyli)bentsamidin] dihydrokloridi,

10 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminokarbonyyli)fenyyli]bentsamidi],

4,4'-ditiobis(2-fenyleenikarbonyyli-iminometylenei)-bisbentsoehappo,

15 3,3'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-imino)]bis-2-tiofeenikarboksyylihapon dimetyyliesteri,

2,2'-ditiobis[N-(5-bromi-2-pyrimidinyyli)bentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(6-kloori-4-pyridimidinyyli)bentsamidi],

20 2,2'-ditiobis[N-4-pyrimidinyylibentsamidi],

2,2'-ditiobis[N-(2-tienyylimetyyli)]bentsamidi,

2,2'-ditiobis[N-[2-(4-morfolinyyli)etyyli]]bentsamidi,

25 N,N-[ditiobis[2,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-4,1-fenyleenikarbonyyli-imino]-bis-L-alaniinin bis-1,1-dimetyylietyyliesteri,

[S-(R*,R*)]-2-[4-(2-{2-[4-(1-karboksietyylikarbamoyyli)-fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-bentsoyyliamino]-propionihappo,

30 [R-(R*,R*)]-2,2'-ditiobis[N-(2-hydroksi-2-fenyylietyyli)bentsamidi],

[S-(R*,R*)]-2,2'-ditiobis[N-[1-(hydroksimetyyli)-3-metyylibutyli]-bentsamidi],

35 2,2'-ditiobis[N-2-(dimetyyliamino)etyylibentsamidi],

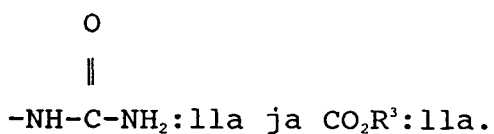
[4-(2-{2-[4-(dietskifosforyylimetyyli)-fenyylikarbamoyyli]-fenyylidisulfanyyli}-bentsoyyliamino)-bentsyyli]-fosfonihapon dietyyliesteri,

2,2'-ditiobis(N-asetyyli-N-metyyli)bentsamidi,

40 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]metyyli]bentsamidi,

- 2,2'-ditiobis[N-[4-(aminosulfonyyli)fenyyli]-bentseenisulfonamidi,
- 2,2'-ditiobis[N-(4-nitrofenyyli)]-bentseenisulfonamidi,
- 5 2,2'-ditiobis[N-(4-metoksifenyyli)]-bentseenisulfonamidi,
- 2,2'-ditiobis[5-kloori]-bentseenisulfonamidi,
[2-(2-bentsoyylifenyylidisulfanyyli)-fenyyli]-fenyyylimetanoni,
- 10 {2-[2-(hydroksi-iminofenyyylimetyyli)-fenyylidisulfanyyli]-fenyyli]-fenyyylimetanoni,
2-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]propionihappo,
- 2-asetyyliamino-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]-propionihapon metyyliesteri,
- 15 2-asetyyliamino-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]-propionihappo,
{2-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]propionyyliamino}-etikahappo,
- 20 2-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]bentsoehappo,
2-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]bentsoehapon metyyliesteri,
- 2- amino-3-metyyli-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]-voihappo,
- 25 2- amino-3-metyyli-3-[2-(4-sulfamoyylifenyylikarbamoyyli)fenyylidisulfanyyli]-voihapon metyyliesteri,
2-(2,3-dihydroksipropyylidisulfanyyli)-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidi,
- 30 2-[2-(asetyylimetyyliamino)-1-fenyylipropyylidisulfanyyli]-N-(4-sulfamoyylifenyyli)bentsamidi,
2-[2-(2-asetyyliamino-2-karboksietyylidisulfanyyli)bentsoyyliamino]-3-metyylivaleriaanahappo,
- N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis-L-arginiiniin bis(1,1-dimetyylietyyli)esteri,
- 35 N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)bis-L-arginiini,

- 2,2'-ditiobis(N-syklopropyylibentsamidi),
 4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-iminomety-
 leeni)bis-*trans*-sykloheksaanikarboksyylihappo,
 {2-[2-(morfoliini-4-karbonyyli)-fenyylidisulfanyy-
 5 li]-fenyyli}-morfolin-4-yylimetanoni,
 {2-[2-(tiomorfoliini-4-karbonyyli)-fenyylidisulfa-
 nyyli]-fenyyli}-tiomorfolin-4-yylimetanoni,
 4,4'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-,bis
 (1,1-dimetyylietyyli)esteri-1-piperatsiinikarboksyylihap-
 10 po,
 {2-[2-(piperatsiini-1-karbonyyli)-fenyylidisulfanyy-
 li]-fenyyli}-piperatsin-1-yylimetanonin HCl-suola,
 {2-[2-(pyrrolidiini-1-karbonyyli)-fenyylidisulfanyy-
 li]-fenyyli}-pyrrolidin-1-yylimetanoni,
 15 {2-[2-(3-hydroksipyrrolidiini-1-karbonyyli)-fenyyli-
 disulfanyyli]-fenyyli}-(3-hydroksipyrrolidin-1-yyli)-me-
 tanoni,
 {2-[2-(3-hydroksimetyyllipyrrolidiini-1-karbonyyli)-
 fenyylidisulfanyyli]-fenyyli}-(3-hydroksimetyyllipyrroli-
 20 din-1-yyli)-metanoni,
 1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-4-pipe-
 ridiinikarboksyylihappo,
 [S-(R*,R*)]-1H-pyrrolidiini-2-karboksyylihapon 1,1'-
 [ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli)]bis-,bis(1,1-dimetyy-
 25 lietyyli)esteri,
 [S-(R*,R*)]-1,1'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyy-
 li)]bis-1H-pyrrolidiini-2-karboksyylihappo tai
 [S-(R*,R*)]-N,N'-[ditiobis(2,1-fenyleenikarbonyyli-
 1,3-pyrrolidinyyli)]bis-karbamiinihapon bis(1,1-dimetyy-
 30 lietyyli)esteri.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jossa X on
 O
 ||
 35 -C-NR⁴Z ja Z on C₁-C₆-alkyyli, joka on substituoitu



5

8. Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen sekoitettuna laimennusaineen, kantoaineen tai täyteaineen kanssa.

10 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen valmiste, **tunnettu**

$$\text{O}$$

$$\parallel$$

että, käytetään yhdistettä, jossa X on $\text{-C-NR}^4\text{Z}$.

15 10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen valmiste, **tunnettu** siitä, että käytetään yhdistettä, jossa Z on $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyyli}$, joka on substituoitu $\text{CO}_2\text{R}^3\text{:lla}$ tai $(\text{CR}^3\text{R}^6)_m\text{-fenyylillä}$, jossa fenyyli on substituoitu $\text{S(O)}_m\text{NR}^3\text{R}^4\text{:llä}$.

