

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810725 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810725

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D207/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 09.03.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.03.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 11.09.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

10.03.1980 US 128,953 10.06.1980 US 158278

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •The University Of Miami, Coral Gables, Florida United States, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Ryan James Walter, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Chung, Alfred, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä hypertonian vastaisten aineiden valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av antihypertoniska ämnen.

Menetelmä hypertonian vastaisten aineiden valmistamiseksi

Angiotensiiniä muuttavalla entsyymillä (peptidyyli-peptidihydrolaasi, jota seuraavassa nimitetään ACE:ksi) on
 5 keskeinen merkitys verenpaineaudin fysiologiassa. Tämä entsyymi pystyy muuttamaan dekapeptidin, angiotensiini I:n, jossa on sarja

AspArgValTyrIleHisProPheHisLeu

10

oktapeptidiksi, angiotensiini II:ksi katalysoimalla angiotensiinin toiseksi viimeisen peptidisidoksen hydrolyysiä, jolloin karboksyyli-ryhmä HisLeu poistuu.

Kemialliset symbolit tarkoittavat seuraavaa:

15

ACE = angiotensiiniä muuttava entsyymi

Ala = L-alaniini

Arg = L-argiini

Asp = L-asparagiinihappo

Boc = tert-butylioksikarbonyyli

20

Bpoc = 2-(4-bifenyyli)-2-propyylioksikarbonyyli

Ba = bentsoyyli

Cbo = bentsyylioksikarbonyyli

Bdz = N- α,α -dimetyyli-3,5-dimetyylioksikarbonyyli

Gly = glysiini

25

His = L-histidiini

Ile = L-isoleusiini

Leu = L-leusiini

Phe = L-fenyylialaniini

Ppoc = 2-fenyli-isopropyylioksikarbonyyli

30

Pro = L-proliini

Δ Pro = L-3,4-dehydroproliini

Ser = L-seriini

Trp = L-tryptofaani

Tyr = L-tyrosiini

35

Val = L-valiini

Angiotensiini II on voimakas pressori (verenpainetta kohottava aine). Suoran pressorivaikutuksensa lisäksi an-

giotensiini II kiihottaa aldosteronin vapautumista, mikä kohottaa verenpainetta aiheuttamalla solunulkopuolisen suolan ja nesteiden retentiota. Angiotensiini II:ta esiintyy mitattavissa olevia määriä normaalissa ihmisveressä. Munuaisverenpainetautia sairastavilla sen konsentraatio veressä on kuitenkin kohonnut.

Sekä normaaleilla että verenpainetautisilla ihmisillä ACE-aktiviteettitaso on tavallisesti korkeampi kuin angiotensiini II:n havaittavalla tasolla pitämiseen tarvitaan.

10 On kuitenkin todettu, että olennaista verenpaineen alenemista verenpainetautipotilailla saadaan käsittelemällä ACE-inhibiittoreilla [Gavras, I., et al., New Engl. J. Med. 291, 817 (1974)].

ACE:n vaikutus verenpainetautiin on yllyttänyt etsimään sellaisia entsyymien inhibiittoreita, joita voidaan käyttää verenpainelääkkeinä. Katso esim. US-patenttijulkaisuja nro 3 891 616, 3 947 575, 4 052 511 ja 4 053 651.

ACE:n reaktiviteetti vaihtelee huomattavasti eri substraateilla. Monet peptidit, joita nimitetään entsyymaattisen kon-

20 version angiotensiini I - angiotensiini II inhibiittoreiksi, ovat tosiasiaassa substraatteja, joiden Michaelis-vakio (K_m) on alhaisempi kuin angiotensiini II:lla.

Ondetti et al. (US-patenttijulkaisu nro 3 832 337, julkaistu 27.8.1974) ovat osoittaneet monien synteettisten

25 peptidien olevan ACE-inhibiittoreita. Erittäin tehokkaaksi inhibiittoriksi, jonka biologinen aktiviteetti oraalisesti otettuna on korkea, on osoittautunut D-3-merkaptio-2-metyylipropanoyyli-L-proliini, jolle on annettu nimi SQ14225. Se on esitetty US-patenttijulkaisussa nro 4 046 889,

30 Ondetti et al., (julkaistu 6.9.1977) sekä tieteellisissä julkaisuissa: Cushman, D.W. et al., Biochemistry 16, 5484 (1977) ja Ondetti, M. et al., Science 196, 441 (1977). Inhibiittorin SQ14225 I_{50} -arvo on ilmoituksen mukaan $2,3 \times 10^{-8}$ M. Cushman et al. (supra) tarkoittavat I_{50} -arvolla sitä inhibiittorikonsentraatiota, joka tarvitaan 50-%:isen entsyymi-inhibiitin saamiseen standardikoesysteemeissä, joka sisältää substraattia olennaisesti yli K_m -tason. I_{50} -arvoja

35

voidaan siten suoraan verrata keskenään, kun kaikki muut mahdolliset reaktioon vaikuttavat tekijät pidetään vakioina. Tällaisia tekijöitä ovat entsyymilähde, entsyymin puhtaus, käytetty substraatti ja sen konsentraatio ja käytetyn puskurin koostumus. Vaikka tässä ilmoitetut I_{50} -arvot on saatu samalla koesyteemillä ja samalla entsyymillä (ihmisen virtsan ACE) ja substraatin tasolla noin $1/2 K_m$, joten I_{50} -arvot ovat vertailukelpoisia keskenään.

SQL4225:n vaikutustavan selvittämiseen on käytetty mallina paremmin tunnetun samankaltaisen entsyymin, karboksipeptidaasi A:n analogista vaikutustapaa. Siinä on aktiivinen kohta, jonka kationinen asema sitoo substraatin karboksyyli-pääteryhmän, ja "tasku" tai "rako", joka pystyy sitomaan C-terminaali-aminohapon sivuketjun ja siten aikaansaamaan pääteasemassa olevan proliiniryhmän heterosyklisen renkaan sitoutumisen erityisen kiinteästi. Toiseksi viimeistä aminohappotähdettä varten on samankaltainen tasku, ja julkaistujen tietojen mukaan tässä suhteessa steeriset vaatimukset ovat jokseenkin ankarat; inhibiittorin D-muodon todettiin olevan olennaisesti vaikuttavampi kuin sen stereoisomeeri tai 3-metyyli-analogi ja substituoimattomat analogit lähelle inhibiittorin katalyyttistä keskusta liittyvän sulfhydryyliryhmän oletetaan vaikuttavan ratkaisevasti entsyymin inaktivoinnissa sen sitoutuessa sinkkiryhmään, jonka tiedetään olevan katalyyttisen aktiviteetin kannalta olennainen. Sulfhydryyliryhmässä olevat substituentit, kuten metyyli- ja S-asetyyli-ryhmä alentaisivat olennaisesti inhibiittorin vaikutusta. Katso Cushman, D.W., et al. Biochemistry (supra).

SQL4225:n ja sen analogien in vitro tutkimuksia koskien ACE-inhibiittori on jossain määrin häirinnyt näiden molekyylien huono pysyvyys tavallisissa ympäristön olosuhteissa. On esimerkiksi havaittu, että vastavalmistettu vesiliuos, jonka SQL4225-konsentraatio on 1 mg/ml ja pH noin 8, muuttuu olennaisesti vähemmän aktiiviseksi jo 30 minuutissa, ja liuoksen seistessä pitempiä aikoja aktiviteetti vähenee edelleen. Tämän aktiviteetin alenemisen uskotaan

pääasiassa johtuvan SQL4225:n dimerisoitumisesta, jota tapahtuu sulfhydryylipääteasemissa, jolloin muodostuu huomattavasti vähemmän aktiivisia disulfideja. Koska vapaa sulfhydryyliryhmä on erittäin aktiivinen ja hapettuu helposti

5 polaaristen aktiivisten ryhmien vaikutuksesta, kuten sulfony- ja sulfoksidiryhmien vaikutuksesta, niin havaittu SQL4225-vesiliuosten aktiviteetin aleneminen seisotettaessa voi osittain myös johtua yhdestä tai useammasta hapetusreaktiosta, jossa muodostuu sulfonia tai sulfoksidia, joka ei

10 toimi tehokkaasti ACE-inhibiittorina.

SQL4225:n kliinisistä kokeista on ilmoitettu saadun tuloksia, joista jotkut koskevat "Ca-topril" nimistä yhdistettä, joiden kokeiden mukaan tuote on riittävän pysyvä useimpien potilaiden normaalissa maha-suolistoympäristössä

15 vaikuttaakseen ACE-inhibiittorina oraalisesti annettuna. Ei ole kuitenkaan täysin selvitetty, onko olemassa mahdollisesti sellaisia potilaita, joihin SQL4225 ei olennaisesti vaikuta. Koska vapaa sulfhydryyliryhmä on erittäin aktiivinen, niin SQL4225 saattaa helposti muodostaa sekadisulfideja seerumin, soluproteiinien, peptidien ja muiden

20 maha-suolistoympäristössä olevien vapaita sulfhydryyliryhmiä sisältävien aineiden kanssa, mikä edellä mainitun mahdollisen dimerimuodostuksen ja hapettumisen ohella alentaa aktiviteettia. Sekadisulfidi voi olla antigeeninen, ja

25 toisinaan onkin havaittu allergisia reaktioita. Katso Gavras et al., New England J. Med. 298, 991 (1978). Jos SQL4225:stä muodostuu disulfideja tai hapetushajoamistuotteita, niin parhaassa tapauksessa ne ovat sangen tehottomia inhibiittoreina. Voidaan siten edellyttää, että SQL4225:llä eri po-

30 tilailla samalla annoksella saadut tulokset vaihtelevat. Lisäksi joillakin potilailla saattaa esiintyä sivuvaikutuksia ja tehokkaan inhibiittoripitoisuuden ylläpitäminen kehossa voi olla vaikeasti säädettävissä.

Tioesteriyhdisteiden katsotaan yleensä olevan erittäin reaktiivisia, koska tioesterisidos helposti hydrolysoituu sulfhydryyli- ja karboksyyli- ja karboksyyli- ja karboksyyli- ja karboksyyli- ja karboksyyli-

35 käytetään tästä syystä usein aktiivisina esterivälituotteina

asylointireaktioissa lievissä olosuhteissa. Tällaisia ryhmiä, kuten esimerkiksi asetyyli-ryhmää, on usein käytetty suojaryhminä edellä mainittujen patenttien (Ondetti et al.) menetelmissä. Tioesterivälituotteita on todettu myös esiin-

5 tyvän syklisten peptidien, kuten tyrosidiinin ja gramisidiini S:n biosynteesissä. Katso Lippmann, F., Accounts Chem. Res. 6, 361 (1973).

US-patenttijulkaisuissa nro 4 046 889, 4 052 511, 4 053 651, 4 113 715 ja 4 154 840 (Ondetti et al.) on kuvattu SQL4225:tä läheisesti muistuttavia yhdisteitä. Erityisen mielenkiintoisia ovat SQL4225:n analogit, joissa proliinin 5-jäseninen heterosyklinen rengas on korvattu 4- tai 6-jäsenisellä renkaalla. Näiden SQL4225:n analogien inhibi-

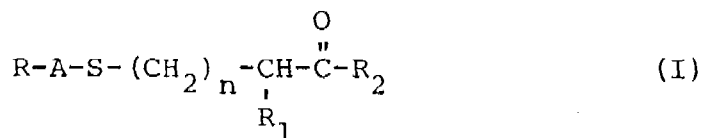
10 tiovaikutusta ei ole esitetty. Kun 3-merkaptopropanoyyli-aminohappojen L-proliinin sijasta on D-proliini, ilmoitetaan inhibi-

15 tiovaikutuksen huomattavasti heikkenevän (Cushman, D.W. et al. supra).

Tioesteriyhdisteiden rikkiatomista vasemmalla olevan aminohapon vaikutusta ei tähän mennessä ole määritetty. Tämän aminohapon ajatellaan toimivan lisätunnus-
 20 asemana entsyymille. Jos tämä pitää paikkansa, voitaisiin odottaa, että yhdiste, jossa on aminohappo tässä asemassa, on parempi inhibiittori kuin aikaisemmat. Onkin havaittu, että monet aminohapot ovat vaikuttavia ja että hydroksiproliinit, pro-

25 liini-L- ja D,L-3,4-dehydroproliini, tiatsolidiini-4-karboksyyli-
 happo ja L-5-oksoproliinijohdannaiset ovat kaikki tehokkaita antihypertensiivisiä aineita, joilla on vahva estovaikutus ACE:n suhteen.

Tämä keksintö koskee useita menetelmiä yhdisteiden
 30 valmistamiseksi, joilla on kaava



35

jossa R on vety, formyyl, asetyyli, propanoyyli, butanoyyli, fenyyliasetyyli, fenyylipropanoyyli, bentsoyyli, syk-

lopentaanikarbonyyli, tert-butylioksikarbonyyli, syklopen-
taanikarbonyyli-L-lysyili, pyro-L-glutamyyli-L-lysyili,
L-lysyili, L-arginyyli tai pyro-L-glutamyyli;

A on fenyyli-alanyyli, alanyyli, tryptofyyli, tyro-
5 syyli, isoleusyyli, leusyyli, glysyili, histidyyli tai va-
lyyli, jolloin α -aminoryhmä on liittynyt amidisidoksella
R:ään;

R_1 on vety tai metyyli;

R_2 on L-proliini, L-3,4-dihydroproliini, D,L-3,4-
10 dehydroproliini, L-3-hydroksiproliini, L-4-hydroksiprolii-
ni, L-tiatsolidiini-4-karboksyylihappo tai L-5-oksoproliini,
jolloin iminoryhmä on liittynyt imidisidoksella viereiseen

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ryhmään;

15 n on 0 tai 1 siten, että kun n on 0, R_1 on metyyli;
ja kun n on 1 ja R_1 on metyyli, niin $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ryhmällä on

D-konfiguraatio. Nämä yhdisteet ovat ACE-inhibiittoreita ja
oraalisesti vaikuttavia antihypertensiivisiä aineita.

20 Yksinkertaisuuden vuoksi kaikki seuraavassa kuvatut
menetelmävaiheet koskevat sellaisen yhdisteen valmistusta,
jossa R on bentsoyyli, A on fenyyli-alanyyli, R_1 on metyyli,
 R_2 on L-proliini ja n on 1, so. N^α -[3- N^α -bentsoyylifenyyli-
alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliinin valmistus-
25 ta. Alan asiantuntijalle on kuitenkin selvää, että muita yh-
disteitä voidaan valmistaa käyttämällä sopivia, haluttuja
ryhmiä sisältäviä yhdisteitä esimerkkiyhdisteen valmistuk-
sessa käytettyjen yhdisteiden sijasta. Esimerkiksi kaikissa
seuraavassa kuvatuissa menetelmissä voidaan L-proliini kor-
30 vata L-3,4-dehydroproliinilla, D,L-3,4-dehydroproliinilla,
L-3-hydroksiproliinilla, L-4-hydroksiproliinilla, L-tiatsol-
lidiini-4-karboksyylihapolla tai L-5-okso-proliinilla. Näis-
sä menetelmissä voidaan samoin fenyyli-alaniinin sijasta
käyttää kaikkia edellä A:n merkityksinä lueteltuja amino-
35 happoja. Muita haluttuja yhdisteitä voidaan valmistaa käyt-
tämällä sopivaa substituutiota, jollei seuraavassa muuta
ilmoiteta.

Useissa tässä kuvatuissa menetelmissä $N\alpha-R_3$ -tiofenyylialaniini, jossa R_3 on H, Bz, Boc tai Ddz, saatetaan reagoimaan metakryylihapon tai sen esterin tai 3-bromi-2-metyylipropionihapon kanssa 3- $N\alpha-R_3$ -fenyylialaniinylitio-2-metyylipropionihapon tai sen esterin muodostamiseksi. Tämä yhdiste jaetaan sitten optisiksi isomeereiksi 3- $N\alpha-R_3$ -fenyylialaniinylitio-2-D-metyylipropionihapon tai sen esterin muodostamiseksi ennen reaktiota L-Pro:n kanssa, jossa reaktiossa saadaan haluttu tuote. Muissa menetelmissä $N\alpha-R_4$ -fenyylialaniini tai $N\alpha-R_4$ -fenyylialaniinin aktiivinen esteri, joissa yhdisteissä R_4 on Bz, Bpoc, Ddz, saatetaan reagoimaan 3-merkaptio-2-metyylipropionihapon tai sen esterin kanssa 3- $N\alpha-R_4$ -fenyylialaniinylitio-2-metyylipropionihapon tai sen esterin muodostamiseksi. Tämä yhdiste jaetaan sitten optisiksi isomeereiksi, ja saatu 3- $N\alpha-R_4$ -fenyylialaniinylitio-2-D-metyylipropionihappo tai sen esteri saatetaan reagoimaan L-pro:n kanssa halutuksi yhdisteeksi. Muissa menetelmissä 3- R_5 -tio-2-metyylipropionihappo tai sen esteri, jossa R_5 on Cbo, asetyyli tai amino, jaetaan optisiksi isomeereiksi, ja saatu 3- R_5 -tio-2-D-metyylipropionihappo tai sen esteri saatetaan reagoimaan R-A:n kanssa.

Tässä kuvatuissa menetelmissä kaavan I mukaisten yhdisteiden syntetisoimiseksi lähtöaineena käytetty 3-bentsoyyliitio-2-D-metyylipropionihappo on kaupallisesti saatavissa, sitä toimitaa Chemical Dynamics Corp., 3001 Hadley Road, South Plainfield, New Jersey.

Seuraavissa menetelmissä voidaan liitännämenetelminä käyttää mitä tahansa tavanomaisia liitännämenetelmiä seuraavassa lueteltujen lisäksi. Esimerkkejä liitännämenetelmistä ovat: seka-anhydridimenetelmä (MA), disykloheksyylikarbodiimidimenetelmä (DCC), atsidimenetelmä, N-etoksi-karbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliinimenetelmä (EEDQ), N-isobutyylioksikarbonyyli-2-isobutyylioksi-1,2-dihydrokinoliinimenetelmä, symmetrinen anhydridimenetelmä, Woodward'in reagenssimenetelmä K:ta (N-etyyli-5-fenyyliisoksatsolium-3'-sulfonaatti) käyttävä menetelmä tai karbo-nyylidiimidatsolimenetelmä (CDI). Näitä menetelmiä on

kuvattu teoksessa Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) vol. XV, osa II, sivu 1 et seq. (1974).

Samoin seuraavissa menetelmissä käytetty tert-butyylisuo-
 5 lioksikarbonyylisuojarahmä (Boc) voidaan korvata millä tahansa happoherkällä aminosuojarahmällä, kuten 2-(4-bifenyyli)-2-propyylioksikarbonyyli- (Bpoc), 2-fenyyli-isopropyylioksikarbonyyli- (Ppoc), bentsyylioksikarbonyyli (Cbo) tai muilla happoherkillä N-aralkyylioksikarbonyylisuojarahmillä. Suojarahmän poistaminen voidaan suorittaa tavanomaisella
 10 tavalla, kuten esimerkiksi trifluorietikkahapolla (TFA) anisolissa, HCl:llä etikkahapossa, kylmällä trifluorimetaanisulfonihapolla tai ammoniakkin metanoliliuoksella. Menetelmiä on kuvattu teoksessa Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), vol. XV, osa I, sivu 376 et seq. (1974).

15 I.

Edullisessa menetelmässä N α -tert-butyylisuojarahmallyfenyylialaniini (Boc-Phe) saatetaan reagoimaan tiofenolin kanssa tavanomaisen liitännäaineen läsnäollessa vedet-
 20 tömässä väliaineessa, jolloin saadaan N α -tert-butyylisuojarahmallyfenyylialaniinifenyylilästeri. Käytetään MA-menetelmää etyyliasetaatissa.

Toisessa vaiheessa Boc-suojarahmä poistetaan saattamalla vaiheen 1 tuote reagoimaan trifluorietikkahapon (TFA) ja anisolin kanssa. Tuote, josta suojarahmä on poistettu,
 25 saatetaan sitten reagoimaan HCl-etanoliliuoksen kanssa tiofenyylialaniinilästerin hydrokloridisuolan muodostamiseksi. Suojarahmä voidaan poistaa myös kloorivedyllä tai bromivedyllä etikkahapossa tai orgaanisessa liuottimessa, metaanisulfonihapolla tai substituoidulla metaanisulfonihapolla.
 30 Saatu yhdiste saatetaan sitten reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa etyyliasetaatin ja Na₂CO₃-vesiliuoksen seoksessa, jolloin saadaan N α -bentsoyyli-
 tiofenyylialaniini-fenyylilästeri.

Kolmantena vaiheena vaiheesta 2 saatu tuote saatetaan reagoimaan NaSH:n kanssa etanolissa tyypikehässä, jolloin saadaan N α -bentsoyyli-
 35 tiofenyylialaniini (Bz-Ph-SH). Tämä reaktiovaihe on muunnos julkaisussa Bull. Chem. Soc, Jap. 38, 320 (1965) kuvatussa menetelmästä.

Vaihtoehtoisesti vaiheessa 1 valmistettu fenyyliesteri saatetaan reagoimaan NaSH:n kanssa vaiheessa 3 kuvattulla tavalla, jolloin saadaan Boc-Phe-SH. Boc-Phe-SH voidaan myös valmistaa liittämällä Boc-Phe ja H₂S sekaanhydridimenetelmällä. Katso J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952).
 5 Bentsoyylitiofenyylialaniini (Bz-Phe-SH) valmistetaan sitten noudattamalla samaa menetelmää kuin vaiheessa 2.

Toisena vaihtoehtona Bz-Phe-SH voidaan valmistaa saattamalla bentsoyylikloridi reagoimaan Phe:n kanssa NaOH:n
 10 läsnäollessa. Saatu tuote liitetään sitten H₂S:ään sekaanhydridimenetelmällä. Katso J. Biol. Chem. 138, 627 (1941).

Neljäntenä vaiheena saatua tiosappoa kuumennetaan metakryylihapon kanssa tolueenissa 3-(N^α-bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon muodostamiseksi.

15 Tämän vaiheen tuote jaetaan vaiheessa 5 optisiksi isomeereiksi. N^α-(3-bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihappo saadaan kiteyttämällä, nestekromatografialla, vastavirtajakautumaa käyttämällä, ioninvaihdolla tai reaktiossa optisesti aktiivisen yhdisteen kanssa, kuten
 20 3-nitro-D-tyrosiinimetyyliesterin tai -hydratsidin, 3-nitro-D-tyrosiinimetyyliesterin tai -hydratsidin, d-(+)-α-metyylibentsyyliamiinin tai l-(-)-α-metyylibentsyyliamiinin, kiniinin, (-)-efedriinin tai N,N-disykloheksyyliamiinin kanssa.

25 Kuudentena vaiheena saatu happo liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin DCC- tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan N^α-β-(N^α-bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-γ-L-proliinin tert-butyyliesteri. Tämä esteri liuotetaan anisolin ja TFA:n seokseen, jolloin saadaan
 30 N^α-β-(N^α-bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-γ-L-proliini. Vaihtoehtoisesti vaiheesta 5 saatu tuote voidaan liittää hydroksisukkinimidiin DCC- tai MA-menetelmällä, ja saatu tuote saattaa reagoimaan L-proliinin kanssa, jolloin saadaan sama tuote kuin edellä.

35 Edellä kuvattu menetelmä N^α-β-(N^α-bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-γ-L-proliinin valmistamiseksi on edullinen menetelmä, koska saanto on yleensä korkea ja tuote on helposti kiteytettävissä.

Lisäksi tämä menetelmä on edullinen, koska siinä fenyyli-alanyyliryhmä saadaan joko puhtaana L- tai D-muotona tai D,L-muotona, eli käyttämällä lähtöaineena Boc-L-Phe- tai Boc-D-Phe-yhdistettä saadaan vastaavasti N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionoyyli)-L-proliini tai N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-D-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-L-proliini. Käyttämällä Boc-L-Phe- ja Boc-D-Phe-yhdisteiden seosta, saadaan D,L-muoto.

Vaiheessa 4 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen.

Käyttämällä sopivaa, samanaikaisesti vireillä olevien US-patenttihakemusten sarjanumerot 64 897 - 64 903 (jätetty 14.8.1977), sarjanumerot 116 950 - 116 951 (jätetty 30.1.1980) ja sarjanumero 121 188 (jätetty 3.3.1980) esittämällä menetelmillä valmistettua R-A yhdistettä vaiheessa 1 Boc-Phe yhdisteen sijasta ja noudattamalla vaiheiden 1 ja 3-6 menetelmiä saadaan yhdisteet, joissa on halutut R ja A ryhmät.

II.

Toisessa edullisessa menetelmässä 3-bentsoyylitio-2-D-metyylipropionihappo saatetaan reagoimaan 2-metyyli-propeenin kanssa rikkihapon läsnäollessa, jolloin saadaan 3-bentsoyylitio-2-D-metyylipropionihapon tert-butyyliesteri.

Toisessa vaiheessa bentsoyyli-ryhmä poistetaan tavanomaisella suojaryhmän poistamismenetelmällä, jolloin saadaan 3-merkapto-2-D-metyylipropionihapon tert-butyyliesteri. Suojaryhmän poistamismenetelmistä voidaan mainita käsitteily ammoniumhydroksidilla, ammoniakin metanoliliuoksella tai natriummetoksidin metanoliliuoksella.

Kolmantena vaiheena vaiheen 2 tuote liitetään N^{α} -bentsoyyli-fenyyli-alaniinin (Bz-Phe) tavanomaisella aktiivista esteriä käyttävällä liitännämenetelmällä, jolloin saadaan 3- N^{α} -bentsoyyli-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihapon tert-butyyliesteri. Sopivia aktiivisia estereitä ovat Bz-Phe:n N-sukkimidyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri ym.

Vaihtoehtoisesti vaiheessa 2 saatu tuote liitetään Bz-Phe yhdisteeseen käyttäen liitännämenetelmää, jossa rasemisoituminen on vähäistä, kuten EEDQ-menetelmää, happo-atsidimenetelmää tai DCC-menetelmää yhdessä rasemisoitumista vähentävien aineiden kanssa, esimerkiksi 1-hydroksibentso-
 5 triatsolin kanssa, jolloin saadaan 3-N α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio-2-D-metyyllipropionihapon tert-butyyliesteri.

Neljäntenä vaiheena tert-butyyliryhmä poistetaan vaiheen 3 tuotteesta tavanomaisella suojaryhmän poistami-
 10 seen käytetyllä menetelmällä, jolloin saadaan 3-N α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio-2-D-metyyllipropionihappo.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuote liitetään N-hydroksisukkinimidiin DCC- tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan N-sukkinimidyyliesteri. Se saatetaan sitten reagoimaan
 15 L-proliinin kanssa N α -[3-(N α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-L-proliiniksi. N-hydroksisukkinimidin sijasta voidaan käyttää muuta aktiivista esteriprekursoria aktiivisen esterin muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti vaiheessa 4 saatu tuote voidaan liittää L-proliiniin tert-
 20 butyyliesteriin DCC- tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan saman tuotteen tert-butyyliesteri, josta tert-butyyliryhmä poistetaan tavanomaisella suojaryhmän poistamiseen käytetyllä menetelmällä.

Kun lähtöaineena on Bz-L-Phe, Bz-D-Phe tai Bz-D,L-Phe
 25 saadaan vastaavasti N α -[3-(N α -bentsoyyl-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-L-proliini, N α -[3-(N α -bentsoyyl-D-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-L-proliini tai N α -[3-(N α -bentsoyyl-D,L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-L-proliini. Bz-Phe:n puhtaita L-, D-
 30 ja D,L-muotoja saadaan noudattamalla tässä hakemuksessa kuvattuja menetelmiä.

Käyttämällä sopivaa, samanaikaisesti vireillä olevien US-patenttihakemusten sarjanumerot 064 897 - 064 903 (jätetty 14.8.1979), sarjanumerot 116 905 - 116 951 (jä-
 35 tetty 30.1.1980) ja sarjanumero 121 188 (jätetty 3.3.1980) esittämällä menetelmillä valmistettuja R-A yhdisteitä vaiheessa 3 käytetyn Bz-Phe:n sijasta ja noudattamalla

vaiheiden 3-5 menetelmiä saadaan yhdisteet, joissa on haluttu R ja A ryhmät.

III.

Kolmannessa edullisessa menetelmässä N^{α} -Bpoc-Phe
5 liitetään ensin 3-merkapto-2-D-metyylipropionihapon tert-butyyliesteriin (valmistettu menetelmän II vaiheissa 1-2) DDC-menetelmällä 1-hydroksibentsotriatsolin läsnäollessa tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan 3-N -Bpoc-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo-tert-butyyliesteri.

10 Toisessa vaiheessa vaiheessa 1 valmistetun esterin suojarahmä poistetaan, jolloin saadaan 3- N^{α} -fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo-tert-butyyliesteri.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote liitetään bentsoyylihalogenidiin, kuten bentsoyylidikloridiin tai -bromidiin, tai bentsoehapon bentsotriatsolyyli-, p-nitrofenyyli-, o-nitrofenyyli-, 5-norborneeni-2,3-dikarboksimidyyli-,
15 pentakloorifenyyli- tai pentafluorifenyyliesteriin, jolloin saadaan 3- N^{α} -bentsoyylifenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihapon tert-butyyliesteri.

20 Neljännessä vaiheessa tert-butyyli-ryhmä poistetaan samoin kuin menetelmän II vaiheessa 4.

Viidennessä vaiheessa vaiheen 4 tuote liitetään L-proliiniin tai L-proliini-tert-butyyliesteriin samoin kuin menetelmän II vaiheessa 5, jolloin saadaan N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliini.
25

Vaiheessa 1 käytetyn Phe-ryhmän sijasta voidaan käyttää mitä tahansa muuta A-ryhmää. Vaiheen 2 tuotteeseen voidaan liittää mikä tahansa R-ryhmä käyttämällä vaiheessa 3 käytetyn bentsoyyliliitännäaineen bentsoyyliryhmän sijasta muuta R-ryhmää.
30

IV.

Neljännessä edullisessa menetelmässä N^{α} -tert-butyylikarbonyylifenyyli-alaniini liitetään ensin tiofenoliin menetelmän I vaiheessa 1 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan N^{α} -tert-butyylioksikarbonyylitiofenyyli-alaniinifenyyliesteri.
35

Toisessa vaiheessa tämä esteri saatetaan reagoimaan NaSH:n kanssa etanolissa typpisuojakaasussa, jolloin saadaan tiohappo, N^{α} -tert-butyylisikarbonsyylitiofenyylialaniini. Tiohappo voidaan valmistaa myös saattamalla N^{α} -tert-
 5 butyylisikarbonsyylifenyylialaniini reagoimaan H_2S :n kanssa menetelmässä I kuvatulla tavalla.

Kolmannessa vaiheessa tiohappoa kuumennetaan tolueenissa metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-(N^{α} -tert-butyylisikarbonsyylifenyylianyylitio)-2-metyylipropionihappo.
 10 happo.

Neljännessä vaiheessa tuote jaetaan optiseksi isomeereiksi ementelmän I vaiheessa 5 kuvatulla tavalla.

Viidennessä vaiheessa saadun tuotteen suojaryhmä poistetaan reaktiossa TFA:n ja anisolin seoksen kanssa.
 15 Saatu tuote, josta suojaryhmä on poistettu, saatetaan reagoimaan bentsoyylisikloridin kanssa, jolloin saadaan 3-(N^{α} -bentsoyylifenyylianyylitio)-2-D-metyylipropionihappo.
 N^{α} -3-(N^{α} -bentsoyylifenyylianyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-7-L-proliini valmistetaan menetelmän I vaiheessa 6
 20 kuvatulla tavalla.

Vaihtoehtoisesti vaiheessa 4 saatu tuote voidaan liittää L-proliini-tert-butyyliesteriin DCC- tai MA-menetelmällä. Tämän tuotteen suojaryhmä poistetaan reaktiossa TFA:n ja anisolin kanssa. Saatu tuote saatetaan sitten
 25 reagoimaan bentsoyylisikloridin kanssa, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Toisessa vaihtoehtoisessa menetelmässä vaiheen 4 tuote voidaan liittää N-hydroksisukkinimidiin DCC- tai MA-menetelmällä. Saatu tuote saatetaan sitten reagoimaan L-proliinin kanssa. Saadusta yhdisteestä poistetaan suojaryhmä,
 30 ja yhdiste saatetaan reagoimaan bentsoyylisikloridin kanssa edellä kuvatulla tavalla, jolloin saadaan haluttu tuote.

Kolmannessa vaihtoehtoisessa menetelmässä vaiheen 2 tuotteen suojaryhmä poistetaan kloorivedyn ja etikkahapon seoksella, jolloin saadaan Phe-SH:n hydrokloridisuola. Sitä kuumennetaan metakryylihapon kanssa ja optiset isomeerit erotetaan vaiheissa 3 ja 4 kuvatulla tavalla. Saatu tuote

saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa Na_2CO_3 :n läsnäollessa, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 3 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Mitä tahansa muuta menetelmässä I kuvattua R-A yhdistettä voidaan käyttää tämän menetelmän vaiheessa 1 Boc-Phe:n sijasta. Halutut R- ja A-ryhmät sisältävän yhdisteen valmistamiseksi R-ryhmän poistaminen vaiheessa 5 ei ole tarpeen.

V.

Viidennessä edullisessa menetelmässä bentsoyylisuo-
jaryhmä poistetaan 3-bentsoyyilitio-2-D-metyylipropioniha-
posta tavanomaisella menetelmällä.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote liitetään N^α -Boc-Phe-yhdisteeseen menetelmän II vaiheessa 3 kuvatulla aktiiviesteriliitöntämenetelmällä, jolloin saadaan 3- N^α -Boc-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo.

Vaiheen 2 tuotteesta poistetaan suojaryhmä vaiheessa 3 käyttäen trifluorietikkahappoa (TFA) ja anisolia, jolloin saadaan 3-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihapon TFA-suola.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa NaHCO_3 :n läsnäollessa, jolloin saadaan 3-N -bentsoyylifenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo.

Viidennessä vaiheessa valmistetaan N^α -[3-(N^α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliini menetelmän II vaiheessa 5 kuvatulla menetelmällä.

Vaiheessa 2 Phe voidaan korvata millä tahansa A-ryhmällä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on haluttu A-ryhmä. Mikä tahansa R-ryhmä voidaan liittää vaiheen 3 tuotteeseen käyttämällä vaiheessa 4 käytetyn bentsoyylikloridin sijasta muuta R-ryhmän sisältävää yhdistettä.

VI.

Kuudennessä edullisessa menetelmässä 3-merkapto-2-D-metyylipropionihappo liitetään menetelmän II vaiheessa 3 kuvatulla aktiiviesterimenetelmällä N^α -Bpoc-Phe yhdisteeseen, jolloin saadaan 2- N^α -Bpoc-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo.

Toisessa vaiheessa L-pro-tert-butyyliesteri liitetään vaiheen 1 tuotteeseen DCC-menetelmällä 1-hydroksibentsotriatsolin läsnäollessa tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -Bpoc-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesteri.

Bpoc-suojaryhmä poistetaan kolmannessa vaiheessa käyttäen laimeaa TFA:ta, jolloin saadaan N^{α} -(3-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliinin-tert-butyyliesterin TFA-suola.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote saatetaan reagoimaan menetelmän V vaiheessa 4 kuvatulla tavalla bentsoyylikloridin kanssa, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidentenä vaiheena tert-butyylisuojaryhmä poistetaan tavallisella tavalla, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli- γ -L-proliini.

Vaiheessa 1 Phe voidaan korvata millä tahansa muulla A-ryhmällä yhdisteiden saamiseksi, joissa on haluttu A-ryhmä. Mikä tahansa R-ryhmä voidaan liittää vaiheen 3 tuotteeseen korvaamalla vaiheessa 4 bentsoyylikloridi R-ryhmän sisältävällä yhdisteellä.

VII.

Seitsemännessä edullisessa menetelmässä menetelmän V vaiheessa 2 valmistettu 3- N^{α} -Boc-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihappo liitetään N-hydroksisukkinimidiin DCC-tai MA-menetelmällä, ja saatu tuote saatetaan reagoimaan L-Pro:n kanssa menetelmän II vaiheessa 5 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -Boc-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli- γ -L-proliini.

Toisessa vaiheessa valmistetaan N^{α} -(3-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliinin TFA-suola menetelmän V vaiheessa 3 kuvatulla tavalla.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa menetelmän V vaiheessa 4 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli- γ -L-proliini.

Vaiheessa 1 Phe voidaan korvata millä tahansa muulla A-ryhmällä yhdisteen saamiseksi, jossa on haluttu A-ryhmä. Mikä tahansa R-ryhmä voidaan vaiheessa 3 liittää vaiheen 2 tuotteeseen käyttämällä bentsoyylikloridin sijasta
5 muuta R-ryhmän sisältävää yhdistettä.

Menetelmissä III, V ja VI on myös mahdollista valmistaa yhdiste, jossa A-ryhmä, esim. fenyyli-alanyyli, on joko puhtaana L- tai D- tai D,L-isomeerina. Esimerkiksi käyttämällä lähtöaineena Bpoc-L-Phe- tai Bpoc-D-Phe-yhdistettä, saadaan vastaavasti N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliini tai N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-D-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyli]-L-proliini. Käyttämällä Boc-L-Phe- ja Boc-D-Phe-yhdisteiden seosta, saadaan D,L-muoto.
10

15 VIII.

Kahdeksannessa edullisessa menetelmässä Boc-Phe saatetaan ensin reagoimaan pentakloorifenolin kanssa MA-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -tert-butyylimoksidikarbonyyli-fenyyli-alaniinipentakloorifenyyliesteri (Boc-Phe-OPcp).
20 Tässä reaktiossa voidaan pentakloorifenolin sijasta käyttää pentafluorifenolia tai N-hydroksukkinimidiä.

Toisessa vaiheessa edellä saatu esteri saatetaan reagoimaan kloorivedyn tai bromivedyn etikkahappoliuoksen kanssa, jolloin saadaan Phe-pentakloorifenyyliesterin HCl- tai HBr-suola.
25

Kolmannessa vaiheessa suola saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa $NaHCO_3$ -liuoksessa etyyliasetaatin ja veden seoksessa, jolloin saadaan Bz-Phe-pentakloorifenyyliesteri (Bz-Phe-OPcp).

30 Neljäntenä vaiheena Bz-Phe-OPcp liitetään 3-merkaptot-2-metyylipropionihappoon käyttäen hyvin tunnettuja liittäaineita, jolloin saadaan 3-(N^{α} -bentsoyylifenyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo.

Viidennessä vaiheessa tämä tuote jaetaan optiseksi isomeereiksi käyttäen edellä esitettyjä resolvointiaineita.
35

Kuudennessä vaiheessa saatu resolvoitu tuote liitetään L-proliini-tert-butyliesteriin edullisesti DCC- tai

MA-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Lopuksi tämä esteri liuotetaan anisolin ja TFA:n seokseen, jolloin saadaan haluttu tuote.

Vaiheessa 4 3-merkaptopropionihappo voidaan korvata 3-merkaptopropionihapolla tai 2-merkaptopropionihapolla, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 1 käytetyn Boc-Phe:n sijasta voidaan käyttää mitä tahansa menetelmässä I esitettyä R-A yhdistettä. Jotta saataisiin yhdisteitä, joissa on halutut R- ja A-ryhmät, vaiheet 2 ja 3 jätetään suorittamatta.

IX.

Edullisessa 9. menetelmässä N^{α} -bentsoyylifenyylialaniini (Bz-Phe) saatetaan reagoimaan H_2S :n kanssa MA-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -bentsoyylitiofenyylialaniini (Bz-Phe-SH).

Toisessa vaiheessa Bz-Phe-SH saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa menetelmän I vaiheessa 4 kuvatulla tavalla.

Vaiheen 2 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi kolmannessa vaiheessa menetelmän I vaiheessa 5 kuvatulla tavalla.

Neljännessä vaiheessa resolvoitu tuote liitetään L-proliini-tert-butyyliesteriin ja liuotetaan sitten TFA:n ja anisolin seokseen, jolloin kuudentena vaiheena saadaan haluttu tuote. Vaihtoehtoisesti vaiheen 3 tuote voidaan liittää N-hydroksisukkinimidiin DCC- tai MA-menetelmällä ja sitten saattaa tuote reagoimaan L-proliinin kanssa halutuksi yhdisteeksi.

Vaiheessa 1 käytetty BzPhe voidaan korvata millä tahansa menetelmässä I esitetyllä R-A yhdisteellä yhdisteidän valmistamiseksi, joissa on halutut R- ja A-ryhmät.

Vaiheessa 2 metakryylihappo voidaan korvata akryylihapolla, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen.

X.

Eduellisessa 10. menetelmässä metakryylihappo liitetään ensin N-hydroksisukkinimidiin ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan L-proliinin kanssa, jolloin saadaan 2-metyylipropenoyyli-L-proliini.

Vaihtoehtoisesti metakryylihappokloridi saatetaan reagoimaan L-proliinin kanssa 2-metyylipropenoyyli-L-proliiniksi.

Ensimmäisen vaiheen toisessa vaihtoehdossa metakryylihappo liitetään L-proliini-tert-butyyliesteriin MA-menetelmällä, jolloin saadaan 2-metyylipropenoyyli-L-proliini-tert-butyyliesteri, josta sitten poistetaan suojaryhmä TFA:lla, jolloin saadaan 2-metyylipropenoyyli-L-proliini.

Toisena vaiheena edellä valmistettua 2-metyylipropenoyyli-L-proliinia ja N α -bentsoyyilitiofenyylialaniinia (Bz-Phe-SH) kuumennetaan tolueenissa, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaihtoehtoisesti vaiheessa 2 voidaan 2-metyylipropenoyyli-L-proliinin sijasta käyttää 2-metyylipropenoyyli-L-proliini-tert-butyyliesteriä. Saadusta yhdisteestä on sitten poistettava suojaryhmä TFA:lla, jolloin saadaan haluttu tuote.

Metakryylihapon sijasta vaiheessa 1 voidaan käyttää akryylihappoa tai vastaavasti metakryloyylikloridin sijasta akryloyylikloridia, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 2 voidaan Bz-Phe-SH:n sijasta käyttää mitä tahansa R-A-SH yhdistettä sellaisen yhdisteen saamiseksi, jossa on halutut R- ja A-ryhmät.

XI.

Vielä eräässä menetelmässä bentsoyylikloridi saatetaan reagoimaan julkaisussa J. Biol. Chem. 138, 627-629 (1941) kuvatulla tavalla fenyylialaniinin kanssa NaOH-liuoksessa, jolloin saadaan N α -bentsoyylifenyylialaniini (Ba-Phe).

Toisena vaiheena tioetikkahappo saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa. Saatu 3-asetyylitio-2-metyylipropionihappo liuotetaan metanolin ja ammoniakin seokseen, jolloin saadaan 3-merkapto-2-metyylipropionihappo.

Kolmannessa vaiheessa vaiheessa 1 saatu Bz-Phe saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin kanssa MA-menetelmällä. Saatu tuo-e saatetaan sitten reagoimaan vaiheessa 2 saadun 3-merkaptto-2-metyyilipropionihapon kanssa, jolloin
 5 saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-metyyilipropionihappo.

Neljännessä vaiheessa vaiheen 3 tuote jaetaan optiseksi isomeereiksi tunnetulla tavalla.

Viidennessä vaiheessa resolvoitu tuote vaiheesta 4
 10 saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin kanssa MA-menetelmällä. Saatu yhdiste saatetaan sitten reagoimaan L-proliinin kanssa, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 5 voidaan L-proliinin sijasta käyttää L-proliinin tert-butyyliesteriä. Tällöin saadusta tuotteesta on poistettava suojaryhmä esimerkiksi TFA:lla anisolin
 15 läsnollessa, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 2 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 3 voidaan myös 3-merkaptto-2-metyyilipropionihapon sijasta käyttää 2-merkaptopropionihappoa, jolloin
 20 saadaan 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 3 voidaan Bz-Phe:n sijasta käyttää muuta R-A yhdistettä sellaisten yhdisteiden saamiseksi, joissa on halutut R- ja A-ryhmät.

XII.

25 Tässä menetelmässä N α -bentsoyylifenyylialaniini (Bz-Phe) saatetaan reagoimaan tiofenolin kanssa MA-menetelmällä, jolloin saadaan N α -bentsoyyilitiofenyylialaniinifenyyliesteri.

Vaihtoehtoisesti vaiheessa 1 Bz-Phe:n sijasta voidaan käyttää Boc-Phe-yhdistettä. Boc-suojaryhmä on sitten poistettava ennen seuraavana vaiheena suoritettavaa reaktiota bentsoyylikloridin kanssa, jossa saadaan N α -bentsoyyilitiofenyylialaniinifenyyliesteri.

Toisessa vaihtoehdossa vaiheessa 1 voidaan käyttää
 35 N-hydroksisukkinimidiesteriä MA-reaktiossa.

Vaiheessa 1 saatu tuote saatetaan sitten toisessa vaiheessa reagoimaan NaSH:n kanssa menetelmän I vaiheessa

3 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan N -bentsoyyilitiofenyyli-
lialaniini.

Vaihtoehtoisesti vaiheen 1 tuote voidaan saattaa
reagoimaan H_2S :n kanssa alkalisessa liuoksessa, jolloin
5 saadaan N^{α} -bentsoyyilitiofenyyliialaniini. Tämä menetelmä on
kuvattu julkaisussa Naturwissenschaften, 40, 242-243 (1953).

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote saatetaan rea-
goimaan ylimäärin käytetyn metakryylihapon kanssa, jolloin
saadaan 3-(N^{α} -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-metyylipro-
10 pionihappo.

Neljännessä vaiheessa kolmannen vaiheen tuote jaetaan
optisiksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla.

Viidennessä vaiheessa resolvoitu tuote saatetaan
reagoimaan N-hydroksisukkinimidin kanssa ja sitten L-pro-
15 liinin kanssa tai L-proliinin tert-butyyliesterin kanssa
menetelmän VI vaiheessa 5 kuvatulla tavalla tai sen edellä
kuvatuilla vaihtoehtoisilla menetelmillä.

Vaiheessa 3 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää
akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannai-
20 nen. Vaiheessa 1 voidaan Bz-Phe:n sijasta käyttää mitä ta-
hansa R-A-yhdistettä sellaisen yhdisteen saamiseksi, jossa
on halutut R- ja A-ryhmät.

XIII.

Tässä menetelmässä Boc-Phe liitetään ensin tiofeno-
25 liin edellä menetelmän IV vaiheessa 1 kuvatulla tavalla,
jolloin saadaan N^{α} -tert-butyylioksikarbonyylitiofenyyliala-
niinifenyyliesteri.

Fenyyliesteri saatetaan sitten reagoimaan menetelmän
IV vaiheen 2 mukaisesti $NaSH$:n tai H_2S :n kanssa alkalis-
30 sa liuoksessa, jolloin saadaan toisena vaiheena Boc-Phe-SH.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote saatetaan rea-
goimaan menetelmän IV vaiheessa 3 kuvatulla tavalla ylimää-
rin käytetyn metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-(N^{α} -
tert-butyylioksikarbonyylifenyylianyylitio)-2-metyylipro-
35 pionihappo.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote jaetaan optisik-
si isomeereiksi alalla tunnetuin menetelmin, esim. menetel-
män 1 vaiheessa 5 kuvatulla tavalla.

Viidennessä vaiheessa resolvoitu tuote vaiheesta 4 saatetaan reagoimaan HCl-etyyliasetaattiliuoksen kanssa. Saatu tuote saatetaan sitten reagoimaan bentsoyylidikloridin kanssa etyyliasetaatin ja veden seoksessa Na_2CO_3 :n läsnä-
 5 ollessa, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyyli-alanyyli-
 tio)-2-metyylipropionihappo.

Kuudennessä vaiheessa vaiheen 5 tuote saatetaan reagoimaan menetelmän XI vaiheen 5 mukaisesti N-hydroksisukkinimidin kanssa MA-menetelmällä tai sen vaihtoehtoisella
 10 menetelmällä ja sitten L-proliinin tai L-proliinin tert-butyyliesterin kanssa, jolloin saadaan haluttu tuote.

Metakryylihapon sijastavoidsa vaiheessa 3 käyttää akryylihappoa. Vaiheessa 1 voidaan Boc-Phe:n sijasta käyttää muuta R-A yhdistettä sellaisen yhdisteen saamiseksi,
 15 jossa on halutut R- ja A-ryhmät, jolloin vaihe 5 voidaan jättää pois.

XIV.

Tässä menetelmässä ensimmäisessä vaiheessa fenyyli-alaniini liitetään bentsoyylihalogenidiin, kuten bentsoyylidikloridiin tai bentsoyylibromidiin tai aktiiviseen bentsoe-
 20 happeosteriin, kuten N-sukkinimidyyli-, p-nitrofenyyli-, o-nitrofenyyli-, bentsoatriatsolyyli-, 5-norborneeni-2,3-dikarboksimidyyli-, pentakloorifenyyli- tai pentafluorifenyyliesteriin, jolloin saadaan bentsoyylifenyyli-alaniini
 25 (Bz-Phe).

Toisena vaiheena vaiheessa 1 saatu Bz-Phe liitetään 3-merkaptio-2-metyylipropionihappoon, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote jaetaan opti-
 30 siksi isomeereiksi tavanomaisella tavalla.

Neljännessä vaiheessa resolvoitu tuote liitetään l-proliinin tert-butyyliesteriin DCC- tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan N α -[3-(N α -bentsoyylifenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesteri. Esteris-
 35 tä poistetaan suojaryhmä TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 4 voidaan 3-merkaptto-2-metyylipropioniha-
pon sijasta käyttää 3-merkaptopropionihappoa tai 2-merkaptopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannaiset. Vaiheessa 2 voidaan Bz-Phe
5 korvata muulla R-A-yhdisteellä sellaisen yhdisteen saamiseksi, jossa on halutut R- ja A-ryhmät.

XV.

Tässä menetelmässä N- α , α -dimetyyli-3,5-dimetyylioksibentsyylioksikarbonyylifenyylialaniini (Ddz-Phe) liitetään 3-merkaptto-2-metyylipropionihappoon CDI-menetelmällä
10 trietanoliamiinin (TEA) läsnäollessa, jolloin saadaan 3-(Ddz-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropionihappo. Voidaan myös käyttää muuta fotosensitiivistä aminosuojaryhmää Ddz:n sijasta, kuten esimerkiksi 6-nitroveratryylioksikarbonyyli-
15 tai 2-nitrobentsyylioksikarbonyyliryhmää.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla.

Kolmannessa vaiheessa resolvoitu tuote vaiheesta 2 liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin DCC- tai MA-menetelmällä, jolloin saadaan N α - β -(N α -Ddz-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesteri.
20

Neljännessä vaiheessa vaiheen 3 yhdisteestä poistetaan suojaryhmä säteilytyskäsittelyllä, jolloin saadaan N α - β -(N α -fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesteri.
25

Viidennessä vaiheessa vaiheen 4 tuote liitetään mihin tahansa menetelmän XIV vaiheessa 1 kuvatuista bentsoyyliliitääntäaineista, jolloin saadaan N α - β -(N α -bentsoyylifenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesteri.
30

Kuudentena vaiheena vaiheen 5 yhdisteestä poistetaan suojaryhmä TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 1 voidaan 3-merkaptto-2-metyylipropionihapon sijasta käyttää 3-merkaptopropionihappoa tai 2-merkaptopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannaiset. Vaiheessa 1 käytetyn
35

fenyylialaniinin sijasta voidaan käyttää mitä tahansa A-ryhmää. Vaiheessa 4 voidaan bentsoyyliryhmän sijasta käyttää mitä tahansa haluttuja R-ryhmiä, joita on esitetty menetelmän IX vaiheen 5 yhteydessä.

5 XVI.

Tässä menetelmässä 2-(4-bifenyyli)-2-propyylioksi-karbonyylifenyylialaniini (Bpoc-Phe) liitetään 3-merkpto-2-metyylipropionihappoon CDI-menetelmällä menetelmän XV vaiheessa 1 kuvatulla tavalla. Bpoc voidaan korvata 2-fenyyli-
10 isopropyylioksikarbonyyliryhmällä (Ppoc) tai muulla hapon suhteen herkällä N-aralkyylioksikarbonyylisuojarahmällä.

Toisena vaiheena vaiheessa 1 saatu 3-(N α -Bpoc-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo jaetaan optisiksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla.

15 Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 resolvoitu tuote liitetään menetelmän XIV vaiheessa 3 kuvatulla tavalla L-proliini-tert-butyyliesteriin, jolloin saadaan N α - β -(N α -Bpoc-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropanoyyli γ -L-proliini-tert-butyyliesteri.

20 Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 esterin suojarahmä poistetaan laimealla TFA:n ja anisolin dikloorimetaaniliuoksella, jolloin saadaan N α - β -(fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropanoyyli γ -L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuote liitetään sel-
25 laiseen bentsoyylilyhdisteeseen, joita on kuvattu menetelmän XIV vaiheessa 1.

Lopuksi vaiheen 5 tuotteesta poistetaan suojarahmä TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 1 3-merkpto-2-metyylipropionihappo voi-
30 daan korvata 3-merkptopropionihapolla tai 2-merkptopropionihapolla, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 1 voidaan fenyylialaniini korvata millä tahansa A-ryhmällä yhdisteen saamiseksi, jossa on haluttu A-ryhmä. Vaiheen 4 tuote voidaan
35 liittää mihin tahansa muuhun R-ryhmän sisältävään liitöntä-aineeseen käyttämällä vaiheessa 5 muuta menetelmän XIV vaiheessa 1 esitettyä liitöntäainetta.

XVII.

Tässä menetelmässä 3-asetyyylitio-2-metyyllipropionihappo saatetaan reagoimaan 2-metyyllipropeenin kanssa sulfo-
nihanon läsnäollessa, jolloin saadaan 3-asetyyylitio-2-me-
5 tyyllipropionihappo-tert-butyyliesteri. Asetyyyliryhmä pois-
tetaan sitten alkalisisessa liuoksessa, jolloin saadaan
3-merkpto-2-metyyllipropionihappo-tert-butyyliesteri.

Toisena vaiheena vaiheen 1 tuote liitetään N^{α} -bentso-
yylifenyylialaniiniin (Bz-Phe) tavanomaisella liitöntämenete-
10 telmällä, ei kuitenkaan halogenidimenetelmällä, jolloin
saadaan 3-(N^{α} -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-metyyllipro-
pionihappo-tert-butyyliesteri.

Kolmantena vaiheena vaiheen 2 tuotteesta poistetaan
suojarahmä TFA/anisolilla, jolloin saadaan 3-(N^{α} -bentsoyy-
15 lifenyylialanyylitio)-2-metyyllipropionihappo.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote jaetaan optisik-
si isomeereiksi alalla tunnetuin menetelmin.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 resolvoitu tuote lii-
tetään L-proliinin tert-butyyliesteriin, saadun esterin
20 suojarahmä poistetaan TFA/anisolilla, jolloin saadaan halut-
tu tuote menetelmän XIV vaiheessa 4 kuvatulla tavalla.

Vaiheessa 1 käytetyn 3-asetyyylitio-2-metyyllipropio-
nihanon sijasta voidaan käyttää 3-asetyyylitiopropionihappoa
tai 2-asetyyylitiopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tioprop-
25 pionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannaiset.

Vaiheessa 2 voidaan Bz-Phe:n sijasta käyttää mitä
tahansa R-A-yhdistettä yhdisteen saamiseksi, jossa on halu-
tut R- ja A-ryhmät.

XVIII.

30 Tässä menetelmässä 3-asetyyylitio-2-metyyllipropioni-
happo saatetaan reagoimaan 2-metyyllipropeenin kanssa, jol-
loin saadaan 3-asetyyylitio-2-metyyllipropionihappo-tert-
butyyliesteri, josta poistamalla asetyyyliryhmä saadaan
3-merkpto-2-metyyllipropionihappo-tert-butyyliesteri mene-
35 telmän XVII vaiheessa 1 kuvatulla tavalla.

Toisena vaiheena vaiheen 1 esteri liitetään suojat-
tuun fenyyliialaniiniyhdisteeseen, jonka suojarahmä on

Bpoc, Ppoc tai Ddz, jolloin saadaan suojattu 3-(N α -fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo-tert-butyylisteri.

Kolmantena vaiheena vaiheen 2 esteristä poistetaan suojaryhmä esimerkiksi heikolla hapolla, jolloin saadaan
5 3-fenyyli-alanyylitio-2-metyylipropionihappo-tert-butyylisteri. Ddz-suojaryhmä voidaan poistaa säteilyttämällä.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 esteri liitetään bentsoehappoon, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-metyylipropionihappo-tert-butyylisteri. Bentsoehapon sijasta voidaan käyttää mitä tahansa niistä bentsoyyliliitäntäyhdisteistä, joita mainittiin menetelmän XIV vaiheessa 1.
10

Viidennessä vaiheessa vaiheen 4 yhdisteestä poistetaan suojaryhmä menetelmän XVII vaiheessa 3 kuvatulla tavalla TFA/anisolilla, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-metyylipropionihappo.
15

Kuudentena vaiheena vaiheen 5 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi tavanomaisella tavalla.

Seitsemäntenä vaiheena vaiheen 6 resolvoitu yhdiste liitetään L-proliinin tert-butyylisteriin ja saadun esterin suojaryhmä poistetaan menetelmän XIV vaiheessa 4 kuvatulla tavalla TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.
20

Edellä olevissa reaktiovaiheissa voidaan tert-butyylisterien sijasta käyttää bentsyyliestereitä ja suojaryhmän poistaminen suorittaa HBr/etikahapolla.
25

Vaiheessa 1 voidaan 3-asetyyliitio-2-metyylipropionihapon sijasta käyttää 3-asetyyliitiopropionihappoa tai 2-asetyyliitiopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- ja 2-tiopropionihappojohdannaiset.
30

Vaiheessa 2 voidaan fenyylialaniinin sijasta käyttää muuta A-ryhmää yhdisteen valmistamiseksi, jossa on haluttu A-ryhmä.

Vaiheen 3 tuotteeseen voidaan liittää mikä tahansa R-ryhmä korvaamalla vaiheessa 4 bentsoyyliliitäntäaine muulla R-ryhmän sisältävällä liitäntäaineella.
35

XIX.

Tässä menetelmässä Ddz-Phe liitetään p-nitrifenoliin DCC-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -Ddz-fenyylialaniini-p-nitrofenoliesteri. Ddz-suojaryhmän sijasta voidaan käyttää
 5 Bpoc-, Ppoc- tai Bz-ryhmiä. p-nitrofenoliesteriryhmä voidaan korvata millä tahansa muulla aktiivisella esteriryhmällä, esimerkiksi sellaisilla, joita kuvattiin menetelmän XIV vaiheessa 1. N^{α} -Ddz-fenyylialaniini-p-nitrofenoliesteri saatetaan sitten reagoimaan NaSH:n kanssa, jolloin saa-
 10 daan Ddz-tiofenyylialaniini.

Toisena vaiheena vaiheen 1 tuote saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-(N^{α} -Ddz-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropionihappo.

Kolmantena vaiheena vaiheessa 2 saatu happo jaetaan
 15 optisiksi isomeereiksi tavanomaisella menetelmällä.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote liitetään L-proliini-tert-butyyliesteriin menetelmän XV vaiheessa 3 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -Ddz-fenyylialaniinyylitio-2-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 esteristä poistetaan
 20 suojaryhmä säteilyttämällä, jolloin saadaan N^{α} -(3-fenyylialaniinyylitio-2-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri menetelmän XV vaiheessa 4 kuvatulla tavalla.

Kuudentena vaiheena vaiheen 5 tuote liitetään sel-
 25 laiseen bentsoyylilitäntäaineeseen, joita on kuvattu menetelmän XIV vaiheessa 1, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri menetelmän XV vaiheessa 5 kuvatulla menetelmällä.

Seitsemäntenä vaiheena vaiheen 6 esteristä poistetaan suojaryhmä TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu
 30 yhdiste.

Tämän menetelmän vaiheessa 2 käytetty metakryylihap-
 po voidaan korvataakryylihapolla, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 1 Phe voidaan korvata
 35 muulla A-ryhmällä yhdisteen saamiseksi, jossa on muu A-ryhmä. Vaiheessa 6 käytetyn bentsoyylilitäntäaineen bentso-

yyli-ryhmän sijasta voidaan käyttää muuta R-ryhmän sisältävää liitännäainetta.

XX.

Tässä menetelmässä metakryylihappo saatetaan reagoi-
5 goimaan L-proliinin tert-butyyliesterin kanssa DCC-mene-
telmällä, jolloin saadaan 2-metyylipropenoyyli-L-proliini-
tert-butyyliesteri.

Toisessa vaiheessa Ddz-fenyylialaniini liitetään
p-nitrofenoliin DCC-menetelmällä, jolloin saadaan Ddz-fe-
10 nyylialaniini-p-nitrofenoliesteri, joka saatetaan reagoi-
maan NaSH:n kanssa menetelmän XIX vaiheessa 1 kuvatulla ta-
valla, jolloin saadaan Ddz-tiofenyylialaniini.

Kolmantena vaiheena vaiheen 1 tuote saatetaan rea-
goimaan vaiheen 2 tuotteen kanssa, jolloin saadaan N^{α} - β -
15 (N^{α} -Ddz-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli-L-prolii-
ni-tert-butyyliesteri.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuotteesta poistetaan
suojarahma menetelmän XV vaiheessa 4 kuvatulla tavalla, jol-
loin saadaan N^{α} -(3-fenyylialaniinyylitio-2-metyylipropanoyyli)-
20 L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuote liitetään johon-
kin sellaiseen bentsoyyliliitäntäyhdisteeseen, joita kuvat-
tiin menetelmän XIX vaiheessa 1, jolloin saadaan N^{α} - β -(N^{α} -
bentsoyylifenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropanoyyli-L-pro-
25 liini-tert-butyyliesteri samoin kuin menetelmän XV vaihees-
sa 5.

Kuudentena vaiheena vaiheen 5 esteristä poistetaan
suojarahma TFA/anisolilla.

Seitsemäntenä vaiheena vaiheen 6 tuote jaetaan opti-
30 siksi isomeereiksi tunnetulla tavalla, jolloin saadaan ha-
luttu yhdiste.

Vaiheessa 3 voidaan vaihtoehtoisesti Ddz-tiofenyyli-
alaniinin sijastakäyttää N^{α} -bentsoyylitiofenyylialaniinia,
jolloin vaiheet 4 ja 5 jäävät pois.

35 Tämän menetelmän vaiheessa 1 voidaan metakryylihapon
sijasta käyttää akryylihaptoa, jolloin saadaan propenoyyli-
L-proliinijohdannainen. Vaiheessa 2 Phe voidaan korvata

millä tahansa muulla A-ryhmällä, jolloin saadaan yhdiste, jossa on tämä toinen A-ryhmä. Vaiheessa 5 käytetyn bentsoyyliliitännäaineen bentsoyyliryhmän sijasta voidaan käyttää muuta R-ryhmää, jolloin saadaan yhdiste, jossa on vastaavasti muu R-ryhmä.

XXI.

Tässä menetelmässä 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappo liitetään L-proliini-tert-butyyliesteriin edullisesti DCC-menetelmällä, jolloin saadaan N α -(3-asetyyylitio-2-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote liuotetaan alkaliseen liuokseen, esimerkiksi metanolin ja ammoniakkin seokseen, jolloin saadaan N α -(3-merkaptio-2-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote jaetaan optisesti isomeereiksi esimerkiksi käyttäen metallikelaattikompleksia.

Neljännessä vaiheessa resolvoitu tuote liitetään N α -bentsoyylifenyylialaniiniin (Bz-Phe), jolloin saadaan N α -[3-(N α -bentsoyylifenyylialaniinyyliitio-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuotteesta poistetaan suojaryhmä TFA/anisolilla menetelmässä XV vaiheessa 6 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Tämän menetelmän vaiheessa 1 voidaan 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappo korvata 3-asetyyylitiopropionihapolla tai 2-asetyyylitiopropionihapolla, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 4 voidaan Bz-Phe-yhdisteen sijasta käyttää mitä tahansa muuta R-A-yhdistettä yhdisteen muodostamiseksi, jossa on haluttu R- ja A-ryhmä.

XXII.

Tässä menetelmässä haluttu yhdiste valmistetaan käyttäen tavanomaista kiinteäfaasimenetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Advan. Enzymol. 32, 221 (1969). Kiinteänä faasina voidaan käyttää o-nitrobentsyylihartsia tai kloorime-tyloitua hartsia.

Ensimmäisessä vaiheessa Boc-Pro liitetään hartsiin. Sitten proliinin suojaryhmä poistetaan TFA:lla.

Toisessa vaiheessa 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyyli-
tio)-2-D-metyyllipropionihappo liitetään vaiheessa 1 tuotet-
5 tuun proliinihartsikompleksiin DCC-menetelmällä.

Kolmannessa vaiheessa haluttu tuote lohkaistaan hartsista. Jos on käytetty o-nitrobentsyylihartsia, niin lohkaaisu suoritetaan säteilytyksellä. Jos on käytetty kloorimetyloitua hartsia, niin lohkaaisu suoritetaan HF:llä.

10 Käyttämällä vaiheessa 2 3-(N α -bentsoyylifenyyliala-
nyylitio)-2-D-metyyllipropionihapon sijasta muuta 3-R-A-S-2-
metyyllipropionihappoa, 2-R-A-S-propionihappoa tai 3-R-A-S-
propionihappoa voidaan vastaavasti valmistaa muu haluttu yh-
diste.

15 XXIII.

Tässä menetelmässä käytetään kiinteäfaasitekniikkaa samoin kuin menetelmän XXII vaiheessa 1, Boc-Pro liitetään kiinteään faasiin, kuten o-nitrobentsyylihartsiin, ja suojaryhmä poistetaan.

20 Toisena vaiheena vaiheessa 1 saatu proliinihartsikompleksi liitetään 3-Cbo-tio-2-metyyllipropionihappoon DCC-menetelmällä. Sitten asetyyliryhmä poistetaan käsittelemällä alkalisella liuoksella, kuten ammoniakkin metanoliliuoksella.

25 Kolmantena vaiheena vaiheen 2 tuote liitetään suojattuun fenyylialaniiniin.

Fenyylialaniinin suojaryhmänä on Boc, Bpoc, Ppoc tai jokin muu hapon suhteen herkkä suojaryhmä.

Neljäntenä vaiheen avaiheen 3 tuotteesta poistetaan suojaryhmä TFA:lla.

30 Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuote liitetään johonkin menetelmän XV vaiheessa 3 esitetyistä bentsoyylliitöntäaineista.

Kuudentena vaiheena N α -[3-(N α -bentsoyylifenyyliala-
nyylitio)-2-metyyllipropanoyyli]-L-proliini lohkaistaan
35 hartsista menetelmässä XXII vaiheessa 3 kuvatulla tavalla.

Seitsemäntenä vaiheena vaiheen 6 tuote jaetaan optiseksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 3 käytetty suojattu fenyylialaniiniyhdiste voidaan korvata N^{α} -bentsoyylifenyylialaniinilla, jolloin vaiheet 4 ja 5 voidaan jättää pois.

Vaiheessa 2 voidaan 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihapon sijasta käyttää 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappoa tai 2-asetyyylitio-2-metyylipropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 3 voidaan fenyylialaniinin sijasta käyttää muuta A-ryhmää yhdisteen valmistamiseksi, jossa on toivottu A-ryhmä. Vaiheessa 5 käytetyn bentsoyyliliitännäisyhdisteen sijasta voidaan vaiheen 4 tuotteeseen liittää mikä tahansa muu R-ryhmä.

XXIV.

Tässä menetelmässä tiofenyylialaniinifenyyliesteri-hydrokloridi saatetaan ensin reagoimaan $H_2S:n$ kanssa lievästi alkalisisessa väliaineessa, jolloin saadaan tiofenyylialaniinihydrokloridi.

Toisessa vaiheessa tiofenyylialaniinihydrokloridi saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-fenyylialaniinyylitio-2-metyylipropionihappohydrokloridi.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote haetaan optiseksi isomeereiksi sinänsä tunnetulla tavalla.

Neljännessä vaiheessa vaiheen 3 resolvoitu tuote saatetaan reagoimaan jonkin sellaisen bentsoyyliliitännäisyhdisteen kanssa, joita kuvattiin menetelmän XIV vaiheessa 1, esimerkiksi bentsoehapon N-sukkinimidyyliesterin tai bentsoylikloridin kanssa, jolloin saadaan 3-(N^{α} -bentsoyylifenyylialaniinyylitio)-2-D-metyylipropionihappo.

Viidennessä vaiheessa vaiheen 4 tuote liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin, sitten suojaryhmä poistetaan TFA/anisolilla ja haluttu yhdiste saadaan menetelmän XIV vaiheessa 4 kuvatulla menetelmällä.

Tässä menetelmässä vaiheet 3 ja 4 voidaan haluttaessa suorittaa eri järjestyksessä.

Vaiheessa 2 metakryylihapon sijasta voidaan käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 1 käytetyn fenyylialaniini voidaan korvata

millä tahansa muulla A-ryhmällä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa on haluttu A-ryhmä. Mikä tahansa haluttu R-ryhmä voidaan liittää vaiheen 3 tuotteeseen käyttämällä vaiheessa 4 bentsoyyyliliitännäaineen sijasta muuta R-ryhmän sisältävää liitännäainetta.

Tässä menetelmässä bentsoyyylitiofenyylialaniini (Bz-Phe-SH) saatetaan reagoimaan 3-bromi-2-metyylipropionihapon kanssa, jolloin saadaan 3-(N^α-bentsoyylifenyylialaninyylitio)-2-metyylipropionihappo. Tässä reaktiossa voi bromin sijasta olla kloori tai jodi.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin, sitten suojaryhmä poistetaan TFA/anisolilla, jolloin saadaan menetelmän XIV 4 vaiheessa 4 kuvatulla tavalla haluttu yhdiste.

Käyttämällä vaiheessa 1 3-bromi-2-metyylipropionihapon sijasta 3-bromipropionihappoa tai 2-bromipropionihappoa, saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Käyttämällä vaiheessa 1 Bz-Phe-SH:n sijasta muuta yhdistettä R-A-SH saadaan yhdisteitä, joissa on haluttu R- ja A-ryhmät.

XXVI.

Tässä menetelmässä bentsyylioksidikarbonyylimerkaptaani (Cbo-SH) saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-bentsyylioksidikarbonyylitio-2-metyylipropionihappo. Cbo:n sijasta voidaan käyttää muuta hapon suhteen herkkää aminosuojaryhmää.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote jaetaan optisesti isomeereiksi alalla tunnetulla tavalla.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 resolvoitu tuote liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin edullisesti DCC-menetelmällä, jolloin saadaan N^α-(3-bentsyylioksidikarbonyylitio-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuotteesta poistetaan suojaryhmä HBr:llä ja TFA:lla anisolissa, jolloin saadaan 3-merkapto-2-D-metyylipropanoyyli-L-proliini.

Viidentenä vaiheena vaiheen 4 tuote liitetään N-bentsoyylifenyylialaniiniin (Bz-Phe), edullisesti aktiiviesterimenetelmällä, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 1 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 5 voidaan Bz-Phe korvata millä tahansa R-A-yhdisteellä yhdisteen valmistamiseksi, jossa on halutut R- ja A-ryhmät.

XXVII.

Tässä menetelmässä tiofenyylialaniinihydrokloridi saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan 3-fenyylialaniinyylitio-2-metyylipropionihappohydrokloridi.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 tuote saatetaan reagoimaan bentsoyylidikloridin kanssa TEA:ssa, jolloin saadaan 3-(N^α-bentsoyylifenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropionihappo. Kolmantena vaiheena vaiheen 2 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi tavanomaisella resoluutiomenetelmällä.

Neljännessä vaiheessa vaiheen 3 resolvoitu tuote liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin, ja saadun tuotteen suojaryhmä poistetaan TFA/anisolilla, jolloin saadaan haluttu yhdiste menetelmän XIV vaiheen 4 mukaisella tavalla.

Vaiheessa 1 voidaan metakryylihapon sijasta käyttää akryylihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 1 voidaan tiofenyylialaniinin sijasta käyttää muuta A-SH yhdistettä yhdisteen valmistamiseksi, jossa on haluttu A-ryhmä. Vaiheen 1 tuotteeseen voidaan liittää mikä tahansa haluttu R-ryhmä käyttämällä vaiheessa 2 bentsoyylidikloridin sijasta muuta R-ryhmän sisältävää yhdistettä.

XXVIII.

Tässä menetelmässä 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappo saatetaan reagoimaan o-nitrobentsyylialkoholin kanssa, jolloin saadaan 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihappo-o-nitrobentsyyliesteri.

Toisessa vaiheessa vaiheen 1 esteri jaetaan optisiksi isomeereiksi alalla tunnetuin menetelmin.

Kolmannessa vaiheessa resolvoidusta vaiheen 2 tuotteesta poistetaan suojaryhmä säteilyttämällä, jolloin saadaan 3-asetyyylitio-2-D-metyylipropionihappo.

Neljännessä vaiheessa vaiheen 3 tuote liitetään
 5 L-proliinin tert-butyyliesteriin, edullisesti DCC-menetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -(3-asetyyylitio-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Viidennessä vaiheessa vaiheen 4 tuote sekoitetaan alkaliseen ammoniakin, metanolin ja anisolin seokseen, jolloin
 10 saadaan N^{α} -(3-merkpto-2-D-metyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesteri.

Kuudennessä vaiheessa vaiheen 5 tuote liitetään N-bentsoyylifenyylialaniiniin (Bz-Phe), edullisesti aktiiviesterimenetelmällä, jolloin saadaan N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyylifenyyli)alaninyylitio]-2-D-metyylipropanoyyli-
 15 L-proliini-tert-butyyliesteri. Bz-ryhmän sijasta voidaan reaktiossa käyttää muita fenyylialaniinin suojaryhmiä, kuten Boc- tai Cbo-suojaryhmiä.

Seitsemäntenä vaiheena vaiheen 6 tuotteesta poistetaan suojaryhmä esimerkiksi TFA/anisolilla, jolloin
 20 saadaan haluttu yhdiste.

Vaiheessa 1 voidaan 3-asetyyylitio-2-metyylipropionihapon sijasta käyttää 3-asetyyylitiopropionihappoa tai 2-asetyyylitiopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 6
 25 voidaan Bz-Phe korvata muulla R-A-yhdisteellä yhdisteen valmistamiseksi, jossa on halutut R- ja A-ryhmät.

XXIX.

Tässä menetelmässä 3-amino-2-metyylipropionihappo
 30 jaetaan ensin optiseksi isomeereiksi tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan 3-amino-2-D-metyylipropionihappo.

Toisena vaiheena vaiheen 1 tuote saatetaan reagoimaan natriumnitriitin kanssa HBr:ssä, jolloin saadaan 3-bromi-2-D-metyylipropionihappo. Vaihtoehtoisesti 3-kloori-
 35 2-D-metyylipropionihapon valmistamiseksi voidaan käyttää HCl:ää ja HNO_3 :a. Vielä eräässä vaihtoehtoisessa menetelmässä 3-hydroksi-2-metyylipropionihappo saatetaan reagoimaan PBr_3 :n kanssa 3-bromi-2-metyylipropionihapoksi.

Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote saatetaan reagoimaan N -bentsoyyylitiofenyylialaniinin (Bz-Phe-SH) kanssa, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-D-metyylipropionihappo.

5 Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuote liitetään L-proliinin tert-butyyliesteriin ja saadusta tuotteesta poistetaan sitten suojaryhmä esimerkiksi TFA/anisolilla, jolloin saadaan menetelmän XIV vaiheessa 4 kuvatulla tavalla otsikon yhdiste.

10 Vaiheessa 2 3-amino-2-D-metyylipropionihapon sijasta voidaan käyttää 3-aminopropionihappoa tai 2-aminopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- ja 2-tiopropionihappojohdannainen. Vaiheessa 3 voidaan Bz-Phe-SH korvata muulla R-A-SH yhdisteellä yhdisteen valmistamiseksi,
15 jossa halutut R- ja A-ryhmät.

XXX.

Tässä menetelmässä 3-amino-2-metyylipropionihappo jaetaan ensin optiseksi isomeereiksi tavanomaisella tavalla, jolloin saadaan samoin kuin menetelmän XXIX vaiheessa 1
20 3-amino-2-D-metyylipropionihappo.

Toisena vaiheena vaiheen 1 tuote saatetaan reagoimaan HBr:n kanssa natriumnitriitin läsnäollessa, jolloin saadaan 3-bromi-2-D-metyylipropionihappo samoin kuin menetelmän XXIX vaiheessa 2.

25 Kolmannessa vaiheessa vaiheen 2 tuote saatetaan reagoimaan tiobentsoehapon kanssa, jolloin saadaan 3-bentsoyyylitio-2-D-metyylipropionihappo. Tiobentsoehapon sijasta voidaan käyttää tioetikkahappoa.

Neljäntenä vaiheena vaiheen 3 tuotetta käsitellään
30 alkalisisessa liuoksessa, esimerkiksi metano/ammoniakkiliuoksessa, jolloin saadaan 3-merkaptio-2-D-metyylipropionihappo.

Viidennessä vaiheessa N α -bentsoyylifenyylialaniini (Bz-Phe) saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin kanssa MA-menetelmällä, ja saatu tuote saatetaan reagoimaan vai-
35 heessa 4 valmistetun tuotteen kanssa, jolloin saadaan 3-(N α -bentsoyylifenyylialanyylitio)-2-D-metyylipropionihappo samoin kuin menetelmän XI vaiheessa 3.

Kuudentena vaiheena vaiheen 5 tuote saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin kanssa MA-menetelmällä, ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan L-proliinin kanssa halutuksi yhdisteeksi siten kuin menetelmän XI vaiheessa 5 on kuvattu.

Vaiheessa 2 voidaan 3-amino-2-D-metyylipropionihapon sijasta käyttää 3-aminopropionihappoa tai 2-aminopropionihappoa, jolloin saadaan 3-tiopropionihappo- tai 2-tiopropionihappojohdannaiset. Vaiheessa 5 voidaan Bz-Phe:n sijasta käyttää muuta R-A-yhdistettä yhdisteen valmistamiseksi, jossa on halutut R- ja A-ryhmät.

Kun 3-merkaptio-2-metyylipropionihapon metyyllisivuketjulla ilmoitetaan olevan D-konfiguraatio, niin se merkitsee samaa kuin S-konfiguraatio.

Keksinnön mukaiset yhdisteet muodostavat emässuoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa, jotka suolat kuuluvat myös keksinnön suojapiiriin. Tällaisia suoloja ovat esimerkiksi ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat, kuten natrium- ja kaliumsuolat (ne ovat edullisia), maa-alkalimetallisuolat, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, orgaanisten emästen suolat, kuten disykloheksyyliamiini-, bentsatiini-, N-metyyli-D-glukamiini-, hydramiinisuuolat tai aminohappojen suolat, kuten arginiinin, lyysiinin ym. suolat. Edullisia suoloja ovat myrkyttömät, fysiologisesti hyväksyttävät suolat, vaikkain myös muita suoloja voidaan käyttää esimerkiksi tuotteen eristämiseen tai puhdistamiseen, kuten disykloheksyyliamiinisuuolaa koskevassa esimerkissä on osoitettu.

Suoloja muodostetaan tavallisella tavalla saattamalla tuote vapaan hapon muodossa reagoimaan yhden tai useamman ekvivalentin kanssa sopivaa emästä, joka antaa halutun kationin, liuottimessa tai reaktioväliaineessa, johon suola on niukkaliukoinen tai liukenematon, tai vedessä, jolloin vesi poistetaan kylmäkuivaamalla. Saattamalla suola reagoimaan liukenemattoman hapon kanssa, kuten kationinvaihtajahartsin kanssa, joka on vetymuodossa (esim. polystyreenisulfonihappohartsin, kuten Dowex 50) tai hapon

vesiliuoksen kanssa ja uuttamalla orgaanisella liuottimella, esimerkiksi etyyliasetaatilla, dikloorimetaanilla tms., saadaan vapaa happomuoto, joka voidaan haluttaessa muuttaa toiseksi suolaksi.

- 5 Seuraavissa esimerkeissä on kuvattu yksityiskohtaisesti N^{α} -[3-(N -bentsoyyylifenyyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliinin valmistus. Esimerkeissä reaktantteja käytetään mooliekvivalenttisina määrinä.

I.

10 Vaihe 1

N^{α} -tert-butyyliaksikarbonyyli-L-tiofenyylialaniinifenyyliesterin synteesi

- Boc-L-Phe:n (3,98 g) liuos noin 20 ml:ssa uudelleen-
- 15 tislattua etanolissa jäähdytettiin -20°C :seen metanoli-jäähiilihappojäähauteessa. Liuokseen lisättiin 2,04 ml N-etyylimorfoliinia ja sitten 2,04 ml isobutyylidiklooriformiaattia ja liuosta sekoitettiin -15°C :ssa kolme minuuttia. Seokseen lisättiin 1,8 ml tiofenolia ja seosta sekoitettiin 1,5
- 20 tuntia -15°C :ssa, sitten seoksen annettiin hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin edelleen kaksi tuntia. Seokseen lisättiin 20 ml etyyliasetaattia, ja seos jäähdytettiin jäähauteessa. Orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa kylmällä vedellä, kolme kertaa kylmällä 1-n sitruunahapolla, kolme kertaa kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella,
- 25 sella, kolme kertaa kylmällä 1-n NaHCO_3 -liuoksella ja lopuksi kolme kertaa kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytettiin bentseeni-petrolieetteristä, jolloin saatiin
- 30 3,68 g valkeita kiteitä, sp. $113,5 - 114,5^{\circ}\text{C}$. Tuotteen IR- ja NMR-spektrit, alkuaineanalyysi, elektroforeesi ja ohutkerroskromatografia osoittivat sen olevan otsikon yhdiste.

Vaihe 2

- 35 N^{α} -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinifenyyliesterin synteesi

(i) 2 g vaiheen 1 tuotetta lisättiin annisoliin (2,0 g) ja seos jäähdytettiin jää-asetonihauteessa.

N α -Boc-ryhmä poistettiin sekoittamalla seosta TFA:n (4 ml) kanssa huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. TFA ja anisoli poistettiin 30°C:ssa kiertohaihduttimessa suurtyhjössä, saatiin valkeita kiteitä.

5 (ii) Sitten lisättiin 10 ml 5,7-m HCl-etanoliliuosta, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia. Lisättiin 15 ml vedetöntä eetteriä ja seosta jäähdytettiin jäähauteessa 30 minuuttia. Seos suodatettiin ja kiteet pestiin useita kertoja eetterillä. Kiteitä kuivattiin
 10 yön yli tyhjöksikaattorissa NaOH-pellettien ja P₂O₅:n yllä, jolloin saatiin 1,03 g valkeita kiteitä, hajoamislämpötila 164,5 - 165°C.

(iii) Edellä saatu L-tiofenyylialaniinifenyyliesterin HCl-suola (1,12 g) suspendoitiin voimakkaasti sekoittaen
 15 15 ml:aan etyyliasetaattia. Suspensioon lisättiin 0,45 ml bentsoyylidikloridia ja sitten tipoitain Na₂CO₃:n (1,01 g) liuos 10 ml:ssa vettä ja seosta sekoitettiin voimakkaasti edelleen 30 minuuttia. Seosta jäähdytettiin jäähauteessa 30 minuuttia, sitten seos suodatettiin. Suodatetut kiteet pes-
 20 tiin useita kertoja kylmällä vedellä, kerran kylmällä etyyliasetaatilla ja kaksi kertaa vedettömällä eetterillä. Kiteet kuivattiin tyhjöksikaattorissa NaOH-pellettien ja P₂O₅:n yllä useiden tuntien ajan, jolloin saatiin 1,32 g valkeita kiteitä, hajoamislämpötila 182-183°C. IR- ja NMR-
 25 spektrit, alkuaineanalyysi, paperielektroforeesi ja ohutkerroskromatografia osoittivat sen olevan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

N α -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin synteesi

NaSH:n (1,01 g) liuokseen vedettömässä etanolissa
 30 (25 ml) johdettiin 35-40°C:ssa typpivirta samalla voimakkaasti sekoittaen. Liuokseen lisättiin 15 minuutin kuluessa 2,17 g vaiheessa 2 saatua tuotetta, ja lisäyksen lopussa lämpötila alennettiin noin 20°C:seen. Seosta sekoitettiin 20°C:ssa voimakkaasti 1,5 tuntia. Etanoli haihdutettiin
 35 kiertohaihduttimessa 32°C:ssa. Jäännökseen lisättiin vettä (30 ml), liuos jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin sitten happameksi pH 2:een 50-%:isella H₂SO₄:llä. Seos sai

seistä jäähauteessa 30 minuuttia, sitten se suodatettiin. Jäännös pestiin useita kertoja kylmällä vedellä ja kuivatettiin tyhjöeksikaattorissa NaOH-pellettien ja P_2O_5 :n yllä. Jäännös kiteytettiin bentseeni-heksaanista, jolloin saatiin 1,45 g valkeita neulamaisia kiteitä, hajoamislämpötila 108,5 - 109,5°C. IR- ja NMR-spektrit, alkuaineanalyysi, paperielektroforeesi ja ohutkerroskromatografia osoittivat sen olevan otsikon tuote.

Vaihe 4

10 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Vaiheessa 3 saadun tuotteen (285 mg) ja metakryylihapon (86,1 μ l) suspensiota tolueenissa (2 ml) kiteytettiin palautusjäähdyttämällä useita tunteja eli kunnes reaktio ohutkerroskromatografian ja paperielektroforeesin mukaan oli olennaisesti päättynyt. Seos sai seistä huoneen lämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin kiertoahduttimessa suurtyhjiössä 35°C:ssa. Jäännös kiteytettiin ja uudelleen kiteytettiin bentseeni-n-heksaanista, jolloin saatiin valkeita kiteitä, sp. 120 - 122,5°C. IR- ja NMR-spektrit, alkuaineanalyysi, paperielektroforeesi ja ohutkerroskromatografia osoittivat sen olevan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

25 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

(A) Vaiheen 4 tuote kiteytettiin useita kertoja bentseenistä, jolloin saatiin otsikon yhdiste. Käyttämällä menetelmän XXIX vaiheissa 1-3 kuvatulla tavalla valmistettuja siemenkiteitä, saatiin otsikon yhdiste nopeammin ja paremmalla saannolla.

(B) Vaiheen 4 tuote liuotettiin bentseeniin, ja liuokseen lisättiin ekevivalenttinen määrä disykloheksyyliamiinia ja seosta sekoitettiin useiden tuntien ajan. Seos sai sitten seistä 4°C:ssa yön yli, sitten se suodatettiin, kiteet pestiin ja kuivatettiin tyhjöeksikaattorissa. Kiteet liuotettiin veden ja etyyliasetaatin seokseen, liuos tehtiin happameksi pH 2:een väkevällä kloorivetyhapolla samalla

jäähdyttäen jäähauteessa. Seos pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO_4 :llä ja suodatettiin. Liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa, ja jäännös kiteytettiin bentseenistä, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

5 Vaihe 6

N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli)alanyylitio]-2-D-metyylipropaanoyyli-7-L-proliinin synteesi

(A) (i) 2,5 mmol vaiheen 5 tuotetta liuotettiin 3 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF), ja liuos jäähdytettiin
10 jää-asetonihauteessa 0°C :seen. Liuokseen lisättiin 2,5 mmol DCC:tä 1,5 ml:ssa DMF, ja seosta sekoitettiin viisi minuuttia 0°C :ssa. Liuokseen lisättiin L-proliinin tert-butyyliesterin (2,5 mmol) liuos DMF:ssä (1,5 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli 4°C :ssa. Reaktioseokseen lisättiin 10 ml
15 etyyliasetaattia, sakka suodatettiin ja pestiin 20 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset jäähdytettiin ja orgaaninen faasi pestiin kolme kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kerran kylmällä 0,1-n NaHCO_3 -liuoksella ja kolme kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatettiin. Liuotin poistettiin kiertohaihduttimessa suurtyhjössä, jolloin saatiin valkea jäännös.

(ii) Saatu jäännös suspendoitiin 4 ml:aan anisolia, liuokseen lisättiin 8 ml TFA ja seoksen annettiin reagoida
25 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa sekoittaen. TFA poistettiin kiertohaihduttimessa suurtyhjössä. Jäännös liuotettiin 1 ml:aan tetrahydrofuraania ja kromatografoitiin. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin pieneen määrään isopropanolia ja kromatografoitiin
30 uudelleen. Tuotetta sisältävistä fraktioista saatu öljy liuotettiin tetrahydrofuraaniin, sitten liuotin haihdutettiin N_2 -virrassa. Lopputuote saatiin poistamalla liuottimen jäännökset kiertohaihduttimessa suurtyhjössä.

(B) DCC:n (2,5 ml) kylmä DMF-liuos lisättiin tipoit-
35 tain vaiheessa 5 saadun tuotteen (2,5 mmol) ja N-hydroksisukkinimidin (2,5 mmol) 0°C :seen jäähdytettyyn DMF-liuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C :ssa 30 minuuttia ja

sitten 4°C:ssa yön yli. Kiteinen disykloheksyyliurea poistettiin suodattamalla ja sakka pestiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös kiteytettiin bentseeni-heksaanista. Kiteet liuotettiin kylmään tetrahydrofuraaniin ja liuos lisättiin L-Pro:n (2,5 mmol) ja NaHCO₃:n (2,5 mmol) kylmään THF/vesiliuokseen. Reaktioseosta sekoitettiin yön yli huoneen lämpötilassa, sitten THF poistettiin kiertohaihduttimessa 35°C:ssa. Seokseen lisättiin vettä ja pH säädettiin 9:ksi kiinteällä NaHCO₃:lla. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Vesifaasi jäähdytettiin jäähauteessa ja tehtiin sitten happameksi pH 2:een 1-n HCl:llä etyyliasetaatin läsnäollessa. Orgaaninen faasi pestiin kahdesti kylmällä vedellä ja sitten kahdesti kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin vedettömällä MgSO₄:llä ja suodatettiin. Liuotin haihdutettiin kiertohaihduttimessa ja jäännös kiteytettiin eetteri-heksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste.

Vaihtoehtoinen menetelmä N α -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin syntetisoimiseksi

(A) Boc-L-tiofenyylialaniinifenyyliesteri valmistetaan vaiheessa 1 kuvatulla tavalla. Tiohappo, Boc-L-tiofenyylialaniini valmistetaan olennaisesti vaiheessa 3 kuvatulla tavalla. Vaihtoehtoisesti tämä tiohappo voidaan valmistaa saattamalla ekvivalenttiset määrät Boc-L-fenyylialaniinia ja rikkivetyä reagoimaan seka-anhydridiliitöntämenetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952). Tiohappo saatetaan sitten reagoimaan HCl-etanoliliuoksen kanssa ja saatu yhdiste bentsoyylikloridin kanssa tai aktiivisen bentsoehappoesterin kanssa vaiheessa 2 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan haluttu yhdiste.

(B) N α -bentsoyyli-L-Phe valmistetaan saattamalla ekvivalenttiset bentsoyylikloridia ja L-fenyylialaniinia reagoimaan NaOH-liuoksessa julkaisussa J. Bio. Chem. 138, 627 (1941) kuvatulla tavalla. Otsikon yhdiste syntetisoidaan saattamalla ekvivalenttiset määrät N α -bentsoyyli-L-fenyylialaniinia ja rikkivetyä reagoimaan seka-anhydridiliitöntämenetelmällä julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952) kuvatulla tavalla.

Vaihtoehtoinen menetelmä 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-
alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon syntetisoimiseksi

Boc-L-tiofenyylialaniini valmistetaan menetelmän IX
vaiheissa 1 ja 2 kuvatulla tavalla. L-tiofenyylialaniinin
5 HCl-suola valmistetaan sekoittamalla Boc-L-tiofenyyliala-
niinia HCl:n kanssa etikkahapossa huoneen lämpötilassa.
Seokseen lisätään sitten vedetöntä eetteriä ja seos jääh-
dytetään jäähauteessa. Liuos suodatetaan ja pestään useita
kertoja eetterillä. Jäännös kuivataan yön yli tyhjöeksi-
10 kaattorissa NaOH-pellettien ja P₂O₅:n yllä. Saatu tuote
saatetaan reagoimaan metakryylihapon kanssa vaiheessa 4 ku-
vatulla tavalla, jolloin saadaan 3-L-fenyyli-alanyylitio-2-
metyylipropionihapon hydrokloridisuola. Se voidaan joko ja-
kaa optisiksi isomeereiksi olennaisesti noudattaen vaihees-
15 sa 5 kuvattua menetelmää ja sitten saattaa reagoimaan bent-
soyylikloridin kanssa olennaisesti vaiheessa 2(iii) kuva-
tulla tavalla, jolloin saadaan otsikon yhdiste; tai saatu
yhdiste voidaan ensin saattaa reagoimaan bentsoyylikloridin
kanssa vaiheessa 2(iii) kuvatulla tavalla ja sitten jakaa
20 optisiksi isomeereiksi.

II.

Vaihe 1

N α -Boc-L-tiofenyylialaniinifenyyliesterin synteesi
Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa 1
25 kuvatulla tavalla.

Vaihe 2

N α -Boc-L-tiofenyylialaniinin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan käyttämällä menetelmän I
vaiheessa 3 käytetyn N α -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniini-
30 fenyyliesterin sijasta vaiheen 1 tuotetta ja noudattamalla
olennaisesti menetelmän I vaiheen 3 menetelmää. Vaihtoehtoi-
sesti otsikon yhdiste valmistetaan menetelmällä, joka on
kuvattu julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952).

Vaihe 3

35 3-(N α -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropioni-
hapon synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa

4 kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn N^{α} -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin sijasta vaiheen 2 tuotetta.

Vaihe 4

3- (N^{α} -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheen 5 menetelmällä jakamalla vaiheen 3 tuote optisiksi isomeereiksi.

Vaihe 5

10 N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-L-proliinin synteesi

(A) Vaiheen 4 tuotteen suojaryhmä poistetaan TFA/anisoliilla olennaisesti menetelmän I vaiheen 2(i) menetelmällä. Saatu yhdiste saatetaan sitten reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa olennaisesti siten kuin menetelmän I vaiheessa 2(iii) on kuvattu, jolloin saadaan 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihappo. Otsikon yhdiste saadaan siitä menetelmän I vaiheessa 6 kuvatulla menetelmällä.

20 (B) Menetelmä I vaiheessa 6(A) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon sijasta esimerkin 4 tuotetta saadaan N-(3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyyllipropanoyyli)-L-proliini. Se saatetaan reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa menetelmän I vaiheessa 2(iii) kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihtoehtoisesti menetelmän I vaiheessa 6(B) kuvatulla menetelmällä ja käyttäen 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon sijasta vaiheen 4
30 tuotetta, saadaan N^{α} -[3-(N^{α} -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipropanoyyli]-2-proliini. Sen suojaryhmä poistetaan olennaisesti noudattaen menetelmän I vaiheessa 2(i) kuvattua menetelmää. Otsikon yhdiste saadaan saattamalla siten saatu tuote reagoimaan bentsoyylikloridin kanssa
35 menetelmän I vaiheessa 2(iii) kuvatulla tavalla.

III.

Vaihe 1

$N\alpha$ -Cbo-L-fenyylialaniinipentakloorifenyyliesterin synteesi

- 5 Cbo-L-Phe:n (15 mmol) liuos noin 60 ml:ssa uudelleentislattua etyyliasetaattia jäähdytetään metanoli-hiilihappojää-jäähauteessa -20°C :seen. Liuokseen lisätään N-etyylimorfoliinia (15 mmol) ja sitten isobutyliklooriformiaattia (15 mmol) ja seosta sekoitetaan -15°C :ssa useita minuutteja. Sitten lisätään pentakloorifenolia (15 mmol) ja reaktioseosta sekoitetaan -15°C :ssa 1,5 tuntia, sitten seoksen annetaan hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan edelleen kaksi tuntia. Seokseen lisätään 100 ml etyyliasetaattia ja seos jäähdytetään jäähauhteessa. Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylmällä vedellä, kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kylmällä 1-n NaHCO_3 -liuoksella ja lopuksi kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä, suodatetaan ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan otsikon yhdiste, sp. $153,5 - 154^{\circ}\text{C}$.

Vaihe 2

L-fenyylialaniinipentakloorifenyyliesterin hydrobromidisuolan synteesi

- 25 Vaiheessa 1 saatua tuotetta sekoitetaan HBr-etikkahappoliuoksessa huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Seokseen lisätään vedetöntä eetteriä, ja seos jäähdytetään jäähauhteessa, suodatetaan ja sakka pestään useita kertoja eetterillä. Sakka kuivataan tyhjöksikaattorissa NaOH-pellettien ja P_2O_5 :n yllä, jolloin saadaan otsikon yhdiste, jonka hajoamispiste on $178-180^{\circ}\text{C}$.

Vaihe 3

$N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialaniinipentakloorifenyyliesterin synteesi

- 35 Noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 2(iii) kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn L-tiofenyylialaniinihydrokloridin sijasta edellä

vaiheessa 2 saatua yhdistettä, saadaan otsikon yhdiste, sp. 161-162°C.

Vaihe 4

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon synteesi

Vaiheen 3 tuotteen (10 mmol) liuokseen uudelleen-tislatussa dioksaanissa lisätään N-etyylimorfoliinilla neutraloitu 3-merkaptio-2-metyylipropionihapon (10 mmol) dioksaaniliuos. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio ohutkerroskromatografian mukaan on täydellinen. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa 30°C:ssa, ja jäännökseen lisätään etyyliasetaattia. Seos jäähdytetään jäähauteessa, pestään 0,1-n HCl:llä ja sitten useita kertoja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan MgSO₄:llä ja haihdutetaan kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 6

N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvattua menetelmää.

IV.

Vaihe 1

N α -bentsoyyli-D,L-tiofenyyli-alaniinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan N α -bentsoyyli-D,L-Phe:n ja H₂S:n ekvivalenttisten määrien reaktiossa seka-anhydridiliitöntämenetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952).

Vaihe 2

3-(N α -bentsoyyli-D,L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 4

kuvatulla menetelmällä käyttäen siinä käytetyn N^{α} -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin sijasta edellä vaiheessa 1 saatua yhdistettä.

Vaihe 3

- 5 3-(N^{α} -bentsoyyli-D,L-fenyylianyylitio)-2-D-metyyllipropionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 4

- 10 N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-D,L-fenyylianyylitio)-2-D-metyyllipropnaoyyli- γ -L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 6 kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn lähtöaineen sijasta vaiheessa 3 valmistettua yhdistettä.

V.

Vaihe 1

2-metyyllipropenoyyli-L-proliinin synteesi

- (i) Metakryylihapon (5 mmol) ja N-hydroksisukkinimidin (5 mmol) 0°C :eiseen dikloorimetaaniliuokseen lisätään tipoittain kylmä DCC:n (5 mmol) dikloorimetaaniliuos. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C :ssa 30 minuuttia ja sitten 4°C :ssa yön yli. Kiteinen disykloheksyyliurea suodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään bentseeni-heksaanista. Kiteet liuotetaan kylmään THF:ään ja liuokseen lisätään L-Pro:n (5 mmol) ja NaHCO_3 :n (5 mmol) kylmä liuos THF:n ja veden seoksessa. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli. THF poistetaan kierto-haihduttimessa 35°C :ssa. Jäännökseen lisätään vettä ja kiinnittää NaHCO_3 :a pH 9:ään. Vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Vesifaasi jäädytetään jäähauteessa ja tehdään happameksi pH 2:nn 1-n HCl:llä etyyliasetaatin läsnäollessa. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa ja jäännös kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

(ii) L-proliinin (2,5 mmol) jäällä jäähdytettyyn liuokseen veden ja NaHCO_3 :n seoksessa lisätään voimakkaasti sekoittaen metakryloyylikloridia (2,5 mmol). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, sitten seos uutetaan eetterillä. Vesifaasi tehdään happameksi 1,0-n HCl :llä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

(iii) Metakryylihapon (2,5 mmol) liuos uudelleen-
 10 tislatussa etyyliasetaatissa jäähdytetään metanoli-hiili-
 happojää-jäähauteessa -20°C :seen, liuokseen lisätään N-etyy-
 limorfoliinia (2,5 mmol) ja sitten isobutyryliklooriformiaat-
 tia (2,5 mmol) ja seosta sekoitetaan -15°C :ssa useiden mi-
 nuuttien ajan. Seokseen lisätään L-proliini-tert-butyryli-
 15 esterä (2,5 mmol) ja seosta sekoitetaan -15°C :ssa 1,5 tun-
 tia. Seoksen annetaan hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan
 ja sitä sekoitetaan edelleen kaksi tuntia. Seokseen lisä-
 tään etyyliasetaatia, ja seos jäähdytetään jäähauteessa.
 Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylmällä vedellä,
 20 kylmällä 1-n sitruunahapolla, kylmällä kyllästetyllä NaCl -
 liuoksella, kylmällä 1-n NaHCO_3 -liuoksella ja lopuksi kyl-
 mällä kyllästetyllä NaCl -liuoksella. Orgaaninen faasi kui-
 vataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin haih-
 dutetaan kiertohaihduttimessa, ja jäännös kiteytetään bents-
 25 eenipetrolieetteristä. Tert-butyryliryhmä poistetaan olen-
 naisesti menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla tavalla.

Vaihe 2

$\text{N}\alpha$ -73-($\text{N}\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialanyylitio)-2-D-me-
 tyylipropanoyyli7-L-proliinin synteesi

30 Noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 4
 kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn metakryy-
 lihapon sijasta vaiheen 1 tuotetta, saadaan 2-D,L-metyyli-
 propanoyylijohtannainen. Se jaetaan optisiksi isomeereiksi
 kiteyttämällä useita kertoja metanoli-bentseeni-eetteri-
 35 seoksesta tai nestekromatografiolla, jolloin saadaan otsi-
 kon yhdiste. Vaihtoehtoisesti vaiheen 1 tuotteen sijasta
 voidaan käyttää $\text{N}\alpha$ -2-metyylipropenoyyli-L-Pro-tert-butyryli-

esteriä. Saadun tuotteen resoluution jälkeen yhdisteestä poistetaan suojaryhmä vaiheessa 1 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

VI.

5

Vaihe 1

$N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialaniinin synteesi

Otsikon yhdiste syntetisoidaan bentsoyylikloridin ja L-Phe:n ekvivalenttisten määrien reaktiossa NaOH-liuoksessa menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Biol. Chem. 10 138, 627 (1941).

Vaihe 2

3-merkapto-2-metyylipropionihapon synteesi

Tioetikkahapon (50 g) ja metakryylihapon (40,7 g) seosta kuumennetaan höyryhauteella tunnin ajan, sitten 15 seos saa seistä huoneen lämpötilassa 18 tuntia. NMR-spekt-rillä todetaan reaktion menneen täydellisesti, jonka jäl-keen reaktioseos tislataan tyhjössä. Haluttu 3-asetyyli-2-metyylipropionihappo saadaan 12,5 - 131°C:ssa kiehuvaassa fraktiossa, joka haihdutetaan kuiviin. Tuote (3,4 g) liuo- 20 tetaan veden (10,5 ml) ja väkevän ammoniakkin (6,4 ml) seokseen. Tunnin kuluttua seos laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Suodos uutetaan etyyliasetaatilla, tehdään happameksi väkevällä HCl:llä, kyllästetään NaCl:llä ja uu- tetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Uutteet pestään kyl- 25 lästetyllä NaCl-liuoksella ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

3-($N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-metyyli- propionihapon synteesi

30 $N\alpha$ -bentsoyyli-L-Phe:n (25 mmol) liuos uudelleentis-
latussa etyyliasetaatissa jäähdytetään -20°C:seen metanoli-
hiilihappojää-jäähauteessa. Liuokseen lisätään N-etyyli-
morfoliinia (25 mmol) ja sitten isobutyliklooriformiaat-
tia (25 mmol) ja liuosta sekoitetaan -15°C:ssa useiden mi-
35 nuuttien ajan. Lisätään N-hydroksisukkinimidiä (50 mmol)
ja reaktioseosta sekoitetaan -15°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktio-
seoksen annetaan hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan ja

siihen lisätään N-etyylimorfoliinilla neutraloitu 3-merkaptato-2-metyylipropionihappoa (25 mmol) ja seosta sekoitetaan, kunnes ohutkerroskromatografia osoittaa reaktion tapahtuneen täydellisesti. Seokseen lisätään etyyliasetaattia ja seos
 5 jäähdytetään jäähauteessa ja tehdään happameksi pH 3:een 1-n HCl:llä. Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylmällä vedellä ja sitten kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa
 10 ja jäännös kiteytetään bentseeni-petrolieetteristä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 4

N^α -3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli-7-L-proliinin valmistus resoluutiolla
 15 Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 5

N^α -3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli-7-L-proliinin synteesi
 20 Vaiheen 4 tuotteen (10 mmol) liuos uudelleentislatussa etyyliasetaatissa jäähdytetään metanoli-hiilihappojää-jäähauteessa -20°C :seen ja siihen lisätään N-etyylimorfoliinia (10 mmol) ja sitten isobutyyliklooriformiaattia (10 mmol) ja liuosta sekoitetaan useiden minuuttien
 25 ajan -15°C :ssa. Sitten lisätään N-hydroksisukkinimidiä (10 mmol) ja reaktioseosta sekoitetaan -15°C :ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos saa hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitetaan edelleen kaksi tuntia. Seokseen lisätään etyyliasetaattia ja seos jäähdytetään jäähauteessa.
 30 Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylmällä vedellä, kylmällä 1-n NaHCO_3 -liuoksella ja lopuksi kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytetään bentseeni-petrolieetteristä, jolloin saadaan 3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon N-hydroksisukkinimidiesteri. Saatu esteri liuotetaan THF:ään ja liuos lisätään
 35

L-Pro:n (10 mmol) kylmään THF/vesiseokseen (1:1), joka sisältää NaHCO_3 :a. Seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa, siihen lisätään etyyliasetaattia, ja seos jäähdytetään jäähauteessa. Orgaaninen faasi pestään kylmällä vedellä, kylmällä 1-n sitruunahapolla, kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kylmällä 1-n NaHCO_3 -liuoksella ja lopuksi kylmällä kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytetään eteri-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

VII.

Vaihe 1

$\text{N}\alpha$ -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinifenyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa 1 kuvatulla tavalla käyttäen siinä käytetyn Boc-L-Phe:n sijasta bentsoyyli-L-fenyylialaniinia.

Vaihe 2

$\text{N}\alpha$ -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 3 kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä vaiheen 1 tuotetta.

Vaihe 3

3-($\text{N}\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialaniitylitio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 4 kuvatulla tavalla käyttämällä menetelmässä vaiheen 2 tuotetta.

Vaihe 4

3-($\text{N}\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyylialaniitylitio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 5

$N\alpha$ -[3-($N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan vaiheen 4 tuotteesta menetelmän XI vaiheessa 5 kuvatulla menetelmällä.

VIII.

Vaihe 1

$N\alpha$ -Boc-L-tiofenyyli-alaniinifenyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 2

$N\alpha$ -Boc-L-tiofenyyli-alaniinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 3 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 3

3-($N\alpha$ -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän IV vaiheessa 3 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 4

3-($N\alpha$ -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 5

3-($N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

Vaihe 6

$N\alpha$ -[3-($N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 5 kuvatulla menetelmällä.

IX.

Vaihe 1

$N\alpha$ -bentsoyyli-L-fenyyli-alaniinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 2

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän XI vaiheessa 3 kuvattua menetelmää. Tässä menetelmässä voi tapahtua jonkin verran rasemisoitumista.

Vaihe 3

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 5 kuvatulla tavalla.

Vaihe 4

N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla tavalla.

X.

Vaihe 1

3-(N α -Ddz-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-metyyli-propionihapon synteesi

Ddz-L-Phe valmistetaan menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Liebigs Ann. Chem. 763, 162 (1972) tai julkaisussa Birr, C., Peptide, 1972, Proc. of the 12th Eur. Pept. Sym., Hanson, H. ja Jahnke, H.D., toim. North-Holland Publishers, sivu 72 (1973). Ddz-L-Phe:n (10 mmol) liuos uudelleentislatussa dioksaanissa jäähdytetään asetoni-hiilihappojää-jääseoksessa -20°C:seen. Liuokseen lisätään 1,1-dikarbonyylidi-imidatsolin (CDI) (10 mmol) dioksaani-liuos. Liuosta sekoitetaan -10°C:ssa kaksi tuntia, sitten liuos lisätään N-etyylimorfoliinilla neutraloituun 3-merkaptio-2-metyyli-propionihapon (10 mmol) kylmään dioksaani-liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan -10°C:ssa, kunnes reaktio ohutkerroskromatografian mukaan on täydellinen, jolloin reaktioseos saa hitaasti lämmitä huoneen lämpötilaan. Liuotin poistetaan alennetussa paineessa 30°C:ssa, ja jäännökseen lisätään etyyliasetaattia. Seos jäähdytetään jäähauteessa ja pestään 0,1-n HCl:lla ja sitten useita

kertoja kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

5 Vaihe 2

3-(N^α -Ddz-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

10 Vaihe 3

N^α -[3-(N^α -Ddz-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) (i) kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn 3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon sijasta vaiheessa 2 valmistettua tuotetta.

Vaihe 4

N^α -[3-(L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

20 Vaiheen 3 tuote liuotetaan THF:ään ja liuos jäädytetään 20°C :seen. Liuosta säteilytetään lasiputkessa aaltopituudella 350 nm viisi tuntia. THF haihdutetaan kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

25 N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 2(iii) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn lähtöaineen sijasta vaiheen 4 tuotetta.

30 Vaihe 6

N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla vaiheen 5 tuotteesta tert-butyyliryhmä menetelmän I vaiheessa 6(A) (ii) 35 kuvatulla tavalla.

Vaihe 1

3-(N α -Bpoc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon synteesi

N α -Bpoc-L-Phe syntetisoidaan menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Helv. Chem. Acta 51, 614 (1968). Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XV vaiheessa 1 kuvatulla tavalla käyttämällä siinä Ddz-L-Phe:n sijasta N α -Bpoc-L-Phe-yhdistettä.

Vaihe 2

10 3-(N α -Bpoc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 3

15 N α -[3-(N α -Bpoc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) (i) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon sijasta vaiheessa 2 saatua yhdistettä.

Vaihe 4

N α -[3-(L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Vaiheessa 3 saatu yhdiste liuotetaan metyleenikloridiin, joka sisältää 0,5 % TFA:ta, liuosta sekoitetaan 10 minuuttia. TFA ja metyleenikloridi haihdutetaan kiertoaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

30 N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 2(iii) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä lähtöainena vaiheen 4 tuotetta.

Vaihe 6

35 N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla tert-butyylies-

teriryhmä vaiheen 5 tuotteesta menetelmän I vaiheessa
6(A) (ii) kuvatulla menetelmällä.

XII.

Vaihe 1

5 3-merkaptio-2-metyylipropionihappo-tert-butyylie-
rin synteesi

3-asetyyllitio-2-metyylipropionihappoa (0,62 g) lisä-
tään 2-metyylipropeenin (0,56 g) liuokseen 1-n rikkihapossa
-10°C:ssa. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia, sitten sen anne-
10 taan lämmitä huoneen lämpötilaan, jolloin saadaan 3-asetyy-
litio-2-metyylipropionihappo-tert-butyyliesteri. Saatu es-
teri liuotetaan veden ja ammoniakkin seokseen. Tunnin kulut-
tua reaktioseos laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Suodos
uutetaan etyyliasetaatilla ja tehdään sitten happameksi vä-
15 kevällä HCl:llä, kyllästetään NaCl:llä ja uutetaan kaksi
kertaa etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuutteet pestään
kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja haihdutetaan kuiviin, jol-
loin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 2

20 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipro-
pionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 3
kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn 3-merkaptio-2-
metyylipropionihapon sijasta vaiheessa 1 valmistettua tuo-
25 tetta.

Vaihe 3

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipro-
pionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla vaiheen 2 tuot-
30 teesta tert-butyyliesteriryhmä menetelmän I vaiheessa
6(A) (ii) kuvatulla tavalla.

Vaihe 4

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-
propionihapon valmistus resoluutiolla

35 Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I
vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 5

N^{α} -[3-(bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanooyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla tavalla.

XIII.

Vaihe 1

3-merkaptio-2-metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän XVII vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 2

3-(N^{α} -Ppoc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

Käyttämällä menetelmän XV vaiheessa 1 käytetyn N^{α} -Ddz-L-Phe:n sijasta N -Ppoc-L-Phe-yhdistettä [valmistettu julkaisussa Int. J. Peptide Protein Res. 6, 111 (1974) kuvatulla menetelmällä] ja noudattamalla menetelmän XV vaiheessa 1 kuvattua menetelmää, saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

3-L-fenyyli-alanyylitio-2-metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

Vaiheen 2 tuote liuotetaan 0,5 % TFA:ta sisältävään metyleenikloridiin ja liuosta sekoitetaan 10 minuuttia. TFA ja metyleenikloridi haihdutetaan kierto-haihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 4

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan bentsoyylikloridin ja vaiheen 3 yhdisteen reaktiossa (ekvivalenttiset määrät) etyyliasetaatin ja NaHCO_3 -vesiliuoksen seoksessa.

Vaihe 5

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla tert-butyyliesteriryhmä vaiheen 4 tuotteesta menetelmän I vaiheessa 6(A) (ii) kuvatulla tavalla.

Vaihe 6

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 7

N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa 10 6(A) kuvatulla tavalla.

XIV.

Vaihe 1

N α -Ddz-L-tiofenyyli-alaniinin synteesi

N α -Ddz-L-Phe (5 mmol) liuotetaan DMF:ään ja liuos 15 jäähdytetään 0°C:seen jää-asetonihauteessa. Liuokseen lisätään DCC:tä (5 mmol) DMF:ssä ja seosta sekoitetaan useita minutteja 0°C:ssa. Liuokseen lisätään p-nitrofenolia (5 mmol) DMF:ssä ja reaktioseosta sekoitetaan 4°C:ssa yön yli. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Jäännökseen 20 lisätään etyyliasetaattia ja seos suodatetaan. Jäännös pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt etyyliasetaattiliuokset jäähdytetään jääkaapissa. Orgaaninen faasi pestään kolme kertaa kylmällä 1-n NaHCO₃-liuoksella ja lopuksi kolme kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi 25 vataan vedettömällä MgSO₄:llä ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä. Otsikon yhdiste saadaan käyttämällä saatua tuotetta menetelmän I vaiheessa 3 käytetyn bentsoyyli-L-tiofenyyli-alanyylifenyyliesterin sijasta ja noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 30 sa 3 kuvattua menetelmää.

Vaihe 2

3-(N α -Ddz-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 4 35 kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn N α -bentsoyyli-L-tiofenyyli-alaniinin sijasta vaiheen 1 tuotetta.

Vaihe 3

3-(N α -Ddz-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattaen olennaisesti menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 4

N α - β -(N α -Ddz-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A)(i) kuvatulla tavalla korvaamalla siinä käytetty 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihappo vaiheen 3 tuotteella.

Vaihe 5

N α - β -(L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän XV vaiheessa 4 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 6

N α - β -(N α -L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan saattamalla ekvivalenttiset määrät bentsoyylikloridia ja vaiheen 5 tuotetta reagoimaan etyyliasetaatin ja NaHCO₃-pitoisen veden seoksessa.

Vaihe 7

N α - β -(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla tert-butyyliesteriryhmä vaiheen 6 tuotteesta menetelmän I vaiheessa 6(A)(ii) kuvatulla menetelmällä.

30 XV.

Vaihe 1

2-metyyli-propenoyyli-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

35 DCC:n (2 mmol) kylmä DMF-liuos lisätään tipoitain metakryylihapon (2 mmol) ja L-proliinin tert-butyyliesterin (2 mmol) DMF-liuokseen 0°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia ja sitten 4°C:ssa yön yli. Kiteinen disyklo-

heksyyliurea suodatetaan ja sakka pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään bentseeni-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

5 Vaihe 2

N^{α} -Ddz-L-tiofenyylialaniinin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän XIX vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 3

10 N^{α} - β -(N^{α} -Ddz-L-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropaanoyyli γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 4 kuvatulla menetelmällä korvaamalla siinä käytetty bentsoyyli-L-tiofenyylialaniini vaiheen 2 tuotteella ja metakryylihappo vaiheen 1 tuotteella.

Vaihe 4

N^{α} - β -(L-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropaanoyyli γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän XV vaiheessa 4 kuvattua menetelmää.

Vaihe 5

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropaanoyyli γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XIX vaiheessa 6 kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 6

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-metyylipropaanoyyli γ -L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan poistamalla vaiheen 5 tuotteesta tert-butyyliesteriryhmä menetelmän I vaiheessa 6(A)(ii) kuvatulla tavalla.

Vaihe 7

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-D-metyylipropaanoyyli γ -L-proliinin valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän X vaiheessa 2 kuvattua menetelmää.

XVI.

Vaihe 1

3-asetyyli-2-metyylipropionoyyli-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- 5 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XX vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn metakryylihapon sijasta 3-asetyyli-2-metyylipropionihappoa.

Vaihe 2

- 10 3-merkaptio-2-metyylipropionoyyli-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Vaiheen 1 tuote liuotetaan metanolin ja väkevän ammoniakkin seokseen. Tunnin reaktioajan jälkeen seos laimennetaan vedellä ja suodatetaan. Suodos uutetaan etyyliasetaatilla ja tehdään sitten happameksi väkevällä HCl:llä, 15 kyllästetään NaCl:llä ja uutetaan kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatit uutteet pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

- 20 3-merkaptio-2-D-metyylipropionoyyli-L-proliini-tert-butyyliesterin valmistus resoluutiolla

Vaiheen 2 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi nestekromatografialla tai muodostamalla metallikelaattikompleksi, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

- 25 Vaihe 4

N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli)alanyyli-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän XI vaiheessa 3 kuvatulla menetelmällä korvaamalla siinä käytetty 30 3-merkaptio-2-metyylipropionihappo vaiheen 3 tuotteella.

Vaihe 5

N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli)alanyyli-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliinin synteesi

- Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa 35 6(A)(ii) kuvatulla tavalla poistamalla tert-butyyliesteriryhmä vaiheen 4 tuotteesta.

XVII.

Tähän menetelmään sisältyy tavanomainen peptidisyn-
teeseissä käytetty kiinteäfaasitekniikka, jota on yleises-
ti kuvattu julkaisussa Adv. Enzymol. 32, 221 (1969).

5

Vaihe 1

L-Pro:n liittäminen kiinteäfaasihartsiin

Noudattaen standardimenetelmää N^{α} -Boc-L-Pro:n liuos
etyyliasetaatissa sekoitetaan di-isopropyylietyyliamiinin
läsnäollessa kiinteäfaasihartsin kanssa, jossa on 3-nitro-
10 4-bromimetyyllibentsyyliamidiryhmiä. Ylimääräinen N^{α} -Boc-L-
Pro poistetaan pesemällä etyyliasetaatilla, metanolilla ja
sitten dikloorimetaanilla. Hartsiin, johon on liitetty N^{α} -
Boc-L-Pro, lisätään Boc-suojaryhmän poistamiseksi TFA:n
25-%:inen dikloorimetaaniliuos, joka sisältää indolia
15 1 mg/ml. Hartsia pestään dikloorimetaanilla.

Vaihe 2

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-
propionihapon liittäminen vaiheen 1 tuotteeseen

Otsikon yhdisteen ja DCC:n liuos DMF:n ja dikloori-
20 metaanin seoksessa (1) sekoitetaan vaiheen 1 hartsin kans-
sa. Otsikon yhdiste liitetään tässä vaiheessa proliiniin,
jolloin saadaan hartsin o-nitrobentsyyli-ryhmään liittynyt
 N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyllipro-
panoyyli]-L-proliini. Ylimääräiset reaktantit pestään pois
25 etanolilla ja sitten dikloorimetaanilla. Tuote kuivataan
kuivassa typpivirrassa.

Vaihe 3

N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-me-
tyyllipropanoyyli]-L-proliinin lohkaiseminen hartsista

30

Vaiheen 2 tuotetta metanolissa säteilytetään aalto-
pituudella 350 nm julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 97, 1575
(1975) kuvatulla menetelmällä. Otsikon yhdiste uutetaan
hartsista etyyliasetaatilla. Liuotin haihdutetaan kierto-
haihduttimella, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

35

XVIII.

Vaihe 1

L-Pro:n liittäminen kiinteäfaasihartsiin

L-Pro liitetään hartsiin menetelmän XXII vaiheessa 1
5 kuvatulla tavalla.

Vaihe 2

3-merkaptto-2-metyylipropionihapon liittäminen vai-
heen 1 tuotteeseen

Korvaamalla menetelmän XXII vaiheessa 2 käytetty
10 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyylialanyylitio)-2-D-metyylipropioni-
happo 3-Cbo-2-metyylipropionihapolla ja noudattamalla mene-
telmän XXII vaiheessa 2 kuvattua menetelmää, tämä yhdiste
liitetään hartsiin liitettyyn L-Pro-ryhmään. Cbo-ryhmän
poistamiseksi hartsi sekoitetaan TFA-liuokseen, jolloin
15 saadaan haluttu yhdiste. Hartsi pestään etanolilla ja di-
kloorimetanolilla.

Vaihe 3

L-Phe:n liittäminen vaiheen 2 tuotteeseen

N α -Boc-L-Phe ja DCC liuotettuna DMF:n ja dikloori-
20 metaanin seokseen (1:1) sekoitetaan vaiheen 2 hartsin kans-
sa. Tämä tuote liitetään hartsiin liitetyn yhdisteen mer-
kaptoryhmään. Ylimääräiset reaktantit pestään pois etano-
lilla ja sitten dikloorimetaanilla. Boc-suojaryhmän pois-
tamiseksi 25-%:inen TFA:n dikloorimetaaniliuos (1 mg/ml
25 indolia) ja hartsi sekoitetaan. Ylimääräinen TFA poiste-
taan pesemällä dikloorimetaanilla.

Vaihe 4

Bentsoyyli-ryhmän liittäminen vaiheen 3 tuotteeseen

Bentsoyylikloridin DMF-liuos, joka sisältää 1 ekvi-
30 valentin TEA:ta, sekoitetaan vaiheen 3 hartsin kanssa.
Bentsoyyli-ryhmä liittyy Phe:n aminoryhmään. Ylimääräiset
reagenssit poistetaan pesemällä etanolilla ja sitten di-
kloorimetaanilla, jolloin saadaan N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-
fenyylialanyylitio)-2-metyylipropanoyyli]-L-proliini hart-
35 siin sitoutuneena.

Vaihe 5

N^{α} - β -(N^{α} -L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliinin lohkaaminen hartsista

Otsikon yhdiste lohkaistaan hartsista menetelmän XXII
5 vaiheessa 3 kuvatulla tavalla.

Vaihe 6

N^{α} - β -(bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliinin valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän X
10 vaiheessa 2 esitettyä menetelmää.

XIX.

Vaihe 1

L-tiofenyyli-alaniini-hydrokloridin synteesi

L-tiofenyyli-alaniini-fenyyli-esteri-hydrokloridi valmistetaan julkaisussa Liebigs Ann. Chem. 576 (104 (1952) kuvatulla menetelmällä.
15

Otsikon yhdiste valmistetaan olennaisesti julkaisussa Chem. Ber. 87, 1093 (1954) ja Naturwissenschaften 40, 242 (1953) kuvatuilla menetelmillä.

20

Vaihe 2

3-(L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-metyyli-propionihappohydrokloridin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän I vaiheessa 4 kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn N^{α} -bentsoyyli-L-tiofenyyli-alaniinin sijasta L-tiofenyyli-alaniini-hydrokloridia.
25

Vaihe 3

3-L-fenyyli-alanyyli-tio-2-D-metyyli-propionihapon valmistus resoluutiolla

Vaiheen 2 tuote jaetaan optiseksi isomeereiksi menetelmän I vaiheessa 5 kuvatulla tavalla tai ioninvaihtokromatografialla.
30

Vaihe 4

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi
35

Bentsoehapon N-sukkinimidyyli-esteriä (10 mmol) liuotetaan kylmään THF:ään ja liuos lisätään vaiheen 3 tuotteen

(10 mmol) ja NaHCO_3 :n kylmään liuokseen THF:n ja veden seoksessa. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. THF poistetaan kiertohaihduttimessa 3°C :ssa. Jäännökseen lisätään vettä ja pH säädetään alkaliseksi kiinteällä NaHCO_3 :lla. Vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla. Vesifaasi jäädytetään jäähauteessa ja tehdään sitten happameksi 1-n HCl :llä pH-arvoon 2 etyyliasetaatin läsnäollessa. Orgaaninen faasi uutetaan kaksi kertaa kylmällä vedellä ja sitten kaksi kertaa kyllästetyllä NaCl -liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kiertohaihduttimessa, ja jäännös kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-7-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste syntetisoidaan menetelmän 6 vaiheessa 6(A) kuvatulla tavalla.

XX.

Vaihe 1

3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

3-bromi-2-metyylipropionihappo (15 mmol) liuotetaan 1-n NaOH -vesiliuokseen ja liuos jäädytetään jäähauteessa. Siihen lisätään N^α -bentsoyyli-L-tiofenyyli-alaniinin (15 mmol) ja K_2CO_3 :n seos vedessä ja seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Seos tehdään happameksi väkellä HCl :llä ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi menetelmän I vaiheessa 5 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikon yhdiste. Vaihtoehtoisesti lähtöaineena voidaan käyttää 3-bromi-2-D-metyylipropionihappoa, jolloin resoluutiovaihe jää pois.

Vaihe 2

N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli-7-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla menetelmällä.

XXI.

Vaihe 1

3-bentsoyylioksikarbonyylitio-2-metyyilipropionihapon synteesi

- 5 Noudattamalla olennaisesti menetelmän I vaiheessa 4 kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn N^{α} -bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin sijasta bentsyylitioformiaattia, saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 2

- 10 3-bentsoyylioksikarbonyylitio-2-D-metyyilipropionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan jakamalla vaiheen 1 tuote optisiksi isomeereiksi kiteyttämällä suolana tai nestekromatografialla.

- 15 Vaihe 3

N^{α} -[3-(bentsoyylioksikarbonyylitio)-2-D-metyyilipropanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A)(i) kuvatulla tavalla käyttämällä siinä käytetyn 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-D-metyyilipropionihapon sijasta vaiheen 2 tuotetta.

Vaihe 4

N^{α} -(3-merkaptio-2-D-metyyilipropanoyyli)-L-proliinin synteesi

- 25 Vaiheen 3 tuote suspendoidaan anisoliin ja saatetaan reagoimaan HBr:n ja etikkahapon kanssa sekoittamalla huoneen lämpötilassa 0,5 tuntia. Seokseen lisätään etyylietteriä ja seosta sekoitetaan 0°C :ssa tunnin ajan. Sakka suodatetaan ja pestään useita kertoja vedettömällä eetterillä.
- 30 Tuote kuivataan tyhjöksikaattorissa NaOH-pellettien ja P_2O_5 :n yllä.

Vaihe 5

N^{α} -[3- N^{α} -(bentsoyyli-L-fenyylialaniinyylitio)-2-D-metyyilipropanoyyli]-L-proliinin synteesi

- 35 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 3 kuvatulla menetelmällä käyttäen siinä käytetyn 3-merkaptio-2-metyyilipropionihapon sijasta vaiheen 4 tuotetta.

XXII.

Vaihe 1

3-L-fenyyli-alanyylitio-2-metyylipropionihapon synteesi

- 5 N^{α} -Boc-L-Phe:n ja H_2S :n ekvivalenttiset määrät saatetaan reagoimaan toistensa kanssa seka-anhydridiliitännämenetelmällä julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 74, 4726 (1952) kuvatulla menetelmällä, jolloin saadaan N-Boc-L-tiofenyyli-alaniini. Boc-suojaryhmä poistetaan menetelmän I vaiheessa
10 2(i) kuvatulla tavalla. Tässä menetelmässä TFA ja anisoli poistetaan täydellisesti ennen jatkoreaktioita. Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 4 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn N-bentsoyyli-L-tiofenyyli-alaniinin sijasta L-tiofenyyli-alaniinia.

15 Vaihe 2

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-metyylipropionihapon synteesi

- Vaiheen 1 tuote (2 mmol) suspendoidaan voimakkaasti sekoittaen THF:n ja veden (7:3) seokseen, joka sisältää
20 4 mmol $NaHCO_3$:a. Sitten lisätään huoneen lämpötilassa bentsoyylikloridia (2 mmol) ja seosta sekoitetaan voimakkaasti tunnin ajan. Lisätään etyyliasetaattia ja seoksen pH säädetään $0^{\circ}C$:ssa 1-n HCl:llä 2:ksi. Orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivataan $MgSO_4$:llä ja suodatetaan.
25 Liuotin poistetaan kiertoahduttimessa. Jäännös kiteytetään bentseeni-n-heksaanista, jolloin saadaan valkeita kiteitä.

Vaihe 3

- 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-
30 propionihapon valmistus resoluutiolla

Otsikon yhdiste saadaan noudattamalla menetelmän I vaiheessa 5 kuvattua menetelmää.

Vaihe 4

- N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliinin synteesi
35

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla menetelmällä.

XXIII.

Vaihe 1

3-asetyyylitio-2-metyyylipropionihappo-o-nitrobentsyyliesterin synteesi

- 5 3-asetyyylitio-2-metyyylipropionihapon (10 mmol) ja
2-fluori-1,3,5-trinitrobentseenin (FINB) seos lisätään
huoneen lämpötilassa sekoittaen o-nitrobentsyylialkoholin
(10 mmol) FINB-liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 1,5 tun-
tia, sitten liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa, jol-
10 loin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 2

3-asetyyylitio-2-D-metyyylipropionihappo-o-nitrobentsyyliesterin valmistus resoluutiolla

- Vaiheen 1 tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi nes-
15 tekromatografialla, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

3-asetyyylitio-2-D-metyyylipropionihapon synteesi

- Vaiheen 2 tuotetta säteilytetään aaltopituudella
350 nm julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 97, 1575 (1975) kuva-
20 tulla menetelmällä.

Vaihe 4

N α -(3-asetyyylitio-2-D-metyyylipropanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa
25 6(A) (i) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn
3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli)-2-D-metyyylipropioni-
hapon sijasta vaiheen 3 tuotetta.

Vaihe 5

- N α -(3-merkapto-2-D-metyyylipropanoyyli)-L-proliini-
30 tert-butyyliesterin synteesi

- Vaiheessa 4 saatu tuote liuotetaan väkevän ammonia-
kin, metanolin ja anisolin seokseen. Tunnin kuluttua liuo-
tin haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteyte-
tään bentseeni-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdis-
35 te.

Vaihe 6

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 3
 5 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn 3-merkaptato-2-D-metyylipropionoyyli-L-proliinin sijasta vaiheen 5 tuotetta.

Vaihe 7

- N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli- γ -L-proliinin synteesi
 10

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A)(ii) kuvatulla tavalla poistamalla tert-butyyliesteri-suojaryhmä vaiheen 6 tuotteesta.

XXIV.

- 15 Vaihe 1

3-amino-2-D-metyylipropionihapon valmistus resoluutiolla

- 3-amino-2-metyylipropionihappo jaetaan optisiksi isomeereiksi menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa
 20 J. Biol. Chem. 236, 3283 (1961).

Vaihe 2

3-bromi-2-D-metyylipropionihapon synteesi

- Vaiheen 1 tuote liuotetaan veteen ja liuos jäädytetään -5°C :seen. Liuokseen lisätään hieman NaNO_2 :ta ja
 25 48-%:ista HBr :ää vedessä. Seosta sekoitetaan 30 minuuttia, sitten sen annetaan hitaasti lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

- 30 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XXV vaiheessa 1 kuvatulla tavalla.

Vaihe 4

- 35 N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli- γ -L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän I vaiheessa 6(A) kuvatulla menetelmällä.

XXV.

Vaihe 1

3-amino-2-D-metyylipropionihapon valmistus resoluutiolla

- 5 3-amino-2-metyylipropionihappo jaetaan optisiksi isomeereiksi menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Biol. Chem. 236, 3283 (1961).

Vaihe 2

3-bromi-2-D-metyylipropionihapon synteesi

- 10 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XXIX vaiheessa 2 kuvatulla tavalla.

Vaihe 3

3-bentsoyyilitio-2-D-metyylipropionihapon synteesi

- 15 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XXV vaiheessa 1 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn N-bentsoyyli-L-tiofenyylialaniinin sijasta tiobentsoehappoa.

Vaihe 4

3-merkapto-2-D-metyylipropionihapon synteesi

- 20 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 2 kuvatulla menetelmällä poistamalla bentsoyyli-ryhmä vaiheen 3 tuotteesta.

Vaihe 5

3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

- 25 Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 3 kuvatulla menetelmällä käyttämällä yhtenä reaktanttina vaiheen 4 tuotetta.

Vaihe 6

- 30 N α -[3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän XI vaiheessa 5 kuvatulla tavalla.

XXVI.

Vaihe 1

- 35 3-bentsoyyilitio-2-D-metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

3-bentsoyyilitio-2-D-metyylipropionihapon (25 mmol) liuokseen dikloorimetaanin ja väkevän rikkihapon (0,5 ml)

seoksessa johdetaan isobutyleenivirta 60 minuutin ajan samalla sekoittaen. Reaktioastia suljetaan ja liuosta sekoitetaan 16 tuntia. Otsikon yhdiste uutetaan vedestä eetterillä. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä.

5 Vaihe 2

3-merkaptto-2-D-metyyli-*propionihappo-tert-butyyli*esterin synteesi

Vaiheen 1 tuote liuotetaan typpisuojakaasussa ammoniakkin metanoliliuokseen. Tunnin kuluttua liuotin haihdutetaan, jäännös liuotetaan eetteriin, liuos jäähdytetään jäähauteessa ja pestään 0,1-n HCl:llä ja sitten kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa ja tosikon yhdiste saadaan jäännöksestä tyhjäotislamalla.

Vaihe 3

3-(α -bentsoyyli-L-fenyyli)alaninyylitio)-2-D-metyyli-*propionihappo-tert-butyyli*esterin synteesi

(A) (i) Aktiivisen esterin valmistus. α -bentsoyyli-L-Phe:n (25 mmol) liuos uudelleentislatussa etyyliasetaattissa jäähdytetään -20°C :seen metanoli-hiilihappojää-jäähauteessa. α -bentsoyyli-L-Phe valmistetaan US-patenttihakemuksessa sarja-nro 128 953 kuvatulla tavalla, esim. noudattaen julkaisussa Carter et al., J. Biol. Chem. 138, 627 (1941) esitettyä menetelmää. Liuokseen lisätään N-etyylimorfoliinia (25 mmol) ja sitten isobutyyliklooriformiaattia (25 mmol) ja liuosta sekoitetaan useita minuutteja -15°C :ssa. Siihen lisätään N-hydroksisukkinimidiä (50 mmol) ja seosta sekoitetaan -15°C :ssa 1,5 tuntia.

(ii) Aktiivisen esterin menetelmä. Reaktioseos saa lämmitä hitaasti huoneen lämpötilaan ja siihen lisätään 3-merkaptto-2-D-metyyli-*propionihappo-tert-butyyli*esteriä (vaiheesta 2) ja seosta sekoitetaan, kunnes ohutkerroskromatografian mukaan reaktio on täydellinen. Seokseen lisätään etyyliasetaattia, ja seos jäähdytetään jäähauteessa ja tehdään happameksi pH 3:een 1-n HCl:llä. Orgaaninen faasi pestään useita kertoja kylmällä vedellä ja kylmällä kyl-

lästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin haihdutetaan kiertohaihduttimessa. Jäännös kiteytetään bentseeni-petrolieetteristä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

- 5 (B) N^α -bentsoyyli-L-Phe:n (25 mmol) liuos tetrahydrofuraanissa lisätään sekoittan EDDQ:hun (25,1 mmol). Seokseen lisätään sitten 3-merkaptio-2-D-metyylipropionihappo-tert-butyyliesteriä (25 mmol). Saatua seosta sekoitetaan, kunnes reaktio on täydellinen ohutkerroskromatografialla
- 10 määritettynä. Liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa. Tuote kiteytetään bentseeni-petrolieetteristä.

Vaihe 4

3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

- 15 Vaiheen 3 tuote suspendoidaan 4 ml:aan anisolia ja saatetaan reagoimaan TFA:n kanssa sekoittaen huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. TFA ja anisoli poistetaan kiertohaihduttimessa ja sitten suurtyhjössä NaOH:n ja P_2O_5 :n yllä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

- 20 Vaihe 5

N^α -[3-(N^α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropanoyyli]-L-proliinin synteesi

- (A) DCC:n (25 mmol) kylmä liuos DMF:ssä lisätään tipoittain 0°C :ssa vaiheen 4 tuotteen (25 mmol) ja N-hydroksisukkinimidin (25 mmol) seokseen DMF:ssä. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 0°C :ssa ja sitten yön yli 4°C :ssa. Kiteinen disykloheksyyliurea suodatetaan ja pestään etyyliasetaatilla. Yhdistetyt suodokset haihdutetaan alannetussa paineessa ja jäännös kiteytetään bentseeni-
- 30 heksaanista. Kiteet liuotetaan kylmään THF:ään ja liuos lisätään kylmään L-Pro:n (25 mmol) ja NaHCO_3 :n (25 mmol) THF/vesiliuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. THF poistetaan kiertohaihduttimessa 35°C :ssa. Seokseen lisätään vettä, pH säädetään 9:ksi kiinteällä NaHCO_3 :lla. Vesifaasi uutetaan etyyliasetaatilla.
- 35 Vesifaasi jäähdytetään jäähauteessa, siihen lisätään etyyliasetaatatti ja tehdään sitten happameksi pH 2:een 1-n

HCl:llä. Orgaaninen faasi pestään kaksi kertaa kylmällä vedellä ja sitten kaksi kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa ja
 5 jäännös kiteytetään eetteri-heksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

(B) (i) Vaiheen 4 tuote (25 mmol) liuotetaan etyyliasetaattiin, ja liuos jäähdytetään jää-asetonihauteessa 0°C :seen. Liuokseen lisätään 0°C :ssa DCC:tä (25 mmol)
 10 etyyliasetaatissa ja seosta sekoitetaan viisi minuuttia. Seokseen lisätään L-proliini-tert-butyyliesteriä (25 mmol) etyyliasetaatissa. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli 4°C :ssa, siihen lisätään 10 ml etyyliasetaatia ja se suodatetaan. Sakka pestään 20 ml:lla etyyliasetaatia. Yhdis-
 15 tetyt etyyliasetaattiliuokset jäähdytetään pakastimessa. Orgaaninen faasi pestään kolme kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kerran kylmällä 0,1-n NaHCO_3 -liuoksella ja kolme kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä MgSO_4 :llä ja suodatetaan. Liuotin
 20 haihdutetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä, jolloin saadaan valkea haihdutusjäännös.

(ii) Jäännös suspendoidaan 4 ml:aan anisolia ja käsitellään TFA:lla (8 ml) sekoittaen 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. TFA poistetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä.
 25 Jäännös liuotetaan 1 ml:aan tetrahydrofuraania (THF) ja kromatografoidaan. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutetaan, jäännös liuotetaan pieneen määrään isopropanolia ja kromatografoidaan uudelleen. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutetaan, jäännöksenä saatu öljy liuotetaan THF:ään,
 30 THF haihdutetaan typpivirrassa ja loput THF:stä haihdutetaan kiertohaihduttimessa suurtyhjössä, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

XXVII.

Vaihe 1

3-(N α -Bpoc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

- 5 N α -Bpoc-L-Phe syntetisoidaan menetelmällä, jonka ovat kuvanneet Sieber et al., Helv. Chem. Acta 51, 614 (1968). 3-merkaptio-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesteri valmistetaan menetelmän II vaiheissa 1 ja 2 kuvatulla tavalla. Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän II vaiheissa 3(A) kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytettyä N α -Bz-L-Phe:n sijasta N-Bpoc-L-fenyyli-alaniinia.

Vaihe 2

3-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin trifluoriasetaattisuolan synteesi

- 15 Vaiheen 1 tuote liuotetaan metyleenikloridiin, joka sisältää 0,5 % TFA:ta ja liuosta sekoitetaan 10 minuuttia. Metyleenikloridi ja ylimääräinen TFA haihdutetaan kierto-haihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

- 20 3-(N-bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin synteesi

- Vaiheen 2 tuote (15 mmol) suspendoidaan voimakkaasti sekoittaen etyyliasetaattiin. Suspensioon lisätään huoneen lämpötilassa bentsoyylikloridia (15 mmol) ja seokseen
25 lisätään sitten tipoittain NaHCO₃:n (32 mmol) vesiliuos ja seosta sekoitetaan voimakkaasti vielä 30 minuuttia. Seosta jäähdytetään jäähauteessa vielä 30 minuuttia, siihen lisätään sitten etyyliasetaattia. Seos jäähdytetään jäähauteessa ja pestään vedellä, 1-n sitruunahapolla ja useita kertoja
30 ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Liuos kuivataan vedettömällä MgSO₄:llä ja liuotin poistetaan kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 4

- 35 3-(N α -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

Vaiheen 3 tuotteesta poistetaan suojaryhmä menetelmän II vaiheissa 4 kuvatulla tavalla, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 5

N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropionoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän II vaiheessa 5
5 kuvatulla tavalla.

XXVIII.

Vaihe 1

3-merkpto-2-D-metyylipropionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän II vaiheessa 2
10 kuvatulla menetelmällä käyttämällä 3-bentsoyylitio-2-D-metyylipropionihappoa siinä käytetyn tert-butyyliesterin sijasta.

Vaihe 2

3-(N^{α} -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyylipropioni-
15 hapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän II vaiheessa
3(A) kuvatulla menetelmällä käyttämällä N^{α} -Bz-L-Phe:n sijasta N^{α} -Boc-L-Phe-yhdistettä ja 3-merkpto-2-D-metyyli-
propionihappo-tert-butyyliesterin sijasta vaiheessa 1 val-
20 mistettua yhdistettä.

Vaihe 3

3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyylipropionihapon tri-
fluoriasetaattisuolan synteesi

Vaiheen 2 tuote suspendoidaan anisoliin (4 ml) ja
25 saatetaan reagoimaan TFA:n (8 ml) kanssa sekoittaen 1,5
tuntia huoneen lämpötilassa. Anisoli ja ylimääräinen TFA
poistetaan kiertohaihduttimessa, jolloin saadaan otsikon yh-
diste.

Vaihe 4

3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-
30 propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän III vaiheessa 3
kuvatulla tavalla käyttämällä 3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-
metyylipropionihappo-tert-butyyliesterin TFA-suolan sijas-
35 ta vaiheessa 3 valmistettua yhdistettä.

Vaihe 5

N^{α} -[3-(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän II vaiheessa 5 kuvatulla menetelmällä.

XXIX.

Vaihe 1

3-(N^{α} -Bpoc-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihapon synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan noudattamalla menetelmän II vaiheessa 1 kuvattua menetelmää ja käyttämällä siinä 3-merkaptio-2-D-metyyli-propionihappoa (valmistettu menetelmän V vaiheen 1 mukaisesti) sen tert-butyyliesterin sijasta.

15 Vaihe 2

N^{α} -[3-(N^{α} -Bpoc-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propanoyyli]-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

DCC:n (10 mmol) kylmä DMF-liuos, joka sisältää myös 1-hydroksibentsotriatsolia (10 mmol) lisätään tipoitain vaiheen 1 tuotteen (10 mmol) ja L-proliini-tert-butyyliesterin (10 mmol) DMF-liuokseen. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia 0°C:ssa ja sitten yön yli 4°C:ssa. Kiteinen disykloheksyyliurea poistetaan suodattamalla ja sakka pestään etyyliasetaatilla. Yhdistettyjen suodosten liuottimet haihdutetaan alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään eetteriheksaanista, jolloin saadaan otsikon yhdiste.

Vaihe 3

N^{α} -(3-L-fenyyli-alanyyli-tio-2-D-metyyli-propanoyyli)-L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

Otsikon yhdiste saadaan menetelmän III vaiheessa 2 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä käytetyn 3-(N^{α} -Bpoc-L-fenyyli-alanyyli-tio)-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin sijasta vaiheen 1 tuotetta.

Vaihe 4

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliini-tert-butyyliesterin synteesi

- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän III vaiheessa 3
 5 kuvatulla menetelmällä käyttämällä siinä vaiheen 3 tuotetta 3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin TFA-suolan sijasta.

Vaihe 5

- N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyyli)-2-D-metyyli-
 10 propanoyyli- γ -L-proliinin synteesi

Otsikon yhdiste valmistetaan menetelmän II vaiheessa 5(B) (ii) kuvatulla menetelmällä.

Vaihe 1

- N^{α} - β -(N^{α} -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-pro-
 15 panoyyli- γ -L-proliinin synteesi

- 3-(N^{α} -Boc-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihappo valmistetaan menetelmän V vaiheessa 2 kuvatulla menetelmällä. Otsikon yhdiste saadaan käyttämällä saatua yhdistettä menetelmän II vaiheessa 5(A) 3-(N^{α} -bentsoyyli-L-
 20 fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propionihapon sijasta.

Vaihe 2

N^{α} -(3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyyli-propanoyyli)-L-proliinin trifluoriasetaattisuolan synteesi

- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän V vaiheessa 3
 25 kuvatulla tavalla.

Vaihe 3

N^{α} - β -(N^{α} -bentsoyyli-L-fenyyli-alanyylitio)-2-D-metyyli-propanoyyli- γ -L-proliinin synteesi

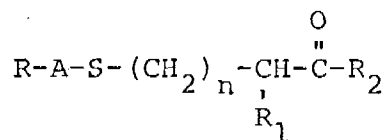
- Otsikon yhdiste saadaan menetelmän III vaiheessa 3
 30 kuvatulla menetelmällä korvaamalla siinä käytetty 3-L-fenyyli-alanyylitio-2-D-metyyli-propionihappo-tert-butyyliesterin TFA-suola vaiheessa 2 valmistetulla yhdisteellä.

- Edellä on kuvattu keksinnön tiettyjä toteutusmuotoja. On kuitenkin ymmärrettävä, ettei keksintö rajoitu näihin, vaan että myös muita muunnoksia ja sovellutuksia kuuluu sen suojapiiriin.
 35

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava

5



- 10 jossa R on vety, tert-butylioksidikarbonyyli, syklopentaanikarbonyyli-L-lysyili, pyro-L-glutamyyli-L-lysyili, L-lysyili, L-arginyyli, pyro-L-glutamyyli tai R', joka on formyyli, asetyyli, propanoyyli, butanoyyli, fenyyliasetyyli, fenyylipropanoyyli, bentsoyyli tai syklopentaanikarbonyyli; A
15 on fenyyli-alanyyli, alanyyli, tryptofyyli, tyrosyyli, glysyili, isoleusyyli, leusyyli, histidyyli tai valyyli, joiden α -aminoryhmä on liittynyt amidisidoksella R:ään; R₁ on vety tai metyyli; R₂ on L-proliini, L-3,4-dehydroproliini, D,L-3,4-dehydroproliini, L-3-hydroksiproliini, L-4-hydroksiproliini, L-tiatsolidiini-4-karboksyylihappo tai L-5-oksoproliini, joiden iminoryhmä on liittynyt imidisidoksella

- viereiseen $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-} \end{matrix}$ ryhmään; ja R₃ on happoherkkä aminosuojaryhmä; R₄ on fotosensitiivinen aminosuojaryhmä; n on 0 tai 1
25 siten, että kun n on 0, R₁ on metyyli; ja kun n on 1 ja R₁ on metyyli, niin $\text{-CH}_2\text{-CH}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-R}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ryhmällä on D-figuraatio, t u n -
n e t t u siitä, että suoritetaan jokin seuraavista menetelmistä:

30

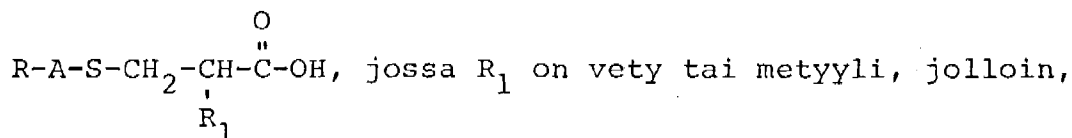
I.

- (A) kaavan R-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aryyliitiolin tai alkyylitiolin kanssa liitännäaineen läsnäollessa, jolloin, kun valmistetussa yhdisteessä R on R' ja A on joko D- tai L-muodossa oleva aminohappo, niin
35 yhdisteessä R-A R on R₃ ja vaihe (B) suoritetaan,

(B) R₃ suojaryhmä poistetaan vaiheen (A) tuotteen ja saatu A-S-aryyli- tai alkyyliesteri saatetaan reagoimaan R'-liitännäaineen kanssa,

(C) vaiheen (A) tai (B) tuote saatetaan reagoimaan alkalimetallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa yhdisteeksi R-A-SH,

(D) vaiheen (C) tuote saatetaan reagoimaan akryyli-
5 hapon tai metakryylihapon kanssa yhdisteeksi



kun R_1 on metyyli, niin suoritetaan vaihe (E),

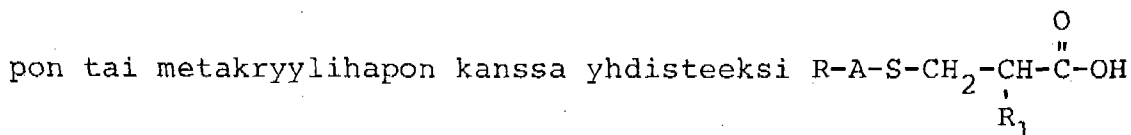
10 (E) vaiheen (D) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-figuraatioissa,

(F) vaiheen (D) tai (E) tuote liitetään R_2 :een;
15 II.

(A) kaavan R-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aryllitiolin tai alkyylitiolin kanssa liitäntäaineen läsnäollessa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan alkali-
20 metallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa yhdisteeksi R-A-SH,

(C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan akryyliha-



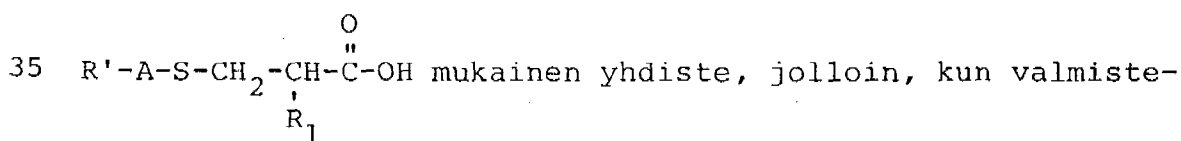
25 jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on vety, niin vaihetta (D) ei suoriteta,

(D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-figuraatioissa,

30 tiössä,

(E) vaiheen (C) tai (D) tuote liitetään R_2 :een,

(F) R_3 -suojarahma poistetaan ja saatu yhdiste liitetään R' -liitäntäaineeseen, jolloin saadaan kaavan



tussa yhdisteessä R on R' ja A on D- tai L-muodossa oleva aminohappo, niin yhdisteessä R-A R on R₃;

III.

- (A) kaavan R-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan pentakloorifenolin, pentafluorifenolin tai N-hydroksisukkinimidin kanssa, jolloin kun valmistetussa yhdisteessä R on R' ja A on D- tai L-muodossa oleva aminohappo, niin yhdisteessä R-A R on R₃ ja vaiheet (B) ja (C) suoritetaan,
- (B) R₃-suojarahma poistetaan vaiheen (A) tuotteesta,
- (C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan R'-liittäjäaineen kanssa,
- (D) vaiheen (A) tai (C) tuote saatetaan reagoimaan

kaavan $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{OH}$ mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin

- kun n on 1 ja R₁ on metyyli, vaihe (E) suoritetaan,
- (E) vaiheen (D) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

- (F) vaiheen (D) tai (E) tuote liitetään R₂:een;
- ### IV.

- (A) kaavan R-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan rikkivedyn kanssa yhdisteeksi R-A-SH,
- (B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa yhdisteeksi $\text{R-A-S-CH}_2-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{OH}$, jossa R₁ on vety tai metyyli, jolloin, kun R₁ on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,
- (C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,
- (D) vaiheen (B) tai (C) tuote liitetään R₂:een;

V. (A) R_2 liitetään akryylihappoon tai metakryylihappoon tai niiden aktiiviseen johdannaiseen, jolloin saa-

5 daan kaavan
$$H_2C=C-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_2$$
 mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan $R-A-SH$ mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,

10 (C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-CH_2-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-figuraatiossa,

VI.

(A) kaavan A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan
15 R-liitäntäaineen kanssa yhdisteeksi $R-A$,

(B) tioetikkahappo saatetaan reagoimaan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa, ja saadusta yhdisteestä poistetaan asetyyliryhmä,

(C) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan vaiheen
20

(B) tuotteen kanssa yhdisteeksi $R-A-S-CH_2-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$, jossa

R_1 on vety tai metyyli, jolloin kun R_1 on metyyli, vaihe (D) suoritetaan,

25 (D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-CH_2-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfiguraatiossa,

(E) vaiheen (C) tai (D) tuote liitetään R_2 :een;

VII.

30 (A) kaavan $R-A$ mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aryyliitiolin tai alkyylitiolin kanssa liitäntäaineen läsnäollessa, jolloin, kun valmistetussa yhdisteessä R on R' ja A on D- tai L-muodossa oleva aminohappo, niin yhdisteessä $R-A$ R on R_3 , joka tiolin ja $R-A$ -yhdisteen reaktion jälkeen
35 poistetaan, ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan R' -liitäntäaineen kanssa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan alkali-metallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa yhdisteeksi R-A-SH,

5 (C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan akryyliha-
pon tai metakryylihapon kanssa yhdisteeksi $\text{R-A-S-CH}_2\text{-CH-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}\text{-OH}$

jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (D) suoritetaan,

10 (D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $\text{-CH}_2\text{-CH-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}\text{-}$ on D-konfiguraatiossa,

(E) vaiheen (C) tai (D) tuote liitetään R_2 :een;

VIII.

15 (A) kaavan R-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan aryllitiolin tai alkyylitiolin kanssa liitöntäaineen läsnäollessa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan alkalimetallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa yhdisteeksi R-A-SH,

20 (C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan akryyliha-
pon tai metakryylihapon kanssa yhdisteeksi $\text{R-A-S-CH}_2\text{-CH-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}\text{-OH}$

25 jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (D) suoritetaan,

(D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $\text{-CH}_2\text{-CH-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}\text{-}$ on D-konfiguraatiossa,

30 (E) R_3 -suojarahma poistetaan ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan bentsoyyliliitöntäaineen kanssa yhdisteeksi

$\text{R}'\text{-A-S-CH}_2\text{-CH-}\overset{\text{R}_1}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-OH}$, jolloin, kun valmistetussa yhdisteessä R on R' ja A on D- tai L-muodossa oleva aminohappo, niin yhdisteessä R-A R on R_3 ,

35 (F) vaiheen (C), (D) tai (E) tuote liitetään R_2 :een;

IX.

(A) yhdiste A saatetaan reagoimaan R-liitöntäaineen kanssa yhdisteeksi R-A,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan

5
$$\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$$
 mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin, kun n on 1 ja R₁ on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,

(C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatio,

(D) vaiheen (B) tai (C) tuote liitetään R₂:een;

X.

(A) kaavan R₄-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan
15
$$\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$$
 mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin, kun n on 1 ja R₁ on metyyli, suoritetaan vaihe (B),

(B) vaiheen (A) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(C) vaiheen (A) tai (B) tuote liitetään R₂:een,

(D) R₄-suojarahma poistetaan vaiheen (C) tuotteesta säteilyttämällä,

25 (E) vaiheen (D) tuote saatetaan reagoimaan R-liitöntäaineen kanssa;

XI.

(A) kaavan R₃-A mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan

30
$$\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$$
 mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin, kun n on 1 ja R₁ on metyyli, suoritetaan vaihe (B),

(B) vaiheen (A) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{''}{|}}{\text{CH}}}-$ on konfiguraatiossa,

(C) vaiheen (A) tai (B) tuote liitetään R₂:een,

(D) R₃-suojarahma poistetaan vaiheen (C) tuotteesta,

(E) vaiheen (D) tuote saatetaan reagoimaan R-liitännäaineen kanssa;

XII.

(A) kaavan $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{OH}$ mukainen yhdiste
5 saatetaan reagoimaan 2-metyylipropeenin kanssa ja saadusta tuotteesta poistetaan suojaryhmä,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan R-A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan

10 $\text{R}-\text{A}-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ mukainen yhdiste,

(C) vaiheen (B) tuotteesta poistetaan tert-butyyliryhmä, jolloin, kun n on 1 ja R₁ on metyyli, vaihe (D) suoritetaan,

15 (D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(E) vaiheen (C) tai (D) tuote liitetään R₂:een;

XIII.

20 (A) kaavan $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{OH}$ mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan 2-metyylipropeenin kanssa, ja saadusta yhdisteestä poistetaan asetyyliryhmä,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan R-A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan

25 $\text{R}-\text{A}-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ mukainen yhdiste, jossa R on R₃ tai R₄,

(C) vaiheen (B) tuotteesta poistetaan suojaryhmä R₃ tai R₄,

30 (D) vaiheen (C) tuote saatetaan reagoimaan R-liitännäaineen kanssa,

(E) vaiheen (D) tuotteesta poistetaan tert-butyyliryhmä, jolloin, kun n on 1 ja R₁ on metyyli, vaihe (F) suoritetaan,

35 (F) vaiheen (E) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(G) vaiheen (E) tai (F) tuote liitetään R_2 :een;

XIV.

(A) kaavan R-A mukainen yhdiste, jossa R on R_3 tai R_4 , saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin, p-nitrofenolin, o-nitrofenolin, N-hydroksibentsotriatsolin, penta-

5 kloorifenolin, pentafluorifenolin tai N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksamidin kanssa, ja saatu yhdiste saatetaan reagoimaan alkalimetallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa, jolloin saadaan kaavan R-A-SH mukainen yhdiste,

10 (B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan kaavan

$$R-A-S-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-OH$$
 mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, vaihe (C)

15 suoritetaan,

(C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi,

jolloin saadaan yhdiste, jossa $-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfiguraatiossa,

20 (D) vaiheen (B) tai (C) tuote liitetään R_2 :een,

(E) vaiheen (D) tuotteesta poistetaan suojaryhmä

R_3 tai R_4 ,

(F) vaiheen (E) tuote liitetään R-liitäntäaineeseen;

XV.

25 (A) R_2 liitetään akryylihappoon tai metakryylihap-

poon, jolloin saadaan kaavan $H_2C=\overset{\overset{R_1}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-R_2$ mukainen yhdiste,

(B) kaavan R-A mukainen yhdiste, jossa R on R_3 tai R_4 , saatetaan reagoimaan N-hydroksisukkinimidin, p-nitrofenolin, o-nitrofenolin, N-hydroksibentsotiratsolin, N-hydroksi-5-norborneeni-2,3-dikarboksimidin, pentakloorifenolin tai pentafluorifenolin kanssa, ja saatu tuote saatetaan reagoimaan alkalimetallivetysulfidin tai rikkivedyn kanssa, jolloin saadaan kaavan R-A-SH mukainen yhdiste,

35 (C) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan vaiheen (B) tuotteen kanssa,

(D) vaiheen (C) tuotteesta poistetaan suojaryhmä R_3 tai R_4 ,

(E) vaiheen (D) tuote saatetaan reagoimaan R-liitän-

5 täaineen kanssa, jolloin saadaan kaavan $R-A-S-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-R_2$ mukainen yhdiste, jossa R on vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (F) suoritetaan,

(F) vaiheen (E) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

10 si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-$ on Di-figuraatioissa;

XVI.

(A) R_2 liitetään kaavan $H_3C-\overset{\overset{O}{||}}{C}-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-OH$ mukaiseen yhdisteeseen,

15 (B) vaiheen (A) tuotteesta poistetaan asetyyli-ryhmä,

jolloin saadaan kaavan $HS-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-R_2$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,

20 (C) vaiheen (D) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-$ on D-konfiguraatioissa,

(D) vaiheen (B) tai (C) tuote saatetaan reagoimaan
25 kaavan R-A mukaisen yhdisteen kanssa;

XVII.

(A) kaavan R_2-R_2 mukainen yhdiste liitetään kiinteä-faasihartsiin, joka pystyy reagoimaan $R_2:n$ kanssa, ja R_3 -suojaryhmä poistetaan saadusta kompleksista,

30

(B) kaavan $R-A-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-OH$ mukainen yhdiste liitetään vaiheen (A) R_2 -hartsikompleksiin,

(C) vaiheessa (B) saatu kompleksi lohkaistaan, jol-

35 loin saadaan $R-A-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{\underset{O}{||}}{C}}-R_2$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, vaihe (D) suoritetaan,

(D) vaiheen (C) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfiguraatiossa;

5 XVIII.

(A) kaavan R_3-R_2 mukainen yhdiste liitetään kiinteäfaasihartsiin, joka pystyy reagoimaan R_3 :n kanssa, ja R_3 -suojarahma poistetaan saadusta kompleksista,

10 (B) kaavan $Cbo-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste liitetään vaiheen (A) R_2 -hartsikompleksiin ja saadusta kompleksista poistetaan Cbo-ryhmä,

(C) kaavan R_3-A mukainen yhdiste liitetään vaiheen (B) kompleksiin,

15 (D) vaiheen (C) kompleksista poistetaan R_3 -suojarahma,

(E) vaiheen (D) kompleksiin liitetään R-liitännäaine,

(F) vaiheen (E) kompleksi lohkaistaan, jolloin saa-

20 daan kaavan $R-A-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-R_2$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, vaihe (G) suoritetaan,

(G) vaiheen (F) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

25 si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfiguraatiossa;

XIX.

(A) A-tioesteri saatetaan reagoimaan H_2S :n kanssa, jolloin saadaan kaavan $A-SH$ mukainen yhdiste,

30 (B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa, jolloin saadaan kaavan

$A-S-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,

35 (C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfiguraatiossa,

(D) vaiheen (B) tai (C) tuote liitetään R-liitöntä-
aineeseen,

(E) R_2 liitetään vaiheen (D) tuotteeseen;

XX.

5 (A) kaavan $R-A-SH$ mukainen yhdiste saatetaan reagoi-

maan kaavan $X-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukaisen yhdisteen kanssa, jos-
sa X on bromi, kloori tai jodi,

(B) R_2 liitetään vaiheen (A) tuotteeseen, jolloin

10 saadaan kaavan $R-A-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-R_2$ mukainen yhdiste, jos-
sa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on me-
tyyli, vaihe (C) suoritetaan,

(C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

15 si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfi-
guraatiossa;

XXI.

(A) kaavan R_3-SH mukainen yhdiste saatetaan reagoi-
20 maan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa, jolloin saa-

daan kaavan $R_3-S-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on
vety tai metyyli, jolloin, kun R_1 on metyyli, vaihe (B)
suoritetaan,

25 (B) vaiheen (A) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-$ on D-konfigu-
raatiossa,

(C) R_2 liitetään vaiheen (A) tai (B) tuotteeseen,

30 (D) R_3 -suojarahmä poistetaan vaiheen (C) tuotteesta,

(E) vaiheen (D) tuote saatetaan reagoimaan kaavan
R-A mukaisen yhdisteen kanssa;

XXII.

(A) kaavan $A-SH$ mukainen yhdiste saatetaan reagoi-
35 maan akryylihapon tai metakryylihapon kanssa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan R-liitän-

täaineen kanssa, jolloin saadaan kaavan $R-A-S-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun

5 R_1 on metyyli, vaihe (C) suoritetaan,

(C) vaiheen (B) tuote jaetaan optisiksi isomeereiksi,

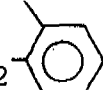
jolloin saadaan yhdiste, jossa $-CH_2-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-$ on D-konfiguraatiossa,

10 (D) R_2 liitetään vaiheen (B) tai (C) tuotteeseen;

XXIII.

(A) kaavan $H_3C-\overset{\overset{O}{||}}{C}-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan o-nitrobentsyylialkoholin kanssa, jol-

15

loin saadaan kaavan $H_3C-\overset{\overset{O}{||}}{C}-S-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-O-CH_2-$  mukai-

nen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, vaihe (B) suoritetaan,

20

(B) vaiheen (A) tuote jaetaan optisiksi isomeereik-

si, jolloin saadaan yhdiste, jossa $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(C) o-nitrobentsyyliiryhmä poistetaan vaiheen (A) tai
25 (B) tuotteesta säteilyttämällä,

(D) R_2 liitetään vaiheen (C) tuotteeseen,

(E) vaiheen (D) tuotteesta poistetaan asetyyliiryhmä,

(F) vaiheen (E) tuote saatetaan reagoimaan kaavan R-A mukaisen yhdisteen kanssa;

30

XXIV.

(A) kaavan $H_2N-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, saatetaan reagoimaan kaavan H-X mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on bromi tai kloori,

35

jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava $X-(CH_2)_n-\overset{\overset{R_1}{|}}{\underset{|}{CH}}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, lähtöaine ennen reaktiota H-X:n kanssa jaetaan optisiksi isomeereiksi,

jolloin saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan
5 R-A-SH mukaisen yhdisteen kanssa,

(C) R_2 liitetään vaiheen (B) tuotteeseen;

XXV.

(A) kaavan $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, saatetaan reagoimaan kaavan H-X
10 mukaisen yhdisteen kanssa, jossa X on kloori tai bromi, jolloin

saadaan kaavan $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$ mukainen yhdiste, jolloin, kun n on 1 ja R_1 on metyyli, lähtöaine ennen reaktiota H-X:n kanssa jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin

15 saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,
(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan tiobentsoehapon tai tioetikkahapon kanssa,

(C) vaiheen (B) tuotteesta poistetaan bentsoyyli-
20 tai asetyyli-ryhmä,

(D) vaiheen (C) tuote saatetaan reagoimaan kaavan R-A mukaisen yhdisteen kanssa,

(E) R_2 liitetään vaiheen (D) tuotteeseen;

XXVI.

25 (A) kaavan $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$ mukainen yhdiste, jossa R_1 on vety tai metyyli, saatetaan reagoimaan PBr_3 :n

kanssa, jolloin saadaan yhdiste $\text{Br}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-\overset{\overset{\text{O}}{||}}{\text{C}}-\text{OH}$, jolloin kun n on 1 ja R_1 on metyyli, lähtöaine ennen reaktiota

30 PBr_3 :n kanssa jaetaan optisiksi isomeereiksi, jolloin

saadaan yhdiste, jossa $-\text{CH}_2)_n-\overset{\overset{\text{R}_1}{|}}{\underset{\underset{|}{|}}{\text{CH}}}-$ on D-konfiguraatiossa,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan R-A-SH mukaisen yhdisteen kanssa,

35 (C) R_2 liitetään vaiheen (B) tuotteeseen;

XXVII.

(A) 3-bentsoyyylitio-2-D-metyyilipropionihappo saate-
taan reagoimaan 2-metyyilipropeenin kanssa, jolloin saadaan
3-bentsoyyylitio-2-D-metyyilipropionihappo-tert-butyyliesteri,

5 (B) vaiheen (A) tuotteesta poistetaan bentsoyyyliryh-
mä,

(C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan kaavan
R-A tai R'-A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan
3- $\sqrt{R}$ (tai R')-A $\sqrt{}$ -tio-2-D-metyyilipropionihappo-tert-butyylie-
10 esteri,

(D) vaiheen (C) tuotteesta poistetaan tert-butyylie-
steriryhmä,

(E) vaiheen (D) tuote liitetään R₂:een;

XXVIII.

15 (A) 3-merkaptio-2-D-metyyilipropionihappo-tert-butyylie-
liesteri saatetaan reagoimaan kaavan R₃-A mukaisen yhdis-
teen kanssa, jolloin saadaan 3-(R₃-A)tio-2-D-metyyilipro-
pionihappo-tert-butyyliesteri,

(B) vaiheen (A) tuotteesta poistetaan suojryhmä R₃,

20 (C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan R- tai
R'-liitöntäaineen kanssa, jolloin saadaan 3- $\sqrt{R}$ (tai R')-A $\sqrt{}$ -
tio-2-D-metyyilipropionihappo-tert-butyyliesteri,

(D) tert-butyyliesteriryhmä poistetaan vaiheen (C)
tuotteesta,

25 (E) vaiheen (D) tuote liitetään R₂:een;

XXIX.

(A) 3-bentsoyyylitio-2-D-metyyilipropionihaposta pois-
tetaan bentsoyyyliryhmä,

(B) vaiheen (A) tuote saatetaan reagoimaan kaavan
30 R₃-A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan yhdiste
3-(R₃-A)tio-2-D-metyyilipropionihappo,

(C) R₃-suojarahmä poistetaan vaiheen (B) tuotteesta,

(D) vaiheen (C) tuote saatetaan reagoimaan R- tai
R'-liitöntäaineen kanssa, jolloin saadaan 3- $\sqrt{R}$ (tai R')-A $\sqrt{}$ -
35 tio-2-D-metyyilipropionihappo,

(E) vaiheen (D) tuote liitetään R₂:een;

XXX.

(A) 3-merkapto-2-D-metyylipropionihappo saatetaan reagoimaan kaavan R_3 -A mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan 3-(R_3 -A)tio-2-D-metyylipropionihappo,

- 5 (B) vaiheen (A) tuote liitetään R_2 :een,
 (C) vaiheen (B) tuotteesta poistetaan R_3 -suojarahmä,
 (D) vaiheen (C) tuote saatetaan reagoimaan R- tai R'-liitöntäaineen kanssa;

XXXI.

- 10 (A) 3-(R_2 -A)tio-2-D-metyylipropionihappo saatetaan reagoimaan R_2 :n kanssa,
 (B) R_3 -suojarahmä poistetaan vaiheen (A) tuotteesta,
 (C) vaiheen (B) tuote saatetaan reagoimaan R- tai R'-liitöntäyhdisteen kanssa.

- 15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että R on bentsoyyli, A on fenyylialanyyli, R_1 on metyyli, R_2 on L-proliini ja n on 1.

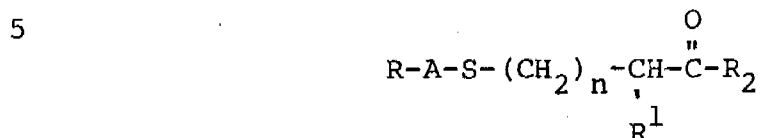
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että sovelletaan menetelmää IV ja
 20 vaiheeseen (A) sisältyy ehto, että kun valmistetussa yhdisteessä R on R' ja aminohappo on D- tai L-muodossa, niin R on R_3 yhdisteessä R-A ja R_3 suojarahmä poistetaan yhdisteestä R-A-SH ja saatu yhdiste A-SH saatetaan reagoimaan R'-liitöntäaineen kanssa ennen vaihetta (B).

- 25 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että sovelletaan menetelmää VII ja vaiheeseen (B) sisältyy ehto, että kun R on R' ja menetelmällä valmistetussa yhdisteessä aminohappo on D- tai L-muodossa, niin R on R_3 yhdisteessä R-A ja R_3 -suojarahmä

- 30 poistetaan kaavan $R-A-S-\overset{\overset{R_1}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{||}}{C}-OH$ mukaisesta yhdisteestä, ja ennen vaihetta (E) vaiheen (D) tuote saatetaan reagoimaan R'-liitöntäaineen kanssa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening
med formeln

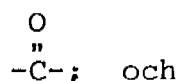


10 vari R är väte, t-butyloxikarbonyl, cyklopentankarbonyl-
L-lysyl, pyro-L-glutamyl-L-lysyl, L-lysyl, L-arginyl,
pyro-L-glutamyl eller R', varvid R' är formyl, acetyl,
propanoyl, butanoyl, fenylacetyl, fenylpropanoyl, benso-
yl eller cyklopentankarbonyl;

15 A är fenylalanyl, alanyl, tryptofyl, tyrosyl, glycyl,
isoleucyl, leucyl, histidyl eller valyl, varvid α -amino-
gruppen därav står i amidbindning med R;

R₁ är väte eller metyl;

20 R₂ är L-prolin, L-3,4-dehydroprolin, D,L-3,4-dehydro-
prolin, L-3-hydroxiprolin, L-4-hydroxiprolin, L-tiazoli-
din-4-karbonsyra eller L-5-oxo-prolin, varvid iminogruppen
därav står i imidbindning med den närliggande gruppen



R₃ är en syrakänslig aminoskyddsgrupp;

25 R₄ är en ljuskänslig aminoskyddsgrupp;

n är 0 eller 1 så, att då n är 0 är R₁ metyl; och då n
är 1 och R₁ är metyl, föreligger -CH₂-CH-gruppen i D-kon-
figuration,

30 k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför något av de
nedanstående förfarandena

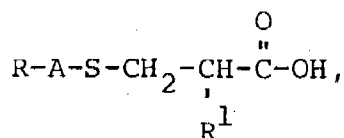
I) ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln R-A med en aryltiol eller en alkyltiol i närvaro av ett kopplingsmedel, med villkor att då R är R' och A är en aminosyra i antingen D- eller L-form i föreningen som
 5 framställts enligt detta förfarande, är R lika med R₃ i föreningen R-A och steg (B) utförs,

B) avlägsnande av R₃-skyddsgruppen från produkten från steg (A) och reagerande av den resulterande A-S-aryl- eller -alkylestern med en R'-kopplingsförening,

10 C) reagerande av produkten från steg (A) eller (B) med alkalimetallvätesulfid eller H₂S för erhållande av en förening med formeln R-A-SH,

D) reagerande av produkten från steg (C) med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med
 15 formeln



20 vari R₁ är väte eller metyl, med villkor att då R₁ är metyl, utföres steg (E),

E) resolverande av produkten från steg (D) för erhållande av en förening, vari- CH₂-CH- är i D-konfiguration,

25 F) kopplande av produkten från steg (D) eller (E) med R₂;

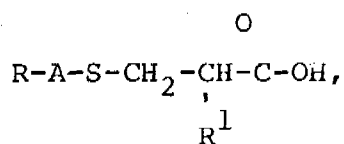
II. ett förfarande som omfattar steg för

a) reagerande av en förening med formeln R-A med
 30 en aryltiol eller alkyltiol i närvaro av ett kopplingsmedel;

B) reagerande av produkten från steg (A) med alkalimetallvätesulfid eller H₂S för erhållande av en förening med formeln R-A-SH;

C) reagerande av produkten från steg (B) med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med
 35

formeln

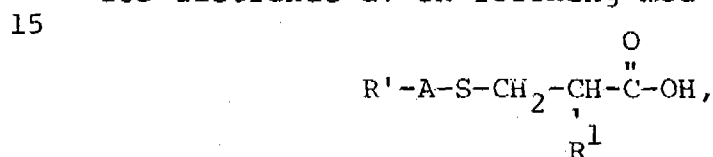


- 5 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är väte, utföres ej steg (D);

D) resolverande av produkten från steg (C) för erhållande av en förening, vari $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ är i D-konfiguration;
 R_1

- 10 E) kopplande av produkten från steg (C) eller (D) med R_2 ;

F) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen och reagerande av den resulterande produkten med en R' -kopplingsförening för alstrande av en förening med formeln



- 20 vari R är R' och A är en aminosyra i D- eller L-form i föreningen som framställts enligt detta förfarande och R är R_3 i föreningen $\text{R}-\text{A}$;

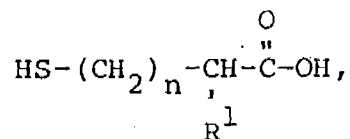
III. ett förfarande som omfattar steg för

- 25 a) reagerande av en förening med formeln $\text{R}-\text{A}$ med pentaklorfenol, pentafluorfenol eller N-hydroxisuccinimid, med villkor att då R är R' och A är en aminosyra i D- eller L-form i föreningen som framställts enligt detta förfarande, R är R_3 i föreningen $\text{R}-\text{A}$ och stegen (B) och (C) utförs;

- 30 B) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från produkten från steg (A);

C) reagerande av produkten från steg (B) med en R' -kopplingsförening;

D) reagerande av produkten från steg (A) eller (C) med en förening med formeln



5 med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (E);

E) resolvering av produkten från steg (D) för erhållande av en förening, vari $-(\text{CH}_2)_n-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ är i D-konfi-

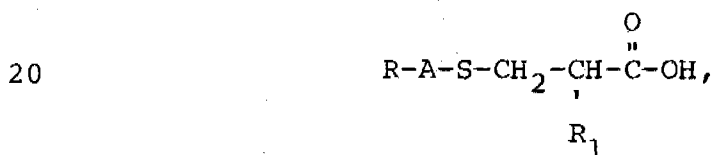
10 guration;

F) kopplande av produkten från steg (D) eller (E) med R_2 ;

IV. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln $\text{R}-\text{A}$ med
15 H_2S för erhållande av en förening med formeln $\text{R}-\text{A}-\text{SH}$;

B) reagerande av produkten från steg (A) med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (C);

25 C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari $-\text{CH}_2-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ är i D-konfiguration;

D) kopplande av produkten R_1 från steg (B) eller (C) med R_2 ;

30 V. ett förfarande som omfattar steg för

A) kopplande av R_2 till akrylsyra, metakrylsyra eller ett aktivt derivat därav, för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl;

B) reagerande av produkten från steg (A) med $R-A-SH$, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (C);

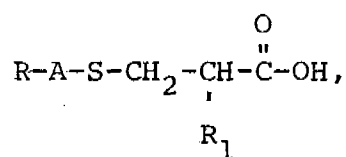
C) resolverande av produkten från steg (B) för er-
5 hållande av en förening, vari $-CH_2-\underset{\substack{| \\ R_1}}{CH}-$ är i D-konfiguration;

VI. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av A med en R-kopplingsförening för
10 erhållande av en förening med formeln $R-A$;

B) reagerande av tioättiksyra med akrylsyra eller metakrylsyra och sedan avlägsnande av acetylgruppen från den resulterande produkten;

C) reagerande av produkten från steg (A) med produk-
15 ten från steg (B) för erhållande av en förening med for-
meln



20 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är me-
tyl utföres steg (D);

D) resolverande av produkten från steg (C) för er-
hållande av en förening, vari $-CH_2-\underset{\substack{| \\ R_1}}{CH}-$ är i D-konfiguration;

25

E) kopplande av produkten från (C) eller (D) med R_2 ;

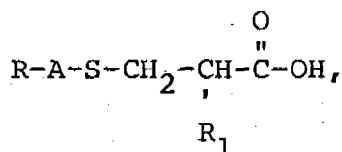
VII. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln $R-A$ med en
aryltiol eller alkyltiol i närvaro av ett kopplingsmedel,
30 med villkor att då R är R' och A är en aminosyra i D- eller
L-form i föreningen som framställs enligt detta förfarande,
R är R_3 i föreningen $R-A$, avlägsnas R_3 efter reagerande
av nämnda tiol med $R-A$, och den resulterande produkten rea-
geras med en R' -kopplingsförening;

35 B) reagerande av produkten från steg (A) med alkali-

metallvätesulfid eller H_2S för erhållande av en förening med formeln $R-A-SH$;

- 5 C) reagerande av produkten från steg (B) med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med formeln



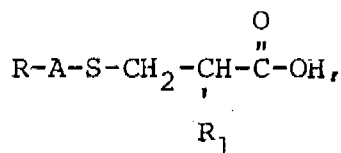
- 10 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (D);

D) resolverande av produkten från steg (C) för erhållande av en förening, vari $-CH_2-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-$ är i D-konfiguration;

- 15 E) kopplande av produkten från steg (C) eller (D) med R_2 ;

VIII. ett förfarande som omfattar steg för

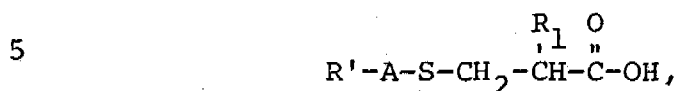
- A) reagerande av en förening med formeln $R-A$ med en
 20 aryltiol eller alkyltiol i närvaro av ett kopplingsmedel;
 B) reagerande av produkten från steg (A) med alkali-
 metallvätesulfid eller H_2S för erhållande av en förening
 med formeln $R-A-SH$;
 C) reagerande av produkten från steg (B) med akryl-
 syra eller metakrylsyra för erhållande av en förening
 25 med formeln



- 30 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (D);

D) resolverande av produkten från steg (C) för erhållande av en förening, vari $-CH_2-\underset{\underset{R_1}{|}}{CH}-$ är i D-konfiguration;

E) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen och reagerande av den resulterande produkten med en bensoylkopplingsförening för erhållande av en förening med formeln



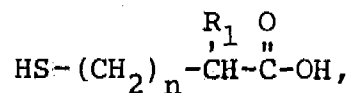
då R är R' och A är en aminosyra i D- eller L-form i föreningen som framställts genom detta förfarande och R är R_3 i föreningen R-A;

10 F) kopplande av produkten från steg (C), (D) eller (E) med R_2 ;

IX. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av A med en R-kopplingsförening för erhållande av en förening med formeln R-A;

15 B) reagerande av produkten från steg (A) med en förening med formeln



20 med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl steg (C) utföres;

C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari

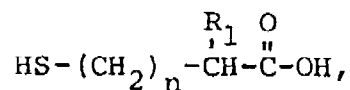


är i D-konfiguration;

D) kopplande av produkten från steg (B) eller (C) med R_2 ;

30 X. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln R_4-A , med en förening med formeln



med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (B);

B) resolverande av produkten från steg (A) för erhållande av en förening, vari



är i D-konfiguration;

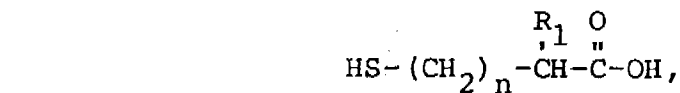
10 C) kopplande av produkten från steg (A) eller (B) med R_2 ;

D) avlägsnande av R_4 -skyddsgruppen från produkten från steg (C) genom bestrålning;

E) reagerande av produkten från steg (D) med en R-kopplingsförening;

15 XI. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln R_3 -A, med



med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (B);

B) resolverande av produkten från steg (A) för erhållande av en förening, vari



är i D-konfiguration;

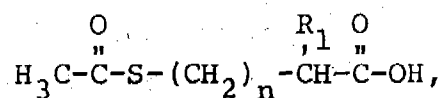
C) kopplande av produkten från steg (A) eller (B) med R_2 ;

30 D) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från produkten från steg (C);

E) reagerande av produkten från steg (D) med en R-kopplingsförening;

XII. ett förfarande som omfattar steg för

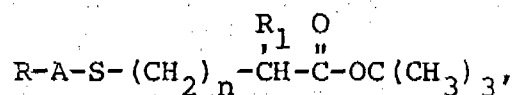
A) reagerande av en förening med formeln



5

med 2-metylpropen och sedan avlägsnande av acetylgruppen från den resulterande föreningen;

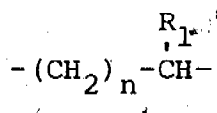
B) reagerande av produkten från steg (A) med en förening med formeln R-A för erhållande av en förening med
10 formeln



15

C) avlägsnande av t-butylgruppen från produkten från steg (B), med villkor att då n är 1 och R₁ är metyl, steg (D) utföres;

D) resolverande av produkten från steg (C) för erhållande av en förening, vari
20



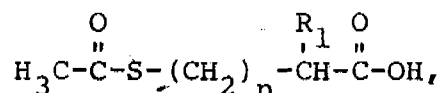
är i D-konfiguration;
25

E) kopplande av produkten från steg (C) eller (D) med R₂;

XIII: ett förfarande som omfattar steg för

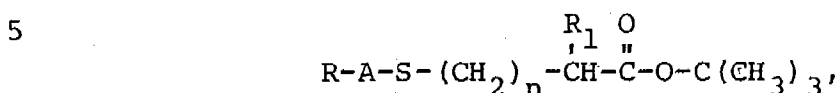
A) reagerande av en förening med formeln

30



med 2-metylpropen och sedan avlägsnande av acetylgruppen
35 från den resulterande produkten;

B) reagerande av produkten från (A) med en förening med formeln R-A, för erhållande av en förening med formeln



vari R är R₃ eller R₄;

C) avlägsnande av R₃- eller R₄-skyddsgruppen från produkten från steg (B);

D) reagerande av produkten från steg (C) med en R-kopplingsförening;

E) avlägsnande av t-butylgruppen från produkten från steg (D), med villkor att då n är 1 och R₁ är metyl, utföres steg (F);

F) resolverande av produkten från steg (E) för erhållande av en förening, vari



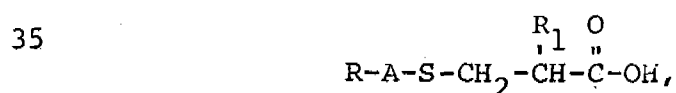
är i D-konfiguration;

G) kopplande av produkten från steg (E) eller (F) med R₂;

XIV. ett förfarande som omfattar steg för

25 A) reagerande av en förening med formeln R-A, vari E är R₃ eller R₄, med en förening som valts bland N-hydroxisuccinimid, p-nitrofenol, o-nitrofenol, N-hydroxibenso-triazol, pentaklorfenol, pentafluorfenol och N-hydroxi-5-norbornen-2,3-dikarboximid, och den resulterande produk-
30 ten reageras med alkalimetallvätesulfid eller H₂S för erhållande av en förening med formeln R-A-SH;

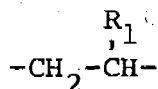
B) reagerande av produkten från steg (A) med akrylsyra för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (C);

C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari

5



är i D-konfiguration;

10

D) kopplande av produkten från steg (B) eller (C) med R_2 ;

E) avlägsnande av R_3 - eller R_4 -skyddsgruppen från produkten från steg (D);

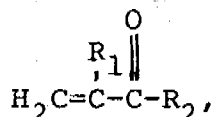
15

F) reagerande av produkten från steg (E) med en R-kopplingsförening;

XV. ett förfarande som omfattar steg

A) kopplande av R_2 till akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med formeln

20



25

B) reagerande av en förening med formeln R-A, vari R är R_3 eller R_4 , med en förening vald bland N-hydroxisuccinimid, p-nitrofenol, o-nitrofenol, N-hydroxibenzotriazol, N-hydroxi-5-norbornen-2,3-dikarboximid, pentaklorfenol eller pentafluorfenol, och den resulterande produkten reageras med alkalimetallvätesulfid eller H_2S för erhållande av en förening med formeln R-A-SH;

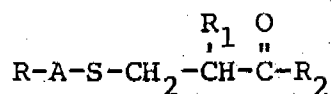
30

C) reagerande av produkten från steg (A) med produkten från steg (B);

D) avlägsnande av R_3 - R_4 -skyddsgruppen från produkten från steg (C);

35

E) reagerande av produkten från steg (D) med en R-kopplingsförening för erhållande av en förening med formeln



5 vari R är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (F);

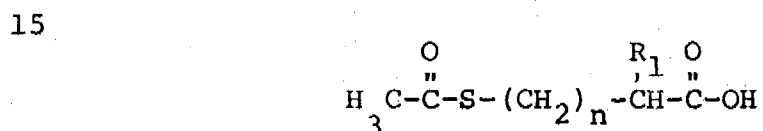
F) resolverande av produkten från steg (E) för erhållande av en förening, vari



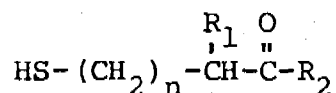
är i D-konfiguration;

XVI. ett förfarande som omfattar steg för

A) kopplande av R_2 till en förening med formeln



20 B) avlägsnande av acetylgruppen från produkten från steg (A) för erhållande av en förening med formeln



25 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (C);

C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari



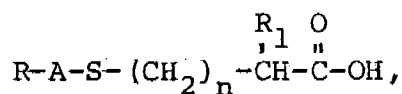
är i D-konfiguration;

35 D) reagerande av produkten från steg (B) eller (C) med en förening med formeln R-A;

XVII. ett förfarande som omfattar steg för

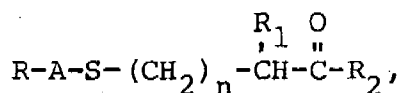
A) kopplande av en förening med formeln R_3-R_2 vid ett harts i fast fas och kapabelt att reagera med R_2 , och avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från det resulterande komplexet;

B) kopplande av en förening med formeln



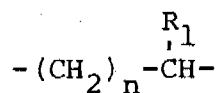
till R_2 -hartskomplexet från steg A;

C) spjälkande av det resulterande komplexet från steg (B) för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, steg (D) utföres;

D) resolverande av produkten från steg (C) för erhållande av en förening, vari

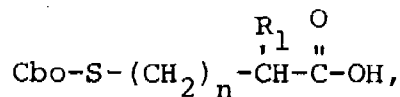


är i D-konfiguration;

XVIII. ett förfarande som omfattar steg för

A) kopplande av en förening med formeln R_3-R_2 vid ett harts i fast fas och kapabelt att reagera med R_3 , och avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från det resulterande komplexet;

B) kopplande av en förening med formeln

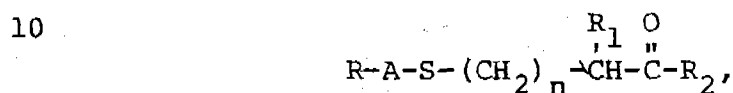


vid R_2 -komplexet från (A) och avlägsnande av Cbo-gruppen från det resulterande komplexet;

C) kopplande av en förening med formeln R_3 -A till komplexet från steg (B);

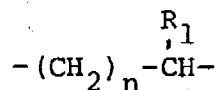
5 D) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från komplexet från steg (C);

F) spjälkande av komplexet från steg (E) för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (G);

15 G) resolverande av produkten från steg (F) för erhållande av en förening, vari



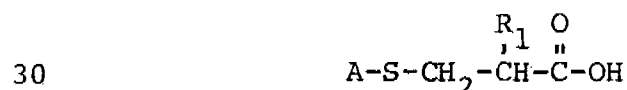
20

är i D-konfiguration;

XIX. ett förfarande som omfattar steg för

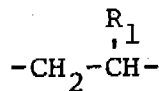
A) reagerande av en förening med formeln A-tioester med H_2S för erhållande av en förening med formeln A-SH;

25 B) reagerande av produkten från steg (A) med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (C);

35 C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari



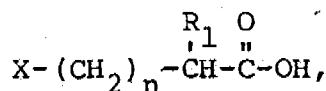
är i D-konfiguration;

- 5 D) reagerande av produkten från steg (B) eller (C) med en R-kopplingsförening;

E) kopplande av R_2 till produkten från steg (D);

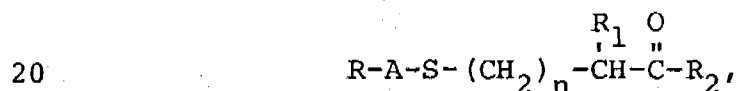
XX. ett förfarande som omfattar steg för

- 10 A) reagerande av en förening med formeln $R-A-SH$ med en förening med formeln



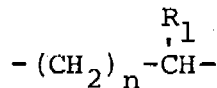
- 15 vari X är brom, klor eller jod;

B) kopplande av R_2 till produkten från steg (A) för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1, och R_1 är metyl, utföres steg (C);

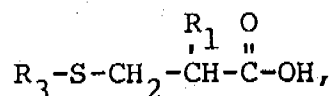
- 25 C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari



- 30 är i D-konfiguration;

XXI. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln R_3-SH med akrylsyra eller metakrylsyra för erhållande av en förening med formeln



5 vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (B);

B) resolverande av produkten från steg (A) för erhållande av en förening, vari



är i D-konfiguration;

C) kopplande av R_2 till produkten från steg (A) eller steg (B);

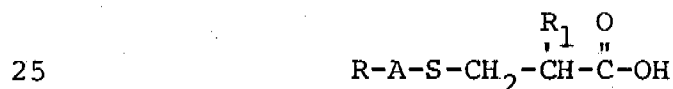
15 D) avlägsnande av R_3 -skyddsgruppen från produkten från steg (C);

E) reagerande av produkten från steg (D) med en förening med formeln $R-A$;

XXII. ett förfarande som omfattar steg för

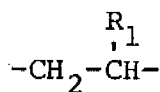
20 A) reagerande av en förening med formeln $A-SH$ med akrylsyra eller metakrylsyra;

B) reagerande av produkten från steg (A) med en R-kopplingsförening för erhållande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då R_1 är metyl, utföres steg (C);

30 C) resolverande av produkten från steg (B) för erhållande av en förening, vari



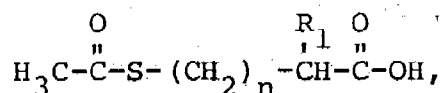
är i D-konfiguration;

D) kopplande av R_2 till produkten från steg (B) eller (C);

XXIII. ett förfarande som omfattar steg för

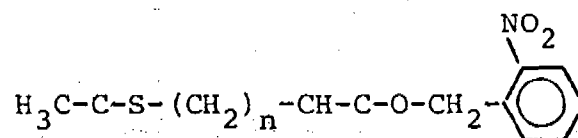
A) reagerande av en förening med formeln

5



med en o-nitrobensylalkohol för erhållande av en förening med formeln

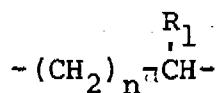
10



vari R_1 är väte eller metyl, med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utföres steg (B);

15

B) resolverande av produkten från steg (A) för erhållande av en förening, vari



20

är i D-konfiguration;

C) avlägsnande av o-nitrobensylgruppen från produkten från steg (A) eller steg (B) genom bestrålning;

D) kopplande av R_2 till produkten från steg (C);

25

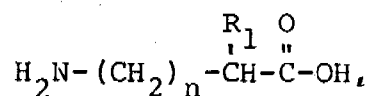
E) avlägsnande av acetylgruppen från produkten från steg (D);

F) reagerande av produkten från steg (E) med en förening med formeln R-A;

XXIV. ett förfarande som omfattar steg för

30

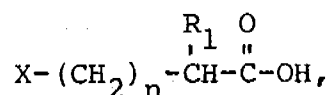
A) reagerande av en förening med formeln



35

vari R_1 är väte eller metyl, med H-X, vari X är brom eller

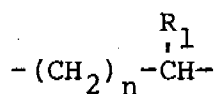
klor, för erhållande av en förening med formeln



5

med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utgångsföreningen resolveras för erhållande av en förening, vari

10



är i D-konfiguration före reaktionen med $H-X$;

B) reagerande av produkten från steg (A) med en förening med formeln $R-A-SH$;

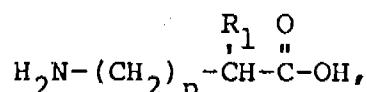
15

C) kopplande av R_2 till produkten från steg (B);

XXV. ett förfarande som omfattar steg för

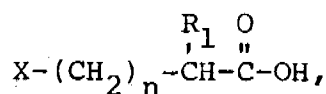
A) reagerande av en förening med formeln

20



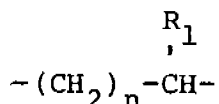
vari R_1 är väte eller metyl, med $H-X$, vari X är brom eller klor, för erhållande av en förening med formeln

25



med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utgångsföreningen resolveras för erhållande av en förening, vari

30



är i D-konfiguration före reaktionen med $H-X$;

B) reagerande av produkten från steg (A) med tiobensoesyra eller tioättiksyra;

35

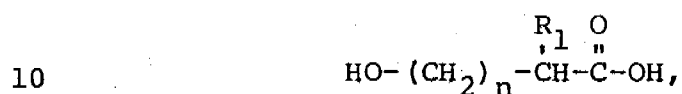
C) avlägsnar bensoyl- eller acetylgruppen från produkten i steg (B);

D) reagerar produkten från steg (C) med en förening med formeln $-R-A$;

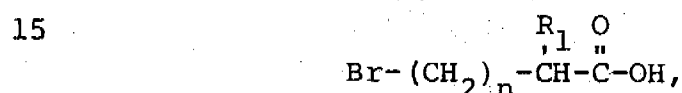
5 E) kopplar R_2 till produkten från steg (D);

XXVI. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av en förening med formeln



vari R_1 är väte eller metyl, med PBr_3 , för erhållande av en förening med formeln



med villkor att då n är 1 och R_1 är metyl, utgångsföreningen resolveras för erhållande av en förening, vari



är i D-konfiguration före reaktionen med PBr_3 ;

25 B) reagerar produkten från steg (A) med en förening med formeln $R-A-SH$;

C) kopplar R_2 till produkten från steg (B);

XXVII. ett förfarande som omfattar steg för

30 A) reagerande av 3-bensoyltio-2-D-metylpropionsyra med 2-metylpropen för erhållande av 3-bensoyltio-2-D-metylpropionsyra-t-butylester;

B) avlägsnar bensoylgruppen från produkten i steg (A);

C) reagerar produkten från steg (B) med en förening med formeln $R-A$ eller $R'-A$ för erhållande av en förening

35 med formeln 3-/R(eller R')-A/-tio-2-D-metylpropionsyra-t-butylester;

D) avlägsnar t-butylestergruppen från produkten i steg (C);

E) kopplar produkten från steg (D) med R_2 ;

XXVIII. ett förfarande som omfattar steg för

5 A) reagerande av 3-merkaptio-2-D-metylpropionsyra-t-butylester med en förening med formeln R_3-A för erhållande av en förening med formeln 3-(R_3-A)tio-2-D-metylpropionsyra-t-butylester;

10 B) avlägsnar R_3 -skyddsgruppen från produkten i steg (A);

C) reagerar produkten från steg (B) med en R- eller R'-kopplingsförening för erhållande av en förening med formeln 3-/R(eller R')-A/-2-D-metylpropilnsyra-t-butylester;

15 D) avlägsnar t-butylestergruppen från produkten i steg (C);

E) kopplar produkten i steg (D) med R_2 ;

E) kopplar produkten i steg (D) med R_2 ;

XXIX. ett förfarande som omfattar steg för

20 A) avlägsnande av bensoylgruppen från 3-bensoyltio-2-D-metylpropionsyra;

B) reagerar produkten från steg (A) med en förening med formeln R_3-A för erhållande av en förening med formeln 3-(R_3-A)tio-2-D-metylpropilnsyra;

25 C) avlägsnar R_3 -skyddsgruppen från produkten i steg (B);

D) reagerar produkten från steg (C) med en R- eller R'-kopplingsförening för erhållande av en förening med formeln 3-/R(eller R')-A/-tio-2-D-metylpropionsyra;

30 E) kopplar produkten från steg (D) med R_2 ;

XXX. ett förfarande som omfattar steg för

A) reagerande av 3-merkaptio-2-D-metylpropionsyra med en förening med formeln R_3-A för erhållande av en förening med formeln 3-(R_3-A)tio-2-D-metylpropionsyra;

B) kopplar produkten från steg (A) med R_2 ;

C) avlägsnar R_3 -skyddsgruppen från produkten i steg (B);

D) reagerar produkten från steg (C) med en R- eller
5 R'-kopplingsförening; och

XXXI. ett förfarande som omfattar steg för

A) kopplande av en förening med formeln 3-(R_2 -A)-
tio-2-D-metylpropionsyra med R_2 ;

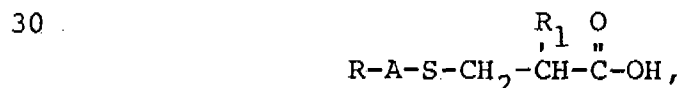
B) avlägsnar R_3 -skyddsgruppen från produkten i steg (A);

10 C) reagerar produkten från steg (B) med en R- eller
R'-kopplingsförening.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R är bensoyl, A är fenylalanyl,
 R_1 är metyl, R_2 är L-prolin och n är 1.

15 3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att förfarande IV väljs och steg (A)
inkluderar förutsättningen att då R är R' och aminosyran är
i D- eller L-form i föreningen som framställts enligt det-
ta förfarande, är R lika med R_3 i föreningen R-A och R_3 -
20 skyddsgruppen avlägsnas från R-A-SH och den resulterande
A-SH-föreningen reageras med en R'-kopplingsförening före
steg (B).

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att förfarandet VII väljs och steg
25 (B) inkluderar förutsättningen att då R är R' och amino-
syran är i D- eller L-form i föreningen som framställs en-
ligt detta förfarande är R lika med R_3 i föreningen R-A
och R_3 -skyddsgruppen avlägsnas från föreningen med formeln



och före steg (E) reageras produkten från steg (D) med en
R'-kopplingsförening.