



F100091159B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT 91159C (45) Patentti myönnetty
Patent mällolat 05 05 1991

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07K 5/06, 5/08, C 07D 401/12, 233/54

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 895636

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 24.11.89

(24) Alkuperäpäivä - Löpdag 24.11.89

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 08.06.90

(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 15.02.94

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

07.12.88 JP 63-310867 P

(71) Hakija - Sökande

1. Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Matsumoto, Kazuo, No. 23-27, Yamate-dai 5-chome, Ibaraki-shi, Osaka-fu, Japan, (JP)
2. Hayashi, Kimiaki, No. G-104, 27 Shin-Ashiya-Kami, Suita-shi, Osaka-fu, Japan, (JP)
3. Nunami, Kenichi, No. 13-3-202, Yahata-cho 2-chome, Nada-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken, Japan, (JP)
4. Sato, Tadashi, No. 3-7-34, Magami-cho, Takatsuki-shi, Osaka-fu, Japan, (JP)
5. Takata, Isao, No. 4-13, Higashitokiwa-dai 3-chome, Toyono-cho, Toyono-gun, Osaka-fu, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Keijo Heinonen Oy

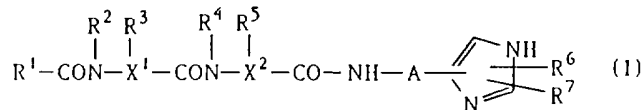
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä imidatsolipitoisten peptidien ja niiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av imidazolhaltig peptider och deras farmaceutiskt acceptabla salter

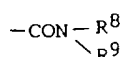
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

US A 4048305 (A 61K 37/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

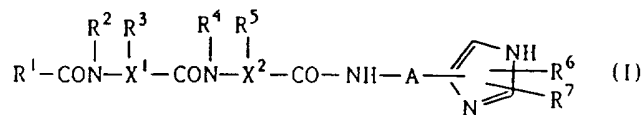
Keksintö koskee seuraavan kaavan mukaista imidatsolipitoista
peptidiä:

jossa R¹ on haarautunut alkyyliryhmä haarautunut alkyylioksi-ryhmä tai aryyli-substituoitu alempi alkyylioksi-ryhmä, R² ja R⁴ ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, R³ ja R⁵ ovat fenyylisubstituoitu alempi alkyyliryhmä, R⁶ on vetyatomi tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, R⁷ on vetyatomi tai typpipitoisella heterosyklisellä ryhmällä substituoitu alempi alkyylitioryhmä, X¹ ja X² ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on -CH-, -OCH- tai -N-, A on alempi alkyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluvat alempi alkoksikarbonyyliryhmä, hydroksimetyyli-ryhmä ja seuraavan kaavan mukainen ryhmä:

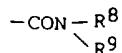


ja R⁶ ja R⁷ ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa joka on käyttökelpoinen immunomodulaattorina ja aineena autoimmuunisairauksien, kuten nivelreuman, multippeliskleroosin, systeemisen punahukan, munuaistulehduksen, reumaattisen kuumeen tai tyypin I diabeteksen ja atooppisen allergian hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, menetelmiä niiden valmistamiseksi, farmaseuttista koostumusta, joka sisältää mainittua yhdistettä aktiivisena aineosana.

Uppfinningen innefattar en imidazolhaltig peptid enligt följande formeln:



vari R¹ är en grenad alkylgrupp, en grenad alkyloxygrupp eller en med aryl substituerad lägre alkyloxygrupp, R² och R³ är samma eller olika och var och en är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R⁴ och R⁵ är en med fenyl substituerad lägre alkylgrupp, R⁶ är en väteatom eller en lägre alkoxykarbonylgrupp, R⁷ är en väteatom eller med en kvävehaltig heterocyklisk grupp substituerad lägre alkyltiogrupp, X¹ och X² är samma eller olika och var och en är -CH-, -OCH- eller -N-, A är en lägre alkylengrupp, som kan vara substituerad med en substituent, som har väljats från gruppen, som innehåller en lägre alkoxykarbonylgrupp, hydroxymetylgrupp och en grupp enligt formeln:



och R⁸ och R⁹ är samma eller olika och var och en är en väteatom eller en lägre alkylgrupp, eller dess farmaceutiskt accepterad salt, som är användbar som en immunomodulator och som ett ämne för behandling och/eller profylax av autoimmunsjukdomar, såsom ledgångsreumatism, multippelskleros, systemic lupus erythematoses, njurinflammation, reumatisk feber eller typ I diabetes och atopisk allergi, processer för dess framställning, och en farmaceutisk sammansättning, som innehåller den nämnda föreningen som ett aktivt ämne.

MENETELMÄ IMIDATSOLIPITOISTEN PEPTIDIEN JA NIIDEN FARMASEUTTISESTI SOPIVIEN SUOLOJEN VALMISTAMISEKSI

Keksinnön alue

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien imidatsolipitoisten peptidien ja niiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi.

Keksinnön tausta

On tunnettua, että N-asetyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiinimetyyliesterillä on mahahaavan ja haavaumanvastainen vaikutus (US-patentti nro 4.048.305).

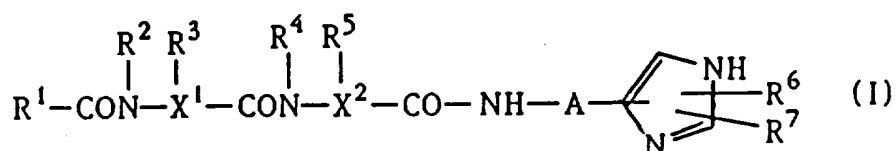
Keksinnön yhteenveto

Tuloksena erilaisista tutkimuksista on odottamatta havaittu, että samalla kun ylläolevilla tunnetuilla yhdisteillä on niukasti immunomodulatiivinen vaikutus, on peptideillä, jotka saadaan korvaamalla tunnetun yhdisteen asetyyli-ryhmä isolla ryhmällä, kuten pivaloyyliryhmä, tert.butyylioksidikarbonyyliryhmä tai bentsyylioksidikarbonyyliryhmä, voimakas immunomodulatiivinen vaikutus.

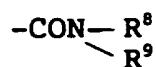
Niinpä tämän keksinnön tarkoituksena on esittää uusi menetelmä imidatsolipitoisen peptidin valmistamiseksi, jolla on erinomainen immunomodulatiivinen vaikutus.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetaan seuraavan kaavan (I) mukaisia imidatsolipitoisia peptidejä tai niiden farmaseuttisesti sopivia suoloja:



jossa R^1 on haarautunut alkyyliryhmä, haarautunut alkoksiryhmä tai fenyyli-ryhmällä substituoitu alempi alkoksiryhmä, R^2 ja R^4 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, R^3 ja R^5 ovat fenyyli-ryhmällä substituoitu alempi alkyyliryhmä, R^6 on vetyatomi tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, R^7 on vetyatomi tai pyridyyli-ryhmällä substituoitu alempi alkyylitioriryhmä, X^1 ja X^2 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on $-CH-$, $-OCH-$ tai $-N-$, A on alempi alkyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkoksikarbonyyliryhmällä, hydroksimetyyli-ryhmällä tai seuraavan kaavan mukaisella ryhmällä:



jossa R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, sillä ehdolla, ettei N-bentsyylioksikarbonyyli-fenyyli-ryhmä-fenyyli-ryhmä-histidiinimetyyliesteri kuulu näiden yhdisteiden joukkoon, ja keksinnölle on tunnusomaista se mitä on esitetty patenttivaatimusten tunnusmerkkiosassa.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavalla yhdisteellä (I) tai sen suolalla on lukuisia erinomaisia ominaisuuksia immunomodulaattorina. Yhdisteellä (I) tai sen suolalla on esimerkiksi voimakas makrofaagien kulkeutumista lisäävä vaikutus makrofaagien kulkeutumiskokeessa, jota käytetään mitattaessa soluvälitteistä immuuniaktiivisuutta. Yhdisteellä (I) on myös voimakas immunomodulatiivinen vaikutus kuten viivästynyt liika-herkkyys. Lisäksi yhdisteellä (I) tai sen farmaseuttisesti sopivalla suolalla on alhainen myrkyllisyys ja se on erittäin turvallinen.

Esimerkkejä keksinnön imidatsolipitoisesta peptideistä ovat ne kaavan (I) yhdisteet, joissa R^1 on haarautunut alkyyliryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia, haarautunut alkoksiryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia tai fenyyli-ryhmällä substituoitu alkoksi(C_{1-4})-ryhmä, ja R^7 on vetyatomi tai pyridyyli-ryhmällä substituoitu alkyylitio(C_{1-4})-ryhmä.

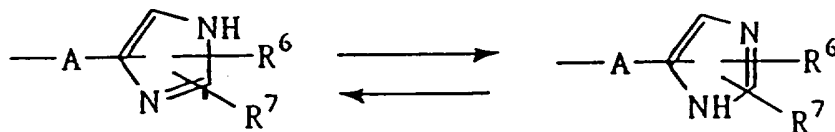
Muita esimerkkejä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavista yhdisteistä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^4 ovat vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4

hiiliatomia, R^3 ja R^5 ovat fenyylliryhmällä substituoitu alkyyli(C_{1-4})-ryhmä, R^6 on alkoksi(C_{1-4})-karbonyyliryhmä, ja A on alkyleeniryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksi(C_{1-4})-karbonyyliryhmällä substituoitu alkyyleeni(C_{1-4})-ryhmä, hydroksime-tyyliryhmällä substituoitu alkyleeni(C_{1-4})-ryhmä, karbamoyyliryhmällä substituoitu alkyleeni(C_{1-4})-ryhmä, N-monoalkyyli(C_{1-4})-karbamoyyliryhmällä substituoitu alkyleeni(C_{1-4})-ryhmä, tai N-dialkyyli(C_{1-4})-karbamoyyliryhmällä substituoitu alkyleeni(C_{1-4})-ryhmä.

Edullisia esimerkkejä keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettavista yhdisteistä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on tert.-butyyli, tert.-butyylioksi tai bentsyylioksi, R^2 ja R^4 ovat vetyatomi tai metyyli, R^3 ja R^5 ovat bentsyyli tai fenetyyli, R^6 on vetyatomi tai metoksikarbonyyli, R^7 on vetyatomi, 2-pyridyylimetyylitio tai 3-pyridyylimetyylitio, ja A on metyleeni, etyleeni, metoksikarbonyylietyleeni, hydroksimetyylietyleeni tai karbamoyylietyleeni.

Edullisempia keksinnön yhdisteitä ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^2 ja R^4 ovat vetyatomi ja R^3 ja R^5 ovat bentsyyli.

Kaavan (I) mukainen imidatsolipitoinen peptidi voi esiintyä tautomeeristen isomeerien muodossa imidatsoliosassa, kuten seuraavassa kaavassa on esitetty:

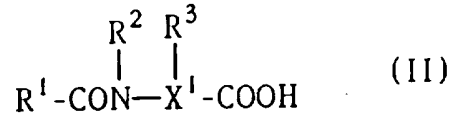


jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, ja tämä keksintö käsittää nämä isomeerit.

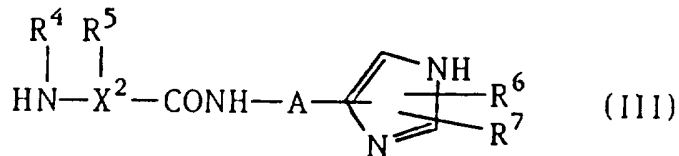
Lisäksi kaavan (I) mukainen imidatsolipitoinen peptidi voi esiintyä optisten isomeerien muodossa, kun siihen liittyy asymmetrinen hiiliatomi tai -atomeita, ja kaikki optiset isomeerit tai niiden seokset kuuluvat keksinnön piiriin. Näiden isomeerien joukossa yhdiste, jossa kaikki asymmetriset hiiliatomit ovat (S)-konfiguraatiossa, on kuitenkin edullisempi farmaseuttiseen käyttöön.

Keksinnön mukaan imidatsolipitoinen peptidi (I) voidaan valmistaa seuraavien vaiheiden mukaan:

(A) seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:

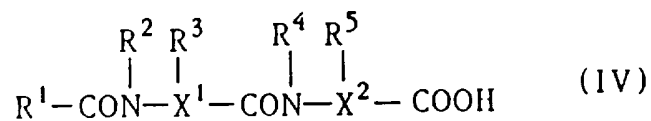


jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, sen suolan tai reaktiivisen johdannaisen kondensoiminen seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:

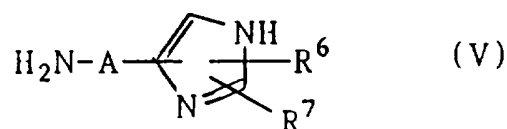


jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa, tai

(B) kondensoidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, sen suola tai reaktiivinen johdannainen seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:

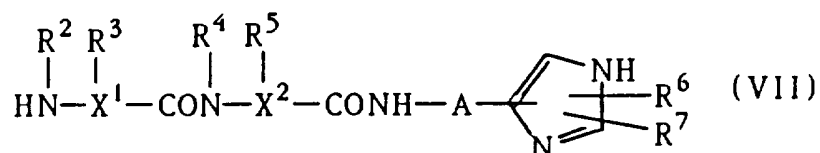


jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa, tai

(C) kondensoidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

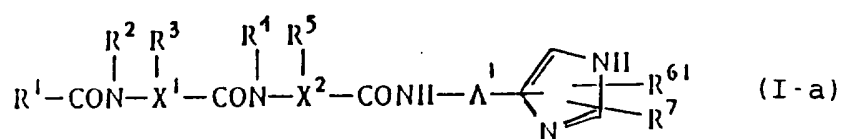


jossa symboli on sama kuin edellä on määritelty, sen suola tai reaktiivinen johdannainen seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen kanssa:

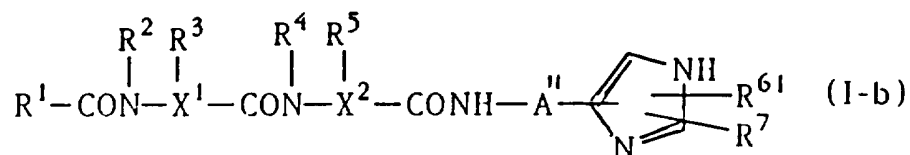


jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa.

Yhdisteiden (I) joukossa seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

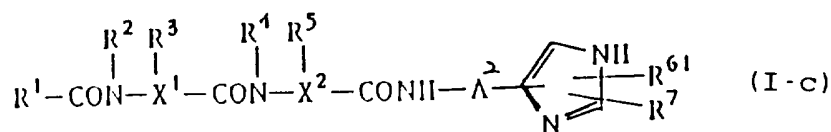


jossa R^{61} on vetyatomi, A^1 on hydroksimetyylisubstituoitu alempi alkyleeniryhmä ja R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , X^1 ja X^2 ovat samat kuin edellä on määritelty, voidaan myös valmistaa (D) pelkistämällä seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

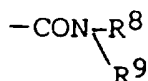


jossa A^{11} on alempi alkoksikarbonyylisubstituoitu alempi alkyleeniryhmä ja $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{61}, R^7, X^1$ ja X^2 ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suola.

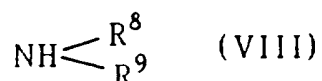
Edelleen, seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa A^2 on alkyleeniryhmä, joka on substituoitu kaavan:



mukaisella ryhmällä (jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty), voidaan valmistaa (E) antamalla yhdisteen (I-b) tai sen suolan reagoida amiiniyhdisteen kanssa, jolla on kaava:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa.

Edellämainituissa reaktiossa yhdisteitä (III), (V), (VII), (VIII) ja (I-b) voidaan käyttää joko vapaana tai suolansa muodossa. On edullista käyttää näiden yhdisteiden suoloja happoadditiosuolan muodossa. Esimerkkejä suolasta ovat epäorgaaniset happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti tai nitraatti, orgaaniset happoadditiosuolat, kuten p-tolueenisulfonaatti, metaanisulfonaatti tai trifluoriasetaatti, ja niin edelleen. Lisäksi yhdisteet (II), (IV) ja (VI) voivat olla suolansa muodossa ja esimerkkejä suolasta ovat alkalimetallisuola, trialkyyliamiinisuola tai pyridiinisuola.

Sopivia esimerkkejä yhdisteiden (II), (IV) ja (VI) reaktiivisista johdannaisista ovat vastaavat happohalogenidit (esim. happokloridi, happobromidi), seka-anhydritit (esim. seka-anhydridi alkyylikarbonaatin kanssa), aktiiviset esterit (esim. esteri pentakloorifenolin kanssa, p-nitrofenoli, 2,4-dinitrofenoli, N-hydroksisukkiini-imidi, N-hydroksiftaali-imidi, 1-hydroksibentsotriatsoli tai 1-hydroksi-2-pyrrolidoni), happoatsidi ja muut reaktiiviset johdannaiset, kuten amidi imidatsolin kanssa, 4-substituoitu imidatsoli tai triatsoli.

Menetelmä (A), (B) ja (C)

Yhdisteen (II) tai sen reaktiivisen johdannaisen kondensoiminen yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa, yhdisteen (IV) tai sen reaktiivisen johdannaisen kondensoiminen yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa ja yhdisteen (VI) tai sen suolan kondensoiminen yhdisteen (VII) tai sen suolan kanssa voidaan toteuttaa tavanomaisilla peptidien synteesitavoilla. Esimerkiksi kun yhdistettä (II), (IV) tai (VI) käytetään reaktiivisen johdannaisensa muodossa, kondensointireaktio voidaan suorittaa joko happoakseptorin läsnäollessa tai ilman sitä liuottimessa. Sopivia esimerkkejä happoakseptorista ovat alkalimetallihydroksidit (esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi), alkalimetallikarbonaatit (esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti), alkalimetallibikarbonaatit (esim. natriumbikarbonaatti, kaliumbikarbonaatti), trialkyyliamiinit (esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini), N,N-dialkyylianiliinit (esim. N,N-dimetyylianiini, N,N-dietyylianiini), pyridiini, N-alkyyli-morfoliinit (esim. N-metyyli-morfoliini) ja niin edelleen. Dioksaani, tetrahydrofuraani, asetonitriili, kloroformi, metyleenikloridi, dimetyyliformamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, etyyliasettaatti, pyridiini, aseton ja vesi ovat sopivia liuottimeksi.

Toisaalta, kun käytetään yhdistettä (II), (IV) tai (VI) vapaan hapon tai sen suolan muodossa, kondensointireaktio voidaan suorittaa vettä poistavan aineen läsnäollessa liuottimessa. Sopivia esimerkkejä vettä poistavasta aineesta ovat N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi, N-sykloheksyyli-N'-morfolinokarbodi-imidi, N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodi-imidi, fosforioksidikloridi, fosforitrikloridi, tionyylikloridi, oksalyylidikloridi,

trifenyylifosfiini ja vastaavat. Vilsmeierin reagensseja, jotka on valmistettu dimetyyliformamidista ja fosforioksidikloridista, dimetyyliformamidista ja oksalyylioksidikloridista, dimetyyliformamidista ja fosgeenista tai dimetyyliformamidista ja tionyylioksidikloridista, voidaan myös käyttää mainittuna vettä poistavana aineena. Samaa liuotinta, joka mainittiin reaktiivisen johdannaisen kondensoinnissa, voidaan käyttää tässä vaiheessa.

Menetelmä (D)

Yhdisteen (I-b) tai sen suolan pelkistysreaktio voidaan suorittaa käsittelemällä sitä pelkistimellä liuotuksessa. Esimerkkejä pelkistimistä ovat natriumboorihydridi, kalsiumboorihydridi tai litiumboorihydridi. Tetrahydrofuraania, isopropanolia, etanolia ja metanolia voidaan käyttää liuottimena.

Menetelmä (E)

Yhdisteen (I-b) tai sen suolan reaktio yhdisteen (VIII) kanssa voidaan suorittaa liuotuksessa. Metanoli, etanoli, dimetyyliformamidi ja vastaavat ovat sopivia liuottimeksi.

On edullista suorittaa edellä mainitut reaktion (A) - (E) lämpötilassa $-50 - 50^{\circ}\text{C}$.

Haluttu yhdiste (I), lähtöyhdisteet (II) - (V) ja (VII) käsittelevät joko optisia isomeereja asymmetris(t)en hiiliatomi(e)n takia tai niiden seoksen. Koska edellä mainitut keksinnön reaktiot etenevät ilman rasemisoitumista, yhdiste (I) saadaan heti optisesti aktiivisen isomeerin muodossa käyttämällä vastaavia lähtöyhdisteiden optisesti aktiivisia isomeereja.

Kuten edellä on mainittu, keksinnön yhdisteellä (I) tai sen suolalla on voimakas immunomodulatiivinen vaikutus. Erityisesti yhdiste (I) aktivoi makrofaagien kulkeutumista (s.o. makrofaagien, jotka pysyvät kroonisesti tulehtuneessa kohdassa) saamalla sen lähtemään tulehtuneesta kohdasta, ja samaan aikaan yhdiste (I) estää viivästyneen liikaherkkyyden. Sen vuoksi yhdiste (I) on käyttökelpoinen hoidettaessa ja/tai ennaltaehkäistäessä autoimmuunisairauksia, kuten nivelreumaa, multippeliskleroosia, sys-

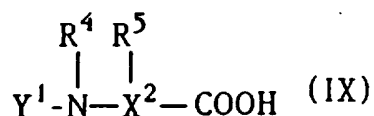
teemistä punahukkaa (SLE), munuaistautia, reumaattista kuumetta ja tyyppin I diabetestä ja atooppista allergiaa.

Keksinnön imidatsolipitoista peptidiä (I) voidaan käyttää farmaseuttiseen käyttöön joko vapaan emäksen tai suolan muodossa. Yhdisteen (I) farmaseuttisesti sopivia suoloja ovat esimerkiksi epäorgaaniset happoadditiosuolat, kuten hydrokloridi, hydrobromidi, fosfaatti ja sulfaatti, ja orgaaniset happoadditiosuolat, kuten oksalaatti, asetaatti, laktaatti, sitraatti, tartraatti, fumaraatti, maleaatti, aspartaatti, metaanisulfonaatti ja bentsoaatti.

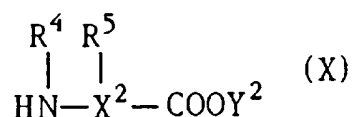
Imidatsolipitoista peptidiä (I) tai sen suolaa voidaan antaa joko oraalisesti tai parenteraalisesti lämminverisille eläimille, mukaanluettuna ihmiset, ja niitä voidaan myös käyttää farmaseuttisen valmisteiden muodossa, joka sisältää tätä yhdistettä seoksena farmaseuttisten täyteaineiden kanssa, jotka sopivat oraalisesti tai parenteraalisesti annettaviksi. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa kuten tabletit, rakeet, kapselit ja jauheet, tai nestemäisinä, kuten liuokset, suspensiot tai emulsiot. Lisäksi, annettaessa parenteraalisesti niitä voidaan käyttää injektioiden muodossa.

Imidatsolipitoisen peptidin (I) tai sen suolan annos voi vaihdella riippuen antotavasta, potilaan iästä, painosta ja tilasta, ja sairauden laadusta, ja on edullisesti noin 0,01-100 mg/kg päivässä, erityisesti 0,1-30 mg/kg päivässä.

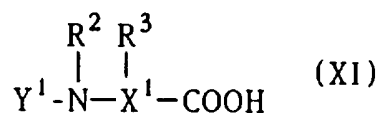
Lähtöyhdisteet (III), (V) ja (VIII) voidaan valmistaa peptidisynteesille tavanomaisella tavalla. Esimerkiksi lähtöyhdiste (III) voidaan valmistaa kondensoimalla seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



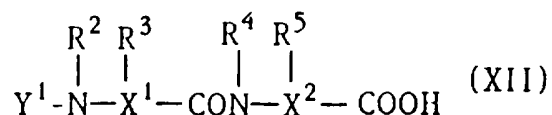
jossa Y^1 on aminosuojaryhmä, R^4 , R^5 ja X^2 ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suola yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa, ja poistamalla suojaryhmä tuotteesta. Yhdiste (IV) voidaan valmistaa kondensoimalla yhdiste (II) tai sen reaktiivinen johdannainen seuraavan kaavan mukaisen yhdisteen:



jossa Y^2 on karboksisuojaryhmä, ja R^4 , R^5 ja X^2 ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa, ja poistamalla suojaryhmä tuotteesta. Lisäksi yhdiste (VII) voidaan valmistaa kondensoimalla seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen reaktiivinen johdannainen yhdisteen (III) tai sen suolan kanssa, tai kondensoimalla seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen reaktiivinen johdannainen yhdisteen (V) tai sen suolan kanssa, ja poistamalla suojaryhmä tuotteesta.

Edellä mainituissa reaktioissa monia eri suojaryhmiä, joita tavallisesti käytetään suojaamaan amino- tai karboksiryhmää (-ryhmiä) peptidisynteesissä, voidaan käyttää suojaryhmänä tai -ryhminä (Y^1 ja/tai Y^2).

Koe 1

Vaikutus rakkulamaisten makrofaagien kulkeutumiseen

(Menetelmä)

Japanilaiset valkoiset naaraskanit, jotka painoivat 3-4 kg, -tappettiin nukutuksessa. Rakkulamaiset makrofaagit saatiin huuhtelemalla keuhkot suolaliuoksella.

"Koeryhmässä" makrofaagit kulkeutuivat RPMI-1640 -kasvualustassa, joka sisälsi 5 % kanin seerumia ja 10^{-7} M koe yhdistettä. Mainittu kulkeutumistesti suoritettiin 37°C :ssa 24 tuntia menetelmän mukaan, joka on kuvattu julkaisussa Journal of Leukocyte Biology 42: 197-203 (1987). Kulkeutumistulos projisoitiin noin 15-kertaisella suurennoksella ja sille annettiin pisteet. Sitten kulkeutumisalue mitattiin planimetrillä.

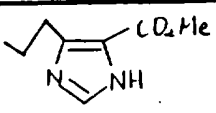
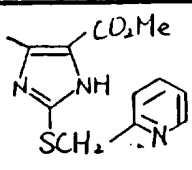
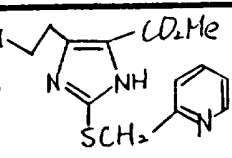
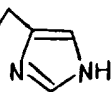
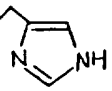
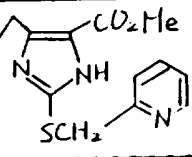
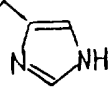
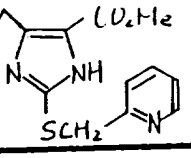

Kulkeutumistesti "positiivisessa kontrolliryhmässä" suoritettiin käyttämällä RPMI-1640 -kasvualustaa, joka sisälsi 5 % kanin seerumia ja 5 mM L-fukoosia, koe yhdistettä sisältävän kasvualustan sijasta. Toisaalta koe "kontrolliryhmässä" suoritettiin käyttäen kasvualustaa, joka sisälsi pelkästään 5 % kanin seerumia. Kulkeutumisindeksi laskettiin seuraavan kaavan mukaan:

$$\text{Kulkeutumis-} \\ \text{indeksi} = \frac{\left(\begin{array}{l} \text{koeryhmän kulkeutumis-} \\ \text{alue} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{kontrolliryhmän} \\ \text{kulkeutumisalue} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{positiivisen kontrolli-} \\ \text{ryhmän kulkeutumisalue} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{kontrolliryhmän} \\ \text{kulkeutumisalue} \end{array} \right)} \times 100$$


(Tulokset)

Kaikkien taulukossa 1 esitettyjen yhdisteiden kulkeutumisindeksi oli enemmän kuin 100.

Taulukko 1

Nro	Koeyhdisteet
1	BOC-L-Phe-L-Phe-L-His-OMe
2	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
3	BOC-L-Phe-L-Phe-NHCH2- 
4	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
5	BOC-L-Phe-L-Phe-NH- 
6	t-BuCO-L-Phe-L-Phe-L-His-OMe
7	BOC-L-Phe-L-Phe-L-His-NH2
8	BOC-azaPhe-L-Phe-L-His-OMe
9	BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 
10	BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 
11	t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 
12	t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 
13	BOC-L-Phe-L-NHOCHCO-L-His-OMe CH2- 

Huomautus: Taulukossa 1 lyhenteiden merkitykset ovat seuraavat:

<u>Lyhenne</u>	<u>Merkitys</u>
BOC	tert.butyylioksidikarbonyyli
Me	metyyli
t-Bu	tert.butyyli
His	histidiini
Phe	fenyylialaniini
azaPhe	-NHNCO- CH ₂ - 

Koe 2

Inhibiittorivaikutus pikryylikloridilla indusoituun viivästyneeseen liikaherkkyyteen

(Menetelmä)

BALB/C-naarashiiret (10 viikon ikäisiä) herkistettiin levittämällä 1 ml etanoliliuosta, joka sisälsi 7 w/v-% pikryylikloridia hiirten vatsanahkaan. "Koeryhmässä" koeyhdistettä annettiin oraalisesti hiirille 7 päivää alkaen herkistämispäivästä.

7 päivää herkistämisen jälkeen levitettiin 10 µl oliiviöljyliuosta, joka sisälsi 1 w/v-% pikryylikloridia, vasemman ulkokorvan molempien puolien ihoon. 24 tunnin kuluttua hiiret tapettiin ja molempien korvien paksuus mitattiin.

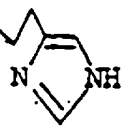

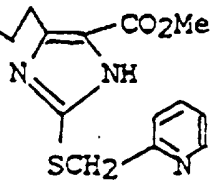
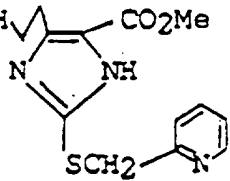
Ulkokorvan turpoamisen estyminen (%) laskettiin seuraavan kaavan mukaan:

$$\left[1 - \frac{\left(\begin{array}{l} \text{koeryhmän vasemman ulko-} \\ \text{korvan paksuus} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{koeryhmän oikean ulko-} \\ \text{korvan paksuus} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{l} \text{kontrolliryhmän vasemman} \\ \text{ulkokorvan paksuus} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{kontrolliryhmän oikean} \\ \text{ulkokorvan paksuus} \end{array} \right)} \right] \times 100$$

(Tulokset)

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 2.

Taulukko 2

Koeyhdisteet	Annos (mg/kg)	Ulkokorvan turpoamisen estymisen (%)
BOC-azaPhe-L-Phe-L-His-OMe	10	72.6
BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 	2	70.1
t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 	2	68.5
BOC-azaPhe-L-Phe-NH- 	10	65.1
t-BuCO-azaPhe-L-Phe-NH- 	10	55.0
Kontrolli	—	0

Huom.: Taulukossa 2 on käytetty samoja lyhenteitä kuin taulukossa 1.

Esimerkki 1

L-fenyylialanyyli-L-histidiinin metyyliesteridihydrobromidia (1,75 g) liuotetaan seokseen, jossa on dimetyyliformamidia (10 ml) ja trietyyliamiinia (1,4 ml), ja siihen lisätään N-tert.-butoksykarbonyyli-L-fenyylialaniinisukkiini-imidoesteriä (1,34 g). Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Seokseen lisätään etyyliasetaattia ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja siihen lisätään natriumkloridin vesiliuosta. Saostuneet kiteet pestään etyyliasetaatilla ja vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinin metyyliesteriä (1,5 g) värittöminä kiteinä. Saanto 71,8%.

Sp. 170-173°C (haj.)

Nujol

IR v (cm⁻¹) : 3310, 3300, 1740, 1695, 1640

Max

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.28(9H,s), 2.4-3.2(6H,m),
3.59(3H,s), 3.9-4.8(3H,m), 6.65-7.6(14H,m),
7.8-8.2(1H,m), 8.37-8.7(1H,m)

Esimerkki 2

N-tert.butoksykarbonyyli-L-2-amino-4-fenyylibutyryihapon disykloheksyyliamiinisuolaa (1,84 g) liuotetaan seokseen, jossa on etyyliasetaattia ja natriumbisulfaatin 3% vesiliuosta, ja etyyliasetaattikerros erotetaan, pestään vedellä, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös liuotetaan dimetyyliformamidiin (20 ml) ja siihen lisätään L-fenyylialanyyli-L-histidiinin metyyliesteridihydrobromidia (1,91 g), N-hydroksisukkiini-imidiä (0,5 g) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä (0,9 g) lisätään siihen. Trietyyliamiinia (1,4 ml) lisätään seokseen jäähdyttäen, ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktion tapahduttua seokseen lisätään etyyliasetaattia, ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois ja sitten suodos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografiolla (liuotin: kloroformi:metanoli=9:1) ja kiteytetään etyyliasetaatilla, jolloin saa-

daan N-tert.butoksykarbonyyli-L-2-amino-4-fenyylibutyryyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinin metyyliesteri (1,45 g). Saanto 61%.

Sp. 186-187°C (haj.)

Nujol
IR v (cm⁻¹) : 3300, 1730, 1685, 1660, 1645
Max

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.36 (9H, s), 1.5-1.9 (2H, m), 2.35-
3.5 (6H, m), 3.53 (3H, s), 3.7-4.0 (1H, m), 4.3-
4.7 (2H, m), 6.7-7.45 (14H, m), 7.8-8.1 (1H, m),
8.4-8.7 (1H, m)

Esimerkki 3

(1) N-tert.butoksykarbonyyli-L-2-amino-4-fenyylibutyryihappoa (2,79 g), L-histidiinimetyyliesteridihydrokloridia (2,42 g), 1-hydroksibentsotriatsolia (1,35 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) liuotetaan dimetyyliformamidiin (20 ml), ja siihen lisätään di-sykloheksyylikarbodi-imidiä (2,1 g) jäällä jäähdyttäen. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseokseen lisätään etyyliasetaattia ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan N-[N-tert.butoksykarbonyyli-L-2-amino-4-fenyylibutyryyli]-L-histidiinin metyyliesteriä (3,3 g) valkoisina kiteinä. Saanto 76,6%.

Sp. 127-130°C

Nujol
IR v (cm⁻¹) : 3320, 1740, 1685, 1650
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 1.7-2.4 (2H, m),
2.68 (2H, t), 3.12 (2H, d), 3.66 (3H, s), 3.95-
4.3 (1H, m), 4.65-5.0 (1H, m), 6.3-6.65 (1H, m),
6.75 (1H, s), 7.0-7.4 (5H, m), 7.48 (1H, s), 7.4-
7.8 (1H, m)

(2) Kohdassa (1) saatua tuotetta (2,15 g) liuotetaan 20% vetybromidin ja etikkahapon liuokseen (20 ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 1 tunti. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi ja jäännös trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan N-(L-2-amino-4-fenyylibutyryyli)-L-histidiinin metyyliesteridihydrobromidia. Tuote liutetaan dimetyyliformamiiniin (20 ml) ja lisätään N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialaniinin sukkiini-imidoesteriä (1,81 g) ja trietyyliamiinia (2,1 ml).

Seosta sekoitetaan yön yli. Reaktioseos käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 2 on kuvattu ja kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan N-(N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialaniini)-L-2-amino-4-fenyylibutyryyli-L-histidiinimetyyliesteriä (3,3 g) valkoisina kiteinä. Saanto 69,2%.

Sp. 186-189°C

Nujol

IR ν (cm⁻¹) : 3300, 1740, 1695, 1640
Max

NMR (CDCl₃ + d₆-DMSO) δ : 1.35(9H,s), 1.7-

2.3(2H,m), 2.5-3.2(6H,m), 3.64(3H,s), 4.2-

4.8(3H,s), 6.2-6.5(1H,m), 6.78(1H,s), 7.0-

7.4(10H,m), 7.46(1H,s), 7.8-8.3(2H,m)

Esimerkki 4 (yhdiste ei kuulu keksinnön piiriin)

(1) N-bentsyylioksykarbonyyli-L-fenyylialaniinia (2,99 g) ja p-nitrofenolia (1,39 g) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (30 ml), ja lisätään disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,1 g) jäällä jäädyttämällä. Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä neljä tuntia ja liukenevat aineet suodatetaan pois. Etyyliasettaattia lisätään suodokseen ja seos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja sitten konsentroidaan liuottimen poistamiseksi. Heksaania lisätään jäännökseen, jolloin saadaan N-bentsyylioksykarbonyyli-L-fenyylialaniini-p-nitrofenyyliesteri kiteinä. Tuote liuotetaan tetrahydrofuraaniin (20 ml), ja jäällä jäädyttämällä lisätään liuos (15 ml), jossa on

L-histidiinimetyyliesteridihydrokloridia (2,4 g) ja trietyyliamiinia (2,8 ml) vedessä, ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=15:1) ja kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteri (2,8 g) värittöminä kiteinä. Saanto 64,1%.

Sp. 113-116°C

Nujol

IR v (cm⁻¹) :3280, 1745, 1710, 1655

Max

NMR (d₆-DMSO) δ: 2.6-3.2(4H,m), 3.59(3H,s), 4.1-4.7(2H,m), 4.95(2H,s), 6.8-7.6(9H,m), 8.35-8.6(1H,m)

(2) Kappaleessa (1) saatu tuote (2,49 g) liuotetaan 25% vetybromidi-etikkahappoliuokseen (30 ml) ja liuosta sekoitetaan huoneenlämmössä tunti. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa ja jäännös trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteridihydrobromidi epäpuhtaana tuotteena. Seosta, jossa on näin saatua tuotetta (1,75 g), N-bentsyylioksikarbonyyli-L-fenyylialaniinin p-nitrofenyyliesteriä (1,55 g), trietyyliamiinia (1,4 ml) ja dimetyyliformamidia (10 ml), sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa, ja etyyliasetaattia ja vettä lisätään jäännökseen. Saostuneet kiteet kerätään suodattamalla, jolloin saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteri (1,02 g). Saanto 46,2%.

Sp. 204-206°C

Nujol

IR v (cm⁻¹) :3310, 3290, 1740, 1695, 1640

Max

NMR (d₆-DMSO) δ: 2.4-3.2(6H,m), 3.58(3H,s), 4.0-4.75(3H,m), 4.92(2H,s), 6.7-7.6(19H,m), 7.9-8.25(1H,m), 8.25-8.6(1H,m)

Esimerkki 5

4-[2-(N-bentsyylioksikarbonyyliamino)etyyli]-5-metoksikarbonyyli-imidatsolia (1,2 g) liuotetaan 30% vetybromidi-etikkahappoliuokseen (20 ml) ja liuosta sekoitetaan huoneenlämmössä 30 minuuttia. Reaktioseos konsetroidaan alipaineessa ja jäännös trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan 4-(2-aminoetyyli)-5-metoksikarbonyyli-imidatsolidihydrobromidia. Näin saatuun tuotteeseen lisätään dimetyyliformamidia (20 ml), N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alaniinia (1,65 g) ja 1-hydroksibentsotriatsolia (0,54 g). Seokseen lisätään disykloheksyylikarbodiimidiä (0,83 g) jäällä jäähdyttäen ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia. Trietyyliamiinia (1,4 ml) lisätään seokseen ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseokseen lisätään etyyliasetaattia ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan, ja sitten konsentroidaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=12:1) ja kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan 4-{2-[N-(N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli)amino]etyyli}-5-metoksikarbonyyli-imidatsolia (1,4 g) värittöminä kiteinä. Saanto 62,2%.

Sp. 155-159°C

KBr
 IR v (cm⁻¹) : 3370, 3280, 1710, 1690, 1650
 Max
 NMR (CDCl₃+d₆-DMSO) δ : 1.33 (9H, s), 2.9-3.7 (8H, m),
 3.82 (3H, s), 4.2-4.8 (2H, m), 5.48 (1H, brs),
 6.9-7.5 (11H, m), 7.50 (1H, s)

Esimerkit 6-8

N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alaniinia [tai N-bentsyylioksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alaniinia] ja 4-aminometyyli-5-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli-metyylitio)imidatsolia [tai 4-(2-aminoetyyli)-5-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyyli-metyylitio)imidatsolia] käsitellään samalla

tavalla kuin esimerkissä 5 on kuvattu, jolloin saadaan seuraavat yhdisteet.

(6) 4-[N-(N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli)aminometyyli]-5-metoksykarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsoli

Sp. 147-150°C

KBr
IR v (cm⁻¹) : 3280, 1705, 1690, 1645
Max

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.26 (9H, s), 2.5-3.1 (4H, m),
3.70 (3H, s), 3.9-4.7 (6H, m), 6.6-8.5 (17H, m),
12.3-13.0 (1H, br)

(7) 4-{2-[N-(N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli)amino]etyyli}-5-metoksykarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsoli

Sp. 182-184°C (haj.)

Nujol
IR v (cm⁻¹) : 3275, 1705, 1690, 1645
Max

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.26 (9H, s), 2.4-3.1 (4H, m), 3.1-
3.3 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.8-4.6 (6H, m), 6.7-
8.4 (17H, m)

(8) 4-[N-(N-bentsyylloksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli)aminometyyli]-5-metoksykarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsoli

Sp. 140-142°C

Nujol
IR v (cm⁻¹) : 3270, 1720, 1695, 1640
Max

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.6-3.2 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.0-
4.7 (6H, m), 4.84 (2H, s), 6.8-8.45 (22H, m),
12.5-13.0 (1H, br)

Esimerkki 9

Trietyyliamiinia (3,5 ml) lisätään seokseen, jossa on histamiinidihydrokloridia (1,84 g), N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialaniinisukkiini-imidoesteriä (3,62 g), dimetyyliformamidia (20 ml) ja vettä (5 ml), jäällä jäähdyttäen ja sitten seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 3 tuntia. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi ja etyyliasetaattia lisätään jäännökseen ja sitten liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan, ja sitten konsentroidaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan N-(N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli)histamiinia (2,5 g). Näin saatua tuotetta (1,79 g) liuotetaan 15% vetybromidi-etikkahappoliuokseen ja liuosta sekoitetaan huoneenlämmössä 30 minuuttia. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa, jolloin saadaan N-(L-fenyylialanyyli)histamiinidihydrobromidia (2,1 g). Näin saatu tuote (2,1 g) liuotetaan dimetyyliformamidiin, ja lisätään N-tert. butoksykarbonyyli-L-fenyylialaniinisukkiini-imidoesteriä (1,81 g) ja trietyyliamiinia (2,1 ml), ja seosta sekoitetaan yön yli. Etyyliasetaattia lisätään reaktioseokseen, ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivataan, ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=9:1) ja kiteytetään eetteristä, jolloin saadaan N-(N-tert.butoksykarbonyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli)histamiinia (1,88 g) valkoisina kiteinä. Saanto 74,3%.

Sp. 175-177°C

KBr
IR ν (cm⁻¹) : 3300, 1690, 1650
Max

NMR (CDCl₃+d₆-DMSO) δ : 1.33 (9H, s), 2.5-3.6 (6H, m),
4.2-5.5 (5H, m), 6.71 (1H, s), 6.9-7.4 (12H, m),
7.48 (1H, s)

Esimerkki 10

10% vetykloridi-dioksaaniliuosta (30 ml) lisätään N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiinimetyyliesteriin (2,25 g) ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 2 tuntia. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi ja eetteriä lisätään jäännökseen, jolloin saadaan L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiinimetyyliesteridi-hydrokloridia (2,15 g) valkoisena jauheena. Näin saatu tuote (2,15 g) liuotetaan dimetyyliformamidiin (15 ml), ja pivaloyylikloridia (0,48 g) lisätään siihen. Seokseen lisätään trietyyliamiinia (2,24 ml) pisaroittain jäällä jäähdyttäen ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Etyyliasetaatia lisätään reaktioseokseen ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja konsetroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografiolla (liuotin; kloroformi:metanoli=12:1) ja trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan N-pivaloyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiininimetyyliesteri (0,98 g). Saanto 44,8%.

Sp. 128-131°C

KBr
IR v (cm⁻¹) : 3380, 3280, 1740, 1645
Max

NMR (d₆-DMSO) δ: 0.96 (9H, s), 2.6-3.3 (6H, m),
3.59 (3H, s), 4.3-4.8 (3H, m), 6.83 (1H, s), 7.0-
7.5 (12H, m), 7.53 (1H, s), 7.49 (1H, d),
7.94 (1H, d)

Esimerkki 11

N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiinimetyyliesteriä (2 g) liuotetaan metanoliliuokseen, joka on kyllästetty ammoniakilla, ja liuosta sekoitetaan painepullossa huoneenlämmössä kolme päivää. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa ja jäännös kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-fenyyli-alanyyli-L-histidiiniamidi (1,7 g) valkoisina kiteinä. Saanto 87,2%.

Sp. 169,6-171°C (haj.)

KBr
IR v (cm⁻¹) : 3380, 3300, 1670
Max

NMR (d₆-DMSO) δ: 1.26 (9H, s), 2.4-3.2 (6H, m), 3.9-4.8 (3H, m), 6.65-7.6 (13H, m), 7.9-8.3 (2H, m)

Esimerkki 12

N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinime-tyyliesteriä (1,90 g) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (12 ml), ja siihen lisätään pisaroittain liuos, jossa on natriumboorihydriidiä (0,20 g) metanolissa (2,5 ml). Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 4 tuntia, ja seokseen lisätään 5% vetykloridihappoa (4 ml) ja sitten liuotin tislataan pois. Jäännös tehdään emäksiseksi natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja uutetaan sitten etyyliasetaatilla. Uute pestään natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja konsentroidaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös trituroidaan etyyliasetaatilla, jolloin saadaan 4-{2-hydroksimetyyli-2-[N-(N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli-L-fenyylialanyyli)amino]-etyyli}imidatsoli (1,24 g) valkoisena jauheena. Saanto 68,8%.

Sp. 124-130°C

Nujol
IR v (cm⁻¹) : 3300, 1640
Max

NMR (d₆-DMSO) δ: 0.97 (9H, s), 2.3-3.5 (6H, m), 3.7-4.1 (2H, m), 4.3-4.7 (3H, m), 6.6-8.3 (16H, m)

MS (m/z): 519 (M⁺)

Esimerkki 13

(1) Liuos, jossa on fosgeenia (2,6 g) dikloorimetaanissa (25 ml), lisätään pisaroittain seokseen, jossa on L-fenyylialaniini-

metyyliesterihydrokloridia (4,3 g), trietyyliamiinia (6,4 ml) ja dikloorimetaania (25 ml), lämpötilassa -30°C :een alapuolella. Seosta sekoitetaan -30°C :ssa 30 minuuttia ja konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi. Dimetyyliformamidia (30 ml), N-tert.butoksykarbonyyli-N'-bentsyylihydratsiinia (4,44 g) ja trietyyliamiinia (3,64 ml) lisätään jäännökseen ja seosta sekoitetaan 50°C :ssa viisi tuntia ja sekoitetaan edelleen huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi, ja etyyliasetaattia ja vettä lisätään jäännökseen. Orgaaninen kerros kerätään talteen, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; tolueni:etyyliasetaatti=8:1) ja trituroidaan heksaanilla, jolloin saadaan 3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialaniinimetyyliesteri (4 g) valkoisena jauheena. Saanto 93,5%.

Sp. $71-73^{\circ}\text{C}$

KBr
IR v (cm⁻¹) : 3400, 3240, 1730, 1650
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.13 (2H, d),
3.69 (3H, s), 4.4-5.1 (3H, m), 5.89 (1H, brd),
6.01 (1H, s), 7.0-7.5 (10H, m)

(2) Kappaleessa (1) saatua tuotetta (1,71 g) liuotetaan metanoliin (5 ml). Liuottimeen lisätään 2N natriumhydroksidin vesiliuos (2,2 ml) ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä 3 tuntia. Reaktion jälkeen metanoli tislataan pois alipaineessa ja jäännös tehdään happamaksi 10% sitruunahapolla ja sitten seos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan ja sitten konsentroidaan liuottimen poistamiseksi, jolloin saadaan 3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylioksykarbatsoyyli-L-fenyylialaniinia (1,65 g) epäpuhtaina kiteinä. Näin saatu tuote (1,65 g) liuotetaan dimetyyliformamidiin (20 ml), ja siihen lisätään jäällä jäähdyttäen L-histidiinimetyyliesteridihydrokloridia (1,07 g), trietyyliamiinia (1,26 ml), 1-hydroksibentsotriatsolia (0,54 g) ja disykloheksyylikarbodiimidiä

(0,91 g). Seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Etyyli-asetaattia lisätään reaktioseokseen, ja liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=12:1) ja trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan 3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteri (1,76 g) värittömänä jauheena. Saanto 77,9%.

Nujol
 IR v (cm⁻¹) : 3400, 3270, 1730, 1655
 Max
 NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (9H, s), 2.9 - 3.3 (4H, m), 3.65
 (3H, s), 4.4 - 5.0 (4H, m), 6.07 (1H, d), 6.65 -
 6.9 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.0 - 7.5 (1H, m),
 7.39 (1H, m)

Esimerkit 14-15

3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialaniinia ja histamiinidihydrokloridia tai 4-(2-aminoetyyli)-5-metoksykarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsolitrihydrobromidia käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 13-(2) on kuvattu, jolloin saadaan seuraavat yhdisteet.

(14) N-(3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli)histamiini

KBr
 IR v (cm⁻¹) : 3480, 3250, 1715, 1645
 Max
 NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (9H, s), 2.5 - 2.8 (2H, m), 2.9 -
 3.5 (4H, m), 4.3 - 4.8 (3H, m), 6.03 (1H, brd),
 6.63 (1H, s), 6.9 - 7.4 (12H, m)

(15) 4-[2-((3-tert.butoksykarbonyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli)amino)etyyli]-5-metoksykarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsoli

Sp. 132 - 137 °C

Nujol

IR v (cm⁻¹) : 3250, 1710, 1660
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (9H, s), 2.9-3.8 (8H, m),
3.82 (2H, s), 4.0-4.9 (3H, m), 5.9-6.2 (1H, m),
6.9-8.0 (15H, m)

Esimerkit 16-18

L-fenyylialaniinimetyyliesteriä ja N-tert.butoksykarbonyyli-N'-fenetyylihydratsiinia tai N-pivaloyyli-N'-bentsyylihydratsiinihydrobromidia käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 13-(1) on kuvattu, jolloin saadaan seuraavat yhdisteet.

3-tert.butoksykarbonyyli-2-fenetyylikarbatsoyyli-L-fenyylialaniinimetyyliesteri

Sp. 97-99 °C

Nujol

IR v (cm⁻¹) : 3400, 3190, 1735, 1640
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s), 2.73-3.2 (4H, m),
3.65 (3H, s), 3.4-4.0 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m),
5.71 (1H, d), 5.96 (1H, s), 6.96-7.42 (10H, m)

3-pivaloyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialaniinimetyyliesteri

Sp. 141-143 °C

Nujol

IR v (cm⁻¹) : 3290, 1725, 1665, 1645
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (9H, s), 3.13 (2H, d),
3.70 (3H, s), 4.40-5.10 (4H, m), 5.50-
5.70 (1H, m), 6.9-7.50 (10H, m)

Edellä saatuja yhdisteitä ja histamiinidihydrokloridia tai 4-(2-aminoeetyyli)-5-metoksikarbonyyli-2-(2-pyridyylimetyylitio)-imidatsolitrihydrobromidia käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 13-(2) on kuvattu, jolloin saadaan seuraavat yhdisteet.

(16) N-(3-tert.butoksikarbonyyli-2-fenetyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli)histamiini

Sp. 87-95°C

Nujol
IR ν (cm⁻¹) : 3290, 1715, 1645
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (9H, s), 2.56-4.0 (2H, d), 4.3-4.6 (4H, m), 5.88 (1H, d), 6.66 (1H, s), 7.0-7.4 (1H, m), 7.42 (1H, s), 8.1-8.4 (1H, m)

(17) N-(3-pivaloyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli)histamiini

Sp. 78-86°C

KBr
IR ν (cm⁻¹) : 3400, 3300, 1650
Max

NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (9H, s), 2.6-3.6 (2H, d), 4.4-5.0 (3H, m), 5.55 (1H, d), 6.61 (1H, s), 6.95-7.5 (10H, m), 8.2-8.9 (2H, m)

(18) 5-metoksikarbonyyli-4-[2-((3-pivaloyyli-2-bentsyylikarbatsoyyli-L-fenyylialanyyli)amino)etyyli]-2-(2-pyridyylimetyylitio)imidatsoli

Sp. 171-172°C

KBr
IR ν (cm⁻¹) : 3400, 1705, 1660
Max

NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (9H, s), 2.8-3.8 (6H, m),
 3.83 (3H, s), 4.2-4.8 (5H, m), 5.56-5.75 (1H, m),
 6.95-8.00 (14H, m), 8.33-8.5 (1H, m)

Esimerkki 19

(1) Seokseen, jossa on N-(bentsyylioksikarbonyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionihappoa (3,09 g), L-histidiinimetyyliesteridi-hydrokloridia (2,42 g), N-hydroksibentsotriatsolia (1,35 g), trietyyliamiinia (2,8 ml) ja dimetyyliformamidia (20 ml), lisätään disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,1 g) jäällä jäähdyttäen, ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi, ja etyyli-asetaattia lisätään jäännökseen. Liukenemattomat aineet suodetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:etyyliasetatti=12:1) ja kiteytetään heksaanilla, jolloin saadaan N-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli]-L-histidiinimetyyliesteriä (2,1 g) valkoisena jauheena.

KBr
 IR v (cm⁻¹) : 3300, 1735, 1665
 Max

NMR (CDCl₃) δ : 2.8-3.2 (4H, m), 3.62 (3H, s), 4.3-
 4.9 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.0-
 7.5 (10H, m), 7.36 (1H, s), 7.95 (1H, d)

(2) Kappaleessa (1) saatu tuote (2,1 g) liuotetaan 33% vetybromidi-etikkahappoliuokseen (30 ml) ja liuosta sekoitetaan huoneenlämmössä tunti. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi ja jäännös trituroidaan eetterillä, jolloin saadaan N-(L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli)-L-histidiinimetyyliesteridihydrobromidia (2,32 g). Näin saatu tuote (2,32 g) suspendoidaan dimetyyliformamidiin (20 ml), ja tähän lisätään N-tert.butoksikarbonyyli-L-fenyylialaniinia (1,25 g), 1-hydroksibentsotriatsolia (0,68 g) ja trietyyliamiinia (1,3

ml). Disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,1 g) lisätään seokseen jäillä jäädyttäen ja seosta sekoitetaan huoneenlämmössä yön yli. Reaktioliuos konsentroidaan alipaineessa ja etyyliasetaattia lisätään jäännökseen. Liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja sitten konsentroidaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=15:1) ja trituroidaan isopropyylieetterillä, jolloin saadaan N-[N-(tert.butoksikarbonyyli-L-fenyylialanyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyli]-L-histidiinimetyyliesteriä (1,95 g) valkoisena jauheena. Saanto 71,7%.

KBr
IR v (cm⁻¹) : 3400, 3290, 1745, 1680
Max

NMR (CDCl₃) δ: 1.35 (9H, s), 2.7-3.4 (6H, m),
3.70 (3H, s), 4.0-5.0 (3H, m), 5.0-5.5 (1H, m),
6.74 (1H, s), 7.0-8.3 (11H, d)

Esimerkki 20

Seokseen, jossa on N-(bentsyylioksikarbonyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionihappoa (1,6 g), L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteridihydrobromidia (2,39 g), N-hydroksisukkiini-imidiä (0,6 g), trietyyliamiinia (1,4 ml) ja dimetyyliformamidia (20 ml), lisätään disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,1 g) jäillä jäädyttäen ja seosta sekoitetaan sitten huoneenlämmössä yön yli. Reaktioseos konsentroidaan alipaineessa liuottimen poistamiseksi ja etyyliasetaattia lisätään jäännökseen. Liukenemattomat materiaalit suodatetaan pois. Suodos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vedellä, kuivataan ja konsentroidaan sitten liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi:metanoli=9:1) ja kiteytetään eetterillä, jolloin saadaan N-[N-(bentsyylioksikarbonyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyli]-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteriä (1,3 g).

KBr
 IR v (cm⁻¹) : 3300, 1735, 1650
 Max

NMR (CDCl₃) δ: 2.6-3.3 (6H,m), 3.62 (2H,s), 4.3-
 4.9 (3H,m), 5.05 (2H,s), 6.63 (1H,s), 6.8-
 7.9 (17H,m)

Esimerkki 21

N-pivaloyyli-L-fenyylialaniinia ja N-metyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saadaan N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli-N-metyyli-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkki 22

N-pivaloyyli-N-metyyli-L-fenyylialaniinia ja L-N-metyylifenyyli-alanyyli-L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saadaan N-pivaloyyli-N-metyyli-L-fenyylialaniini-L-fenyylialanyyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkki 23

N-(N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli)-N'-bentsyylihydratsiinia ja L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 13 on kuvattu, jolloin saadaan N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli-2-bentsyylikarbatsooyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkki 24

N-(3-pivaloyyli-2-bentsyylikarbatsooyli)-N'-bentsyylihydratsiinia ja L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 13 on kuvattu, jolloin saadaan 3-(3-pivaloyyli-2-bentsyylikarbatsooyli)-2-bentsyylikarbatsooyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkki 25

N-pivaloyyli-L-fenyylialaniinia ja L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli-L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 19 on kuvattu, jolloin saadaan N-(N-pivaloyyli-L-fenyylialanyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkki 26

N-pivaloyyli-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionihappoa ja L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli-L-histidiinimetyyliesteriä käsitellään samalla tavalla kuin esimerkissä 19 on kuvattu, jolloin saadaan N-(N-pivaloyyli-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli)-L-2-aminoksi-3-fenyylipropionyyli-L-histidiinimetyyliesteri.

Esimerkit 27-32

Esimerkeissä 21-26 saadut yhdisteet muutetaan amideikseen samalla tavalla kuin esimerkissä 11 on kuvattu, jolloin saadaan seuraavassa taulukossa 3 esitetyt yhdisteet.

Taulukko 3

Nro	Yhdisteet
27	t-BuCO-L-Phe-L-MePhe-L-His-NH ₂
28	t-BuCO-L-MePhe-L-MePhe-L-His-NH ₂
29	t-BuCO-L-Phe-NHN-CO-L-His-NH ₂ CH ₂ Ph
30	t-BuCO-NHN-CONHN-CO-L-His-NH ₂ CH ₂ Ph CH ₂ Ph
31	t-BuCO-L-Phe-L-NH-O-CH-CO-L-His-NH ₂ CH ₂ Ph
32	t-BuCO-L-NH-O-CH-CO-L-NH-O-CH-CO-L-His-NH ₂ CH ₂ Ph CH ₂ Ph

Huom.: taulukossa 3 olevien lyhenteiden merkitykset ovat seuraavat:

Lyhenteet

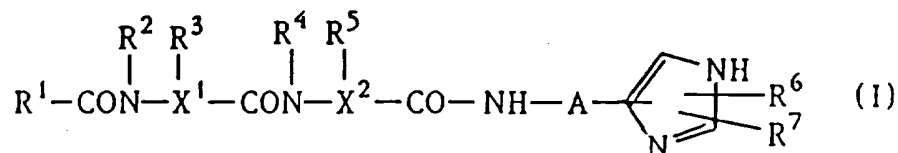
t-Bu
Ph
Phe
MePhe

Merkitykset

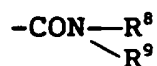
tert.butyyli
fenyyl
fenyylialaniini
N-metyylifenyylialaniini

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisten imidatsolipitoisten peptidien tai niiden farmaseuttisesti sopivien suolojen valmistamiseksi:

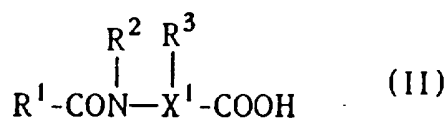


jossa R^1 on haarautunut alkyyliryhmä, haarautunut alkoksiryhmä tai fenyyli-ryhmällä substituoitu alempi alkoksiryhmä, R^2 ja R^4 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, R^3 ja R^5 ovat fenyyli-ryhmällä substituoitu alempi alkyyliryhmä, R^6 on vetyatomi tai alempi alkoksikarbonyyliryhmä, R^7 on vetyatomi tai pyridiyliryhmällä substituoitu alempi alkyylitioryhmä, X^1 ja X^2 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on $-\text{CH}-$, $-\text{OCH}-$ tai $-\text{N}-$, A on alempi alkyleeniryhmä, joka voi olla substituoitu alemmalla alkoksikarbonyyliryhmällä, hydroksimetyyliryhmällä tai seuraavan kaavan mukaisella ryhmällä:

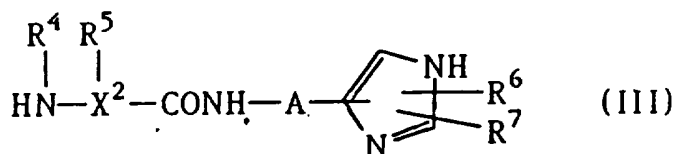


jossa R^8 ja R^9 ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä, sillä ehdolla, ettei N-bentsyylioksikarbonyyli-fenyyli-alanyyli-fenyyli-alanyyli-histidiinime-tyyliesteri kuulu näiden yhdisteiden joukkoon,
t u n n e t t u siitä, että:

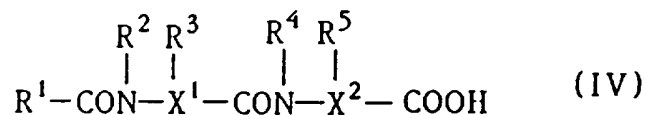
[I]-(A) kondensoidaan kaavan (II) mukainen yhdiste, tai sen suola tai sen reaktiivinen johdannainen:



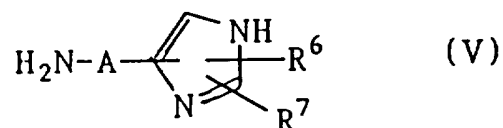
jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, kaavan (III) mukaisen yhdisteen, tai sen suolan kanssa:



jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, tai
(B) kondensoidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste, tai sen suola
tai sen reaktiivinen johdannainen:



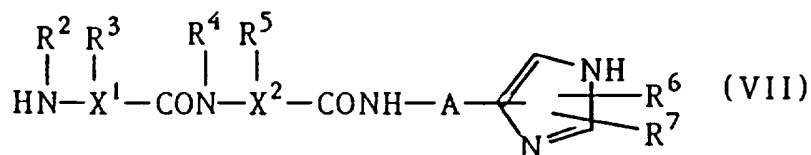
jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä,
kaavan (V) mukaisen yhdisteen, tai sen suolan kanssa:



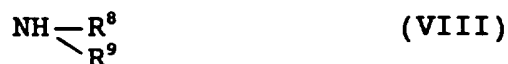
jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, tai
(C) kondensoidaan kaavan (VI) mukainen yhdiste tai sen suola
tai sen reaktiivinen johdannainen:



jossa substituentti tarkoittaa samaa kuin yllä,
kaavan (VII) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:

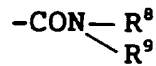


jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, ja
[II] kun lopputuote on yhdiste (I), jossa R⁶ on vetyatomi ja A
on alemmalla alkoksikarbonyyliryhmällä substituoitu alempi al-
kyleeniryhmä, valinnaisesti pelkistetään tämä, jolloin saadaan
kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R⁶ on vetyatomi ja A on hyd-
roksimetyyliryhmällä substituoitu alempi alkyleeniryhmä, tai
annetaan sen reagoida kaavan (VIII) mukaisen amiiniyhdisteen
tai sen suolan kanssa:



jossa R⁶ ja R⁹ ovat samoja tai erilaisia ja kumpikin on vety-
atomi tai alempi alkyyliiryhmä, jolloin saadaan kaavan (I)

mukainen yhdiste, jossa R^6 on vetyatomi ja A on alempi alkyleeniryhmä, joka on substituoitu seuraavan kaavan mukaisen ryhmän kanssa:

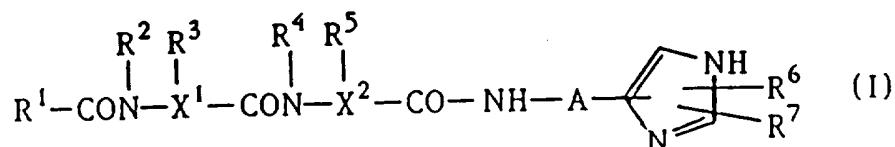


jossa substituentit tarkoittavat samaa kuin yllä, ja [III] haluttaessa muutetaan kohdissa [I] ja [II] saadut tuotteet farmaseuttisesti sopiviksi suoloikseen.

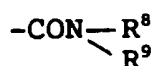
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on haarautunut alkyyliiryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia, haarautunut alkoksiryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia tai fenyyliiryhmällä substituoitu alempi alkoksiryhmä.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A on alempi alkyleeniryhmä, alemmalla alkoksikarbonyyliiryhmällä substituoitu alempi alkyleeniryhmä, hydroksimeyyliiryhmällä substituoitu alempi alkyleeniryhmä tai karbamoyyliiryhmällä substituoitu alempi alkyleeniryhmä.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on tert.-butyyli, tert.-butyylioksi tai bentsyylioksi, R^2 ja R^4 ovat vetyatomi tai metyyli, R^3 ja R^5 ovat bentsyyli tai fenetyyli, R^6 on vetyatomi tai metoksykarbonyyli, R^7 on vetyatomi, 2-pyridyylimetyylitio tai 3-pyridyylimetyylitio, ja A on metyleeni, etyleeni, metoksykarbonyylietyleeni, hydroksimetyylietyleeni tai karbamoyylietyleeni.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 on tert.-butyyli tai tert.-butyylioksi, ja R^3 ja R^5 ovat bentsyyli.

PATENTKRAV

1. Förfarande för framställning av imidazolhaltiga peptider enligt den allmänna formeln (I) eller deras farmaceutiskt acceptabla salter:

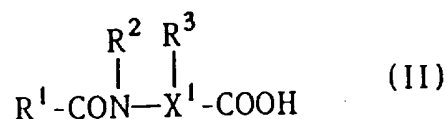


där R^1 är en förgrenad alkylgrupp, en förgrenad alkoxygrupp eller en med en fenylgrupp substituerad lägre alkoxygrupp, R^2 och R^4 är lika eller olika och är båda en väteatom eller en lägre alkylgrupp, R^3 och R^5 är en med en fenylgrupp substituerad lägre alkylgrupp, R^6 är en väteatom eller en lägre alkoxykarbonylgrupp, R^7 är en väteatom eller en med en pyridylgrupp substituerad lägre alkyltiogrupp, X^1 och X^2 är lika eller olika och är båda $-\text{CH}-$, $-\text{OCH}-$ eller $-\text{N}-$, A är en lägre alkylengrupp som kan vara substituerad med en lägre alkoxykarbonylgrupp, en hydroximetylgrupp eller en grupp enligt följande formel:

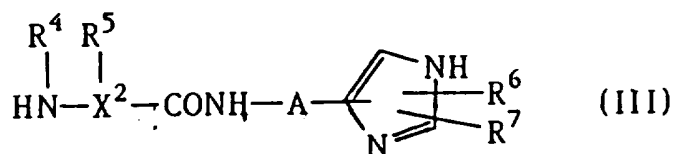


där R^8 och R^9 är lika eller olika och är båda en väteatom eller en lägre alkylgrupp, med det villkoret att N-benzyloxikarbonyl-fenylalanin-fenylalanin-histidinmetylester inte hör till dessa föreningar k ä n n e t e c k n a t av, att:

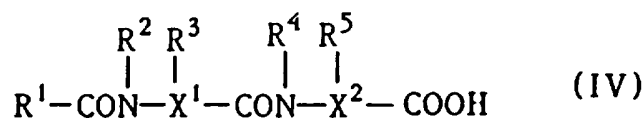
[I]-(A) man kondenserar en förening enligt formeln (II), eller dess salt eller ett reaktivt derivat av denna:



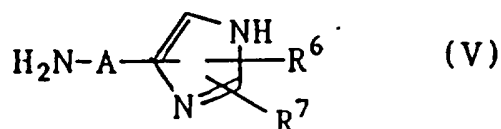
där substituenterna betecknar detsamma som ovan, med en förening enligt formeln (III), eller med dess salt:



där substituenterna betecknar detsamma som ovan, eller (B) man kondenserar en förening enligt formeln (IV), eller dess salt eller ett reaktivt derivat av denna:



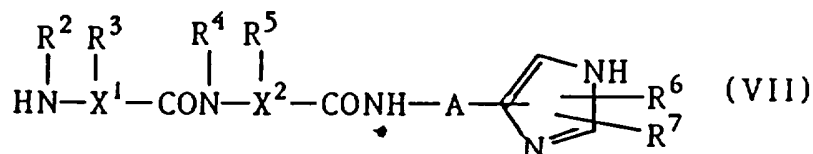
där substituenterna betecknar detsamma som ovan, med en förening enligt formeln (V), eller med dess salt:



där substituenterna betecknar detsamma som ovan, eller (C) man kondenserar en förening enligt formeln (VI), eller dess salt eller ett reaktivt derivat av denna:



där substituenterna betecknar detsamma som ovan, med en förening enligt formeln (VII), eller med dess salt:

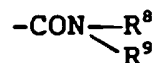


där substituenterna betecknar detsamma som ovan, och att man [II] då slutprodukten är en förening enligt formeln (I), där R⁶ är en väteatom och A är en med en lägre alkoxikarbonylgrupp substituerad lägre alkylengrupp, valbart reducerar denna förening, varvid en förening enligt formeln (I) erhålles där R⁶ är en väteatom och A är en med en hydroximetylgrupp substituerad lägre alkylengrupp, eller att man låter föreningen reagera med en aminförening enligt formeln (VIII), eller dess salt:



där R⁸ och R⁹ är lika eller olika och båda är en väteatom eller

en lägre alkylgrupp, varvid en förening enligt formeln (I) erhålles där R^6 är en väteatom och A är en lägre alkylengrupp som är substituerad med en förening enligt formeln:



där substituenterna betecknar detsamma som ovan, och [III] vid behov omvandlas de vid stegen [I] och [II] erhållna produkterna till deras farmaceutiskt acceptabla salter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är en förgrenad alkylgrupp, som innehåller 3-6 kolatomer, en förgrenad alkoxygrupp, som innehåller 3-6 kolatomer eller en med en fenylgrupp substituerad lägre alkoxygrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t av, att A är en lägre alkylengrupp, en med en lägre alkoxykarbonylgrupp substituerad lägre alkylengrupp, en med en hydroximetyleylgrupp substituerad lägre alkylengrupp eller en med en karbamoylgrupp substituerad lägre alkylengrupp.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är tert.-butyl, tert.-butyloxi eller benzyloxi, R^2 och R^4 är en väteatom eller metyl, R^3 och R^5 är benzyl eller fenetyl, R^6 är en väteatom eller metoxykarbonyl, R^7 är en väteatom, 2-pyridylmetyltio eller 3-pyridylmetyltio, och A är metylen, etylen, metoxykarbonyletylen, hydroximetyletylen eller karbamoyletylen.

5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a t av, att R^1 är tert.-butyl eller tert.-butyloxi, och R^3 och R^5 är benzyl.