



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 300844

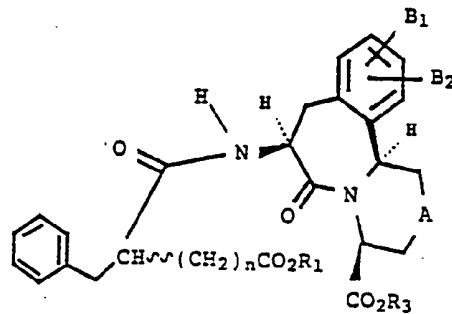
(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 471/04, 487/04, 498/04, 513/04,
A 61 K 31/395, 38/55

Patentstyret

(21) Søknadsnr	923743	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.09.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	25.09.92	(30) Prioritet	27.09.91, US, 767281
(41) Alm. tilgj.	29.03.93		
(45) Meddelt dato	04.08.97		
(73) Patenthaver	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US		
(72) Oppfinner	Alan M. Warshawsky, Cincinnati, OH, US Gary Alan Flynn, Cincinnati, OH, US		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO		

- (54) Benevnelse Nye carboxyalkylderivatet som er anvendbare som inhibitorer av enkefalinase og ACE
- (56) Anførte publikasjoner Ingen
- (57) Sammendrag Nye forbindelser av formelen



hvor B_1 og B_2 hver uavhengig av hydrogen; hydroxy; $-OR_2$ hvor R_2 er C_1 - C_4 -alkyl eller en Ar-Y-gruppe, hvor Ar er aryl og Y er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl; eller hvor B_1 og B_2 er bundet til tilstøtende carbonatomer og B_1 og B_2 sammen med angitte tilstøtende carbonatomer danner en benzenring eller methylenedioxy; A er en binding, metylen eller oxygen, svovel eller NR_4 eller $NCOR_5$ hvor R_4 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller en Ar-Y-gruppe, og R_5 er $-CF_3$, C_1 - C_{10} -alkyl eller en Ar-Y-gruppe, R_3 er hydrogen eller $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$; R_1 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$; og n er et helt tall fra 1 til 3, utviser terapeutisk aktivitet.

Enkefalinase, eller nærmere bestemt endopeptidase-24,11, er et pattedyr-ectoenzym som er involvert i den metaboliske nedbrytning av visse sirkulerende regulerende peptider. Dette enzym, som er en Zn^{+2} -metallopeptidase, utøver dets effekt ved spaltning av de ekstracellulære peptider ved aminogruppen av hydrofobe rester, og inaktiverer således peptidene som regulerende budbringere.

Enkefalinase er involvert i den metaboliske nedbrytning av et utall av sirkulerende regulerende peptider, innbefattende endorfiner slik som β -endorfin og enkefalinene, atrialt natriuretisk peptid (ANP), og andre sirkulerende regulerende peptider.

Endorfiner er naturlig forekommende polypeptider som binder til opiate reseptorer i forskjellige områder i hjernen, og tilveiebringer derved en analgesisk effekt ved å heve smerteterskelen. Endorfiner forekommer i forskjellige former innbefattende α -endorfin, β -endorfin, γ -endorfin så vel som enkefalinene. Enkefalinene, dvs. Met-enkefalin og Leu-enkefalin, er pentapeptider som forekommer i nerveendene av hjernevevet, ryggmarg og den gastrointestinale traktus. Som de andre endorfiner tilveiebringer enkefalinene en analgesisk effekt ved binding til de opiate reseptorer i hjernen. Ved inhibering av enkefalinase inhiberes den metaboliske nedbrytning av de naturlig forekommende endorfiner og enkefalinene, og tilveiebringer derved en kraftig endorfin- eller enkefalin-formidlet analgesisk effekt. Inhibering av enkefalinase vil derfor være anvendbar i en pasient som lider av akutt eller kronisk smerte. Inhibering av enkefalinase vil også være anvendbar ved å tilveiebringe en antidepressiv effekt og ved å tilveiebringe en reduksjon i strengheten av avvenningssymptomer assosiert med avslutning av opiat- eller morfinadministrering.

ANP angir en familie av naturlig forekommende peptider som er involvert i den homeostatiske regulering av blodtrykk, så vel som natrium- og vann-nivåer. ANP er blitt funnet å variere i lengde fra ca. 21 til ca. 126 aminosyrer, hvor et felles strukturelt trekk er én eller flere disulfid-slyngede sekvenser på 17 aminosyrer med forskjellige amino-

og carboxy-terminale sekvenser bundet til cysteingsgruppen.

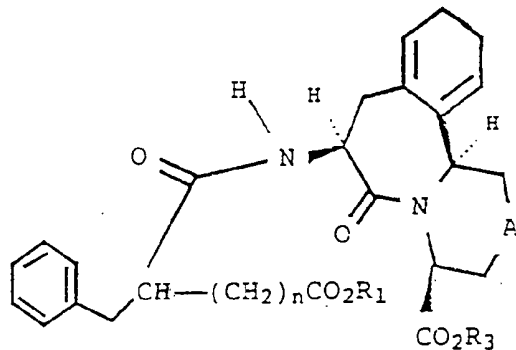
ANP er blitt funnet å binde til spesifikke bindingssteder i forskjellige vev innbefattende nyre, binyre, aorta, og vaskulære glattmusklér med affiniteter varierende fra ca.

5 50 pico-molar (pM) til ca. 500 nano-molar (nM) (Needleman, Hypertension 7, 469 (1985)). I tillegg er det antatt at ANP binder til spesifikke reseptorer i hjernen og muligens tjener som en neuromodulator så vel som et konvensjonelt perifert hormon.

10 De biologiske egenskaper av ANP innbefatter en kraftig diuretisk/natriuretisk og vasodilaterende/hypotensiv effekt, så vel som en inhiberende effekt på renin og aldosteronsekresjon (deBold, Science 230, 767 (1985)). Ved inhibering av enkefalinase inhiberes den metaboliske nedbrytning av
15 naturlig forekommende ANP, og tilveiebringer derved en kraftig ANP-formidlet diuretisk, natriuretisk, hypotensiv, hypoaldosteronemisk effekt. Inhibering av enkefalinase vil derfor være anvendbar i en pasient som lider av sykdomstilstander karakterisert ved unormaliteter i væske, elektrolytt, blod-
20 trykk, intraokulært trykk, renin eller aldosteron-homeostase, slik som hypertensjon, nyresykdommer, hyperaldosteronemia, hjertehypertrofi, glaukom og kongestiv hjertesvikt.

I tillegg er forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhibitorer av angiotensin-omdannende enzym (ACE). ACE er en
25 peptidyl-dipeptidase som katalyserer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II. Angiotensin II er en vaso-konstriktor som også stimulerer aldosteronsekresjonen av binyrecortex. Inhibering av ACE vil derfor være anvendbar i en pasient som lider av sykdomstilstander slik som hyper-
30 tensjon og kongestiv hjertesvikt (se William W. Douglas, "Polypeptides - Angiotensin, Plasma Kinins, and Others", kapittel 27, i Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. utgave, 1985, s. 652-653, MacMillan Publishing Co., New York, New York). I tillegg er det blitt
35 angitt at ACE-inhibitorer er anvendbare ved behandling av erkjennelsessykdommer (tysk patentsøknad nr. 3901-291-A, publisert 3. august 1989).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye forbindelser, hvilke forbindelser er kjennetegnet ved at de har formelen



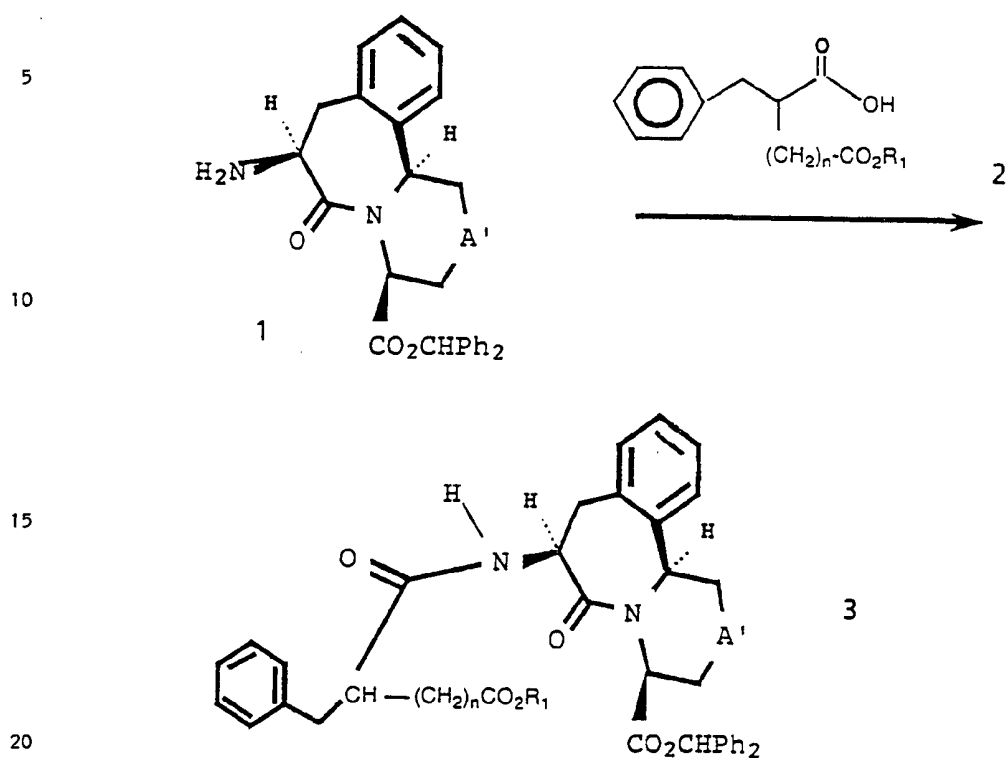
hvor

A er en binding, methylen eller oxygen, svovel eller NR_4 eller NCOR_5 hvor R_4 er hydrogen og R_5 er $-\text{CF}_3$,
 R_3 er hydrogen eller $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;
 R_1 er hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl eller $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$; og
 n er et helt tall fra 1 til 3.

Foreliggende oppfinnelse angår også et farmasøytisk preparat omfattende en effektinhiberende mengde av en forbindelse av formel (I) i blanding eller på annen måte i assosiasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

Forbindelsene av formel I hvor A er methylen, oxygen, svovel eller NH, R_1 er t-butyl og R_3 er difenylmethyl, kan fremstilles ved anvendelse av prosedyrer og teknikker vel kjent innen faget. Et generelt synteseskjema for fremstilling av disse forbindelser er angitt i Reaksjonsskjema A, hvor alle substituentene med mindre annet er angitt, er som tidligere definert.

Reaksjonsskjema A



A' = en binding, -CH₂-, O, S eller NH.

Forbindelsene av formel I hvori A er en binding, methylen, oxygen, svovel eller NH, kan fremstilles ved omsetning av den egnede 3-fenyl-2-carbalkoxyalkylpropionsyreforbindelse av struktur 2 med den egnede aminoforbindelse av struktur 1. Eksempelvis kan den egnede aminoforbindelse av struktur 1 omsettes med den egnede 3-fenyl-2-carbalkoxyalkylpropionsyreforbindelse av struktur 2 i nærvær av et koblingsreagens slik som EEDQ (1-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrokinolin), DCC (1,3-dicyklohexylcarbodiimid) eller diethylcyanofosfonat i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som methylenklorid, under dannelse av den egnede tricykliske forbindelse av formel I.

Alternativt kan 3-fenyl-2-carbalkoxyalkylpropionsyreforbindelsen av struktur 2 omdannes til det tilsvarende 3-fenyl-2-carbalkoxyalkylpropionsyre, syreklorid, etterfulgt av omsetning med den egnede aminoforbindelse av struktur 1, under dannelse av den egnede forbindelse av formel I.

Som angitt i tabell 1 kan R_1 og R_3 -gruppene på forbindelsene av struktur 3 manipuleres under anvendelse av teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget, for å gi de tilsvarende forbindelser av struktur 4 - 9.

Eksempelvis kan både difenylmethylesterfunksjonaliteten og t-butylesterfunksjonaliteten av den egnede forbindelse av struktur 3 fjernes under anvendelse av trifluoreddiksyren, under dannelse av den egnede dicarboxylsyreforbindelse av struktur 4.

Eksempelvis bringes den egnede tricykliske forbindelse av struktur 3, hvori R_1 er t-butyl og R_3 er difenylmethyl, i kontakt i et egnet surt løsningsmiddel slik som trifluoreddiksyre. Reaktantene omrøres typisk sammen ved romtemperatur i et tidsrom varierende fra 1 til 24 timer. Carboxylsyreforbindelsen av struktur 4 gjenvinnes fra reaksjonssonen ved ekstraktive metoder vel kjent innen faget. Den kan renses ved silicagelkromatografi.

Begge carboxylsyrefunksjonalitetene av den egnede dicarboxylsyreforbindelse av struktur 4 kan omestres under anvendelse av teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget. Eksempelvis kan en dipivaloylmethyletheresterforbindelse av struktur 5 fremstilles ved behandling av dicarboxylsyreforbindelsen av struktur 4 med 2 molar-ekvivalenter klormethylpivalat i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som dimethylformamid, sammen med en ikke-nukleofil base slik som cesiumcarbonat.

Difenylmethylesterfunksjonaliteten av den egnede tricykliske forbindelse av struktur 3 hvori R_1 er C_1-C_4 og R_3 er difenylmethyl, kan selektivt fjernes ved anvendelse av katalytisk hydrogenering vel kjent innen faget, under dannelse av den egnede C_1-C_4 -alkylester/carboxylsyreforbindelse av struktur 6. Eksempelvis kan C_1-C_4 -alkylester/carboxylsyreforbindelsen av struktur 6 fremstilles ved behandling av den egnede tricykliske forbindelse av struktur 3 hvori R_1 er C_1-C_4 og R_3 er difenylmethyl, med en katalytisk mengde av palladium/carbon og et molart overskudd av ammoniumformiat. Reaktantene bringes typisk i kontakt i et egnet polart organisk løsningsmiddel slik som metanol. Reaktantene bringes typisk i kontakt ved romtemperatur i et tidsrom varierende

fra 3 minutter til 24 timer. C_1 - C_4 -alkylester/carboxylsyreforbindelsen av struktur 6 kan gjenvinnes fra reaksjonssonen ved filtrering og fordampning av løsningsmidlet.

Carboxylsyrefunksjonaliteten av den egnede

5 C_1 - C_4 -alkylester/carboxylsyreforbindelse av struktur 6 kan omestres under dannelsen av den egnede C_1 - C_4 -alkylester/pivaloylmethyletherester av struktur 7. Eksempelvis kan en C_1 - C_4 -alkylester/pivaloyloxymethylesterforbindelse av struktur 7 fremstilles ved behandling av den egnede C_1 - C_4 -alkylester/
10 carboxylsyreforbindelse av struktur 6 med 1 molar-ekvivalent klormethylpivalat i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som dimethylformamid, sammen med en ikke-nukleofil base slik som cesiumcarbonat.

C_1 - C_4 -alkylesterfunksjonaliteten av den egnede

15 C_1 - C_4 -alkylester/pivaloylmethyletherester av struktur 7, hvori C_1 - C_4 -alkylesteren ikke er t-butyl, kan hydrolyseres under basiske betingelser slik som lithiumhydroxyd i methanol, som kjent innen faget, under dannelsen av carboxylsyre/pivaloylmethyletheresteren av struktur 8.

20 Forbindelsene av formel I hvori R_1 er pivaloyloxymethylester og R_3 er hydrogen, kan fremstilles i en flertrinns prosess.

Eksempelvis kan C_1 - C_4 -alkylesterfunksjonaliteten av den egnede C_1 - C_4 -alkylester/difenylmethylester av den egnede
25 tricykliske forbindelse av struktur 3 hvori C_1 - C_4 -alkylesteren ikke er t-butyl, hydrolyseres under basiske betingelser slik som med lithiumhydroxyd i methanol, som kjent innen faget, under dannelsen av den intermediære carboxylsyre/difenylmethylesterforbindelse.

30 Carboxylsyrefunksjonaliteten av den egnede intermediære carboxylsyre/difenylmethylesterforbindelse kan deretter omestres under dannelsen av den intermediære pivaloyloxymethylester/difenylmethylesterforbindelse. Eksempelvis kan en intermediær pivaloyloxymethyl/difenylmethylesterforbindelse fremstilles ved behandling av den egnede intermediære
35 carboxylsyre/difenylmethylesterforbindelse med 1 molar-ekvivalent klormethylpivalat i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som dimethylformamid, sammen med en ikke-nukleofil base slik som cesiumcarbonat.

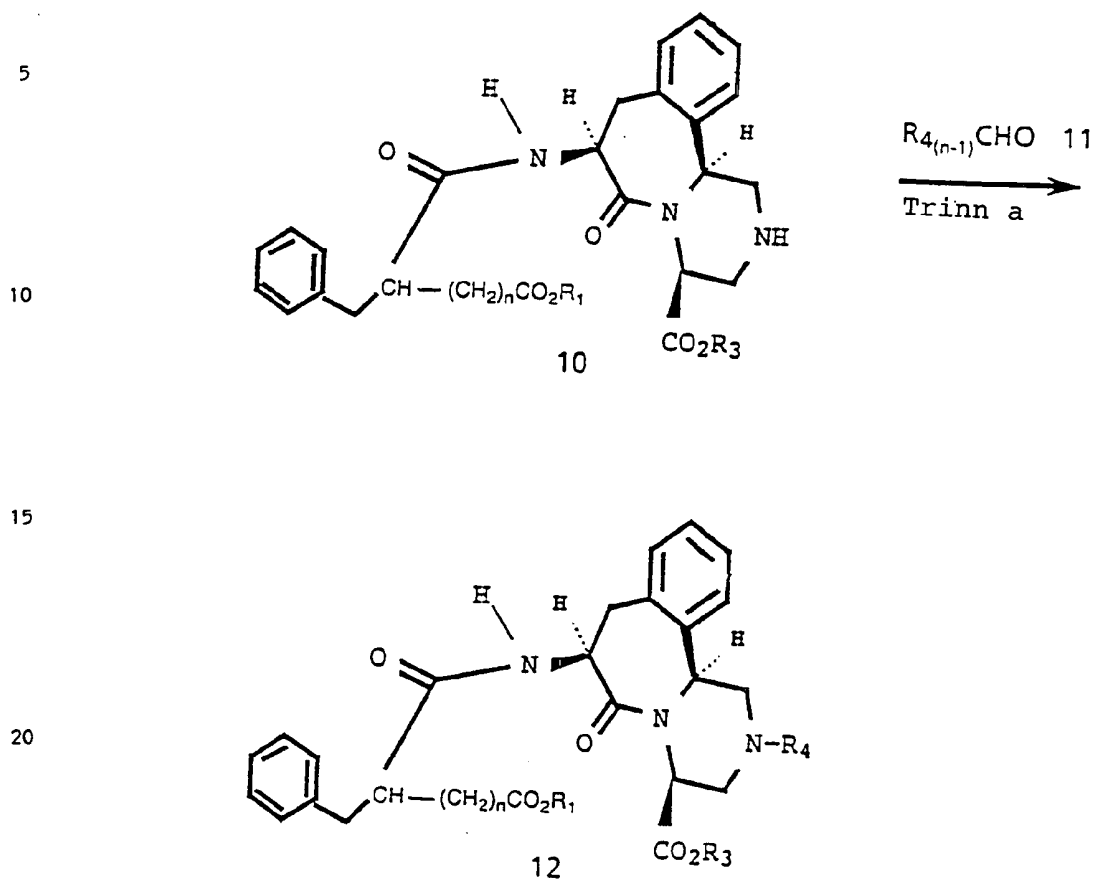
Difenylmethylesterfunktjonaliteten av den egnede intermediære pivaloyloxymethyl/difenylmethylesterforbindelse kan fjernes ved hydrogenering som kjent innen faget, under dannelsen av pivaloyloxymethyl/carboxylsyreforbindelsen av struktur 9. Eksempelvis kan pivaloyloxymethyl/carboxylsyreforbindelsen av struktur 9 fremstilles ved behandling av den egnede intermediære pivaloyloxymethyl/difenylmethylesterforbindelse med en katalytisk mengde av palladium/carbon og et molart overskudd av ammoniumformiat. Reaktantene bringes typisk i kontakt i et egnet polart organisk løsningsmiddel slik som metanol. Reaktantene bringes typisk i kontakt ved romtemperatur i et tidsrom varierende fra 3 minutter til 24 timer. Pivaloyloxymethyl/carboxylsyreforbindelsen av struktur 9 kan gjenvinnes fra reaksjonssonen ved filtrering og fordampning av løsningsmidlet.

TABELL 1
Manipulering av R_1 og R_3

Forbindelse	R_1	R_3
<u>4</u>	H	H
<u>5</u>	$\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>6</u>	$\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl-	H
<u>7</u>	$\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>8</u>	H	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
<u>9</u>	$-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	H

Forbindelsene av formel I hvori A er $-\text{NR}_4$ kan fremstilles ved teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget. En generell synteseprosedyre for fremstilling av disse forbindelser er angitt i Reaksjonsskjema B. I Reaksjonsskjema B er alle substituenten med mindre annet er angitt, som tidligere definert.

Reaksjonsskjema B



Reaksjonsskjema B tilveiebringer en generell synteseprosedyre for fremstilling av forbindelsene av formel I hvori A er $-NR_4$. Aminofunksjonaliteten av den egnede amino-forbindelse av struktur 10 underkastes reduktiv alkylering med

30 det egnede aldehyd av struktur 11 under anvendelse av natrium-cyanoborhydrid, som kjent innen faget, under dannelse av den tilsvarende N-alkylaminoforbindelse av struktur 12.

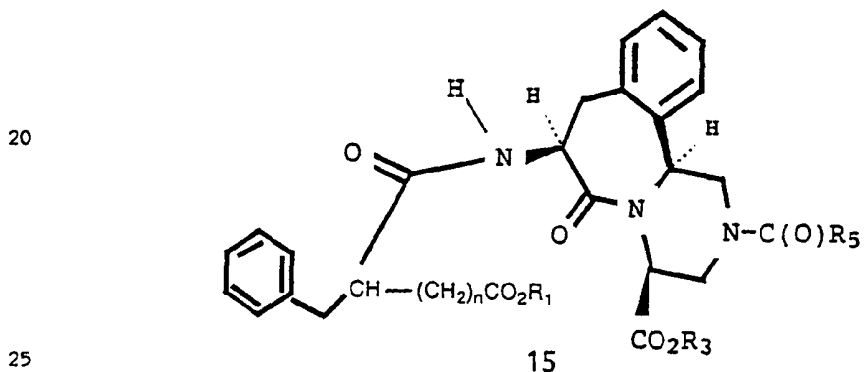
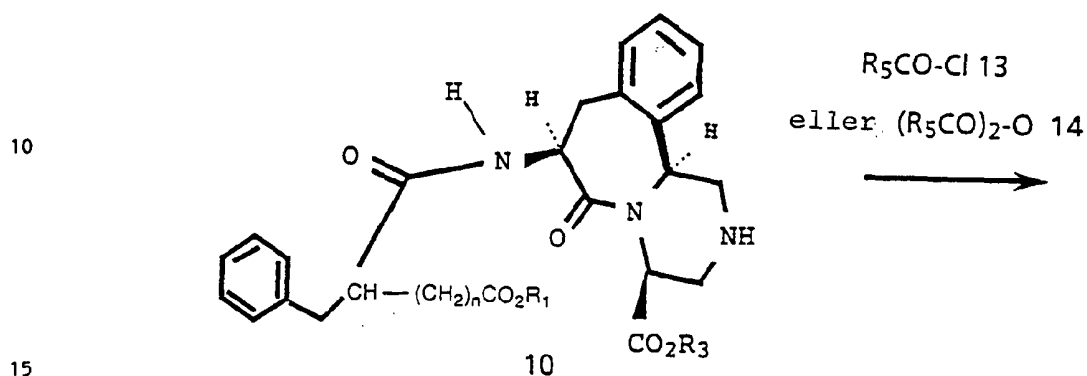
R_1 og R_3 -gruppene på forbindelsene av formel I hvori A er $-NR_4$, kan manipuleres som beskrevet tidligere i

35 Reaksjonsskjema A og Tabell 1.

Forbindelsene av formel I hvori A er $-NCOR_5$, kan fremstilles ved teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget. En generell synteseprosedyre for fremstilling av disse

forbindelser er angitt i Reaksjonsskjema C. I Reaksjonsskjema C er alle substituenten med mindre annet er angitt, som tidligere definert.

5 Reaksjonsskjema C



Reaksjonsskjema C tilveiebringer en generell synteseprosedyre for fremstilling av forbindelsene av formel I hvori A er $-NCOR_5$. Den egnede aminoforbindelse av struktur 10 acyleres under anvendelse av det egnede acylklorid av struktur 13 eller det egnede anhydrid av struktur 14 som vel kjent innen faget, under dannelse av den tilsvarende N-acylamino-forbindelse av struktur 15.

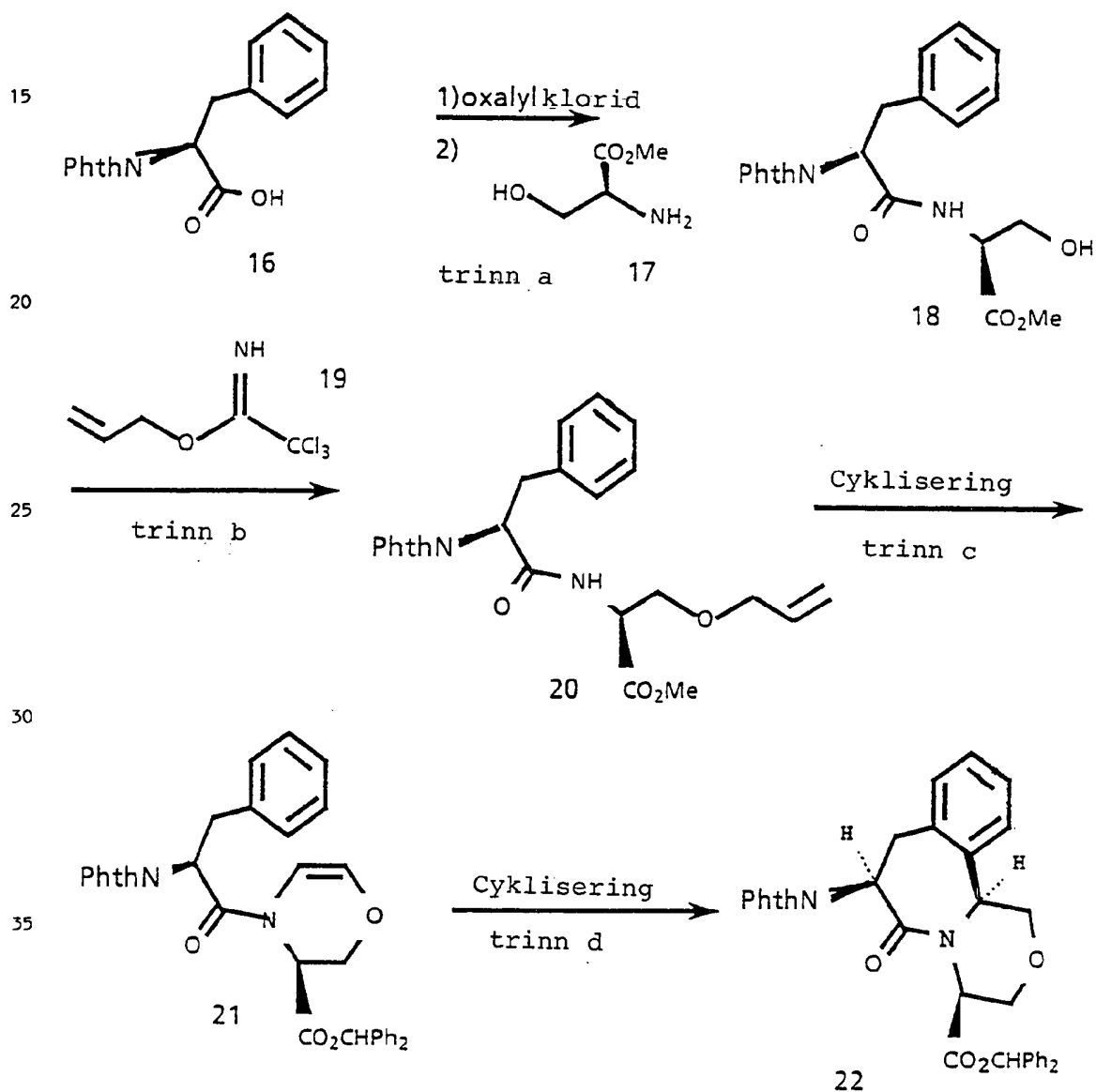
35 Gruppene R_1 og R_3 kan manipuleres ved teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget, og som beskrevet tidligere i Reaksjonsskjema A og vist i Tabell 1.

Utgangsmaterialer for anvendelse i Reaksjonsskjema A - C er lett tilgjengelige for fagmannen. Eksempelvis er

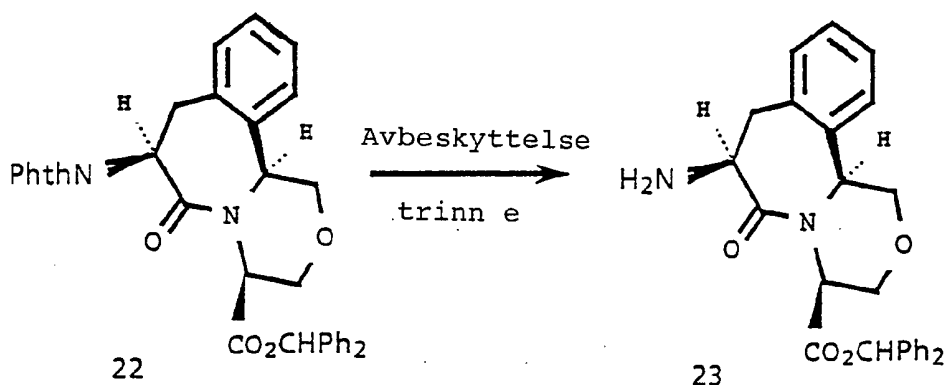
visse tricykliske aminoforbindelser av struktur 1 hvori X er S, beskrevet i Europa-patent 0 249 223 (16. desember 1987), og visse andre tricykliske aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er metylen, kan fremstilles som beskrevet i Europa-patentsøknad til Flynn og Beight, søknadsnummer 34533A EP (11. juni 1987).

Tricykliske aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er O, kan fremstilles som beskrevet i Reaksjonsskjema D. I Reaksjonsskjema D er alle substituentter med mindre annet er angitt, som tidligere definert.

Reaksjonsskjema D



Reaksjonsskjema D



Reaksjonsskjema D tilveiebringer en generell synteseprosedyre for fremstilling av aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er O.

15 I trinn a omdannes det egnede fthalimid-blokkerte (S)-fenylalaninderivat av struktur 16 til det tilsvarende syreklorid, omsettes deretter med den egnede L-serinmethylester av struktur 17 under dannelse av den tilsvarende l-oxo-3-fenylpropyl-L-serinmethylester av struktur 18.

20 Eksempelvis kan det egnede fthalimid-blokkerte (S)-fenylalaninderivat av struktur 16 omsettes med oxalyklorid i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid. Det resulterende syreklorid kan deretter kobles med den egnede L-serinmethylester av struktur 17 under anvendelse av N-methylmorfolin i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som dimethylformamid, under dannelse av den egnede l-oxo-3-fenylpropyl-L-serinmethylester av struktur 18.

30 I trinn b allyleres hydroxyfunksjonaliteten av den egnede l-oxo-3-fenylpropyl-L-serinmethylester av struktur 18 med allylimidat av struktur 19 under dannelse av den tilsvarende l-oxo-3-fenylpropyl-L-serin-O-allylmethylester av struktur 20.

35 Eksempelvis bringes den egnede l-oxo-3-fenylpropyl-L-serinmethylester av struktur 18 i kontakt med 2 molar-ekvivalenter av allylimidatet av struktur 19 og en molar-ekvivalent av en egnet syre slik som trifluormethansulfonsyre. Reaktantene bringes typisk i kontakt i en egnet organisk løsningsmiddelblanding slik som metylenklorid/cyklohexan.

Reaktantene omrøres typisk sammen ved romtemperatur under en inert atmosfære i et tidsrom varierende fra 2 til 24 timer. 1-oxo-3-fenylpropyl-L-serin-O-allylmethylesteren av struktur 20 gjenvinnes fra reaksjonssonen ved ekstraktive metoder vel kjent innen faget. Den kan renses ved silicagelkromatografi eller krystallisering.

I trinn c cykliseres den egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-L-serin-O-allylmethylester av struktur 20 under dannelse av det tilsvarende (4S)-enamin av struktur 21.

Eksempelvis bringes den egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-L-serin-O-allylmethylester av struktur 20 først i kontakt med et molart overskudd av en blanding av ozon/oxygen. Reaktantene bringes typisk i kontakt i en egnet organisk løsningsmiddelblanding slik som metylenklorid/methanol. Reaktantene omrøres typisk sammen i et tidsrom varierende fra 5 minutter til 30 minutter eller inntil en blå farge vedvarer, og ved et temperaturområde fra -78 til -40° C. Reaksjonen stanses med et overskudd av metylsulfid, og den intermediære aldehydforbinding gjenvinnes fra reaksjonssonen ved ekstraktive metoder vel kjent innen faget.

Den intermediære aldehydforbinding bringes deretter i kontakt med trifluoreddiksyre i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid, under dannelse av det tilsvarende (4S)-enamin av struktur 21.

I trinn d cykliseres det egnede (4S)-enamin av struktur 21 under dannelse av den tilsvarende (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 22 ved en syrekatalysert Friedel-Crafts-reaksjon. Eksempelvis kan det egnede (4S)-enamin av struktur 21 omdannes til den tilsvarende (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 22 ved behandling med en blanding av trifluormethansulfonsyre og trifluoreddiksyreanhydrid i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I trinn d kan det være nødvendig å omestere carboxy-funksjonaliteten på grunn av betingelsene ved opparbeidelsen. Eksempelvis kan behandling av det urene produkt med bromdifenylnmethan i et egnet aprotisk løsningsmiddel, slik som dimetylformamid, sammen med en ikke-nukleofil base, slik som cesiumcarbonat, anvendes for å gi den tilsvarende (4S)-difenylnmethylester.

I trinn e fjernes den fthalimid-beskyttende gruppe av den egnede (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 22 under dannelse av den tilsvarende aminoforbindelse av struktur 23 hvori X og O. Eksempelvis kan den fthalimid-beskyttende gruppe av den egnede (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 22 fjernes under anvendelse av hydrazinmonohydrat i et egnet protisk løsningsmiddel slik som methanol, under dannelse av den tilsvarende (4S)-tricykliske aminoforbindelse av struktur 23.

Tricykliske aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er NH, kan fremstilles som beskrevet i Reaksjonsskjema E. I Reaksjonsskjema E er alle substituenten med mindre annet er angitt, som tidligere definert.

15

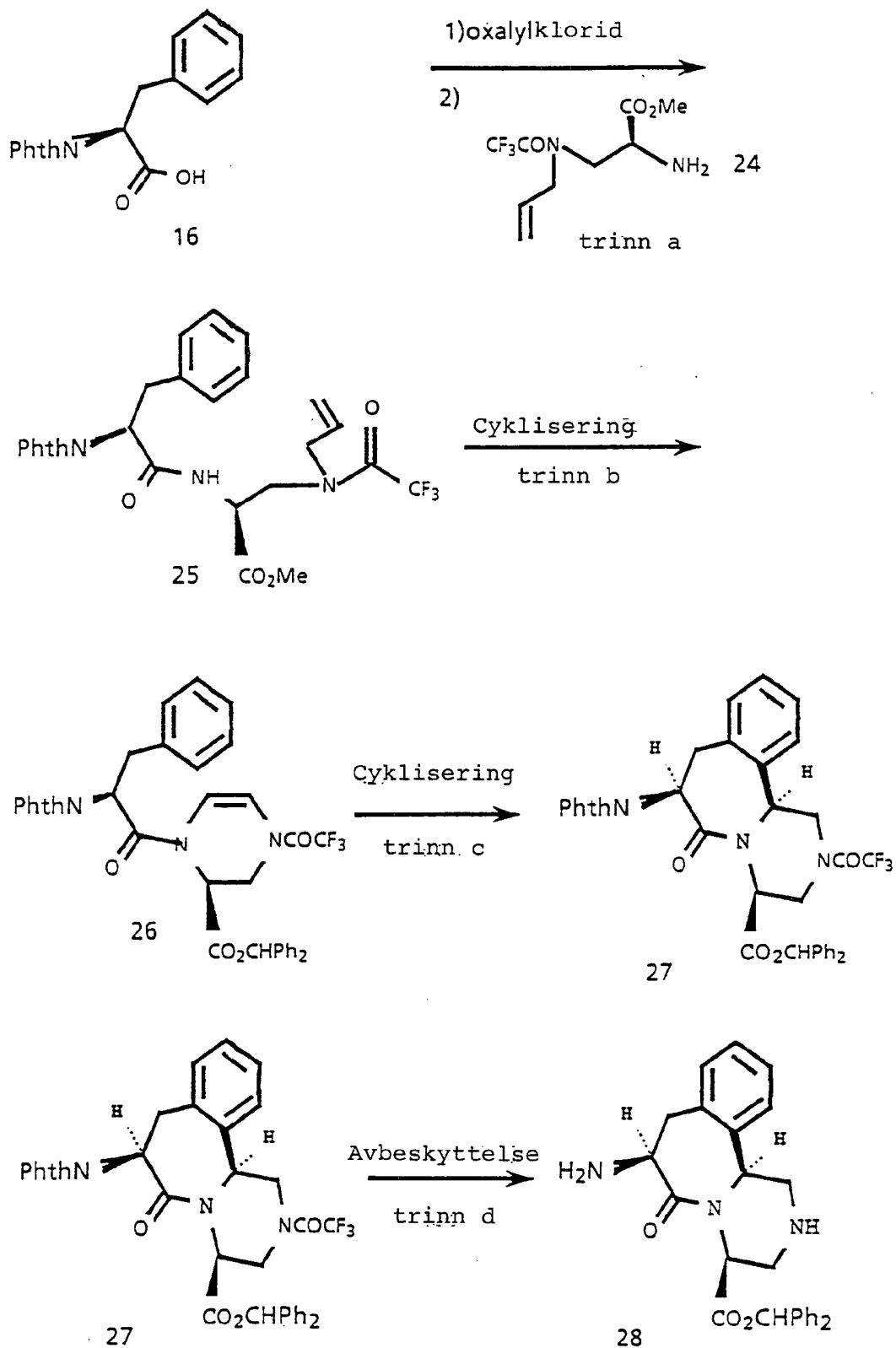
20

25

30

35

Reaksjonsskjema E



Reaksjonsskjema E tilveiebringer en alternativ generell synteseprosedyre for fremstilling av aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er NH.

I trinn a omdannes det egnede fthalimid-blokkerte (S)-fenylalaninderivat av struktur 16 til det tilsvarende syreklorid, og omsettes deretter med den egnede 3-trifluoracetyl-amino-3-allyl-L-2-aminopropionsyre-methylester av struktur 24, under dannelse av den tilsvarende 1-oxo-3-fenylpropyl-N-trifluoracetyl-N-allyl-L-aminosyre-methylester av struktur 25 som beskrevet tidligere i Reaksjonsskjema D, trinn a.

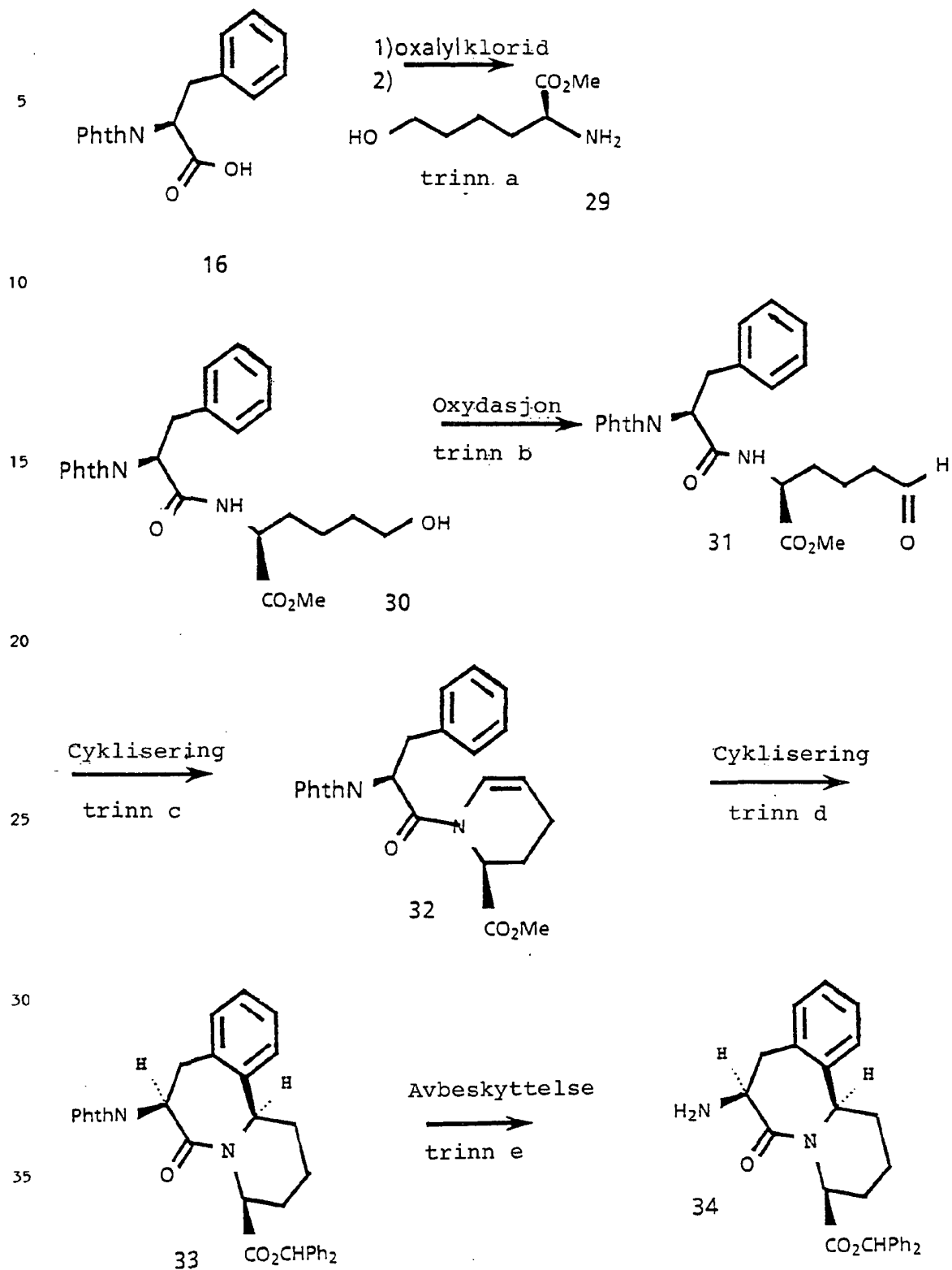
I trinn b cycliseres den egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-N-trifluoracetyl-N-allyl-L-aminosyremethylester av struktur 25 under dannelse av det tilsvarende enamin av struktur 26 som beskrevet tidligere i Reaksjonsskjema D, trinn c.

I trinn c cycliseres det egnede (4S)-enamin av struktur 26 under dannelse av den tilsvarende (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 27 som beskrevet tidligere i Reaksjonsskjema D; trinn d.

I trinn d fjernes den ftalimid-beskyttende gruppe av den egnede (4S)-tricykliske forbindelse av struktur 27 under dannelse av den tilsvarende (4S)-aminoforbindelse av struktur 28 hvori X er NH, som beskrevet i Reaksjonsskjema D, trinn e.

Tricykliske aminoforbindelser av struktur 1 hvori A er metylen, kan fremstilles som beskrevet i Reaksjonsskjema F. I Reaksjonsskjema F er alle substituentene med mindre annet er angitt, som tidligere definert.

Reaksjonsskjema F



Reaksjonsskjema F tilveiebringer en generell synteseprosedyre for fremstilling av de tricykliske amino-forbindelser av struktur 1 hvori A er metylen.

I trinn a kan det egnede fhtalimid-blokkerte (S)-fenylalaninderivat av struktur 16 omdannes til det tilsvarende syreklorid, omsettes deretter med den egnede aminosyremethyl-ester av struktur 29 i en koblingsreaksjon. For eksempel kan det egnede fthalimid-blokkerte (S)-fenylalaninderivat av struktur 16 omsettes med oxalylklorid i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid. Det resulterende syreklorid kan deretter kobles med den egnede aminosyremethyl-ester av struktur 29 under anvendelse av N-methylmorfolin i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som dimethylformamid, under dannelse av det egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-aminosyremethyl-esterderivat av struktur 30.

I trinn b kan hydroxymethylenfunksjonaliteten av det egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-aminosyremethylesterderivat av struktur 30 oxyderes til det egnede aldehyd av struktur 31 ved oxydasjonsteknikker vel kjent innen faget. Eksempelvis kan hydroxymethylenfunksjonaliteten av det egnede 1-oxo-3-fenylpropyl-aminosyremethylesterderivat av struktur 30 oxyderes til det egnede aldehyd av struktur 31 ved hjelp av en Swern-oxydasjon under anvendelse av oxalylklorid og dimethylsulfoxyd i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I trinn c kan det egnede aldehyd av struktur 31 cycliseres til det egnede enamin av struktur 32 ved syrekatalyse. Eksempelvis kan det egnede aldehyd av struktur 31 cycliseres til det egnede enamin av struktur 32 ved behandling med trifluoreddiksyre i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I trinn d kan det egnede enamin av struktur 32 omdannes til den tilsvarende tricykliske forbindelse av struktur 33 ved en syrekatalysert Friedel-Crafts-reaksjon. Eksempelvis kan det egnede enamin av struktur 32 omdannes til den tilsvarende tricykliske forbindelse av struktur 33 ved behandling med en blanding av trifluormethansulfonsyre og trifluoreddiksyreanhydrid i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I trinn d kan det være nødvendig å omestremet carboxy-funksjonaliteten på grunn av betingelsene ved opparbeidelsen. Eksempelvis kan behandling av det urene produkt med bromdifenylnmethan i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som
5 dimethylformamid, sammen med en ikke-nukleofil base slik som cesiumcarbonat, anvendes for å gi den tilsvarende difenylmethylester.

I trinn e kan den fthalimid-beskyttende gruppe av den egnede tricykliske forbindelse av struktur 33 fjernes
10 under anvendelse av teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget. Eksempelvis kan den ftalimid-beskyttende gruppe av den egnede tricykliske forbindelse av struktur 33 fjernes under anvendelse av hydrazinmonohydrat i et egnet protisk løsningsmiddel slik som methanol, under dannelse av den
15 tilsvarende aminoforbindelse av struktur 34.

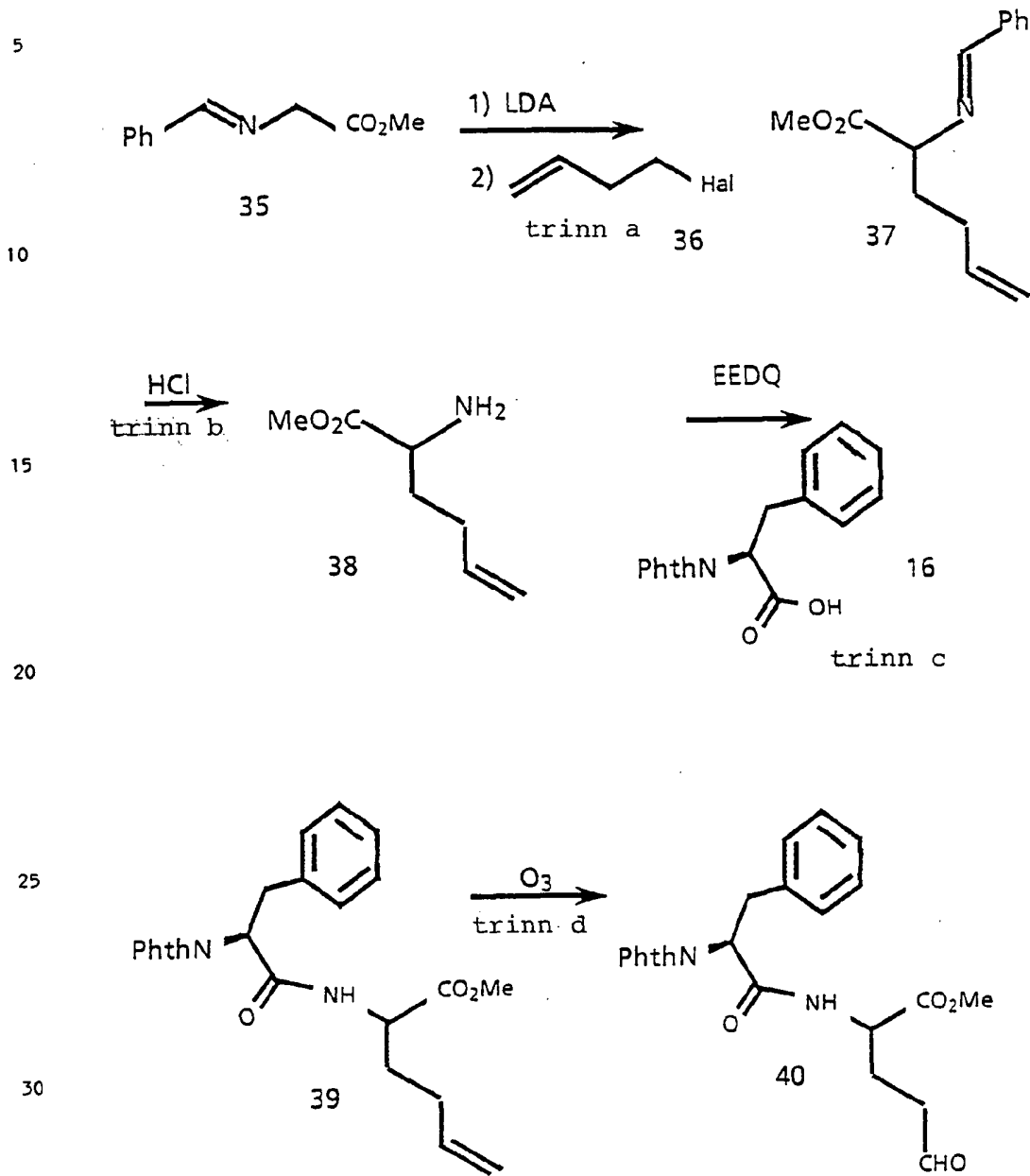
Forbindelsene av formel I hvori A er en binding, kan fremstilles ved anvendelse av prosedyrer og teknikker vel kjent innen faget. Et generelt synteseskjema for fremstilling av disse forbindelser er angitt i Reaksjonsskjema G,
20 hvori alle substituentene med mindre annet er angitt, er som tidligere definert.

25

30

35

Reaksjonsskjema G



Reaksjonsskjema G tilveiebringer en generell synteseprosedyre for fremstilling av forbindelser av formel I hvori A er en binding.

I trinn a kan N-(fenylmethylen)glycinmethylesteren av struktur 35 behandles med en ekvivalent av en ikke-nukleofil base slik som lithiümdiisopropylamid, i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, etterfulgt av tilsetning av et 4-halobuten av struktur 36, under dannelse av 2-(3-butenyl)-N-(fenylmethylen)glycinmethylester av struktur 37.

I trinn b kan N-(fenylmethylen)-funksjonaliteten av 2-(3-butenyl)-N-(fenylmethylen)glycinmethylester av struktur 37 hydrolyseres under sure betingelser, slik som med saltsyre i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som ethylether, under dannelse av 2-(3-butenyl)-glycinmethylester av struktur 38.

I trinn c kan den egnede amidforbindelse av struktur 38 fremstilles ved omsetning av den egnede fthalimid-beskyttede (S)-fenylalaninforbindelse av struktur 16 med 2-(3-butenyl)-glycinmethylester av struktur 39 under koblingsreaksjonsbetingelser, slik som med EEDQ, i et egnet aprotisk løsningsmiddel slik som metylenklorid.

I trinn d kan olefinfunksjonaliteten av den egnede amidforbindelse av struktur 39 omdannes til den egnede aldehydforbindelse av struktur 40 under betingelser for oxydativ spaltning, slik som behandling med ozon i en egnet løsningsmiddelblanding slik som metylenklorid og metanol.

Forbindelsene av formel I hvori A er en binding, kan fremstilles fra et egnet aldehyd av struktur 40 i en fremgangsmåte som vist tidligere i Reaksjonsskjema F, trinn c-e og Reaksjonsskjema A.

De individuelle 3(S)- og 3(R)-estere av forbindelsene av formel I hvori A er en binding, kan fremstilles fra et egnet aldehyd av struktur 40 i en fremgangsmåte som er vist tidligere i Reaksjonsskjema F, trinn c, separering av 3(S)- og 3(R)-estrene av enaminforbindelsene dannet fra cycliseringsreaksjonen beskrevet i Reaksjonsskjema F, trinn c, og fullførelse av prosessen som vist i Reaksjonsskjema F, trinn d-e og Reaksjonsskjema A.

Gruppene R_1 og R_3 kan manipuleres ved teknikker og prosedyrer vel kjent innen faget, og som beskrevet tidligere i Reaksjonsskjema A og Tabell 1.

Utgangsmaterialer for anvendelse i de generelle synteseprosedyrer vist i Reaksjonsskjemaer D og G er lett tilgjengelige for fagmannen. Eksempelvis er N^α -(benzyloxy-carbonyl)- β -(amino)-L-alanin beskrevet i J. Am.Chem.Soc, 107(24) 7105 1985, N-(fenylmetylen)glycinmethylester er beskrevet i J.Org.Chem. 41, 3491 1976 og allyltrikloracetimidat er beskrevet i J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1(11) 2247 1985.

De etterfølgende eksempler viser typiske synteser som beskrevet i Reaksjonsskjemaer A-G. Som anvendt her har følgende uttrykk de angitte betydninger: "g" angir gram; "mmol" angir millimol; "ml" angir milliliter; "kp" angir kokepunkt; "smp" angir smeltepunkt; " $^{\circ}C$ " angir grader Celsius; "mmHg" angir millimeter kvikksølv; " μ l" angir mikroliter; " μ g" angir mikrogram; "nM" angir nanomolar og " μ M" angir mikromolar.

Eksempel 1

Fremstilling av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-MDL 101,287

Reaksjonsskjema F, trinn a: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-6-hydroxy-(S)-norleucin-methylester

Bland 1,82 kg (12,3 mol) fthalsyreanhydrid, 1,84 kg (11,1 mol) (S)-fenylalanin og 2,26 liter vannfritt dimethylformamid. Omrør ved 115 - 120 $^{\circ}C$ i 2 timer under en nitrogenatmosfære. Hell over i 32,6 liter hurtig omrørt vann og avkjøl over natten ved 0 $^{\circ}C$. Filtrer, vask med 2 x 2 liter kaldt vann og lufttørk. Oppløs i en blanding av 8,05 liter 9A ethanol og 8,05 liter vann og oppvarm til tilbakelempstemperaturen. Frafiltrer, avkjøl til omgivende temperatur og kjøøl over natten ved ca. 0 $^{\circ}C$. Filtrer det krystalliserte produkt, vask med 2 x 2 liter kald 50:50 9A ethanol/vann og lufttørk under dannelse av 2,96 kg (90,3 %) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin; sm.p. 177 - 179 $^{\circ}C$.

Bland 50,2 g (0,17 mol) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin, 660 ml metylenklorid og 0,5 ml dimetylformamid under en nitrogenatmosfære. Tilsett 17,7 ml (0,2 mol) oxalyklorid i løpet av 5 minutter under omrøring. Omrør ved omgivende 5 temperatur i 3 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av N-fthaloyl-(S)-fenylalanin-syreklorid som et fast materiale (54,3 g, 101,9 %).

Bland 33,5 g (0,1 mol) 6-hydroxy-(S)-norleucin-methylester-hydroklorid og 201 ml dimetylformamid, avkjøl 10 til ca. 0° C og anbring under en nitrogenatmosfære. Tilsett dråpevis 51 ml (0,46 mol) N-methylmorfolin under avkjøling slik at kartemperaturen forblir ved 0 - 5° C. Omrør ved 0 - 5° C i ytterligere 10 minutter, tilsett deretter en løsning av 53,5 g (0,17 mol) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin i 270 ml 15 metylenklorid i løpet av 30 minutter under avkjøling slik at temperaturen forblir ved 0 - 5° C. Fjern kjølebadet og omrør ved romtemperatur i 18 timer.

Fordamp metylenkloridet i vakuum og fortynn det gjenværende residuum med 800 ml ethylacetat. Ekstraher den 20 resulterende blanding med 800 ml vann, separer det organiske lag og ekstraher med 270 ml 1N saltsyre, etterfulgt av 3 x 500 ml vann. Tørk det organiske lag (MgSO₄), filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av urent produkt (76 g, 98 %). Oppløs det urene produkt i 223,5 ml varm toluen, avkjøl til 25 romtemperatur og avkjøl deretter over natten ved ca. 0° C. Filtrer det krystalliserte produkt, vask med kald toluen og lufttørk under dannelse av 56,6 g (76 %) av tittelforbindelsen; sm.p. 128 - 130° C.

30 Reaksjonsskjema F, trinn b: 2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl-6-oxo-(S)-norleucin-methylester

Bland 80 ml (0,92 mol) oxalyklorid og 2 liter metylenklorid og anbring under nitrogenatmosfære. Avkjøl 35 til under -50° C og tilsett en løsning av 65,4 ml (0,92 mol) dimethylsulfoxyd i 425 ml metylenklorid. Omrør i 15 minutter og tilsett til en løsning av 200 g (0,465 mol) (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-6-hydroxy-(S)-

norleucin-methylester i 800 ml methylenklorid i løpet av 45 minutter idet kartemperaturen holdes under -50°C i 30 minutter. Tilsett 420 ml (3,01 mol) triethylamin i løpet av 30 minutter. Omrør mens blandingen oppvarmes til 0°C i løpet av 1,25 timer. Overfør reaksjonsblandingen til en 12 liters kolbe. Omrør og avkjøl mens det tilsettes en løsning av 566 g oxon (kaliumperoxymonosulfat) i 6,74 liter vann i en slik hastighet at kartemperaturen forblir under 15°C . Omrør i 5 minutter, separer det organiske lag og ekstraher det vandige lag med 1 liter methylenklorid. Kombiner de organiske faser, tørk (MgSO_4) og filtrer under dannelse av tittelforbindelsen som en løsning.

Reaksjonsskjema F, trinn c: [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-pyridincarboxylsyre-methylester

Overfør løsningen av 2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl-6-oxo-(S)-norleucin-methylester i methylenklorid (ca. 4,5 liter) til en 12-liters kolbe og anbring under en nitrogenatmosfære. Omrør og tilsett 440 ml (5,71 mol) trifluoreddiksyre i en porsjon. Omrør den resulterende blanding ved romtemperatur i 1 time og avkjøl deretter hurtig til ca. 0°C . Tilsett en løsning av 240 g (6,0 mol) natriumhydroxyd i 3,4 liter vann i en langsom strøm til den kraftig omrørte blanding med en slik hastighet at kartemperaturen forblir ved ca. 0°C . Separer den organiske fase og ekstraher den vandige fase med 1 liter methylenklorid. Kombiner de organiske faser og tørk (MgSO_4). Filtrer og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av et residuum (262 g, 137 %).

Oppløs det ovenfor angitte residuum i 1 liter diethylether og vask med 5 x 500 ml vann. Fordamp den organiske fase i vakuum under dannelse av et residuum på 229 g. Fortynn residuet med 200 ml methylenklorid og rens ved ca. gelkromatografi (methylenklorid) under dannelse av et viskøst residuum på 225 g.

Fortynn det ovenfor angitte residuum med 250 ml diethylether og la blandingen stå ved romtemperatur i 24

timer. Filtrer det faste materiale, vask med diethylether og lufttørk under dannelse av 123,2 g; sm.p. 140 - 142,5° C. Omkrystalliser (methylenklorid (125 ml)/isopropanol (615 ml)) ved avkokning av løsningsmidlet inntil kartemperaturen når
 5 75° C, og la den resulterende prøve stå ved romtemperatur i 24 timer. Filtrer, vask med kald isopropanol og lufttørk under dannelse av 101,5 g av tittelforbindelsen; sm.p. 144 - 146° C.

10 Fordamp filtratet fra de 101,5 g i vakuum under dannelse av 24 g. Omkrystalliser (isopropanol) under dannelse av ytterligere 3,5 g av tittelforbindelsen.

Fordamp filtratet fra de 123,2 g i vakuum under dannelse av 62 g olje. Rens ved silicagelkromatografi (25 % ethylacetat/75 % hexan), og oppsaml i 21 - 500 ml fraksjoner.
 15 Kombiner fraksjoner 9 - 20 og fordamp i vakuum under dannelse av 35 g av en viskøs olje. Omkrystalliser tre ganger (isopropanol/5 ml/g) under dannelse av ytterligere 11,9 g av tittelforbindelsen; sm.p. 142,5 - 144,5° C. Totalt utbytte av anvendbart materiale: 116,9 g (61,3 %).

20

Reaksjonsskjema E, trinn d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-
hydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-
difenylmethylester

25 Bland 500 g (3,33 mol) trifluormethansulfonsyre og 74,8 ml (0,53 mol) trifluoreddiksyreanhydrid og anbring under en nitrogenatmosfære. Omrør og tilsett en løsning av 200 g (0,48 mol) [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2-
 30 pyridincarboxylsyre-methylester i 1 liter methylenklorid under avkjøling med en slik hastighet at kartemperaturen holdes under 35° C. Omrør ved omgivende temperatur i 2 dager. Hell over i 5 liter kraftig omrørt isvann og omrør i 30 minutter. Ekstraher med 3 x 1 liter ethylacetat, kombiner
 35 de organiske faser og vask med 3 x 500 ml vann. Fordamp i vakuum til et residuum. Oppløs residuet i 4 liter ethylacetat og ekstraher med 1 liter 1/4 mettet kaliumhydrogencarbonat og deretter 7 x 1 liter 1/3 mettet kaliumhydrogencarbonat.

Kombiner de vandige ekstrakter og fortynn med 2 liter ethylacetat. Omrør den resulterende blanding og avkjøl til 5 - 10° C. Juster til pH 2 under anvendelse av 750 ml konsentrert saltsyre.

5 Separer den organiske fase og ekstraher den vandige fase med 3 x 1 liter ethylacetat. Kombiner ethylacetat-ekstraktene, vask med 3 x 1 liter vann og deretter med 0,8 liter mettet natriumklorid og tørk (MgSO₄). Filtrer og vask med 3 x 200 ml ethylacetat. Fordamp i vakuum under dannelse
10 av (188,3 g, 101,5 %) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2;3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre som et farveløst skum.

Oppløs 113,9 g (0,28 mol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-
15 7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre i 1,2 liter metylenklorid og tørk over 60 g vannfritt MgSO₄. Filtrer og vask med 3 x 200 ml metylenklorid. Fordamp i vakuum til et residuum. Oppløs residuet i 860 ml vannfritt
20 dimethylformamid og anbring under en nitrogenatmosfære. Tilsett 98,9 g (0,3 mol) cesiumcarbonat i en porsjon. Omrør i 45 minutter ved omgivende temperatur. Tilsett 164,8 g (0,67 mol) bromdifenylnmethan. Omrør den resulterende blanding ved omgivende temperatur i 18 timer. Stans reaksjonen
25 med 2,464 liter ethylacetat og 630 ml vann. Separer den organiske fase og vask med 7 x 625 ml vann, 625 ml 1/4 mettet kaliumhydrogencarbonat, 625 ml vann og 625 ml mettet natriumklorid. Tørk (MgSO₄), filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av 214,4 g av en olje. Ekstraher de kombinerte
30 vandige vaskeløsninger med 3 x 500 ml ethylacetat, vask med 4 x 300 ml vann og tørk (MgSO₄). Filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av ytterligere 20,2 g av en olje.

Oppløs 234,6 g av det urene produkt i 200 ml metylenklorid og pluggfiltrer gjennom 213 g silicagel og
35 eluer med 2 liter metylenklorid. Kok av løsningsmidlet og erstatt med 3 liter hexan, idet kartemperaturen når et maksimum på 65° C. Avkjøl til omgivende temperatur, dekanter fra den utfelte olje og krystalliser (9A ethanol) under dannelse

av 96,6 g (60 %) av tittelforbindelsen; sm.p. 153 - 155° C.

Reaksjonsskjema F, trinn e: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-
(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]-
 5 benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester

Bland 170,9 g (0,3 mol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-
 7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
 octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-
 difenylmethylester, 34,4 g (0,68 mol) hydrazinmonohydrat og
 10 3,4 liter metanol under nitrogenatmosfære. Oppvarm til
 tilbakeløpskokning i 5 timer. Avkjøl til omgivende temperatur
 og filtrer for å fjerne fthaloylhydrazid. Fordamp filtratet i
 vakuum til et residuum og oppslem i 600 ml kloroform. Fjern
 uløselig fthaloylhydrazid ved filtrering og vask med 4 x 210 ml
 15 kloroform. Vask filtratet med 4 x 429 ml vann, tørk (MgSO₄) og
 filtrer. Fordamp filtratet til et fast residuum av tittel-
 forbindelsen som veier 142 g (107,7 %).

Reaksjonsskjema A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-exo-2-
 20 carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-
hydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

Oppløs 3,5 ml (25 mmol) diisopropylamin i 30 ml
 tetrahydrofuran. Tilsett n-butyllithium (14 ml av en 1,6M
 løsning i hexan, 22,4 mmol). Omrør i 15 minutter og avkjøl
 25 til -78° C. Tilsett dråpevis 3,5 ml (20 mmol) ethyldihydro-
 cinnamat og omrør i 30 minutter. Tilsett 4,0 ml (25 mmol)
 t-butylbromacetat og oppvarm gradvis til romtemperatur over
 natten. Tilsett løsningen 10 ml ammoniumklorid og fordel
 mellom 25 ml vann og 50 ml ethylether. Separer den organiske
 30 fase, tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens
 ved silicagelkromatografi (5 % ethylacetat/hexan) under
 dannelse av 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropionsyre-ethyl-
 ester som en blek gul olje (2,68 g, 46 %).

Oppløs 2,68 g (9,17 mmol) 3-fenyl-2-t-butyl-
 35 carboxymethylpropionsyre-ethylester i 60 ml 95 % ethanol og
 30 ml vann. Behandl med 2,94 g (52 mmol) kaliumhydroxyd.
 Omrør ved romtemperatur i 3 timer. Tilsett 75 ml vann og
 ekstraher med 2 x 50 ml ethylether. Ekstraher de kombinerte

etheriske faser med 75 ml vann og surgjør de kombinerte vandige faser med vandig 1N vinsyre (pH 2 - 3). Ekstraher med 2 x 125 ml ethylacetat, tørk ($MgSO_4$) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Ta residuet opp i metylenklorid og filtrer under dannelse av
5 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropionsyre som et blekt gult, fast materiale (1,96 g, 81 %).

Oppløs 250 mg (0,567 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylester i 6 ml metylenklorid og
10 behandl med 226 mg (0,855 mmol) 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropionsyre og 211 mg (0,853 mmol) EEDQ. Omrør ved romtemperatur i 19 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Ta opp residuet i 50 ml ethylacetat og vask med 20 ml 5 % svovelsyre og deretter med 20 ml mettet natriumhydrogencarbonat.
15 Tørk ($MgSO_4$) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi (2,5:1 hexan/ethylacetat til 1,1 hexan/ethylacetat) under dannelse av en 1:1 diastereomerisk blanding av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)-methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-octahydro-6-
20 oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylester som et hvitt fast materiale (266 mg, 68 %).

Oppløs 266 mg (0,387 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-
25 carboxylsyre-difenylmethylester i 3 ml vannfritt metylenklorid og behandl med 0,2 ml (1,8 mmol) anisol. Avkjøl på et is-methanolbad, tilsett 0,8 ml (10 mmol) trifluoreddiksyre og omrør under oppvarming til romtemperatur i løpet av 20 timer. Fordel mellom 25 ml ethylacetat og 15 ml saltvann. Separer
30 den organiske fase og vask med 15 ml saltvann. Tørk ($MgSO_4$), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen som en diastereomerisk blanding (150 mg).

Eksempel 2

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxymethylcarboxy)-methyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxy-methylester

Oppløs 30 mg (0,14 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre i 1 ml metylenklorid og tørk over 60 mg vannfritt MgSO₄.

Filtrer og vask med 3 x 20 ml metylenklorid. Fordamp i vakuum til et residuum. Oppløs residuet i 10 ml vannfri dimethylformamid og anbring under en nitrogenatmosfære. Tilsett 100 mg (0,3 mmol) cesiumcarbonat i en porsjon. Omrør i 45 minutter ved omgivende temperatur. Tilsett 42 mg (0,28 mmol) klor-methylpivalat. Omrør den resulterende blanding ved omgivende temperatur i 18 timer. Stans reaksjonen med 3 ml ethylacetat og 10 ml vann. Separer den organiske fase og vask med 4 x 10 ml vann, 10 ml 1/4 mettet kaliumhydrogencarbonat, 10 ml vann og 10 ml mettet natriumklorid. Tørk (MgSO₄), filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 3

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

Oppløs 1,5 g (10 mmol) 3-fenylpropionsyre i 5 ml dimethylformamid og tilsett 7,5 g (50 mmol) t-butyldimethylsilylchlorid og 6,8 g (0,1 mol) imidazol. Omrør i 48 timer ved romtemperatur, hell over i ethylether og vann og separer den organiske fase. Tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av 3-fenylpropionsyre-t-butyldimethylsilylester.

Oppløs 0,88 ml (6,28 mmol) diisopropylamin i 7,5 ml tetrahydrofuran. Avkjøl på et isbad og tilsett dråpevis n-butyllithium (3 ml av en 1,6M løsning i hexan, 5,75 mmol). Omrør i 15 minutter, avkjøl deretter til -78° C. Tilsett en løsning av 1,33 g (5,04 mmol) 3-fenylpropionsyre-t-butyldimethylsilylester i 5 ml tetrahydrofuran. Omrør i

45 minutter og tilsett deretter 949 mg (6,2 mmol) methylbromacetat. Omrør i 3 timer, tilsett 6 ml mettet ammoniumklorid og oppvarm til romtemperatur. Fordel mellom 75 ml ethylether og 10 ml vann. Tørk (Na_2SO_4), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av 3-fenyl-2-methylcarboxymethylpropionsyre-b-butyldimethylsilylester.

Oppløs 3,07 g (9,13 mmol) 3-fenyl-2-methylcarboxymethylpropionsyre-t-butyldimethylsilylester i 11 ml tetrahydrofuran og anbring under en argonatmosfære. Tilsett dråpevis tetra-n-butylammoniumfluorid (11 ml av en 1M løsning i tetrahydrofuran, 11 mmol). Omrør i 1 time ved romtemperatur og fordel mellom ethylether og vann. Separer den organiske fase, vask med mettet vandig natriumklorid, tørk (MgSO_4), filtrer og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av 3-fenyl-2-methylcarboxymethylpropionsyre.

Oppløs 150 mg (0,34 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester og 98 mg (0,50 mmol) EDC i 5 ml tetrahydrofuran. Behandl med 89,5 mg (0,462 mmol) 3-fenyl-2-methylcarboxymethylpropionsyre. Omrør ved romtemperatur i 15 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Fordel residuet mellom 35 ml ethylacetat og 6 ml 1N saltsyre. Vask den organiske fase med 6 ml mettet natriumhydrogencarbonat. Tørk (Na_2SO_4) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Suspender 3,22 g (5 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 10 ml vannfri methanol og tilsett 0,2 - 0,3 g 10 % palladium/carbon. Tilsett 23 mmol vannfritt ammoniumformiat i en enkelt porsjon under en argonatmosfære. Omrør ved romtemperatur i 3 - 40 minutter, fjern katalysatoren ved filtrering gjennom et filterhjelpstoff og vask med 10 ml tørr methanol. Fordamp løsningsmidlet i vakuum, ekstraher i ethylacetat og tørk (Na_2SO_4). Fordamp

løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelselse av tittelforbindelsen.

Eksempel 4

5 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido-
[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxymethylester

Oppløs 134 mg (0,28 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-
10 1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre i 3 ml metylenklorid og tørk over 60 mg MgSO₄.
Filtrer og vask med 3 x 20 ml metylenklorid. Fordamp i vakuum til et residuum. Oppløs residuet i 10 ml vannfritt dimethyl-
formamid og anbring under en nitrogenatmosfære. Tilsett 100 mg
15 (0,3 mmol) cesiumcarbonat i én porsjon. Omrør i 45 minutter ved omgivende temperatur. Tilsett 42 mg (0,28 mmol) klormethyl-
pivalat. Omrør den resulterende blanding ved omgivende temperatur i 18 timer. Stans reaksjonen med 3 ml ethylacetat og
10 ml vann. Separer den organiske fase og vask med 7 x 10 ml
20 vann, 10 ml 1/4 mettet kaliumhydrogencarbonat, 10 ml vann og 10 ml mettet natriumklorid. Tørk (MgSO₄), filtrer og fordamp
i vakuum under dannelselse av tittelforbindelsen.

Eksempel 5

25 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido-
[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxymethyl

Oppløs 71 mg (0,12 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-
30 1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-carboxylsyre-pivaloyloxymethylester i 3 ml metanol og 0,50 ml
(0,50 mmol) 1N vandig lithiumhydroxyd. Omrør i 30 minutter under en argonatmosfære ved omgivende temperatur. Reduser i
volum til 1,5 ml i vakuum, og tilsett deretter dråpevis til
35 en hurtig omrørt løsning av 2 ml 2N saltsyre. Oppsaml det resulterende bunnfall, vask med vann og tørk i en vakuum-
eksikator i 1 time. Tørk ved 35^o C over natten under dannelselse av tittelforbindelsen.

Eksempel 6

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxymethyl-carboxymethyl-carboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

Oppløs 77,3 mg (0,12 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 3 ml metanol og 0,50 ml (0,50 mmol) 1N lithiumhydroxyd. Omrør i 30 minutter under en argonatmosfære ved omgivende temperatur. Reduser i volum til 1,5 ml i vakuum, og tilsett deretter dråpevis til en hurtig omrørt løsning av 2 ml 2N saltsyre. Oppsaml det resulterende bunnfall, vask med vann og tørk i en vakuumsikkator i 1 time. Tørk ved 35° C over natten under dannelse av [4S-[4 α , 7 α (R*)-12b β]]-7-[(1-oxo-2-(carboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Oppløs 176 mg (0,28 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*)-12b β]]-7-[(1-oxo-2-(carboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 3 ml metylenklorid og tørk over 60 mg vannfritt MgSO₄. Filtrer og vask med 3 x 20 ml metylenklorid. Fordamp i vakuum til et residuum. Oppløs residuet i 10 ml vannfritt dimethylformamid og anbring under en nitrogenatmosfære. Tilsett 100 mg (0,3 mmol) cesiumcarbonat i én porsjon. Omrør i 45 minutter ved omgivende temperatur. Tilsett 42 mg (0,28 mmol) klormethylpivalat. Omrør den resulterende blanding ved omgivende temperatur i 18 timer. Stans reaksjonen med 3 ml ethylacetat og 10 ml vann. Separer den organiske fase og vask med 7 x 10 ml vann, 10 ml 1/4 mettet kaliumhydrogencarbonat, 10 ml vann og 10 ml mettet natriumklorid. Tørk tetrahydrofuran, filtrer og fordamp i vakuum under dannelse av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxymethylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Suspender 3,72 g (5 mmol) 4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]-7-
 [(1-oxo-2-(pivaloyloxymethylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)-
 amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-2][2]-
 benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 10 ml vannfri
 5 methanol og tilsett 0,2 - 0,3 g 10 % palladium/carbon.
 Tilsett 23 mmol vannfritt ammoniumformiat i én enkelt
 porsjon under en argonatmosfære. Omrør ved romtemperatur i
 3 - 40 minutter, fjern katalysatoren ved filtrering gjennom
 et filterhjelpestoff og vask med 10 ml tørr methanol. For-
 10 damp løsningsmidlet i vakuum, ekstraher i ethylacetat og
 tørk (Na₂SO₄). Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved
 silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 7

15 Fremstilling av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxy-
 methyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-
 oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre
Reaksjonsskjema D, trinn a: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-
dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-L-serin-methylester

20 Oppslem 90 g (0,3 mol) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin i
 450 ml metylenklorid og tilsett dråpevis 54 ml (0,62 mol)
 oxalylklorid. Anbring under en tørr atmosfære (CaSO₄-rør)
 og behandl med 10 μ l dimetylformamid. Omrør i 5 timer,
 filtrer og konsentrer i vakuum under dannelse av N-fthaloyl-
 25 (S)-fenylalanin-syreklorid som et off-hvitt amorf fast
 materiale.

Oppløs 56 g (0,36 mol) serinmethylesterhydroklorid
 i 300 ml tetrahydrofuran og avkjøl deretter til 0° C og
 tilsett 88 ml (0,8 mol) 4-methylmorfolin. Tilsett dråpevis
 30 en løsning av N-fthaloyl-(S)-fenylalanin-syreklorid i 200 ml
 tetrahydrofuran. Tillatt blandingen å oppvarmes til
 romtemperatur og omrør i 3 timer. Filtrer og konsentrer
 filtratet i vakuum. Oppløs residuet i ethylacetat og separer
 den organiske fase. Vask med vann og deretter med mettet
 35 natriumklorid og tørk (MgSO₄). Fordamp løsningsmidlet i
 vakuum under dannelse av en olje. Rens ved silicagelkromato-
 grafi (gradient: 50 % ethylacetat/hexan til ethylacetat)
 under dannelse av tittelforbindelsen (80,8 g, 67 %), sm.p.
 129 - 132° C.

Reaksjonsskjema D, trinn b: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-O-2-propenyl-L-serin-methylester

Oppløs 25 g (63 mmol) N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-L-serin-methylester i metylenklorid/cyklohexan (1:1, 600 ml). Tilsett 26 g (128 mmol) allyltrikloracetimidat og 5 ml (56,6 mmol) trifluormethansulfonsyre. Omrør ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære i 5 timer og fortynn med metylenklorid. Vask med mettet vandig natriumhydrogencarbonat, vann, tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi (gradient 20 % ethylacetat/hexan til 35 % ethylacetat/hexan) under dannelse av tittelforbindelsen; sm.p. 95 - 97° C.

15

Reaksjonsskjema D, trinn c: [S-(R* , R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazin-3-carboxylsyre-methylester

Oppløs 13 g (29,8 mmol) N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-O-2-propenyl-L-serin-methylester i metylenklorid/methanol (10:1, 220 ml). Avkjøl til -78° C og spyl med en blanding av ozon/oxygen i ca. 10 minutter inntil en blå farge vedvarer. Spyl med nitrogen i 10 minutter ved -78° C for å fjerne overskudd av ozon. Behandl med 60 ml (0,82 mol) metylsulfid og tillat blandingen å oppvarmes til romtemperatur. Omrør ved romtemperatur i 2,5 timer, fordamp løsningsmidlet i vakuum og oppløs residuet i 200 ml ethylacetat. Vask med vann, mettet natriumklorid, tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av det intermediære N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-O-2-oxoethyl-L-serin-methylester som et skum (13,6 g).

Oppløs 13,6 g N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-O-2-oxoethyl-L-serin-methylester i metylenklorid/trifluorediksyre (10:1/330 ml). Omrør ved romtemperatur i 2,5 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi (35 % ethylacetat/hexan) og omkrystalliser (ethylacetat/hexan) under dannelse av tittelforbindelsen (8,52 g, 68 %); sm.p. 70 - 72° C.

Reaksjonsskjema D, trinn d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester

5 Oppløs 2,5 g (5,9 mmol) [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-oxazin-3-carboxylsyre-methylester i 5 ml metylenklorid og tilsett dråpevis til en på forhånd fremstilt løsningsmidlet av 4,0 ml (45 mmol) trifluormethansulfonsyre og 1,0 ml
10 (7,1 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid. Anbring under en nitrogenatmosfære og omrør ved romtemperatur i 123 timer. Hell over i en skilletrakt inneholdende 200 g is og 200 ml ethylacetat. Separer den organiske fase, vask med 3 x 200 ml vann og 100 ml mettet vandig natriumklorid. Ekstraher den
15 organiske fase med 4 x 40 ml 10 vekt% kaliumhydrogencarbonat og 40 ml vann. Legg 100 ml ethylacetat over de kombinerte basiske, vandige faser og avkjøl på et isbad. Tilsett dråpevis 6N saltsyre for å justere pH til 1 mens temperaturen holdes ved 5 - 10° C. Separer den organiske fase og ekstra-
20 her den vandige fase med 3 x 200 ml ethylacetat, vask med mettet natriumklorid og tørk (MgSO₄). Fordamp løsningsmidlet i vakuum og tørk residuet under høyt vakuum ved 56° C i 24 timer under dannelse av mellomproduktet [4S-[4 α , 7 α (R*)-12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,
25 12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre (1,75 g, 73 %).

Oppløs 500 mg (1,23 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-
30 carboxylsyre i 12 ml metylenklorid og behandl med 360 mg (1,86 mmol) difenyldiazomethan. Omrør i 5,5 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi (gradient 20 % ethylacetat/hexan til 35 % ethylacetat/hexan) under dannelse av tittelforbindelsen (563 mg, 80 %); sm.p.
35 178 - 181° C (isopropanol).

Reaksjonsskjema D, trinn e: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a]-[2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester

Oppløs 296 mg (0,517 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 5 ml metanol og behandl med hydrazinmonohydrat (1,1 ml av en 1M løsning i metanol, 1,1 mmol). Omrør ved romtemperatur i 44 timer, fordamp løsningsmidlet i vakuum og oppslem residuet i 10 ml metylenklorid. Filtrer og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen (218 mg, 95 %).

Reaksjonsskjema A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

Oppløs 450 mg (1,018 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a]-[2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester og 296 mg (1,12 mmol) 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropionsyre i 10 ml metylenklorid. Tilsett 280 mg (1,13 mmol) EEDQ og omrør ved romtemperatur i 16 timer. Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av [4S,[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Oppløs 266 mg (0,387 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 3 ml vannfritt metylenklorid og behandl med 0,2 ml (1,8 mmol) anisol. Avkjøl på et is-metanolbad og tilsett 0,8 ml (10 mmol) trifluoreddiksyre og omrør i 2,5 timer ved 0° C. Fordel mellom 25 ml ethylacetat og 15 ml saltvann. Separer den organiske fase og vask med 15 ml saltvann. Tørk (Na₂SO₄), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen som en diasteromerisk blanding.

Eksempel 8

Fremstilling av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxy-methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-thiazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

5 Oppløs 466 mg (1,018 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-thiazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester og 296 mg (1,12 mmol) 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropion-
10 syre i 10 ml metylenklorid. Tilsett 280 mg (1,13 mmol) EEDQ og omrør ved romtemperatur i 16 timer. Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylloxycarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-
15 thiazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Oppløs 550 mg (0,78 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxyl)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-thiazino[3,4-a][2]-benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 10 ml metylen-
20 klorid og behandl med 0,2 ml (1,8 mmol) anisol og 0,8 ml (10,4 mmol) trifluoreddiksyre. Omrør i 3,25 timer ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

25 Eksempel 9

Fremstilling av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxy-methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

30 Reaksjonsskjema E, trinn a: N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-(S)-3-[(trifluoracetyl-2-propenyl)amino]-2-amino-propionsyre-methylester

Oppløs 47,6 g (0,2 mol) N ^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(amino)-L-alanin i 500 ml metanol og behandl med 0,5 ml
35 konsentrert svovelsyre. Oppvarm til 60^o C i 16 timer, avkjøl og reduser løsningsmidlet med 50 % i vakuum. Fortynn med 500 ml ethylether, vask med mettet natriumhydrogencarbonat og deretter med saltvann. Tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet

i vakuum under dannelse av N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(amino)-L-alanin-methylester.

Oppløs 15,9 g (63 mmol) N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(amino)-L-alanin-methylester i methylenklorid/cyklohexan (1:1, 600 ml). Tilsett 26 g (128 mmol) allyltrikloracetimidat og 5 ml (56,6 mmol) trifluormethansulfonsyre. Omrør ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære i 5 timer og fortynn med methylenklorid. Vask med mettet vandig hydrogencarbonat, vann, tørk ($MgSO_4$) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(allylamino)-L-alanin-methylester.

Oppløs 663 ml (2,27 mmol) N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(allylamino)-L-alanin-methylester i 15 ml vannfritt tetrahydrofuran. Bedhandl med 183 μ l (2,27 mmol) pyridin etterfulgt av 321 μ l (2,27 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid og omrør ved romtemperatur over natten. Fordel mellom ethylether og vann. Separer den organiske fase, tørk ($MgSO_4$) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(trifluoracetyl-allylamino)-L-alanin-methylester.

Anbring 215 mg (0,86 mmol) bortribromid i en kolbe og avkjøl til 0° C. Tilsett forsiktig 5 ml trifluoreddiksyre under omrøring. Fordamp løsningsmidlet under dannelse av bortris(trifluoracetat).

Oppløs 0,3 g (0,86 mmol) bortris(trifluoracetat) i 10 ml trifluoreddiksyre og tilsett 105 mg (0,27 mmol) N^{α} -(benzyloxycarbonyl)- β -(trifluoracetyl-allylamino)-L-alanin-methylester. Omrør under en argonatmosfære i 1 time og fordamp deretter løsningsmidlet i vakuum ved romtemperatur. Tilsett methanol og fordamp gjentagende ganger. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av β -(trifluoracetyl-allylamino)-L-alanin-methylester-hydroklorid.

Oppløs 104,8 g (0,36 mol) β -(trifluoracetyl-allylamino)-L-alanin-methylester-hydroklorid i 300 ml tetrahydrofuran og avkjøl deretter til 0° C og tilsett 88 ml (0,8 mol) 4-methylmorfolin. Tilsett dråpevis en løsning av 108,7 g (0,36 mol) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin-syreklorid i 200 ml tetrahydrofuran. Tillat blandingen å oppvarmes til

romtemperatur og omrør i 3 timer. Filtrer og konsentrer filtratet i vakuum. Oppløs residuet i ethylacetat og separer den organiske fase. Vask med vann og deretter med mettet natriumklorid og tørk (MgSO_4). Fordamp løsningsmidlet i vakkum under dannelse av en olje. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema E, trinn b: [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-3,4-dihydro-2H-4-trifluoracetyl-1,4-azazin-3-carboxylsyre-methylester

Oppløs 15,8 g (29,8 mmol) N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-(S)-[(trifluoracetyl-2-propenyl)amino]-2-aminopropionsyre-methylester i metylenklorid/methanol (10:1, 220 ml). Avkjøl til -78°C og spyl med en blanding av ozon/oxygen i ca. 10 minutter inntil en blå farge vedvarer. Spyl med nitrogen i 10 minutter ved -78°C for å fjerne overskudd av ozon. Behandl med 60 ml (0,82 mol) metylsulfid og tillatt blandingen å oppvarmes til romtemperatur. Omrør ved romtemperatur i 2,5 timer, fordamp løsningsmidlet i vakuum og oppløs residuet i 200 ml ethylacetat. Vask med vann, mettet natriumklorid, tørk (MgSO_4) og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av mellomproduktet N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-N-2-oxoethyl-methylester.

Oppløs 15,9 g (29,8 mmol) N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-(S)-3-[(trifluoracetyl-2-oxoethyl)amino]-2-amino-propionsyre-methylester i metylenklorid/trifluoreddiksyre (10:1/330 ml). Omrør ved romtemperatur i 2,5 timer og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema E, trinn c: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl]]-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-4-trifluoracetyl-[1,4]-azazino[3,4-a][2]-benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester

Oppløs 3,04 g (5,9 mmol) [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-3,4-

dihydro-2H-4-trifluoracetyl-1,4-azazin-3-carboxylsyre-methyl-
 ester i 5 ml metylenklorid og tilsett dråpevis til en på
 forhånd fremstilt løsning av 4,0 ml (45 mmol) trifluormethan-
 sulfonsyre og 1,0 ml (7,1 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid.
 5 Anbring under en nitrogenatmosfære og omrør ved romtemperatur
 i 123 timer. Hell over i enskilletrakt inneholdende 200 g
 is og 200 ml ethylacetat. Separer den organiske fase, vask
 med 3 x 200 ml vann og 100 ml mettet vandig natriumklorid.
 Ekstraher den organiske fase med 4 x 40 ml 10 vekt% kalium-
 10 hydrogencarbonat og 40 ml vann. Legg 100 ml ethylacetat over
 de kombinerte basiske vandige faser og avkjøl på et isbad.
 Tilsett dråpevis 6N saltsyre for å justere pH til 1 mens
 temperaturen opprettholdes ved 5 - 10° C. Separer den orga-
 niske fase og ekstraher den vandige fase med 3 x 200 ml
 15 ethylacetat, vask med mettet natriumklorid og tørk (MgSO₄).
 Fordamp løsningsmidlet i vakuum og tørk residuet under høy-
 vakuum ved 56° C i 24 timer under dannelse av mellomproduktet
 [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-
 isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-4-trifluor-
 20 acetyl-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre.

Oppløs 616 mg (1,23 mmol) [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-
 7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-
 hexahydro-6-oxo-1H-4-trifluoracetyl-[1,4]-azazino[3,4-a][2]-
 benzazepin-4-carboxylsyre i 12 ml metylenklorid og behandl
 25 med 360 mg (1,86 mmol) difenyldiazomethan. Omrør i 5,5 timer
 og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromato-
 grafi under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema E, trinn e: [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-
 30 (amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a]-
[2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester

Oppløs 345 mg (0,517 mmol) [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-
 7-[(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-3,4,6,7,8,12b-hexa-
 hydro-6-oxo-1H-4-trifluoracetyl-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benza-
 35 zepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 5 ml metanol
 og behandl med hydrazinmonohydrat (1,1 ml av en 1M løsning
 i metanol, 1,1 mmol). Omrør ved romtemperatur i 44
 timer, og fordamp løsningsmidlet i vakuum og oppslem
 residuet i 10 ml metylenklorid. Filtrer og fordamp

løsningsmidlet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen.

Reaksjonsskjema A: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-1-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-
 5 6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre

Oppløs 449 mg (1,018 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylester og 296 mg (1,12 mmol) 3-fenyl-2-t-butylcarboxymethylpropionsyre i 10 ml metylenklorid. Tilsett 280 mg (1,13 mmol) EEDQ og omrør ved romtemperatur i 16 timer. Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-
 15 azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester.

Oppløs 536 mg (0,78 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]-benzazepin-4-carboxylsyre-difenylmethylester i 10 ml metylenklorid og behandl med 0,2 ml (1,8 mmol) anisol og 0,8 ml (10,4 mmol) trifluoreddiksyre. Omrør i 3,25 timer ved romtemperatur under en nitrogenatmosfære. Fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

25 Eksempel 10

Fremstilling av [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-N⁴-trifluoracetyl-azazino[3,4-2][2]benzazepin-4-carboxylsyre

30 Oppløs 1,06 g (2,27 mmol) [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre i 15 ml vannfritt tetrahydrofuran. Behandl med 183 μ l (2,27 mmol) pyridin etterfulgt av 321 μ l (2,27 mmol) trifluoreddiksyreanhydrid og omrør ved romtemperatur over natten. Fordel mellom ethylether og vann. Separer den organiske fase, tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 11

[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]-benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester

5

Reaksjonsskjema G, trinn a: N-(fenylmethylen)-2-(3-butenyl)-glycin-methylester

Oppløs 15,4 ml (110 mmol) diisopropylamin i 250 ml tetrahydrofuran, anbring under en nitrogenatmosfære og avkjøl til -78° C. Tilsett n-butyllithium (39 ml av en 2,7M løsning i hexan, 105 mmol). Omrør i 30 minutter og tilsett dråpevis en løsning av 17,7 g (100 mmol) N-(fenylmethylen)glycin-methylester i 25 ml tetrahydrofuran. Omrør i 15 minutter og tilsett 13,5 g (100 mmol) 4-brombuten og la blandingen langsomt oppvarmes til romtemperatur. Tilsett 20 ml (100 mmol) hexametylfosforamid og omrør under en nitrogenatmosfære i 3 timer. Hell over i vann, ekstraher i ethylether og vask flere ganger med saltvann. Tørk (MgSO₄) og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen som en ravfarvet olje (25 g).

Reaksjonsskjema G, trinn b: 2-(3-butenyl)glycin-methylester

Oppløs 25 g N-(fenylmethylen)-2-(3-butenyl)glycin-methylester i 400 ml ethylether og omrør med 150 ml 1N saltsyre og 150 ml vann. Anbring under en argonatmosfære og omrør i 2 timer. Separer den vandige fase og juster til pH 9, ekstraher i kloroform, tørk og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen som en lys olje (4,5 g).

30 Reaksjonsskjema G, trinn c: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-1-oxo-3-fenylpropyl]-2-(3-butenyl)-glycin-methylestere

Oppløs 6,0 g (20 mmol) N-fthaloyl-(S)-fenylalanin (2) og 6,0 g (24 mmol) EEDQ i 30 ml metylenklorid. Tilsett 3,0 g (21 mmol) 2-(3-butenyl)glycin-methylester og omrør i 18 timer. Hell over i metylenklorid, vask med 2 x 100 ml 10 % saltsyre og deretter med natriumhydrogencarbonat. Tørk og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av 8,3 g gul olje.

Rens ved silicagelkromatografi (25 % ethylacetat/hexan) under dannelse av en diastereomerisk blanding av tittelforbindelsene som et skum (5,2 g).

5 Reaksjonsskjema G, trinn d: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-(S)-fenylalanyl]-2-(3-oxopropyl)glycin-methylester

Oppløs 4,2 g (10 mmol) av den diastereomeriske blanding av (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-
10 1-oxo-3-fenylpropyl]-2-(3-butenyl)-glycin-methylestere i 100 ml metylenklorid og 10 ml absolutt metanol. Avkjøl til -78°C og behandl med ozon inntil en blåfarge vedvarer. Avgass med oxygen og tilsett 10 ml metylsulfid og 0,5 ml pyridin. Tillat
15 blandingen langsomt å oppvarmes til romtemperatur og omrør i 18 timer. Vask med 10 % saltsyre og deretter med saltvann. Tørk og fordamp løsningsmidlet i vakuum under dannelse av en diastereomerisk blanding av tittelforbindelsen som en olje (4,5 g).

20 Reaksjonsskjema F, trinn c: (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1-oxo-3-fenylpropyl-1,2,3-trihydro-2(S)-pyrrolcarboxylsyre-methylester og (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1-oxo-3-fenylpropyl-1,2,3-trihydro-2(R)-pyrrolcarboxylsyre-methylester

25 Oppløs 4,5 g av den diastereomeriske blanding av (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-(S)-fenylalanyl]-2-(3-oxopropyl)glycin-methylestere i 150 ml 1,1,1-triklorethan og behandl med 0,5 ml trifluoreddiksyre. Oppvarm til tilbakeløpskokning i 18 timer, fordamp løsningsmidlet og
30 rens ved silicagelkromatografi (80 % ethylacetat/hexan) under dannelse av 2(S)-tittelforbindelsen (700 mg) og 2(R)-tittelforbindelsen (600 mg).

35 Reaksjonsskjema F, trinn d: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester

Oppløs 338 mg (0,836 mmol) (S)-N-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1-oxo-3-fenylpropyl-1,2,3-trihydro-

2(S)-pyrrolcarboxylsyre-methylester i 10 ml vannfritt metylenklorid og tilsett 5 ml trifluormethansulfonsyre.

Omrør i 3,5 timer, avkjøl på et isbad og tilsett forsiktig 25 ml vann. Ekstraher med 75 ml ethylacetat og vask med 25 ml mettet natriumhydrogencarbonat. Tørk (Na_2SO_4) og fordamp løsningsmidlet i vakuum. Rens ved silicagelkromatografi (1:1 ethylacetat/hexan til 2:1 ethylacetat/hexan) under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt skum (314 mg, 93 %).

10 Reaksjonsskjema F, trinn e: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrol[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester

Oppløs 244 mg (0,603 mmol) [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester i 3 ml metanol og behandl med hydrazinmonohydrat (0,70 ml av en 1N løsning i metanol) og omrør ved romtemperatur i 24 timer. Tilsett ytterligere hydrazinmonohydrat (0,3 ml av en 1M løsning i metanol) og omrør i 48 timer.

20 Filtrer gjennom et filterhjelpestoff, fordamp løsningsmidlet i vakuum og tilsett metylenklorid. Filtrer langsomt gjennom en blanding av et filterhjelpestoff og MgSO_4 og fordamp deretter løsningsmidlet i vakuum under dannelse av tittelforbindelsen som en gul olje (181 mg).

25 Reaksjonsskjema A: [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester

30 Oppløs 223 mg (0,845 mmol) 3-fenyl-2-t-butyl-carboxymethylpropionsyre i 6 ml metylenklorid, avkjøl på et is-methanolbad og behandl med 0,94 ml (11 mmol) oxalylklorid. Omrør i 1,5 time, fordamp løsningsmidlet i vakuum ved 0 - 5° C. Fortynn residuet med 3 ml metylenklorid og tilsett en løsning av 155 mg (0,565 mmol) [6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-amino]-1,2,3,5,6,7-11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester i 6 ml metylenklorid. Tilsett 68 μl (0,85 mmol) pyridin og omrør i 2 timer. Fortynn med 60 ml ethylacetat og vask med 30 ml 1N

saltsyre og 2 x 30 ml mettet natriumhydrogencarbonat. Tørk (MgSO₄), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester.

Oppløs 85 mg (0,163 mmol) [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-oxo-2-(t-butylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester i 3 ml metylenklorid og behandl med 0,19 ml (1,7 mmol) anisol. Avkjøl på et is-methanolbad og tilsett 0,8 ml (10 mmol) trifluoreddiksyre og omrør i 2,5 timer ved 0°C. Fordel mellom 25 ml ethylacetat og 15 ml saltvann. Separer den organiske fase og vask med 15 ml saltvann. Tørk (Na₂SO₄), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Eksempel 12

Fremstilling av [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre

Oppløs 45 mg (0,098 mmol) [6α(R*), 11bβ]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxo-pyrrolo[2,1-a][2]benzazepin-3(S)-carboxylsyre-methylester i 1,5 ml methanol ved 0°C og tilsett 0,6 ml (0,6 mmol) 1N vandig lithiumhydroxyd. Tilsett tetrahydrofuran for å oppnå en løsning (4 ml) og omrør i 17 timer ved romtemperatur, avkjøl på et isbad og tilsett 1 ml 1N saltsyre. Fordel mellom 30 ml metylenklorid og 15 ml vann og separer den organiske fase. Tørk (Na₂SO₄), fordamp løsningsmidlet i vakuum og rens ved silicagelkromatografi under dannelse av tittelforbindelsen.

Som anvendt her, angir uttrykket "pasient" varmblodige dyr eller pattedyr, innbefattende mus, rotter og mennesker. En pasient har behov for behandling for å inhibere enkefalinase når pasienten lider av akutt eller kronisk smerte og har behov for en endorfin- eller enkefalin-formidlet analgesisk effekt. I tillegg har en pasient behov for behandling for å inhibere enkefalinase når pasienten lider av en sykdomstilstand karakterisert ved unormaliteter i væske, elektrolytt, blodtrykk, intraokulært trykk, renin eller aldosteronhomeostase, slik som hypertensjon, nyresykdommer, hyperaldosteronemia, hjertehypertrofi, glaukom og kongestiv hjertesvikt. I disse tilfeller har pasienten behov for en ANP-formidlet diuretisk, natriuretisk, hypotensiv, hypoaldosteronemisk effekt. Inhibering av enkefalinase ville tilveiebringe en endorfin- eller enkefalin-formidlet analgesisk effekt ved inhibering av den metaboliske nedbrytning av endorfiner og enkefaliner. Inhibering av enkefalinase ville tilveiebringe en ANP-formidlet diuretisk, natriuretisk, hypotensiv, hypoaldosteronemisk effekt ved inhibering av den metaboliske nedbrytning av ANP.

I tillegg har en pasient behov for behandling for å inhibere enkefalinase når pasienten har behov for en anti-depressiv effekt eller en reduksjon i strengheten av avveningssymptomer assosiert med avslutning av opiat- eller morfinadministrering.

Identifiseringen av de pasienter som har behov for behandling for å inhibere enkefalinase, hører til fagmannens kunnskap. En fagmann kan lett identifisere, ved anvendelse av kliniske tester, fysikalsk eksaminasjon og medisinsk/familiehistorie, de pasienter som har behov for en endorfin- eller enkefalin-formidlet analgesisk effekt, eller hvem som har behov for en ANP-formidlet diuretisk, natriuretisk, hypotensiv eller hypoaldosteronemisk effekt.

En effektiv enkefalinaseinhiberende mengde av en forbindelse av formel (I) er en mengde som er effektiv til å inhibere enkefalinase, og således inhibere den metaboliske nedbrytning av de naturlig forekommende sirkulerende regulerende peptider slik som endorfin, innbefattende enke-

faliner og ANP. Vellykket behandling skal også forstås å
omfatte profylakse ved behandling av en pasient i slike
tilfeller som for eksempel i en pre-operativ prosedyre hvor
en pasient vil lide av akutt eller kronisk smerte i den nær-
5 meste fremtid.

En effektiv enkefalinaseinhiberende mengde av en
forbindelse av formel (I) er en mengde som er effektiv til å
inhibere enkefalinase i en pasient med behov for dette, som
resulterer for eksempel i endorfin- eller enkefalin-formidlede
10 analgesiske effekter eller i ANP-formidlet diuretisk, natri-
uretisk, hypotensiv, hypoaldosteronemisk effekt.

En effektiv enkefalinaseinhiberende dose kan lett
bestemmes ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og ved
observering av resultater erholdt under analoge omstendigheter.
15 Ved bestemmelse av den effektive dose tas et utall av faktorer
i betraktning, innbefattende: arten av pasient; dens størrelse,
alder og generelle helse; den spesifikke sykdom som er invol-
vert; graden av eller innbefattelsen eller strengheten av
sykdommen; responsen av den individuelle pasient; den bestemte
20 forbindelse som administreres; administreringsmåte; biotil-
gjengelighetskarakteristikaene for det administrerte preparat;
det valgte doseregime og anvendelse av ledsagende medikamen-
tering.

En effektiv enkefalinaseinhiberende mengde av en
25 forbindelse av formel (I) vil generelt variere fra ca. 0,01
mg pr. kg kroppsvekt pr. dag (mg/kg/dag) til ca. 20 mg/kg/dag.
En daglig dose på fra ca. 0,1 mg/kg til ca. 10 mg/kg er fore-
trukket.

En pasient har et behov for behandling for å inhibere
30 ACE når pasienten lider av hypertensjon, kronisk kongestiv
hjertesvikt, hyperaldosteronemia eller erkjennelsessykdommer.
Inhibering av ACE reduserer nivåene av angiotensin II og
inhiberer således vasopressoreffektene, de hypertensive og hyper-
aldosteronemiske effekter forårsaket derved. En effektiv ACE-

inhiberende mengde av en forbindelse av formel (I) er den mengde som er effektiv til å inhibere ACE i en pasient med behov for dette, som resulterer for eksempel i en hypotensiv effekt. En effektiv ACE-inhiberende mengde og en effektiv ACE-inhiberende dose er de samme som er beskrevet ovenfor for en effektiv enkefalinase-inhiberende mengde og dose.

Ved en utførelse av behandling av en pasient kan forbindelsene av formel (I) administreres i en hvilken som helst form eller måte som gjør forbindelsen biotilgjengelig i effektive mengder, innbefattende orale og parenterale ruter. Eksempelvis kan forbindelsen administreres oralt, subkutant, intramuskulært, intravenøst, transdermalt, intranasalt, rektalt og lignende. Oral administrering foretrekkes generelt. Fagmannen vedrørende fremstilling av formuleringer kan lett velge den riktige form og måte for administrering, avhengig av den sykdomstilstand som skal behandles, graden av sykdommen og andre relevante omstendigheter.

Forbindelsene av formel (I) kan administreres i form av farmasøytiske preparater eller medikamenter som fremstilles ved kombinasjon av forbindelsene av formel (I) med farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser, hvis art og mengde bestemmes av den valgte administreringsrute og standard farmasøytisk praksis.

Særlig tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende en effektiv mengde av en forbindelse av formel (I) i blanding eller på annen måte i assosiasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

De farmasøytiske preparater eller medikamenter fremstilles på kjent måte innen det farmasøytiske fag. Bæreren eller eksipiensen kan være et fast, halvfast eller væskeformig materiale som kan tjene som en bærer eller et medium for den aktive bestanddel. Egnede bærere eller eksipienser er velkjente innen faget. Det farmasøytiske preparat kan være tilpasset for oral eller parenteral bruk og kan administreres til pasienten i form av tabletter, kapsler, stikkpiller, løsninger, suspensjoner eller lignende.

De farmasøytiske preparater kan administreres oralt, for eksempel med et inert fortynningsmiddel eller med en spiselig bærer. De kan være innelukket i gelatinkapsler eller presset til tabletter. For oral, terapeutisk administrering kan forbindelsene av formel (I) inkorporeres med eksipienser og anvendes i form av tabletter, pastiller, kapsler, eliksiker, suspensjoner, siruper, kjeks, tyggegummi og lignende. Disse preparater skal inneholde minst 4 % av forbindelsene av formel (I), den aktive bestanddel, men kan varieres avhengig av den bestemte form, og kan hensiktsmessig være mellom 4 % til ca. 70 % av vekten av enheten. Mengden av aktiv bestanddel tilstedeværende i preparatene er slik at en enhetsdoseform egnet for administrering vil bli erholdt.

Tablettene, pillene, kapslene, pastillene og lignende kan også inneholde én eller flere av følgende adjuvanser: bindemidler slik som mikrokrySTALLinsk cellulose, gummitragant eller gelatin; eksipienser slik som stivelse eller lactose, oppbrytende midler slik som alginsyre, "Primogel", maisstivelse og lignende; smøremidler slik som magnesiumstearat eller "Sterotex"; glidemidler slik som kolloidalt siliciumdioxid; og søtningsmidler slik som sukrose eller sakkarin kan tilsettes, eller smaksgivende midler slik som peppermynte, methylsalicylat eller appelsin-smak. Når doseringsenhetsformen er en kapsel, kan den i tillegg til materialer av den ovenfor angitte type inneholde en væskeformig bærer slik som polyethylenglykol eller en fettolje. Andre doseringsenhetsformer kan inneholde andre forskjellige materialer som modifierer den fysikalske form av doseringsenheten, for eksempel som belegg. Således kan tabletter eller piller belegges med sukker, skjellakk eller andre enteriske belegningsmidler. En sirup kan i tillegg til den aktive bestanddel inneholde sukrose som et søtningsmiddel og visse konserveringsmidler, fargestoffer og smaksgivende midler. Materialer anvendt ved fremstilling av disse forskjellige preparater skal være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de anvendte mengder.

For parenteral administrering kan forbindelsene av formel (I) inkorporeres i en løsning eller suspensjon. Disse preparater skal inneholde minst 0,1 % av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, men kan varieres til å være mellom 0,1 og ca.

5 50 % av vekten derav. Mengden av aktiv bestanddel tilstedeværende i slike preparater er slik at en egnet dose vil bli erholdt.

Løsningene eller suspensjonene kan også inneholde én eller flere av de følgende adjuvanter: sterile fortynnings-
10 midler slik som vann for injeksjon, saltvannsløsning, blåste oljer, polyethylenglykoler, glycerol, propylenglykol eller andre syntetiske løsningsmidler; antibakterielle midler slik som benzylalkohol eller metylparaben; antioxydanter slik som ascorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelaterende midler slik
15 som ethylendiamintetraeddiksyre; buffere slik som acetater, citrater eller fosfater, og midler for justering av tonisiteten slik som natriumklorid eller dextrose. Det parenterale preparat kan være innelukket i ampuller, éngangssprøyter eller multiple doseampuller fremstilt av glass eller plast.

20 Det skal selvsagt forstås at forbindelsene av formel (I) kan eksistere i et utall av isomeriske konfigurasjoner innbefattende strukturelle så vel som stereoisomerer. Det skal ennvidere forstås at den foreliggende oppfinnelse omfatter disse forbindelser av formel (I) i hver av de
25 forskjellige strukturelle og stereoisomeriske konfigurasjoner som individuelle isomerer og som blandinger av isomerer.

Den etterfølgende spesifikke forbindelse av formel (I) er særlig foretrukket ved den sluttelige anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen: MDL 101,287.

30 De etterfølgende studier illustrerer anvendeligheten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som enkefalinaseinhibitorer og som ACE-inhibitorer.

Enkefalinase renses partielt fra rottenyre. Enzymet ekstraheres fra mikrovilli-fraksjonen ved anvendelse
35 av "Triton" X-100 i henhold til metoden ifølge Malfroy and Schwartz (J. Biol. Chem. 259, 14365-14370 (1984)) eller ved anvendelse av en proteolytisk behandling i henhold til

metoden ifølge Almenoff and Orlowski (Biochem. 22, 590-599 (1983)). Enzymet renses ytterligere ved anionebytte-kromatografi ("Mono Q"-kolonne, Pharmacia) under anvendelse av et Pharmacia FPLC-system. Enzymaktiviteten kan måles ved de fluorometriske metoder ifølge Florentin et al. (Anal. Biochem. 141, 62-69 (1984)) eller ifølge Almenoff and Orlowski (J. Neurochemistry 42, 151-157 (1984)). Enzymet bestemmes i 50 mm HEPES-buffer (pH 7,4) i et 3,0 ml reaksjonsvolum inneholdende 12 μ M av substratet dansyl-D-AlaGly(p-nitro)PheGly ($K_m=40\mu$ M) ved 25^o C. Substratet (og inhibitor) tilsettes fra en konsentrert lagerløsning i DMSO (opp til 0,1 ml DMSO sluttvolum). Enzymet i et lite volum (ca. 0,1 μ g FPLC-renset protein) tilsettes for å starte reaksjonen, og graden av fluorescensøkning nedtegnes kontinuerlig under anvendelse av et fluorometer (eksitering ved 339 nm, emisjon ved 562 nm).

Den enzymatiske aktivitet av ACE overvåkes under anvendelse av det spektrofotometriske substrat beskrevet av Holmquist et al. (Anal. Biochem. 95, 540-548 (1979)) og buffer-systemet beskrevet av Ryan (Methods of Enzymatic Analysis, 3. utg., H.U. Bergmeyer, utgiver; vol. V, Verlag Chemie, Weinheim, 1983, s. 20-34).

Resultatene av analysen av enzymatisk aktivitet som angitt i tabell 1 indikerer at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er inhibitorer av enkefalinase så vel som inhibitorer av ACE.

Tabell 1

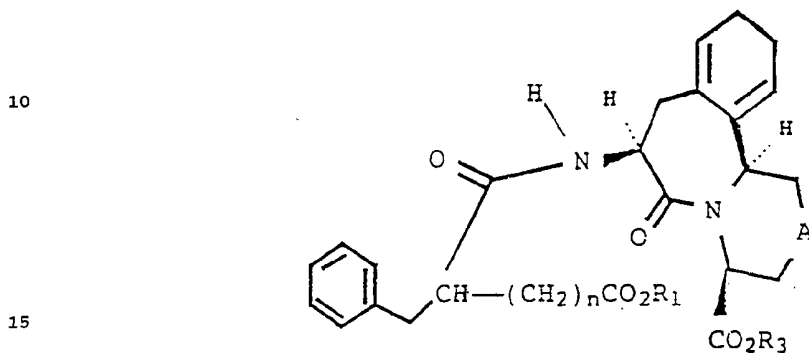
K_i -verdier av forbindelser av formel (I) som inhibitorer av enkefalinase og av ACE

Forbindelse av formel (I)	Enkefalinase, K_i (nM)	ACE, K_i (nM)
101,287	5	

101,287 = [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a]-[2]benzazepin-4-carboxylsyre

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r f o r m e l e n



hvori

- A er en binding, methylen eller oxygen, svovel eller
 20 NR₄ eller NCOR₅ hvori R₄ er hydrogen og R₅ er -CF₃,
 R₃ er hydrogen eller -CH₂OC(O)C(CH₃)₃;
 R₁ er hydrogen, C₁-C₄-alkyl eller -CH₂OC(O)-C(CH₃)₃; og
 n er et helt tall fra 1 til 3.

- 25 2. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r [4S-[4 α , 7 α (R*),
 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-
 1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-
 carboxylsyre.

30

3. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r [4S-[4 α , 7 α (R*),
 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxymethylcarboxy)methyl-3-fenyl-
 propyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a]-
 35 [2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxymethylester.

4. Forbindelse ifølge krav 1,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r [4S-[4 α , 7 α (R*),
 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-

1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre.

5. Forbindelse ifølge krav 1,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(methylcarboxy)methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxymethylester.

10 6. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxopyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre-pivaloyloxymethyl.

15 7. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-(pivaloyloxymethylcarboxymethylcarboxy)-methyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahydro-6-oxo-
20 pyrido[2,1-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre.

8. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-
25 1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]-benzazepin-4-carboxylsyre.

9. Forbindelse ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den er [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-
30 1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-thiazino[3,4-a][2]-benzazepin-4-carboxylsyre,
[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-aza-
35 zino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre,
[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahydro-6-oxo-1H-[1,4]-N⁴-trifluoracetyl-azazino[3,4-a][2]benzazepin-4-carboxylsyre,
[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)-

amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxopyrrolo[2,1-a][2]benz-
azepin-3(S)-carboxylsyremethylester og
[6 α (R*), 11b β]-6-[(S)-(1-oxo-2-carboxymethyl-3-fenylpropyl)-
amino]-1,2,3,5,6,7,11b-heptahydro-5-oxopyrrolo[2,1-a][2]benz-
5 azepin-3(S)-carboxylsyre.

10. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en effek-
tiv immunundertrykkende mengde av en forbindelse ifølge krav
10 1 i blanding eller på annen måte i assosiasjon med én eller
flere farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienser.

15

20

25

30

35