



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **177747**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 235/82, 311/08, A 61 K 31/16

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	893546	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	04.09.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	04.09.89	(30) Prioritet	05.09.88, GB, 8820844
(41) Alm. tilgj.	06.03.90		
(44) Utlegningsdato	07.08.95		

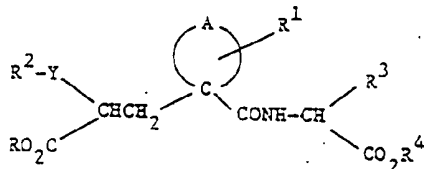
(71) Patentsøker Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner John Christopher Danilewicz, Nr. Canterbury, Kent, England, GB
Ryszard Jurek Kobylecki, Sandwich, Kent, England, GB
Keith James, Deal, Kent, England, GB
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktivt cykloalkylsubstituert glutaramid**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

i Forbindelser med formel



(I)

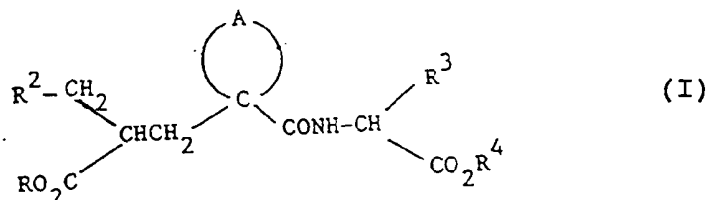
hvor A danner en 5- eller 6-leddet karbocyklisk ring og substituentene kan ha forskjellige betydninger, hvor nevnte grupper kan valgfritt være substituert i den sluttete benzenring med C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoksy, OH, halogen eller CF₃; er antihypertensive midler for anvendelse ved behandling av hypertensjon, hjertesvikt og renal insuffisiens.

Denne oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive cykloalkylsubstituerte glutaramidderivater som er antihypertensive midler som kan anvendes ved behandling av forskjellige kardiovaskulære lidelser, inklusive hypertensjon og hjertesvikt.

I henhold til beskrivelsen i vår europeiske patentsøknad 274234 tilveiebringer vi visse cykloalkylsubstituerte glutaramidderivater som er hemmere av den sinkavhengige nøytrale endopeptidase E.C.3.4.24.11, og som derved er i stand til å forsterke de biologiske effekter av den atriale natriuretiske faktor, og især er natriuretiske, antihypertensive og diuretiske midler av verdi ved behandling av forskjellige kardiovaskulære forstyrrelser.

Forbindelsene i foreliggende oppfinnelse er også hemmere av enzymet E.C.3.4.24.11, og i tillegg er de også i stand til å hemme det angiotensinkonverterende enzym, et ytterligere enzym som er implisert i kontrollen av blodtrykket. Forbindelsene har således en dobbelt farmakologisk virkning ved å hemme to nøkkelenzymer som er implisert i kontrollen av blodtrykket, hvilket gjør dem spesielt nyttige ved behandling av forskjellige former av hypertensjon og lignende kardiovaskulære forstyrrelser, f.eks. hjerteinfarkt og glaukom.

Forbindelsene har formel (I):



35 hvor:

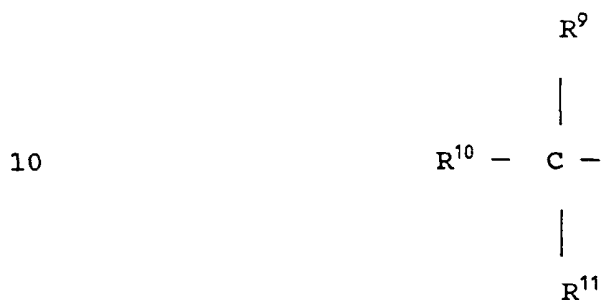
A danner en 5- eller 6-leddet karbocyklisk ring som er mettet eller monoumettet;

R og R⁴ er hver uafhængig H, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)-cykloalkyl, benzyl eller en alternativ biolabil esterdannende gruppe;

R² er H, fenyl, R⁶CONR⁵- eller R⁷NR⁵CO-;

5 hvor R⁵ er H, (C₁-C₆)alkyl eller fenyl(C₁-C₆)alkyl;

R⁶ er en gruppe med formel:



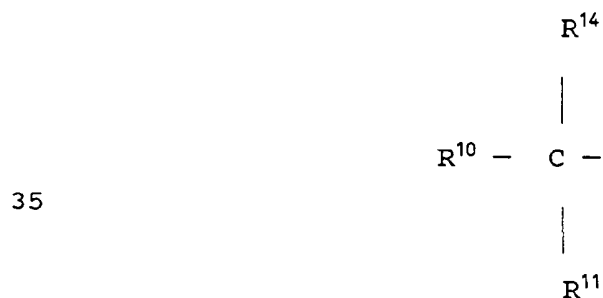
15 hvor R⁹ er H, OH, (C₁-C₆)alkyl, hydroksy(C₁-C₆)alkyl, fenyl(C₁-C₆)alkyl, fenyl(C₁-C₆)alkylamino, R¹²CONH-, R¹²SO₂NH- eller (R¹³)₂N-;

R¹⁰ og R¹¹ er hver uafhængig H eller (C₁-C₆)alkyl; eller R¹⁰ er H, og R¹¹ er amino(C₁-C₆)alkyl, imidazolylmetyl, fenyl, 20 4-hydroksyfenyl, fenyl(C₁-C₆)alkoksy(C₁-C₆)-alkyl, hydroksy(C₁-C₆)alkyl eller metyltio(C₁-C₆)alkyl; eller de to grupper R¹⁰ og R¹¹ er bundet sammen og danner med karbonatomet som de er knyttet til, en 3-6-leddet karbocyklisk ring eller en pyrrolidin- eller piperidinring som valgfritt 25 kan være substitueret med amino eller benzoyl;

R¹² er (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, fenyl, halogenfenyl, fenyl-(C₁-C₆)alkyl, furyl eller pyridyl;

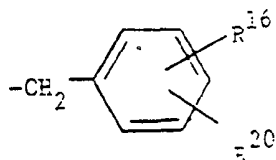
hver R¹³ er uafhængig H, (C₁-C₆)alkyl eller fenyl(C₁-C₆)-alkyl;

30 R⁷ er en gruppe med formel:



hvor R^{10} er H; R^{11} er amino(C_1 - C_6)alkyl eller imidazolyl-
metyl; og R^{14} er H eller hydroksy(C_1 - C_4)alkyl; og
 R^3 er en gruppe med formel:

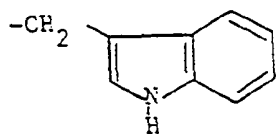
5



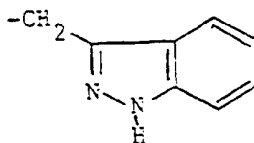
10

hvor R^{16} er H, 4-OH, 4-(C_1 - C_6 -alkoksy), 4-[(C_1 - C_6 -alkoksy)-
karbonyloksy], 4-[(C_3 - C_7 -cykloalkoksy)karbonyloksy] eller
3-(C_1 - C_4 -alkyl)SO₂NH-; og R^{20} er H, (C_1 - C_4)alkyl, (C_2 - C_6)alka-
noyl eller halogen; eller R^3 er en gruppe med formel:

15



eller



20

I ovenfor nevnte definisjon, hvis ikke annet er sagt, kan
alkylgrupper som har tre eller flere karbonatomer være
rette eller forgrenede kjeder. Betegnelsen aryl anvendt her
betyr en aromatisk hydrokarbongruppe, så som fenyl eller
naftyl, som valgfritt kan være substituert med f.eks. én
25 eller flere OH-, CN-, CF₃-, C_1 - C_4 -alkyl-, C_1 - C_4 -alkoksy-,
halogen-, karbamoyl-, aminosulfonyl-, amino-, mono- eller
di-(C_1 - C_4 -alkyl)amino- eller (C_1 - C_4 -alkanoyl)aminogrupper.
Halogen betyr fluor, klor, brom eller jod.

30

35

Betegnelsen heterocyklyl betyr en 5- eller 6-leddet nitro-
gen-, oksygen- eller svovelinnholdende heterocyklisk
gruppe som kan, hvis ikke annet er sagt, være mettet eller
umettet, og som kan valgfritt omfatte et ytterligere
oksygen- eller 1-3 nitrogenatomer i ringen, og som kan
valgfritt være benzosluttet eller substituert med f.eks. én
eller flere halogen-, C_1 - C_4 -alkyl-, hydroksy-, karbamoyl-,

benzyl-, okso-, amino- eller mono- eller di-(C₁-C₄-alkyl)-
amino- eller (C₁-C₄-alkanoyl)aminogrupper. Spesielle eksem-
pler på hetero-cykler omfatter pyridyl, pyrazinyl, pyrimid-
inyl, pyridazinyl, pyrrolyl, piperidino, imidazolyl, pyr-
azolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, tetrahydrofuranyl,
5 tetrahydropyranyl, dioksanyl, tienyl, oksazolyl, isoksazol-
yl, tiazolyl, indol-yl, isoindolinyl, kinolyl, kinoksa-
linyl, kinazolinyll og benzimidazolyl, og hver enkelt kan
valgfridd være substituert som tidligere definert.

10

Forbindelsene med formel (I) kan inneholde flere asymmet-
riske sentre, og således kan de foreligge som enantiomerer
og diastereomerer. Oppfinnelsen omfatter både de isolerte
enkeltisomerer og blandinger av isomerer.

15

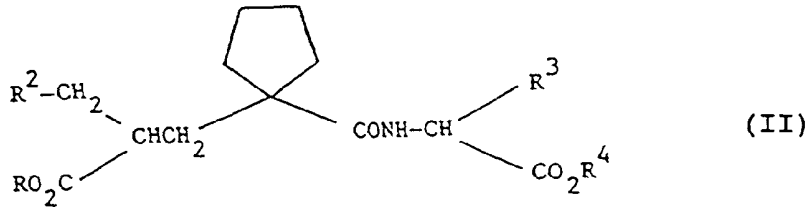
De farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med
formel (I) som inneholder et surt senter, er slike som
dannes med baser som danner ikke-toksiske salter. Eksempler
omfatter alkali- eller jordalkalimetallsalter, så som
20 natrium-, kalium- eller kalsiumsaltene, eller salter med
aminer, så som dietylamin. Forbindelser som har et basisk
senter, kan også danne syreaddisjonssalter med farmasøytisk
akseptable syrer. Eksempler omfatter hydroklorid-, hydro-
bromid-, sulfat- eller bisulfat-, fosfat- eller hydrogen-
25 fosfat-, acetat-, citrat-, fumarat-, glukonat-, laktat-,
maleat-, succinat-, tartrattosylat- og laurylsulfatsaltene.

Betegnelsen bioforløper i ovennevnte definisjon betyr et
farmasøytisk akseptabelt, biologisk degraderbart derivat av
30 forbindelsen med formel (I), som ved administrasjon til et
dyr eller menneske omdannes i kroppen og gir forbindelsen
med formel (I). Eksempler omfatter biolabile esterderivater
og amid- eller aminosyrederivater av forbindelsene med
formel (I).

35

En foretrukket gruppe av forbindelser med formel (I) er de

hvor A er $(CH_2)_4$, dvs. forbindelser med formel (II) hvor R, R^2 , R^3 og R^4 er som tidligere definert for formel (I):



10

Også foretrukket er de forbindelser med formlene (I) og (II) hvor R og R^4 begge er H (tobasiske syrer), samt biolabile mono- og diesterderivater derav hvor en av eller både R og R^4 er en biolabil esterdannende gruppe.

15

Uttrykket biolabil esterdannende gruppe forstås med letthet i faget og betyr en gruppe som gir en ester som lett kan spaltes i hoveddelen og frigjør den tilsvarende tobasiske syre med formel (I) hvor R og R^4 begge er H. Et antall slike estergrupper er velkjente, f.eks. på penicillinområdet eller når det gjelder ACE-hemmende antihypertensive midler.

20

Med hensyn til forbindelsene med formlene (I) og (II) er slike biolabile førmedisinester særlig fordelaktige ved at de gir forbindelser med formel (I) som passer for oral administrasjon. Hvor egnet en spesiell esterdannende gruppe er, kan utprøves ved hjelp av konvensjonelle dyre- eller in vitro enzymhydrolyseforsøk. Således - for å oppnå optimal virkning - bør esteren bare hydrolyseres etter absorpsjon, følgelig burde esteren være resistent mot hydrolyse av digestivenzymer før absorpsjon, men burde lett hydrolyseres av f.eks. tarmvegg-, blod- eller leverenzymmer. På denne måte frigjøres den aktive tobasiske syre inn i blodstrømmen etter oral absorpsjon.

25

30

35

I tillegg til lavere alkylestere (især etyl) og benzyl-
 estere omfatter alternative biolabile estere alkanoyloksy-
 alkylestere, så som alkyl-, cykloalkyl- og arylsubstituerte
 deri-vater derav, aroyloksyalkylestere, arylestere, ar-
 5 alkylestere, halogenalkylestere og hydroksyalkylestere og
 ketal-
 derivater derav, hvor nevnte alkanoyl- eller alkylgrupper
 har fra 1-8 karbonatomer og er rette eller forgrenede
 kjeder, og nevnte arylgrupper er fenyl, naftyl eller indan-
 10 yl, valgfritt substituert med én eller flere C₁-C₄-alkyl-,
 C₁-C₄-alkoksy- eller C₁-C₄-alkoksykarbonylgrupper eller
 halogenatomer.

Således omfatter eksempler på R og R⁴ - når de er biolabile
 15 estere - etyl, indanyl, isopropyl, n-butyl, sek.-butyl, t-
 butyl, cykloheksyl, benzyl, fenetyl, fenpropyl, acetonyl,
 glyseryl, pivaloyloksymetyl, 5-(4-metyl-1,3-dioksolen-2-
 onyl)metyl, cykloheksylmetyl, cykloheksylkarboksyetyl,
 cykloheksylacetoksyetyl, propionyloksiisobutyl, heksanoyl-
 20 oksyetyl, pentanoyloksyetyl, acetoksyetyl, acetoksybenzyl,
 pentanoyloksybenzyl, cykloheksyloksykarbonyloksyetyl,
 butyl-oksykarbonyloksyetyl, isobutyloksykarbonyletyl og
 etoksykarbonyloksyetyl.

I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er gruppen
 25 R³ 4-hydroksybenzyl, og karbonatomet, til hvilket den er
 knyttet, er av (S)-stereokjemi; idet gruppen NHCH(R³)CO₂R⁴
 er avledet av L-tyrosin. Også foretrukket er forbindelser
 hvor R³ er 4-metoksybenzyl eller 3-metansulfonamidobenzyl.

30 I ytterligere utførelsesformer av oppfinnelsen er R² H
 eller fenyl.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er R² R⁶CONR⁵, R³
 35 er 4-hydroksybenzyl, 4-metoksybenzyl eller 3-metansulfon-
 amidobenzyl, og R⁶ har formel R⁹R¹⁰R¹¹C-, hvor R⁹ er (R¹³)₂N-,
 R¹²SO₂NH- eller R¹²CONH-, R¹⁰ er H, og R¹¹ er amino(C₁-C₆)-

alkyl. Særlig foretrukket er forbindelser med formelen (I)
 R^2 er R^6CONH- , og R^6CO er (S)-lysyl eller N^2 -substituert
 (S)-lysyl (hvor R^9 er NH_2 , $R^{12}CONH$ eller $R^{12}SO_2NH$, R^{10} er H,
 og R^{11} er 4-aminobutyl). Foretrukne substituenten for R^{12} er
 5 metyl og fenyl.

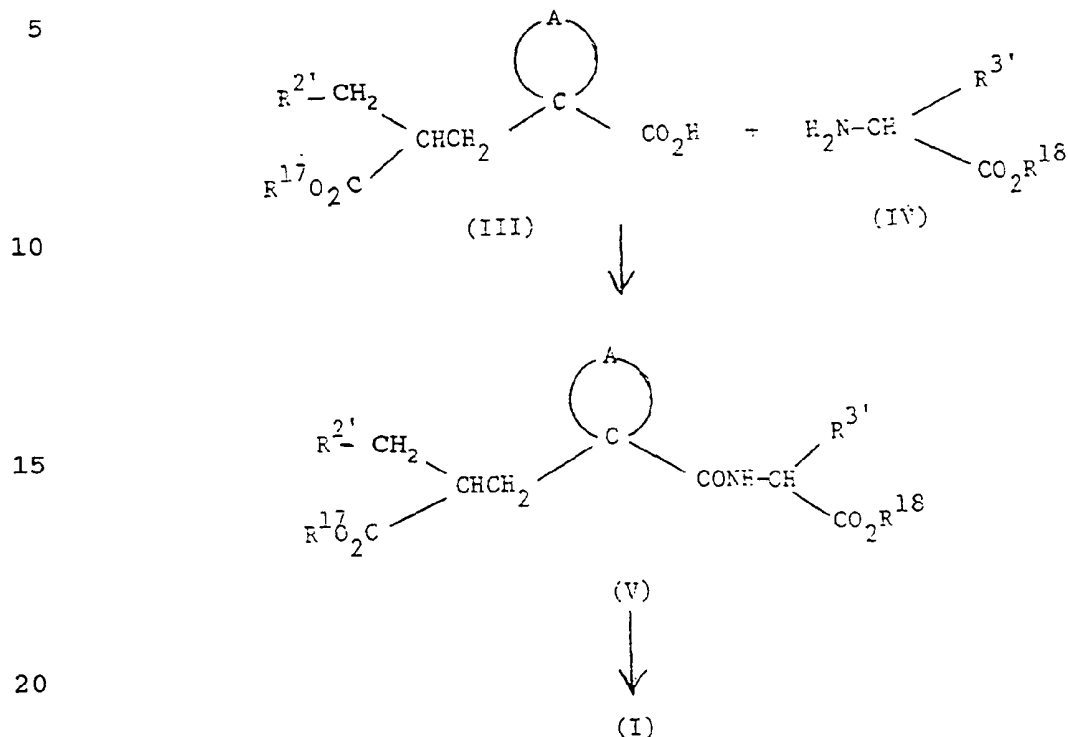
Særlig foretrukne enkeltforbindelser ifølge oppfinnelsen
 omfatter N-[1-(2-(S)-karboksy-3-(S)-lysylaminopropyl)-1-
 10 cyklopentankarbonyl]-(S)-tyrosin, N-{1-[2-(S)-karboksy-3-
 (N²-metansulfonyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentan-
 karbonyl}-(S)-tyrosin, N-{1-[2-(S)-karboksy-3-(N²-2-furoyl-
 (S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentankarbonyl}-(S)-tyrosin,
 N-{1-[2-(S)-karboksy-3-(N²-acetyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-
 15 cyklopentankarbonyl}-(S)-4-metoksyfenylalanin, N-[1-(2-
 (S)-karboksy-3-(S)-lysylaminopropyl-1-cyklopentankarbonyl]-
 3-metansulfonamidofenylalanin, N-{1-[2-(S)-karboksy-3-(N²-
 metansulfonyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentankar-
 bonyl}-3-metansulfonamidofenylalanin, N-{1-[2-(S)-karboksy-
 3-(N²-acetyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentankarbonyl}-
 20 (S)-3-metansulfonamidofenylalanin og N-{1-[2-(S)-karboksy-
 3-(N²-fenylsulfonyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentan-
 karbonyl}-(S)-tyrosin, og salter og biolabile esterderi-
 vater derav.

25 Forbindelsene med formel (I) fremstilles ved et antall
 forskjellige fremgangsmåter:

a) En fremgangsmåte omfatter syntesen av et delvis beskyt-
 tet cykloalkylsubstituert glutarsyrederivat som kobles til
 30 et aminosyreesterderivat og gir det ønskede glutaramid.
 Enhver reaktiv gruppe i R^2 og R^3 kan kreve beskyttelse i
 løpet av koblingstrinnet, og slike beskyttende grupper
 fjernes i det avsluttende trinn i prosessen.

35 Den syntetiske vei illustreres i følgende reaksjonsskjema
 hvor A er som definert tidligere, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er som definert
 for R^2 og R^3 med enhver reaktiv gruppe deri beskyttet hvis

nødvendig, og R^{17} og R^{18} er som definert for R og R^4 unntatt H, eller de er konvensjonelle karboksylsyrebeskyttende grupper:



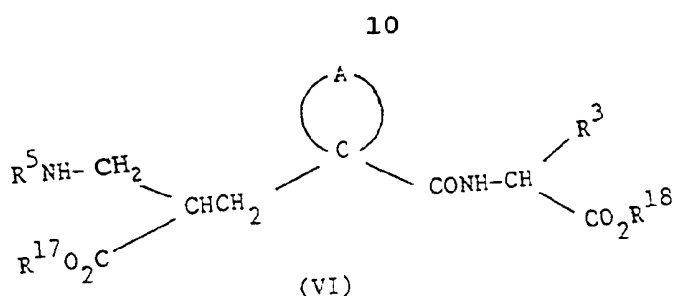
Reaksjonen mellom forbindelsene med formlene (III) og (IV) oppnås ved hjelp av konvensjonell amidkoblingsteknikk. Således - i en fremgangsmåte - oppnås omsetningen med reaktantene oppløst i et organisk løsningsmiddel, f.eks. diklormetan, med et diimidkondenserende middel, f.eks. 1-etyl-3-(dimetylaminopropyl)-karbodiimid eller N,N' -dicykloheksylkarbodiimid, fortrinnsvis i nærvær av 1-hydroksybenzotriazol og en organisk base, så som N -metylmorfolin. Reaksjonen er vanligvis fullstendig etter en periode på 12-24 timer ved værelsestemperatur, og produktet isoleres deretter på konvensjonell måte, dvs. ved å vaske med vann eller filtrere for å fjerne biprodukter med urinstoff og inn-

35 dampning av løsningsmidlet. Produktet kan ytterligere renses ved krystallisering eller kromatografi hvis nødvendig.

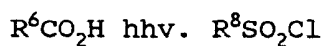
Forbindelsene med formel (V) omfatter forbindelser med formel (I) hvor R og R⁴ er C₁-C₆-alkyl eller benzyl.

5 Diesterne med formel (V) omsettes deretter for å gi mono-
esteren eller den tobasiske syre med formel (I) hvor en av
eller både R og R⁴ er H. Betingelsene vil avhenge av de
nøyaktige egenskaper hos gruppene R¹⁷ og R¹⁸ som finnes i
forbindelsen med formel (V), og et antall varianter er
mulig. Således vil f.eks., når både R¹⁷ og R¹⁸ er benzyl,
10 hydrogeneringen av produktet gi den tobasiske syre med
formel (I) hvor R og R⁴ begge er H. Hvis alternativt en av
R¹⁷ og R¹⁸ er benzyl, og den andre er alkyl, vil hydrogen-
ering gi en monoester. Denne kan deretter hydrolyseres hvis
ønsket, og man får igjen den tobasiske syre. Når en av R¹⁷
15 og R¹⁸ er t-butyl, gir behandling av forbindelsen med for-
mel (V) med trifluoreddiksyre eller hydrogenklorid den
tilsvarende syre. Hvis det brukes en annen karboksylsyre-
beskyttende gruppe for R¹⁷ eller R¹⁸, må det brukes passende
betingelser for å fjerne den i det avsluttende trinn for å
20 få esteren eller den tobasiske syre med formel (I). For
eksempel når R¹⁷ eller R¹⁸ er dimetylsilyletyl, kan det
fjernes ved behandling med tetrabutylammoniumfluorid.
Enhver beskyttende gruppe som er til stede i R²¹ og R³¹ kan
også fjernes, og dette kan gjøres samtidig med at man
25 fjerner beskyttende grupper som finnes i R¹⁷ og R¹⁸, eller
som et separat trinn ved hjelp av fremgangsmåter som er
egnet for den spesielle beskyttende gruppe som er anvendt.
Således når f.eks. R²¹ inneholder en substituert eller
beskyttet aminogruppe (f.eks. en benzylamino-, dibenzyl-
30 amino-, benzyloksykarbonylamino- eller t-butylloksykarbonyl-
aminogruppe), kan forbindelsene omdannes til de frie aminer
ved hydrogenering eller hydrolyse, etter hva som passer.

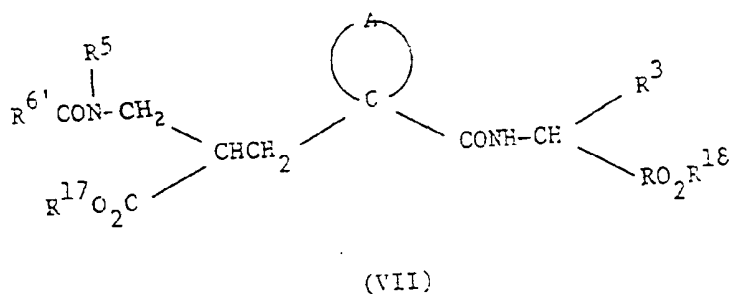
(b) I en alternativ fremgangsmåte fremstilles forbindelser
35 med formel (I), hvor R² er R⁶CONR⁵- eller R⁸SO₂NR⁵-, ved en
fremgangsmåte som innebærer å omsette et amin med formel:



hvor A, R³, R⁵, R¹⁷ og R¹⁸ er som tidligere definert, med en karboksylsyre eller sulfonylchlorid med formlene



eller et reaktivt derivat av karboksylsyren hvor R⁶ og R⁸ er som tidligere definert, og hvor enhver reaktiv gruppe deri er valgfritt beskyttet, hvilket gir f.eks. en forbindelse med formel:



hvor R^{6'} er som tidligere definert for R⁶, med enhver reaktiv gruppe deri valgfritt beskyttet; og deretter fjerne enhver beskyttende gruppe hvis den er til stede, og hvis ønsket hydrolysere esterproduktet for å få forbindelsene med formel (I) hvor R og R⁴ er H.

På samme måte gir omsetning med sulfonylchloridet de tilsvarende sulfonamider.

Omsetningen av aminet med formel (VI) og forbindelsen med formel R⁶CO₂H eller R⁸SO₂Cl oppnås ved hjelp av konvensjonelle amidkoblingsteknikker, som beskrevet tidligere, eller

når det gjelder sulfonylforbindelser ved å omsette med det tilsvarende sulfonylchlorid. Påfølgende fjerning av beskyttende grupper oppnås med egnede fremgangsmåter som tidligere beskrevet.

5

Aminene med formel (VI) fremstilles ifølge den samme fremgangsmåte som er beskrevet i fremgangsmåte (a) ovenfor, men med en syre med formel (III) hvor $R^{2'}$ er et beskyttet amin med formel $R^{19}NR^5$ - hvor R^5 er som tidligere definert, og R^{19} er en aminobeskyttende gruppe.

10

Således oppnås i en variant av denne fremgangsmåte koblingsreaksjonen med aminosyrederivatet med en forbindelse med formel (III) hvor R^3 er $R^{19}R^5N$ -, og R^{19} og R^5 begge er benzyl. Alternativt er R^{19} og R^5 begge S - α -metylbenzyl for å få S -isomeren av forbindelsen med formel (V) isolert.

15

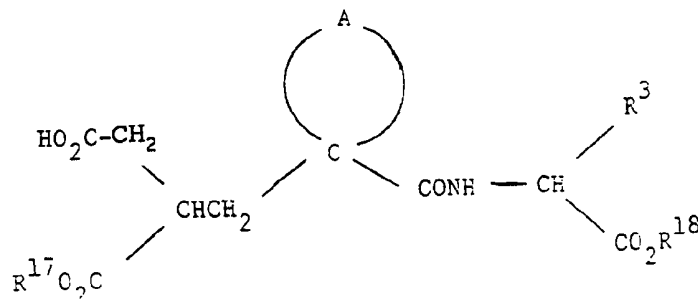
Hydro-genering av det koblede produkt med formel (V) gir aminet med formel (VI) hvor R^5 er H. Dette omsettes deretter med f.eks. et beskyttet lysinderivat med formel R^6CO_2H (hvor $R^{6'}$ er $R^9R^{10}R^{11}C$ -, R^9 er beskyttet amino eller $R^{12}CONH$ -, $R^{12}SO_2-NH$ -, R^{10} er H, og R^{11} er N -beskyttet 4-aminobutyl), og fjerning av beskyttende grupper i det resulterende produkt gir det tilsvarende produkt med formel (I) hvor R^6CO er (S)-lysyl eller N^2 -substituert (S)-lysyl.

20

25

(c) Forbindelser med formel (I), hvor R^2 er R^7NR^5CO - eller $R^7NR^5SO_2$, fremstilles på samme måte som beskrevet ovenfor, men utgående fra en karboksylsyre eller sulfonsyre med formel:

30

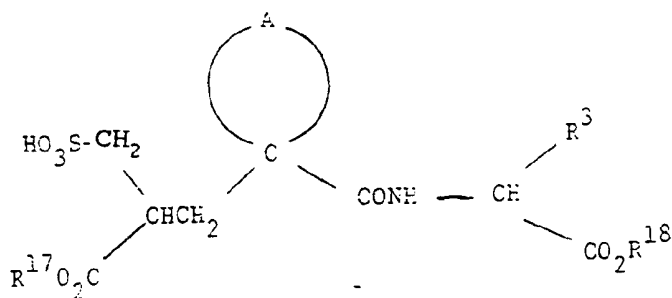


35

eller

5

10



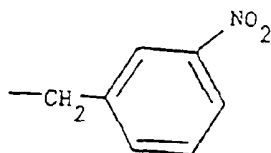
15

hvor A, R³, R¹⁷ og R¹⁸ er som tidligere definert, og ved å omsette med et amin med formel R⁷R⁵NH, etterfulgt av fjerning av beskyttende grupper hvis de finnes, og hvis ønsket hydrolysere eller hydrogenere esterproduktet for å få forbindelsene med formel (I) hvor R og R⁴ er H.

20

(d) I en ytterligere variant av denne fremgangsmåte oppnås koblingen ved hjelp av en forbindelse med formel (IV) hvor R^{3'} har formel:

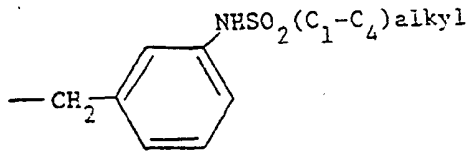
25



30

Påfølgende reduksjon av nitrogruppen, etterfulgt av sulfonering av produktet med et sulfonylhalid med formel (C₁-C₄)-alkyl-SO₂Cl, gir den tilsvarende forbindelse med formel (V) hvor R^{3'} er

35



5

Forbindelser med formel (I), hvor en av eller både R og R⁴ er en biolabil esterdannende gruppe, fremstilles ifølge lignende fremgangsmåter som beskrevet ovenfor, idet man anvender egnede estergrupper for R og R⁴.

10

Også for å fjerne enhver beskyttende gruppe som kan være til stede i R², er et antall kjemiske omdannelsesreaksjoner mulige i de avsluttende monoestere eller tobasiske syrer, som tidligere beskrevet. I hvert enkelt tilfelle kan produktet oppnås som fri karboksylsyre, eller det kan nøytraliseres med en passende base og isoleres i saltform.

15

20

Passende koblings- og beskyttelsesmetoder for alle ovenfor nevnte trinn og alternative variasjoner og fremgangsmåter vil være kjent for en fagmann ved henvisning til passende lærebøker og til eksemplene som er beskrevet i det følgende.

25

De spirosubstituerte glutarsyremonoestere med formel III som man utgår fra, kan fremstilles som beskrevet i vår europeiske patentsøknad 274234. Aminosyreesterne med formel (IV) er vanlige kjente forbindelser som enten er handelsvare eller kan fremstilles ved hjelp av vanlige fremgangsmåter i henhold til tidligere litteratur.

30

35

Som nevnt tidligere er forbindelsene ifølge oppfinnelsen kraftige hemmere av den nøytrale endopeptidase (E.C.3.4.24.11). Dette enzym er medvirkende i nedbrytningen av et antall peptidhormoner, især i nedbrytningen av den atriale natriuretiske faktor (ANF). Således kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved å hindre nedbrytningen av ANF ved endopeptidase E.C.3.4.24.11 forsterke dens biologiske

virksninger, og forbindelsene er således diuretiske, natri-
uretiske og antihypertensive midler av verdi i et antall
lidelser, inklusive hypertensjon, hjertesvikt, angina,
renal insuffisiens, premenstruelt syndrom, cyklisk ødem,
5 Meniers sykdom, hyperaldosteronisme (primær og sekundær) og
hyperkalsiuri. I tillegg kan forbindelsene anvendes ved
behandling av glaukom på grunn av sine evner til å forster-
ke virkningene av ANF. Som et ytterligere resultat av sine
evner til å hemme den nøytrale endopeptidase E.C.3.4.24.11,
10 kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen ha innvirkning på
andre terapeutiske områder, inklusive f.eks. behandling av
astma, infeksjon, smerte, epilepsi, sinnslidelser, dementia
og geriatrisk forvirring, obesitas og fordøyelseslidelser
(især diaré eller irritabelt tarmsyndrom), modulering av
15 magesyreutskillelse og behandling av hyperreninemi.

Virkning mot nøytral endopeptidase E.C.3.4.24.11 undersøkes
ved hjelp av en fremgangsmåte som er basert på artikkelen
av J.T. Gafford, R.A. Skidgel, E.G. Erdos og L.B. Hersh,
20 Biochemistry, 1983, 32, 3265-3271. Fremgangsmåten innebærer
å bestemme den konsentrasjon av forbindelsen som er nødven-
dig for å redusere til 50 % hastigheten for utskillelsen av
radiomerket hippursyre fra hippuryl-L-fenylalanyl-L-arginin
med et preparat av nøytral endopeptidase fra rottenyre.

25 Som tidligere nevnt er forbindelsene ifølge oppfinnelsen
også hemmere av angiotensinkonverterende enzym. Således er
de nyttige ved behandling av mange andre tilfeller hvor
ACE-hemmere er kjent for å være nyttige, samt ved begrens-
ning av ischemisk skade på myokardiet, beskyttelse av
30 nyrene mot skade fra hyperfiltreringsfunksjoner, hindring
eller reversering av venstre ventrikulær hypertrofi, hukom-
melsesbedring, kontroll av tankemessig funksjon, dementia
og for å hindre reokklusjon etter koronar angioplasti eller
35 kirurgisk passering av koronararteriene. Deres virkning mot
dette enzym utprøves med en modifisert fremgangsmåte som er
basert på artikkelen av Rohrbach, M.S., Anal. Biochem.,

1978, 84, 272. Fremgangsmåten innebærer å bestemme konsentrasjonen av forbindelsen som er nødvendig for å redusere til 50 % frigivelsesgraden av radiomerket hippursyre fra hippuryl-L-histidyl-L-leucin med angiotensinkonverterende enzym som er isolert fra rottenyre.

Hemmende aktivitet måles også in vivo etter intravenøs injeksjon til bedøvede rotter ved hjelp av fremgangsmåter som er beskrevet av I.L. Natoff et al., Journal of Pharmacological Methods, 1981, 5, 305 og av D.M. Gross et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1981, 216, 552. Dosen av inhibitor som er nødvendig for å redusere pressorresponsen som er fremkalt ved intravenøs injeksjon av angiotensin I (50 ng bolus) med 50 %, blir bestemt.

Virkingen av forbindelsene som diuretiske midler bestemmes ved å måle deres evne til å øke urinmengden og natriumionutskillelsen i bevisste mus som er tilført saltvann. I dette forsøket akklimatiseres hannmus (Charles River CD1, 22-28 g), og de fastes over natten i metabolske bur. Musene doseres intravenøst via haleåren med forsøksforbindelsen oppløst i et volum saltvannsløsning som er ekvivalent til 2,5 % av kroppsvekten. Urinprøver oppsamles hver time i 2 timer i forveide rør og analyseres på konsentrasjon av elektrolytt. Urinvolum og natriumionkonsentrasjon fra forsøksdyrene sammenlignes med en kontrollgruppe som fikk bare saltvann.

Den antihypertensive virkning hos forbindelsene fastsettes ved å måle fallet i blodtrykk etter oral eller intravenøs administrasjon til salttappede, diuretisk preparerte, spontant hypertensive rotter, salttappede, renalt hypertensive hunder eller DOCA/salhypertensive rotter.

For administrasjon til mennesker ved behandling av hypertensjon, hjertesvikt eller renal insuffisiens vil orale doser av forbindelsene vanligvis være i området 3-1500 mg

daglig for en gjennomsnittlig voksen pasient (70 kg). For en typisk voksen pasient inneholder således enkeltabletter eller kapsler fra 1-500 mg av den aktive forbindelse i en passende farmasøytisk akseptabel utforming, eller et bærerstoff, for å administreres enkeltvis eller i flere doser én eller flere ganger om dagen. Doseringer for intravenøs administrasjon vil vanligvis være innen området 1-500 mg pr. enkeltdose etter behov. I praksis vil legen bestemme den aktuelle dose som vil være mest egnet for hver enkelt pasient, og den vil variere med alderen, vekten og responsen hos hver enkelt pasient. Ovennevnte doseringer er eksempler på gjennomsnittstilfellet, men det kan selvfølgelig være individuelle tilfeller hvor høyere eller lavere doseringer er påkrevet, og slike er innenfor oppfinnelsens ramme.

For bruk til mennesker kan forbindelsene med formel (I) administreres alene, men vil vanligvis administreres sammen med et farmasøytisk bærerstoff som er valgt i overensstemmelse med den tilsiktede administrasjonsrute og vanlig farmasøytisk praksis. For eksempel kan de administreres oralt i form av tabletter som inneholder slike hjelpestoffer som stivelse eller laktose, eller i kapsler eller piller, enten alene eller i blanding med hjelpestoffer, eller i form av eliksirer eller suspensjoner som inneholder aromastoffer eller fargestoffer. De kan injiseres parenteralt f.eks. intravenøst, intramuskulært eller subkutant. For parenteral administrasjon brukes de best i form av en steril vannopløsning som kan inneholde andre stoffer, f.eks. nok salt eller glukose til å gjøre løsningen isotonisk med blod.

Forbindelsene kan koadministreres med andre midler som kan være velgjørende for kontroll av blodtrykk eller behandling av hjertetilfeller eller renal insuffisiens. Således kan de f.eks. koadministreres med "digitalis" eller et annet hjertestimulerende middel eller med en alfa-blokkerer,

beta-blokkerer, eksogen ANF eller med en kaliumkanal-aktivator eller et annet diuretisk middel, hvilket bør bestemmes av legen for hver enkelt pasient eller sykdomstilstand.

5

Således i et videre aspekt gir oppfinnelsen en farmasøytisk blanding som består av en forbindelse med formel (I) eller (II), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller bioforløper for dem, sammen med et farmasøytisk akseptabelt fortynningsstoff eller bærerstoff.

Oppfinnelsen omfatter også forbindelser med formel (I) eller (II), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller bioforløper for dem, til bruk i medisinen, især ved behandling av hypertensjon, hjertesvikt eller renal insuffisiens hos mennesker.

Fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen og av mellomprodukter til bruk ved deres fremstilling illustreres ved følgende eksempler.

20

Eksempel 1N-[1-(2-t-butyloksykarbonyl-3-dibenzylaminopropyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

5 Til en iskald oppløsning av 1-(2-t-butyloksykarbonyl-3-
dibenzylaminopropyl)-1-cyklopentankarboksytsyre (12,7 g,
27 mmol) i tørt diklormetan (100 ml) ble det tilsatt 1-
hydroksybenztriazol (4,2 g, 31 mmol) og 1-etyl-3-(dimetyl-
10 aminopropyl)-karbodiimid (7 g, 36 mmol), og den resulterende
oppløsning ble omrørt ved 0°C i 30 min. Til denne oppløsning
ble det tilsatt O-t-butyltyrosin-t-butylester (8,4 g,
28,6 mmol) og N-metylmorfolin (5,25 g, 52 mmol), og opp-
løsningen fikk stå over natten ved værelsestemperatur.
15 Løsningsmidlet ble dampet bort under redusert trykk, og den
resulterende bevegelige olje ble oppløst i metylenklorid og
vasket med vann (2 x), 2 M saltsyre og mettet, vandig
natriumbikarbonat (1 x) og tørket (MgSO₄), og oppløsningen
ble filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet som en
20 gummi. Omkrystallisering fra n-hexan gav tittelforbindelsen
som et fast stoff (13 g, 69 %), sm.p. 82-87°C. Ytterligere
en sats av materialet ble beholdt ved inndamping av de lett-
flytende væsker og ytterligere omkrystallisering. Funnet: C
74,12; H 8,69; N 3,87. C₄₅H₆₂N₂O₆ krever C 74,34; H 8,59; N
25 3,85 %.

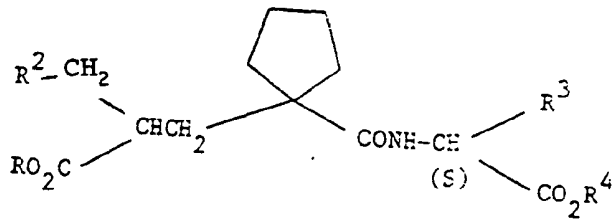
Eksemplene 2-38

Følgende forbindelser ble fremstilt etter den generelle
30 fremgangsmåte i eksempel 1 utgående fra den passende
karboksytsyre og ved å koble den til den passende aminosyre-
ester. Hvis ingenting annet er sagt, avledes gruppen -NHCH-
(R³)CO₂R⁴ fra de naturlig forekommende aminosyrer som har S-
stereokjemi.

35

177747

19



5

Eksemplene 33-35 er de isolerte isomerer som har S,S-stereokjemi.

10

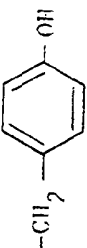
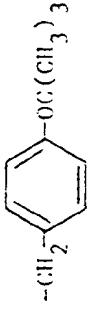
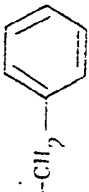
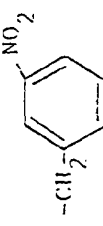
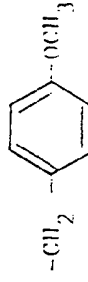
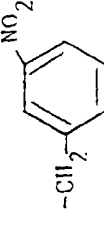
15

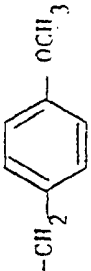
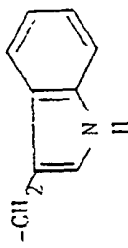
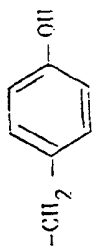

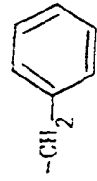
20

25

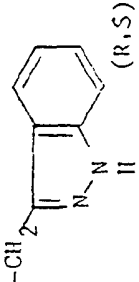
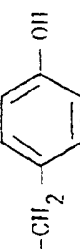
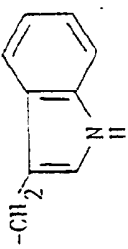
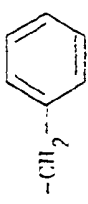

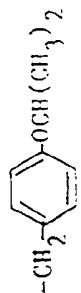
30

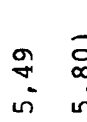
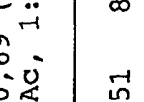
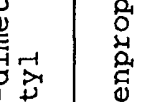
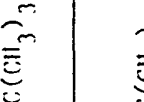
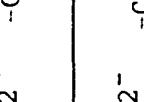
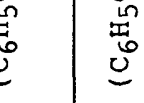
35

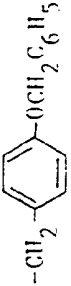
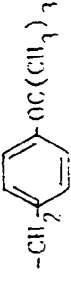
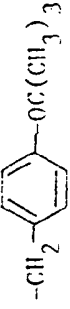

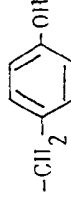
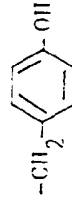
Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
2	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,81 (kisel- gel, etylacetat, toluen; 1:1)		
3	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		C ₂ H ₅ -	73,24 8,32 3,82 (73,89 8,37 4,01)		
4	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,91 (kisel- gel, etylacetat, toluen; 1:1)		
5	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 (R,S)	C ₂ H ₅ -	69,74 7,42 6,01 (69,73 7,35 6,25)		
6	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		C ₂ H ₅ -	73,14 7,98 4,26 (73,34 7,84 4,32)		
7	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	 (R,S)	C ₆ H ₅ CH ₂ -	gummi, Rf 0,37 (kisel- gel, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH; 98:2)		

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)			
					C	H	N	
8	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	gummi, Rf 0,12 (kisel- gel, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH; 98:2)	70,04 (68,87)	7,53 7,54	2,72 2,65) ¹
9	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -		70,04 (68,87)	7,53 7,54	2,72 2,65) ¹
10	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		C ₂ H ₅		68,46 (68,87)	7,48 7,54	2,91 2,65) ¹
11	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -		69,15 (69,38)	7,22 7,51	5,23 5,22)
12	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		C ₂ H ₅ -		72,28 (72,33)	7,87 7,99	2,77 2,81)

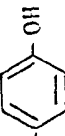
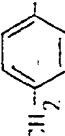
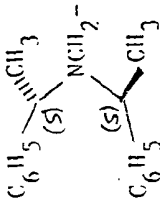
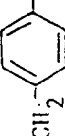
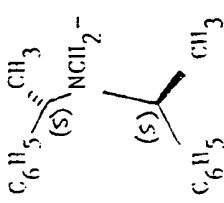
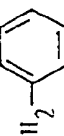
10,2 mol CH₂Cl₂

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)			
					C	H	N	
13	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	 (R,S)	H	gummi, Rf 0,52 (kiselgel, CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, CH ₃ CO ₂ 90:10:1)	72,86 (73,22)	7,57 7,05	2,47 2,51)
14	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -		72,86 (73,22)	7,57 7,05	2,47 2,51)
15	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ -		71,89 (72,26)	7,05 6,76	7,53 7,22)
16	C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -		C ₆ H ₅ CH ₂ -		75,14 (75,70)	6,86 6,84	4,62 4,53)
17	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		-CH ₂ CH ₃		71,10 (71,48)	8,10 8,06	2,21 2,60)
18	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂ -		-CH ₂ CH ₃		71,78 (71,84)	8,45 8,22	2,50 2,54)

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
19	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	66,13 (66,40)	7,37 (7,41)	5,49 (5,80) (dihydrat)
20	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	3-pentyl	73,48 (73,70)	8,66 (8,62)	3,79 (3,73) (0,125 mol CH ₂ Cl ₂)
21	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	cykloheksyl	74,36 (74,96)	8,77 (8,56)	3,95 (3,72)
22	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	2,4-dimetyl- pentyl	Rf 0,69 (toluen, EtOAc, 1:1)		
23	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	3-fenpropyl	74,51 (74,79)	8,00 (8,05)	3,81 (3,47) (0,2 mol CH ₂ Cl ₂)
24	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	 -CH ₂ -	4-t-butyl- cykloheksyl	Rf 0,81 (dietyleter, petrol; 1:1)		

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
25	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		2,4,6-tri-metylfenyl	76,93 (77,34)	7,84 (7,59)	3,49 (3,40)
26	CH ₃ CH ₂ -	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		(CH ₃) ₃ C	72,76 (73,89)	8,36 (8,37)	4,03 (4,01)
27	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		(CH ₃) ₃ C-	RF 0,6 (toluen, EtOAc; 1:1)		
28	CH ₃ CH ₂ -	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		CH ₃ CH ₂ -	72,28 (72,37)	7,73 (7,55)	4,44 (4,56)
29	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		CH ₃ CH ₂ -	72,83 (72,87)	7,83 (7,84)	4,54 (4,36)
30	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -		cykloheksyl	73,57 (73,55)	8,29 (8,12)	3,90 (3,99)
							(0,29 mol H ₂ O)

177747

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)
					C H N
31	(CH ₃) ₃ C-	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	-CH ₂ - 	cykloheptyl	74,03 8,29 3,94 (74,33 8,22 3,94)
32	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ -	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ NCH ₂ -	-CH ₂ - 	(CH ₃) ₃ C-	64,58 9,21 4,70 (65,04 9,21 4,74)
33	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ - 	(CH ₃) ₃ C-	72,03 9,08 3,76 (72,14 8,83 3,51)
34	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ -		-CH ₂ - 	(CH ₃) ₃ C-	66,00 7,97 5,30 (65,89 7,99 5,12)

Eks. nr.	R	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes) C H N
35	(CH ₃) ₃ C-	 		CH ₃ CH ₂ -	74,02 8,34 4,08 (74,34 8,59 3,85)
36	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		CH ₃ CH ₂ -	RF 0,82 (CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH) ACOH; 90:10:1 (74,34 8,59 3,85)
37	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	61,08 7,31 4,20 (60,99 7,12 4,74)
38	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	RF 0,50 (CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH) ACOH; 90:10:1

Eksempel 391-(2-benzyloksykarbonylpentyl)-1-cyklopentankarbonyl-3-metansulfonamido-(R,S)-fenylalanin-benzylester

5 a) En blanding av 1-(2-benzyloksykarbonylpentyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl-3-nitro-(R,S)-fenylalanin-benzylester (3 g,
499 mmol), sinkstøv (7 g, 107 mmol) og ammoniumklorid (7 g,
131 mmol) i metanol (200 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp
10 i 24 timer. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk,
residuet gjort basisk til pH 12 ved å tilsette 2 N natrium-
hydroksyd-løsning, og den resulterende blanding ble ekstrahert
med etylacetat (3 x 75 ml). De kombinerte ekstrakter
ble vasket med saltlake, tørket ($MgSO_4$), og løsningsmidlet
15 ble inndampet, hvilket gav 1-(2-benzyloksykarbonylpentyl)-1-
cyklopentankarbonyl-3-amino-(R,S)-fenylalanin-benzylester
som en olje (2,36 g).

20 b) Metansulfonylchlorid (0,56 g, 0,49 mmol) og pyridin
(0,039 g, 0,49 mmol) ble tilsatt en løsning av aminet fra
del a) (0,236 g, 0,41 mmol) i diklormetan (5 ml), og løs-
ningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 1 time. Løsningen
ble fortynnet med diklormetan (50 ml), vasket med sitronsyre
25 (1 N, 3 x 5 ml), mettet, vandig natriumbikarbonatløsning (3
x 5 ml) og vann og deretter tørket, og løsningsmidlet ble
inndampet under redusert trykk. Den resulterende olje ble
kromatografert på kiselgel, idet man eluerte med diklor-
metan, etterfulgt av en blanding av diklormetan og metanol
30 (98:2), hvilket gav tittelforbindelsen som en viskøs olje
(0,17 g).

Eksempel 401-(2-t-butylloksykarbonyl-3-dibenzylaminopropyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl-3-metansulfonamido-(R,S)-fenylalanin-etyl-
35 ester

Fremgangsmåten i eksempel 39 ble fulgt idet man gikk ut fra
1-(2-t-butylloksykarbonyl-3-dibenzylaminopropyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl-3-nitro-(R,S)-fenylalanin-etyler (fra

eksempel 5), hvilket gav tittelforbindelsen som en olje (3,17 g, 72 %).

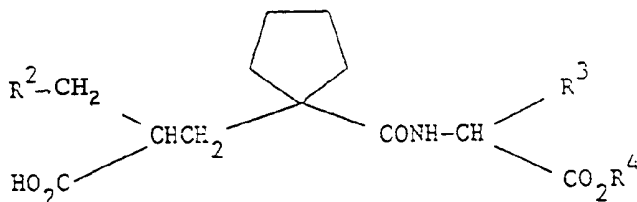
Eksempel 41

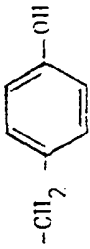
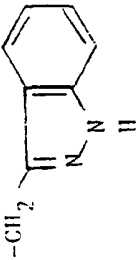
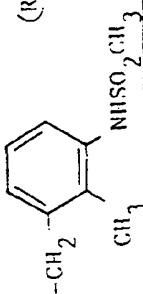
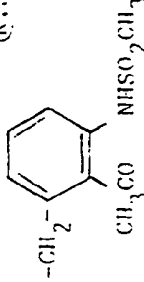
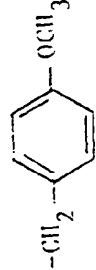
1-(2-karboksy-pentyl)-1-cyklopentankarbonyl-3-metansulfon-amido-(R,S)-fenylalanin

En løsning av 1-(2-benzyloksykarbonylpentyl)-1-cyklopentan-karbonyl-3-metansulfonamido-(R,S)-fenylalanin-benzylester (0,16 g) i etanol (5 ml) og vann (1 ml) ble hydrogenert over palladium på trekull som katalysator (10 %, 0,016 m \bar{g}) ved et trykk på 30 p.s.i. (2 bar) og værelsestemperatur i 3 timer. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav et skum. Triturering med dietyl-eter, etterfulgt av tørking under vakuum, gav tittelforbindelsen som et glassaktig stoff (0,45 g). Funnet: C 55,37; H 6,97; N 5,69. C₂₂H₃₂N₂O₇·0,5 H₂O krever C 55,33; H 6,96; N 5,87 %.

Eksemplene 42-47

Følgende forbindelser ble fremstilt ved katalytisk hydrogenering av den tilsvarende benzylester ifølge fremgangsmåten i eksempel 41.



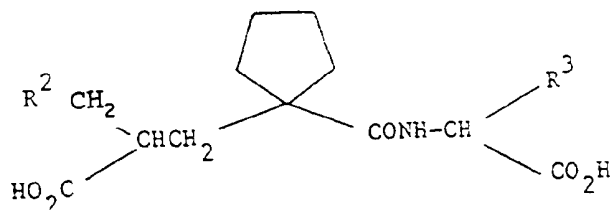
Eks. nr.	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
42	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	63,11 (63,06 (0,75 mol H ₂ O)	7,63 7,83 3,34)	3,91 3,34)
43	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	 (R,S)	C ₂ H ₅	65,58 (65,85	8,18 7,93	2,92 3,34)
44	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	 (R,S)	H	61,40 (60,96	7,02 7,20 (hydrat)	9,43 9,09)
45	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	 (R,S)	H	53,88 (54,20 (1,5 mol H ₂ O)	7,24 7,32 5,50)	5,71 5,50)
46	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	55,60 (55,47 (0,5 mol H ₂ O)	7,29 6,79 5,39)	5,49 5,39)

Eksempel 47N-[1-(2-karboksy-4-fenylbutyl)-1-cyklopentankarbonyl]-(S)-tyrosin

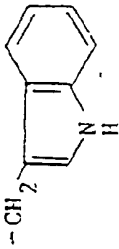

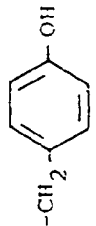
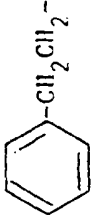
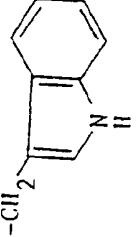
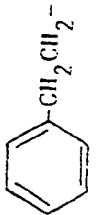
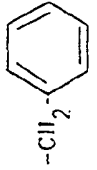
5 En løsning av N-[1-(2-benzyloksykarbonyl-4-fenylbutyl)-1-cyklopentankarbonyl]-(S)-tyrosin-metyler (0,8 g, 1,47 mmol) i metanol (8 ml) ble hydrogenert over 10 % palladium på trekull (100 mg) under en atmosfære av hydrogen (25 p.s.i., 1,7 bar) ved værelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en "Arbacel"-propp og inndampet til tørrhet. Residuet ble gjenoppløst i vandig natriumhydroksyd (0,5 M, 10 ml) og omrørt ved værelsestemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble vasket med dietyler og surgjort til pH 1 med vandig saltsyre (10 %). Vannfasen ble ekstrahert med dietyler (x 2), og de kombinerte organiske sjikt ble vasket (natriumsulfat) og inndampet, hvilket gav tittelforbindelsen som et skum (0,27 g, 40 %). Funnet: C 67,24; H 6,85; N 3,26. $C_{26}H_{31}NO_6 \cdot 0,25 H_2O$ krever C 67,54; H 6,97; N 3,03 %.

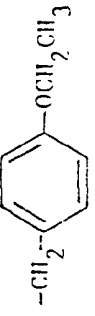
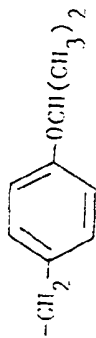
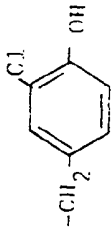
Eksemplene 48-55

25 Følgende forbindelser ble fremstilt ved katalytisk hydrogenering, etterfulgt av hydrolyse av den resulterende monoester ifølge fremgangsmåten i eksempel 47.



35

Eks. nr.	R ² CH ₂	R ³	Analyse % (teoretisk i parentes)		
			C	H	N
48	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		66,28 (66,64)	7,62 7,30	6,51 6,76)
49	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		66,30 (66,38)	7,74 7,82	3,80 3,69)
50	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		63,31 (64,43)	7,50 7,46	3,01 3,58)
51	 -CH ₂ CH ₂ -		63,00 (63,14)	6,28 6,87	7,18 8,18)
52	 -CH ₂ CH ₂ -		68,42 (68,47)	7,06 6,90	6,05 6,39)

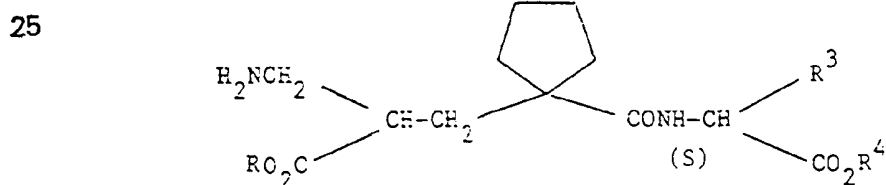
Eks. nr.	R ² CH ₂	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
53	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	65,62 (65,84)	8,06 7,93	3,03 3,34)
54	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	65,28 (65,14 (0,5 mol H ₂ O)	8,13 8,20	3,02 3,16)
55	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -		H	60,07 (59,66 (0,5 mol H ₂ O)	7,15 7,18	2,98 3,02)
						(R,S)


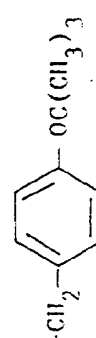
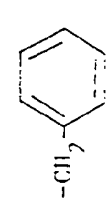
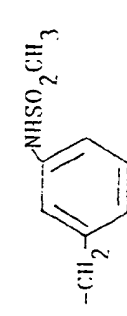
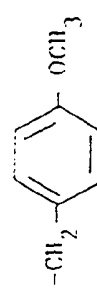
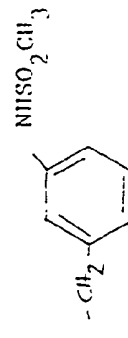
Eksempel 56N-[1-(3-aminopropyl-2-(S)-t-butyloksykarbonyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

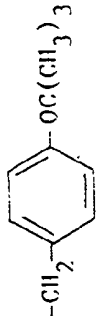
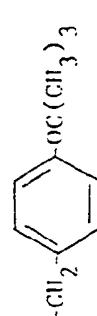
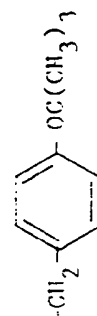
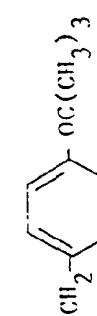
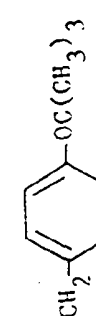
5 N-[1-(2-t-butyloksykarbonyl-3-dibenzylaminopropyl)-1-cyklo-
pentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester (fra
eksempel 1, 19 g) ble oppløst i en etanol:vannblanding (8:1,
300 ml) og hydrogenert under en atmosfære av hydrogen (60
10 p.s.i., 4,1 bar) ved værelsestemperatur over 20 % palladium-
hydroksyd på trekull (2 g). Etter 24 timer ble løsningen
filtrert gjennom en "Solkafloc"-propp, og filtratet ble
inndampet, hvilket gav en olje som krystalliserte. Denne
ble triturerert med heksan, avkjølt og filtrert, hvilket gav
15 den rene enantiomere tittelforbindelse som et fast stoff
(6 g, 42 %), sm.p. 122-127°C. Funnet: C 67,90; H 9,33; N
5,08. C₃₁H₅₀N₂O₆ krever C 68,09; H 9,22; N 5,12 %.

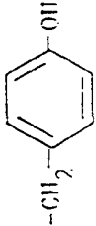
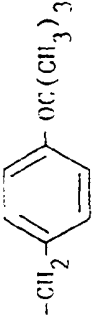

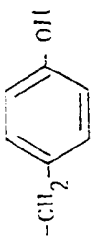
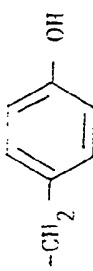
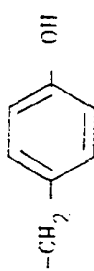
Eksemplene 57-78

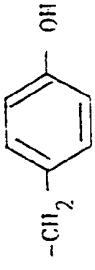
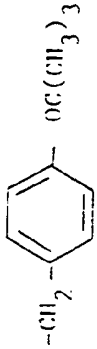
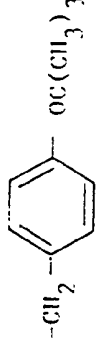
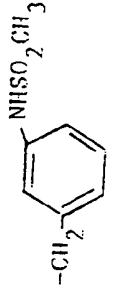
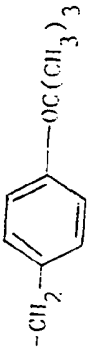
20 Følgende forbindelser ble fremstilt fra det tilsvarende
dibenzylaminopropyl-utgangsmateriale ifølge fremgangsmåten i
eksempel 56.



Eks. nr.	R	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
57	(CH ₃) ₃ C-		(CH ₃) ₃ C-	64,40 (66,09)	8,74 8,63	5,48 5,71)
58	(CH ₃) ₃ C-		C ₂ H ₅ -	66,57 (66,37)	8,88 9,15	5,14 5,53)
59	(CH ₃) ₃ C-		(CH ₃) ₃ C-	68,27 (68,32)	9,10 8,92	6,06 5,90)
60	(CH ₃) ₃ C-		C ₂ H ₅ -	59,72 (59,84)	7,32 7,17	8,13 8,31)
61	(CH ₃) ₃ C-		C ₂ H ₅ -	65,78 (65,52)	8,53 8,46	5,58 5,88)
62	(CH ₃) ₃ C-		CH ₃ CH ₂ -	56,62 (56,91)	7,62 7,71	7,73 7,65)
						(0,5 mol H ₂ O)

Eks. nr.	R	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
63	(CH ₃) ₃ C-		3-pentyl	67,69	9,33	4,89
				(67,72 (0,1 mol CH ₂ Cl ₂))	9,21	4,92)
64	(CH ₃) ₃ C-		cykloheksyl	Rf 0,33 (CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH; 90:10:1)		
65	(CH ₃) ₃ C-		2,4-dimetyl- pentyl	Rf 0,58 (CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH; 90:10:1)		35
66	(CH ₃) ₃ C-		3-fenpropyl	68,12	8,26	4,45
				(68,13 (0,3 mol CH ₂ Cl ₂))	8,44	4,30)
67	(CH ₃) ₃ C-		4-t-butyl- cykloheksyl	69,81	9,45	4,29
				(70,66	9,62	4,45)

Eks. nr.	R	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
68	(CH ₃) ₃ C-		2,4,6-tri-metylfenyl	68,63 (68,50 (0,125 mol CH ₂ Cl ₂)	8,89 7,92	5,17 4,97
69	CH ₃ CH ₂ -		(CH ₃) ₃ C-	67,46 (67,15	8,84 8,94	5,35 5,40)
70	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -		(CH ₃) ₃ C-	(gummi)		
71	CH ₃ CH ₂ -		CH ₃ CH ₂ -	RF 0,71 (CH ₂ CH ₂ , CH ₃ OH, ACOH; 90:10:1)		
72	(CH ₃) ₃ C-		CH ₃ CH ₂ -	65,15 (64,91	8,29 8,28	6,22 6,06)
73	(CH ₃) ₃ C-		cykloheksyl	66,74 (66,74 (0,29 mol H ₂ O)	8,64 8,61	5,33 5,36)

Eks. nr.	R	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
74	(CH ₃) ₃ C-		cykloheptyl	66,86 (66,75)	8,53 8,40	4,98 5,19)
75	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ -		(CH ₃) ₃ -	64,58 (65,04)	9,21 9,21	4,70 4,74)
76	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ - (S-isomer)		(CH ₃) ₃ C-	65,02 (65,04)	9,28 9,21	4,78 4,74)
77	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ - (S-isomer)		(CH ₃) ₃ C-	56,76 (56,92)	8,09 8,07	7,11 6,89)
78	(CH ₃) ₃ C- (S-isomer)		CH ₃ CH ₂ -	66,19 (66,29 (0,1 mol CH ₂ Cl ₂)	8,69 8,83	5,22 5,31)

Eksempel 79N-[1-(2-(S)-t-butylloksykarbonyl-3-N-metylamino-propyl)-1-cyklopentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

5

a) En omrørt løsning av N-[1-(3-aminopropyl-2-(S)-t-butyl-oksykarbonyl)-1-cyklopentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester (2,0 g, 1 ekv.) og N-metylmorfolin (0,55 g, 1,5 ekv.) i tørt diklormetan (17 ml) ble avkjølt i is, og trifluoreddiksyreanhydrid (1,0 g, 1,3 ekv.) i diklormetan (3 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 20 min. Løsningen ble omrørt i 30 min., og i løpet av denne tiden ble ytterligere en aliquot trifluoreddiksyreanhydrid (0,5 g) tilsatt, og løsningen ble omrørt i ytterligere 30 min. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter (10 ml), vasket med vann (2 x 10 ml), fortynnet saltsyre (2 x 10 ml), tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav N-[1-(2-(S)-t-butylloksykarbonyl-3-trifluoracetamidopropyl)-1-cyklopentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester som et gult, gummiaktig stoff (2,2 g, 94 %).

20

b) Tørt kaliumkarbonat (1 g, 2,0 ekv.) ble tilsatt en avkjølt og omrørt løsning av ovennevnte produkt (2,2 g, 1,0 ekv.) og metyljodid (2,0 g; 0,9 ml, 4,0 ekv.) i tørt dimetylformamid (10 ml), og blandingen fikk anta værelses-temperatur og ble rørt over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (20 ml) og vasket med vann (10 ml), fortynnet saltsyre (5 x 5 ml), tørket (MgSO₄) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav 3-N-metyltrifluoracetamidderivatet som et gult, gummiaktig stoff (1,95 g, 87 %).

25

30

c) Natriumhydroksyd (0,14 g, 1,2 ekv.) ble tilsatt en is-avkjølt og omrørt løsning av ovennevnte trifluoracetamid (1,94 g, 1,0 ekv.) i etanol (10 ml), og reaksjonsblandingen fikk stå og anta værelsestemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert ved inndamping under redusert trykk og fortynnet med en blanding av etylacetat (20 ml) og vann (5 ml). Den organiske fase ble atskilt og den vandige

35

fase omekstrahert med ethylacetat (10 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav en olje som krys-

5 talliserte da den hadde stått en stund. Omkrystallisering fra heksan gav tittelproduktet (1,24 g, 75 %), sm.p. 105-109°C. Funnet: C 68,85; H 9,41; N 4,90. $C_{32}H_{52}N_2O_6$ krever C 68,54; H 9,35; N 4,99 %.

10 Eksempel 80

N-{1-[3-karboksy-2-(R,S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklo-
pentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-etylester

a) En løsning av 1-[3-benzyloksykarbonyl-2-t-butylloksy-

15 karbonylpropyl]-1-cyklopentankarboksylysyre (2,55 g, 6,53 mmol) i tørt diklormetan (40 ml) som var avkjølt til 0°C, ble behandlet med 1-hydroksybenztriazol (0,97 g, 7,18 mmol), N-metylmorfolin (0,86 g, 8,32 mmol) og 1-etyl-3-(dimetyl-

20 aminopropyl)-karbodiimid (1,63 g, 8,32 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0°C i 10 min. O-t-butyl-(S)-tyrosin-etylester (1,73 g, 6,53 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til værelsestemperatur og ble omrørt over natten. Løsningsmidlet ble deretter fjernet fra reaksjonsblandingen under redusert trykk, og det resulterende gummiaktige stoff

25 fikk stå i ytterligere 48 timer ved værelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom etylacetat (100 ml) og vann (50 ml). Den organiske fase ble atskilt og deretter vasket med vann (2 x 30 ml), mettet saltlake (30 ml), tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsningsmidlet ble

30 inndampet, hvilket gav råproduktet som en olje. Kromatografering over kiselgel og eluering med blandinger av heksan og dietyleter gav N-{1-[3-benzyloksykarbonyl-2-(R,S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentan}-karbonyl-O-t-butyl-

(S)-tyrosin-etylester som en gul olje (2,56 g, 60 %).

35 Funnet: C 69,31; H 8,49; N 2,49. $C_{37}H_{51}NO_8$ krever C 69,67; H 8,06; N 2,20 %.

b) Ovennevnte produkt (2,48 g, 3,89 mmol) ble oppløst i en etanol:vannblanding (9:1, 66 ml) og hydrogenert ved værel-

sestemperatur under en atmosfære av hydrogen (60 p.s.i.,
4,1 bar) over 10 % palladium på trekull (250 mg) i 5 timer.
Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en "Solkafloc"-
5 propp, og filtratet ble inndampet til tørrhet. Residuet ble
destillert azeotropt med diklormetan (3 x), hvilket gav
råproduktet som et hvitt skum. Kromatografi over kiselgel og
eluering med blandinger av heksan og etylacetat gav tittel-
forbindelsen som et hvitt skum (1,83 g, 86 %). Funnet: C
10 65,48; H 8,33; N 1,92. $C_{30}H_{45}NO_8$ krever C 65,79; H 8,28; N
2,56 %.

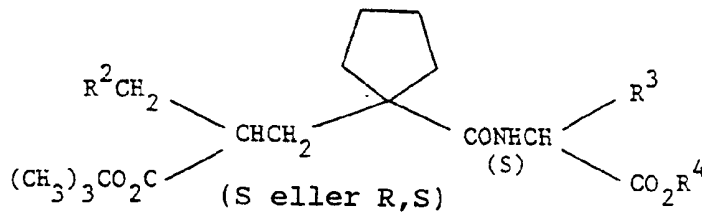
Eksempel 81

N-{1-[3-(N²,N⁶-dibenzyløksykarbonyl-(S)-lysylamino)-2-(S)-t-
15 butyløksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-
(S)-tyrosin-t-butylester

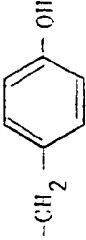

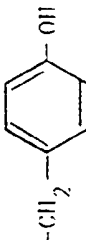

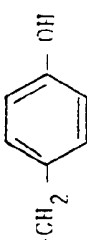
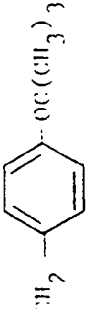
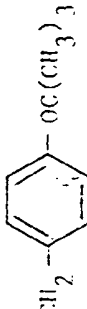
En blanding av N-[1-(3-aminopropyl-2-(S)-t-butyløksyk-
arbonyl)-1-cyklopentankarbonyl]-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-
20 butylester (fra eksempel 56, 0,4 g, 0,73 mmol) i tørt
diklormetan (10 ml) som var avkjølt til 0°C, ble behandlet
med 1-hydroksybenztriazol (0,13 g, 0,88 mmol) og 1-etyl-3-
(dimetylamino)propyl)-karbodiimid (0,21 g, 0,88 mmol), og
blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min. N²,N⁶-dibenzyløksy-
25 karbonyl-(S)-lysin (0,33 g, 0,80 mmol) ble tilsatt, og
reaksjonsblandingen fikk stå og oppvarmes til værelses-
temperatur og ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen
ble fortynnet med metylenklorid (5 ml) og vasket med vann
(2 x 10 ml), fortynnet saltsyre (1 M, 2 x 10 ml), vandig
30 natriumbikarbonat (10 ml) og saltlake (10 ml), tørket
(MgSO₄) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet,
hvilket gav råproduktet som en olje. Kromatografering over
kiselgel og eluering med blandinger av heksan og etylacetat
gav tittelforbindelsen som et skum (0,55 g, 85 %). Funnet: C
35 67,47; H 7,99; N 5,74. $C_{53}H_{74}N_4O_{11}$ krever C 67,49; H 7,91; N
5,94 %.

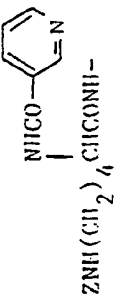
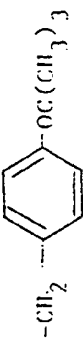
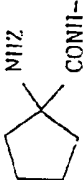

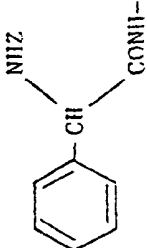
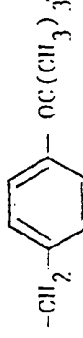
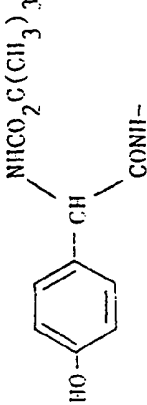
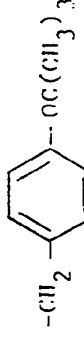
Eksemplene 82-144

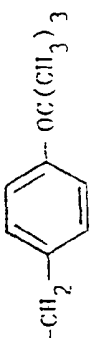

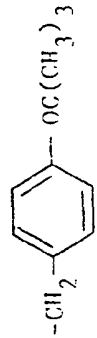
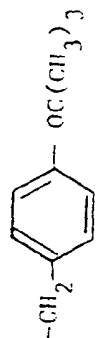
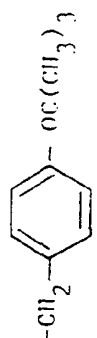

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 81, idet man brukte det passende amin fra eksemplene 56-79 og koblet med den passende aminosyre. Z betegner den benzyloksykarbonyl-N-beskyttende gruppe, og BOC betegner t-butyloksykarbonylgruppen. Hvis ingenting annet er sagt, er R² og R³ avledet fra de naturlig forekommende aminosyrer som har S-stereokjemi.



Eksemplene 85-91, 107, 108, 118-141 og 143 er avledet fra det passende amin med formel (VI) fra eksemplene 76-78 med S-stereokjemi.


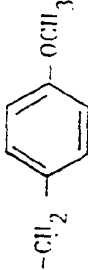

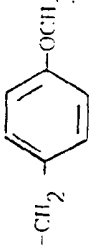

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
82	NHCOCH_3 $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-}$		(CH ₃) ₃ C-	64,07 (64,96)	7,90 7,86	6,76 7,04)
83	 NHCO- $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-}$		(CH ₃) ₃ C-	65,53 (66,16)	7,96 7,96	6,47 6,71)
84	 NHCO- $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-}$		(CH ₃) ₃ C-	64,10 (65,22)	7,32 7,38	6,39 6,61)
85	NHCO_2CH_3 $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-}$		(CH ₃) ₃ C-	62,06 (62,27)	7,95 7,95	6,36 6,31)
86	OH $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-}$		(CH ₃) ₃ C-	Rf 0,66 (kiselgel, etylacetat)		

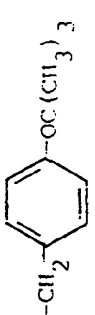
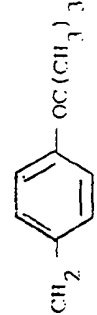
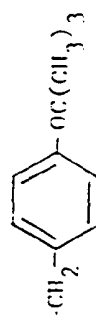
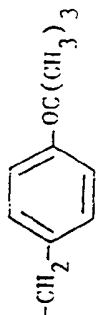
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)			
				C	H N I		
87	 <chem>CN(C)C(=O)c1cc(C)nc1C</chem>	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccc(C)cc1</chem>	(CH ₃) ₃ C-	66,60 (67,00)	7,77 7,83	7,57 7,66	
88	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCCC1</chem>	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccc(C)cc1</chem>	(CH ₃) ₃ C-	66,99 (68,24)	8,11 8,27	5,83 5,31	
89	 <chem>CN(C)C(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccc(C)cc1</chem>	(CH ₃) ₃ C-	RF 0,9 (kieselgel, etylacetat)			
90	 <chem>CN(C)C(=O)C1=CC(O)=CC=C1</chem>	 <chem>CC(C)(C)OCc1ccc(C)cc1</chem>	(CH ₃) ₃ C-	65,85 (66,38)	8,38 8,23	5,11 5,28	

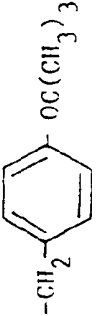
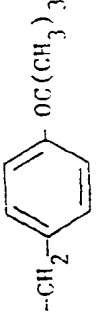
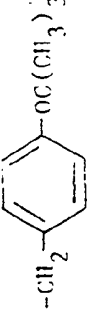
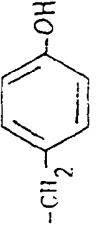
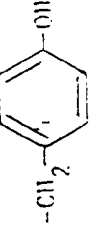
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
92	$\begin{array}{c} \text{NiCOCH}_3 \\ \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	64,71 (64,31)	8,08 8,86	6,58 7,46
93	$\begin{array}{c} \text{NiCO} \\ \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ 		C ₂ H ₅ -	67,74 (68,00)	8,05 8,33	6,27 6,61)
94	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\ \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	RF 0,28 og 0,38 (kiselgel, etylacetat, toluen, 1:1)		44
95	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	RF 0,20 og 0,13 (kiselgel, etylacetat, toluen, 1:1)		
96	$\begin{array}{c} \text{NiCOCH}_3 \\ \\ \text{Zn}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	66,03 (66,29)	8,17 8,02	6,97 7,19)

177747

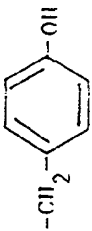

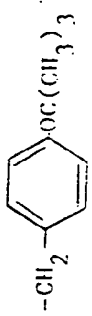
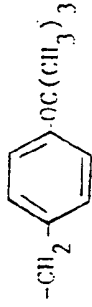
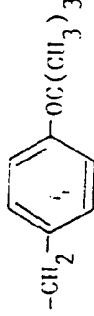
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
97	$\begin{array}{c} \text{NHCO} \\ \\ \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	67,19 (67,45)	8,08 8,12	6,78 6,84)
98	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\ \\ \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$ (R, S)	C ₂ H ₅ -	59,46 (59,44)	6,57 6,58	7,63 7,88)
99	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$ (R, S)	C ₂ H ₅ -	59,22 (59,84)	7,32 7,17	8,13 8,31)
100	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Benzene ring} \end{array}$ (R, S)	C ₂ H ₅ -	54,64 (54,83)	6,89 7,07	7,81 7,80)
101	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\ \\ \text{ZnH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Benzene ring} \\ \\ \text{---OCH}_3 \end{array}$	C ₂ H ₅ -	66,07 (66,04)	7,44 7,39	6,43 6,42)

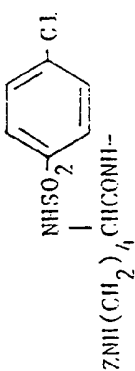
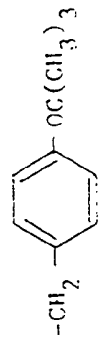
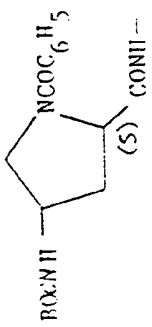
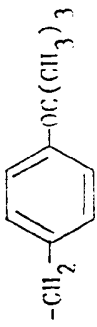
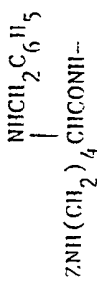
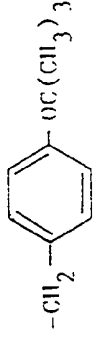
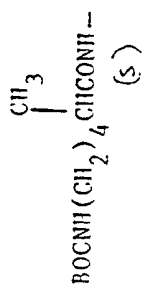
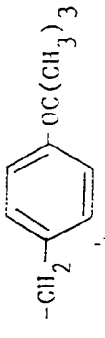
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
102	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	63,86 (64,60)	7,79 7,74	7,16 7,17)
103	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	59,61 (59,61)	7,38 7,36	6,83 6,78)
104	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	64,91 (63,23)	7,46 7,22	5,78 6,15)
105	$\begin{array}{c} \text{NHCOC}_5\text{H}_4\text{O} \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	63,95 (64,10 0,5 mol H ₂ O)	7,27 7,30	6,63 6,65)
106	$\begin{array}{c} \text{NHCOC}_4\text{H}_7 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	65,11 (65,19 0,5 mol H ₂ O)	7,92 7,78	7,03 6,76) ¹

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
107	NHCO ₂ (CH ₃) ₃ CH ₃ SCCH ₂ CH ₂ CHCONH-		(CH ₃) ₃ C-	62,50 (63,29)	8,73 8,68	5,14 5,40)
108	NHSO ₂ C ₆ H ₅ ZNH(CH ₂) ₄ CHCONH-		(CH ₃) ₃ C-	63,99 (64,53)	7,77 7,65	5,47 5,90)
109	NHSO ₂ CH ₃ ZNH(CH ₂) ₄ CHCONH-		3-pentyl	62,15 (62,64)	8,37 8,05	6,01 6,22)
110	NHSO ₂ CH ₃ ZNH(CH ₂) ₄ CHCONH-		cykloheksyl	62,91 (63,13)	8,04 7,95	5,80 6,13)

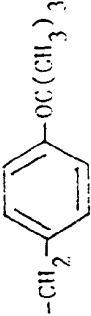
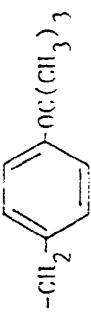
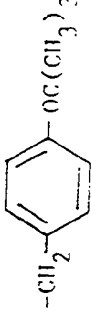
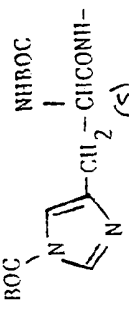
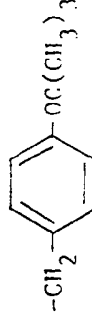
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
111	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4-dimetyl-pentyl	63,16 (63,21 (0,125 mol CH ₂ Cl ₂)	8,32 8,27	5,97 5,90)
112	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-fenpropyl	63,27 (63,21 (0,3 mol CH ₂ Cl ₂)	7,72 7,51	5,57 5,74)
113	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		4-t-butyl-cykloheksyl	64,29 (64,43	8,37 8,32	5,62 5,78)
114	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4,6-trimetylfenyl	61,75 (61,52	7,20 7,07	5,96 6,06)
115	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ROCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		CH ₃ CH ₂ -	57,34 57,79	7,89 7,86	6,98 7,29)

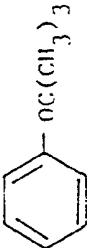
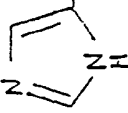
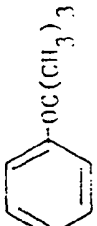
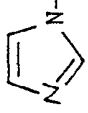
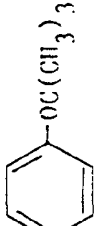
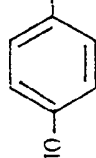
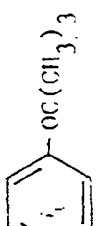
177747


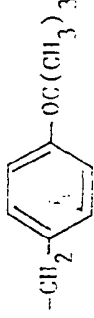
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
116	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		cykloheksyl	59,45 (59,83	8,11 8,08	6,54 6,81)
117	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		cykloheptyl	62,32 (62,12	7,65 7,53	6,29 6,44)
118	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{ROCNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	65,32 (66,05	8,45 8,42	5,87 6,16)
119	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{ZNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	64,44 (64,84	7,81 7,74	5,74 5,82)
120	$\begin{array}{c} \text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{ZNI}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	60,51 (60,82	7,83 7,89	5,87 5,85)

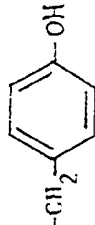
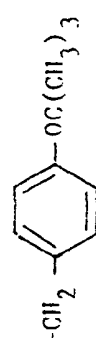
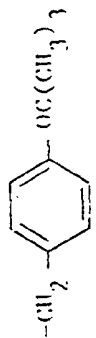
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
121	 $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	61,74 (62,27)	7,37 7,27	5,33 5,70)
122	 $\text{ROXNH}-$	 $-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	66,89 (66,80)	8,36 8,17	6,64 6,49)
123	 $\text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	RF 0,82 (etylacetat) (62,27)	7,27	5,70)
124	 $\text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$	gummi, Rf 0,36 (etyl- acetat, toluen; 1:1)		

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
125	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{BOCNZ}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \text{(R)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,62 (etyl- acetat, toluen; 1:1)		
126	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{BOCNZ}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \text{(R)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,7 (etyl- acetat, toluen; 1:1)		
127	$\begin{array}{c} \text{ZNH}(\text{CH}_2)_5\text{CONH-} \\ \text{(R,S)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,9 (etyl- acetat)		
128	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,41 (etyl- acetat, toluen; 1:1)		
129	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	(CH ₃) ₃ C-	gummi, Rf 0,71 (etyl- acetat, toluen; 1:1)		

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
130	NHROC $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCONH-}$ (S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	66,47 (66,37)	9,33 9,15	5,23 5,53)
131	NHROC $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCONH-}$ (S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	66,85 (66,50 0,1 mol CH_2Cl_2)	8,56 8,34	5,06 5,05)
132	CH_3NHROC $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCONH-}$ (R) (S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	67,27 (67,35	8,66 8,54	5,01 5,01)
133	BOC  $\text{CH}_2\text{CHCONH-}$ (S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	63,27 (63,07 0,6 mol H_2O)	8,34 8,36	7,87 7,82)

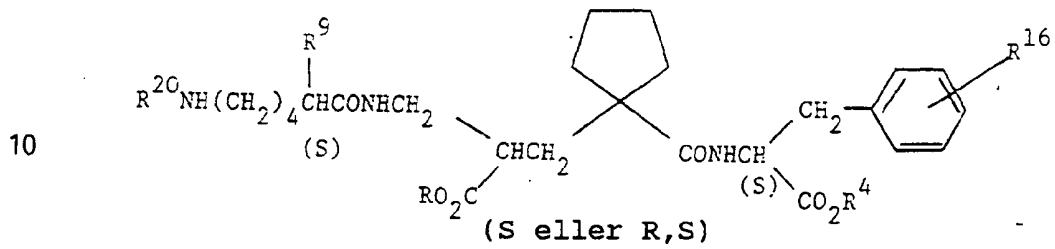
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
134	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCONH-}$ NHBOC (R)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	61,81 (62,10)	7,58 7,87	4,45 4,62
135	 $\text{CH}_2\text{CHCONH-}$ NHCOC CH_3 (S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	RE 0,52 ACOH, 80:20:1)	$(\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{CH}_3\text{OH})$	
136	 $\text{N-CH}_2\text{CHCONH-}$ NHCOC CH_3 (R, S)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	62,60 (62,66 (1,3 mol H ₂ O)	8,07 8,28	8,91 9,37)
137	 CHCONH- NHBOC (R)	$-\text{CH}_2-$ 	$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	65,08 (64,92 (hydrat)	8,33 8,30	5,01 5,16)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
140	$\begin{array}{c} \text{NHZ} \\ \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_2\text{CHCONH-} \\ (S) \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	64,44	8,19	6,43
				(64,43	8,17	6,40)
				(hemihydrat)		
141	$\begin{array}{c} \text{NHCO}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{BOCNI}(\text{CH}_2)_2\text{CHCONH-} \\ (S) \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	65,67	7,98	6,39
				(66,00	8,19	6,69)
				(hemihydrat)		

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
142	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHCONH}- \\ (S) \end{array}$		(CH ₃) ₃ C-	66,96 (68,07)	8,60 8,51	5,38 5,29)
143	$\begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{CH}_3 \\ \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ (S) \end{array} \quad (S)$		(CH ₃) ₃ C-	58,76 (58,76 (0,7 mol H ₂ O)	8,16 8,35	6,04 6,69)
144	$\begin{array}{c} \text{NH}_2, \text{CH}_3 \\ \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ (S) \end{array} \quad (R, S)$		(CH ₃) ₃ C-	59,31 (59,69	8,20 8,31	7,08 6,79)

Eksemplene 145-150

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i
 5 eksempel 81, idet man brukte det passende amin.



15

20

25

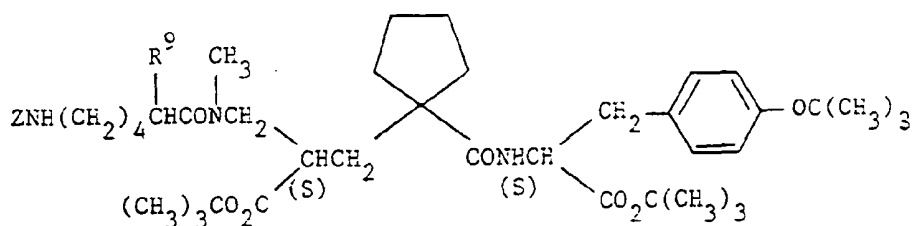
30

35

Eks. nr.	R	R ²⁰	R ⁹	R ¹⁶	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
						C	H	N
145	CH ₃ CH ₂ -	Z	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OC(CH ₃) ₃ (4-)	-C(CH ₃) ₃	60,30 (60,32	7,67 7,71	6,69 6,39
								(hydrat)
146	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	Z	-NH ₂ SO ₂ CH ₃	-OC(CH ₃) ₃ (4-)	-C(CH ₃) ₃	RF 0,27 (toluen, etyl- acetat 1:1)		
147	CH ₃ CH ₂ -	Z	-NH ₂ BOC	-OH (4-)	-CH ₂ CH ₃	63,02 (63,30	7,68 7,59	6,80 7,03
148	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂ - (S, RS, S)	BOC	-NH ₂	-OC(CH ₃) ₃ (4-)	-C(CH ₃) ₃	64,33 (64,26	8,48 8,46	5,71 5,88)
149	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂ - (S, S, S)	BOC	-NH ₂	-OC(CH ₃) ₃ (4-)	-C(CH ₃) ₃	64,30 (64,26	8,72 8,46	5,99 5,88)
150	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂ - (S,S,S)	BOC	-NH ₂	-NH ₂ SO ₂ CH ₃ (3-)	-C(CH ₃) ₃			gummi

Eksemplene 151-152

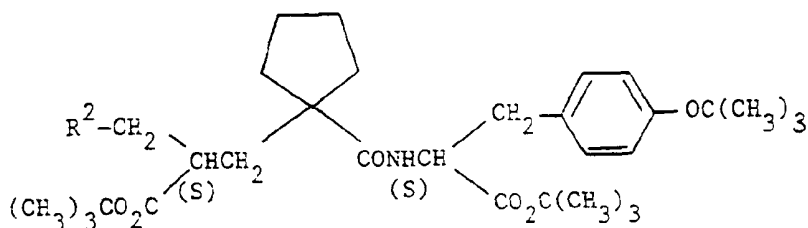
Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 81, idet man utgikk fra N-metylamin fra eksempel 79.

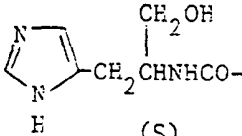


Eks. nr.	R ⁹	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
151	-NHSO ₂ CH ₃	Rf 0,86 (CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ OH, NH ₄ OH; 90:10:1)		
152	-NHC ₂ H ₅	67,23 (67,75)	8,20 8,00	5,54 5,85)

Eksemplene 153-156

Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 81, idet man utgikk fra syren i eksempel 80 og koblet med det passende amin.



Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
5				
153	ZNH(CH ₂) ₄ NHCO-	66,55 (67,08)	8,03 8,18	5,60 5,59)
10	ZNH(CH ₂) ₄ NCO- <div style="margin-left: 100px;"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ </div>	69,76 (69,89)	8,14 8,02	4,59 4,99)
15	155 <div style="margin-left: 100px;"> $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{ZNH(CH}_2)_4\text{CHNHCO-} \\ \text{(S)} \end{array}$ </div>	Rf 0,48 (etylacetat)		
20	156 <div style="margin-left: 100px;">  </div>	62,86 (62,77)	8,09 8,19	7,87 8,13) (hydrat)

Eksempel 157

25 N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-amino)-2-(R,S)-trimetylsilyletoksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

30 En løsning av N-{1-[3-(N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-amino)-2-(R,S)-trimetylsilyletoksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester (2,5 g, 3,1 mmol) i iskaldt diklormetan (50 ml) ble behandlet med pyridin (1,25 g, 15,8 mmol) og metansulfonylchlorid (860 mg, 7,5 mmol) og omrørt over natten ved værelsestemperatur.

35 Løsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk, og residuet ble fordelt mellom etylacetat og fortynnet sitronsyre. De kombinerte ekstrakter ble vasket med fortynnet vandig natriumbikarbonat og saltlake, tørket og inndampet, hvilket gav et gult skum som ble kromatografert på kiselgel,

idet man eluerte med en blanding av heksan, etylacetat og metanol (80:20:5), hvilket gav tittelforbindelsen som et fargeløst skum (1,92 g, 69 %). Funnet: C 58,64; H 8,50; N 6,01. $C_{44}H_{76}N_4O_{11}S$ -Si krever C 58,89; H 8,54; N 6,24 %.

Eksempel 158

Det fullt oppløste materiale ble fremstilt på samme måte som i ovennevnte eksempel, idet man utgikk fra S,S,S-isomeren, hvilket gav N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butyl-oksykarbonyl-(S)-lysylamino)-2-(S)-trimetylsilyletoksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester. Funnet: C 59,20; H 8,60; N 6,23 %.

Eksempel 159

N-{1-[3-(N⁶-benzyloksykarbonyl-N²-metansulfonyl-(S)-lysylamino)-2-(R,S)-etoksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-
(S)-tyrosin-etyler

Ovennevnte fremgangsmåte ble fulgt, idet man utgikk fra det tilsvarende N⁶-benzyloksykarbonylderivat, hvilket gav tittelforbindelsen. Funnet: C 56,61; H 6,80; N 6,67. $C_{38}H_{54}N_4O_{11}S$ (0,75 CH_2Cl_2) krever C 55,50; H 6,67; N 6,88 %.

Eksempel 160

N-{1-[3-(N⁶-butoksykarbonyl-N²-acetyl-(S)-lysylamino)-2-(S)-trimetylsilyletoksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-3-metansulfonamido-(S)-fenylalanin-t-butylester

Fremgangsmåten fra eksempel 157 ble fulgt, men man brukte den passende diester og omsatte med acetylklorid i stedet for metansulfonylklorid, hvilket gav tittel-N²-acetylderivatet som et fargeløst skum.

Eksempel 161

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(R,S)-karboksypropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-
butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

5

En løsning av N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksy-
karbonyl-(S)-lysylamino)-2-(R,S)-trimetylsilyletoksykarbon-
ylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-
butylester (1,80 g, 2,0 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble
behandlet med en løsning av tetrabutylammoniumfluorid i
tetrahydrofuran (1 M, 3 ml, 3,0 mmol) og oppvarmet til 60°C
under nitrogen. Løsningsmidlet ble fjernet under redusert
trykk, residuet ble fordelt mellom etylacetat og fortynnet
sitronsyre, de kombinerte ekstrakter ble vasket med saltlake
og tørket, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav et
skum som ble kromatografert på kiselgel, idet man eluerte
med etylacetat, metanol, heksan (4:1:5), hvilket gav det
rene tittelprodukt som et skum (1,17 g, 74 %). Funnet: C
57,49; H 7,89; N 6,93. C₃₉H₆₄N₄O₁₁S·H₂O krever C 57,46; H
8,16; N 6,87 %.

10

15

20

Eksempel 162

Det helt oppløste materiale ble fremstilt på samme måte som
ovenfor av S,S,S-isomeren som var fremstilt i eksempel 158,
hvilket gav N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbon-
yl-(S)-lysylamino)-2-(S)-karboksypropyl]-1-cyklopentan-
karbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester. Funnet: C
59,01; H 8,21; N 6,87. C₃₉H₆₄N₄O₁₁S krever C 58,77; H 8,09;
N 7,03 %.

25

30

Eksempel 163

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(R,S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentan-
karbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin

35

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(R,S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentan-

karbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-etylester (2,21 g, 2,68 mmol) ble oppløst i aceton (5,5 ml), og deretter ble det tilsatt en 1 N vandig løsning av natriumhydroksyd (5,36 ml, 5,38 mmol). Etter omrøring i 10 min. ved værelsestemperatur ble løsningen surgjort til pH 4 med vandig sitronsyre (10 %). Acetonet ble fjernet på en rotasjonsevaporator, og residuet ble ekstrahert med etylacetat (50 ml). Den organiske fase ble atskilt, vasket med mettet saltlake, tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt skum (1,89 g, 88 %). Funnet: C 58,49; H 8,01; N 6,64. C₃₉H₆₄N₄O₁₁S krever C 58,77; H 8,09; N 7,03 %.

Eksempel 164

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysy-amino)-2-(S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin

Fremgangsmåten fra eksempel 163 ble fulgt, idet man brukte det oppløste utgangsmateriale fra eksempel 143, hvilket gav tittelforbindelsen. Funnet: C 58,17; H 8,09; N 6,42. C₃₉H₆₄N₄O₁₁S (0,66 H₂O) krever C 57,89; H 8,14; N 6,93 %.

Eksempel 165

N-{1-[3-(N⁶-benzyloksykarbonyl-N²-metansulfonyl-(S)-lysy-amino)-2-(S)-karboksypropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-benzyl-(S)-tyrosin-benzylester

a) Vandig natriumhydroksyd (1 N, 9,2 ml, 1 ekv.) ble tilsatt en løsning av 1-(3-bis-(S)- α -metylbenzyl)amino-2-(S)-butoksykarbonylpropyl)-cyklopentankarboksylysyre (4,5 g, 1 ekv.) i vandig etanol (9:1, 80 ml), og den resulterende blanding ble hydrogenert over 20 % palladiumhydroksyd (0,5 g) ved 60 p.s.i. (4,1 bar) og værelsestemperatur over natten. Ytterligere 0,5 g av katalysatoren ble tilsatt, og hydrogeneringen fortsatte i ytterligere 5 timer da tynnsjiktskromatografi indikerte at reaksjonen var fullstendig. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og reaksjons-

blandingen ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble behandlet azeotropt to ganger med diklormetan, og aminet ble til slutt tatt opp i diklormetan og brukt direkte i neste reaksjon.

5

b) Til en iskald løsning av N^2 -trikloretoksykarbonyl- N^6 -benzyloksykarbonyl-(S)-lysin (4,17 g) i tørt diklormetan (20 ml) ble det tilsatt 1-hydroksybenztriazol (1,49 g) og 1-etyl-3-(dimetylamino)propyl-karbodiimid (4,46 g), og den resulterende løsning ble omrørt ved 0°C i 30 min. Til dette ble det tilsatt en løsning av 1-(2-(S)-t-butoksykarbonyl-3-aminopropyl)-cyklopentan-karboksylysyrenatriumsalt i diklormetan (10 ml) fra del a), og reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet, og residuet ble fordelt mellom etylacetat (20 ml) og vann (20 ml). Lagene ble separert, og den organiske fase ble vasket med vann (2 x 10 ml), 1 N saltsyre (2 x 10 ml), vandig natriumbikarbonat, saltlake og deretter tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet som en olje. Denne ble kromatografert over kiselgel (160 g), idet man eluerte med blandinger av heksan og etylacetat. De ønskede fraksjoner ble slått sammen, konsentrert og deretter behandlet azeotropt med toluen, hvilket gav det rene produkt som et skum (4,28 g, 66 %).

10

15

20

25

c) Den aktiverte ester av dette materiale (4,63 g) i diklormetan (20 ml) ble fremstilt som beskrevet i del b) og behandlet ved 0°C med en blanding av O-benzyl-(S)-tyrosinbenzylester-tosylatsalt (3,48 g) og N-metylmorfolin (1,33 g) i diklormetan (20 ml). Reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt over natten. Løsningen ble deretter inndampet til tørrhet, residuet ble oppløst i etylacetat og vasket med vann (2 x 10 ml), 1 N saltsyre (2 x 10 ml), vandig natriumbikarbonat, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet som en olje (8,02 g). Denne ble kromatografert over kiselgel (130 g), idet man eluerte med blandinger av heksan og etylacetat. De passende

30

35

fraksjoner ble slått sammen og inndampet, hvilket gav det rene koblede produkt som et skum (4,32 g, 68 %).

5 d) Til en avkjølt løsning av produktet fra del c) (4,32 g) i eddiksyre (25 ml) ble det tilsatt aktivert sinkstøv (4 g) i én porsjon, og reaksjonsblandingen fikk anta værelses-
temperatur og ble omrørt. Etter 90 min. ble det faste
10 residuum fjernet ved filtrering og vasket med vann. Det kombinerte filtrat og vaskeløsningene ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble behandlet azeotropt med toluen (x 3) og deretter opptatt i etylacetat og vasket med vandig natriumbikarbonat. Det organiske sjikt ble tørket, filtrert og inndampet, hvilket gav aminet som et gummiaktig
15 stoff.

e) Til en omrørt løsning av aminet fra del d) (3,38 g) og N-metylmorfolin (0,48 g) i tørt diklormetan (20 ml) som var avkjølt til 0°C, ble det tilsatt metansulfonylklorid
20 (0,49 g), og reaksjonsblandingen fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble for-
tynnet med diklormetan (20 ml) og vasket med vann (2 x 10 ml), 0,1 M saltsyre (10 ml), saltlake og tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet sulfonamid
25 som et skum (4 g). Dette ble kromatografert over kiselgel (65 g), idet man eluerte med blandinger av heksan og etyl-
acetat, hvilket gav det ønskede N²-metansulfonylprodukt som et skum (2,9 g, 79 %).

30 f) Trifluoreddiksyre (15 ml) ble tilsatt dråpevis til en omrørt løsning av produktet fra del e) (2,87 g) og anisol (0,4 g) i tørt diklormetan (15 ml) som var avkjølt til 0°C. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet under redusert trykk. Residuet ble oppløst i etylacetat
35 (30 ml) og vasket med vandig natriumbikarbonat (2 x 10 ml), 0,1 M saltsyre og saltlake, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet som en gul olje (3,5 g). Denne ble kromatografert over kiselgel (60 g), idet man eluerte med blandinger av heksan og etylacetat med 1 % eddik-

syre, hvilket gav tittelsyren som et skum (2,6 g, 97 %). En porsjon av dette materiale ble omdannet til cesiumsaltet, idet man brukte vandig, etanolisk cesiumkarbonat. Funnet: C 54,81; H 5,70; N 5,21. $C_{48}H_{57}N_4O_{11}S$ -Cs krever C 55,92; H 5,57; N 5,43 %.

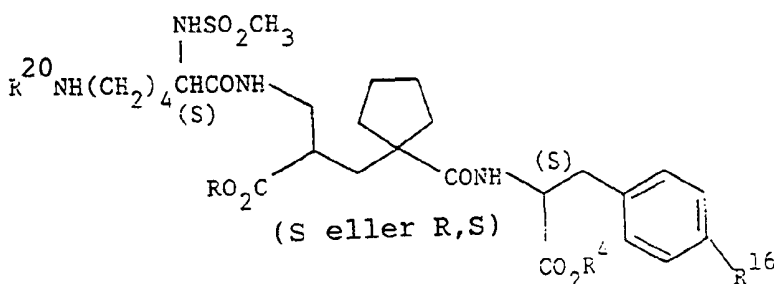
Eksempel 166

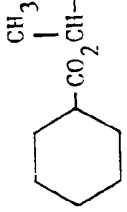
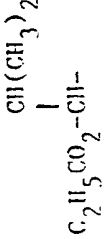
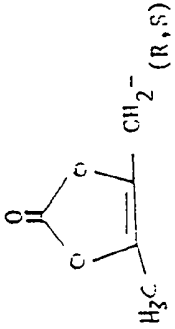
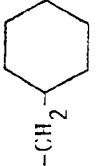

N-{1-[3-(N⁶-benzyloksykarbonyl-N²-metansulfonyl-(S)-lysyl-amino)-2-(S)-pivaloyloksymetoksykarbonylpropyl]-1-cyklo-pentankarbonyl}-O-benzyl-(S)-tyrosin-benzylester

Pivaloyloksymetylchlorid (0,12 g) ble tilsatt en omrørt løsning av cesiumsaltet fra eksempel 165 (0,55 g) i tørt dimetylformamid (6 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved værelsestemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (20 ml) og vasket med vann (5 x 10 ml), 1 N saltsyre (2 x 10 ml), vandig natriumbikarbonat (10 ml), saltlake og tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduktet som en lys gulaktig olje (0,7 g). Kromatografi over kiselgel (12 g), idet man eluerte med blandinger av heksan og etylacetat, gav tittlesteren som et skum (0,465 g, 88 %).

Eksempelene 167-170

Følgende produkter ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 166, idet man brukte cesiumsaltet fra eksempel 165 og omsatte med det passende klorid.



Eks. nr.	R	R ⁴	R ²⁰	R ¹⁶	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
167		-CH ₂ C ₆ H ₅	Z	-OCH ₂ C ₆ H ₅			Rf 0,78
							(S)
168		-CH ₂ C ₆ H ₅	Z	-OCH ₂ C ₆ H ₅			Rf 0,86
							(S)
169		-C(CH ₃) ₃ C-	BOC	-OC(CH ₃) ₃	58,66	7,59	5,39
					(58,13	7,54	6,16)
							(R,S)
170		-CH ₂ - 	BOC	-OC(CH ₃) ₃	61,65	8,50	5,94
					(61,85	8,58	6,27)
							(R,S)

Eksempel 171

N-{1-[3-(N⁶-benzyloksykarbonyl-N²-metansulfonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(S)-indanylkarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-
 5 O-benzyl-(S)-tyrosin-benzylester

1-etyl-3-(dimetylaminopropyl)-karbodiimid (0,28 g) ble til-
 satt en løsning av syren fra eksempel 165 f) (1,0 g) og
 hydroksybenztriazol (0,17 g) i diklormetan (25 ml) som var
 10 avkjølt til 0°C. Etter 10 min. ble det tilsatt N-metyl-
 morfolin (0,42 g), indanol (0,42 g) og dimetylaminopyridin
 (10 mg), og blandingen ble omrørt i 72 timer. Reaksjons-
 blandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med vann
 (2 x 10 ml), 2 M saltsyre (2 x 10 ml), saltlake (10 ml),
 15 tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet, hvilket gav råproduk-
 tet som en olje. Denne ble kromatografert over kiselgel,
 idet man eluerte med blandinger av etylacetat og heksan,
 hvilket gav tittelindanylesteren som et skum (0,93 g, 69 %).

Eksempel 172

N-{1-[3-(N⁶-t-butylloksykarbonyl-N²-metansulfonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentan-
 20 karbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-5-indanylester

25 Ovennevnte fremgangsmåte ble fulgt, idet man utgikk fra
 syren i eksempel 164, hvilket gav tyrosin-5-indanylesteren
 som et skum. Funnet: C 62,37; H 8,04; N 5,93. C₄₈H₇₂N₄O₁₁S
 krever C 63,13; H 7,95; N 6,14 %.

Eksempel 173

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysyl-
amino)-2-(S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentan-
 30 karbonyl}-O-etoksykarbonyl-(S)-tyrosin-etylester

35 Etylchlorformiat (0,1093 g, 1,007 mmol) ble tilsatt en is-
 avkjølt løsning av N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksy-
 karbonyl-(S)-lysylamino)-2-(S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-
 cyklopentankarbonyl}-(S)-tyrosin-etylester (0,7041 g,
 0,916 mmol), trietylamin (0,2781 g, 2,75 mmol) og 4-dimetyl-

aminopyridin (0,0112 g i tørt diklormetan (20 ml). Etter 30 min. ble iskjølingen fjernet, og reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved værelsestemperatur. Løsningsmidlet ble deretter dampet bort under redusert trykk, og den gjenværende olje ble fordelt mellom etylacetat (50 ml) og 2 N saltsyre (50 ml). Fasene ble separert, og den organiske fase ble vasket med mettet natriumbikarbonatløsning (50 ml), deretter med mettet saltlake (50 ml) og ble deretter tørket over magnesiumsulfat før løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk, hvilket gav råproduktet som en olje. Kromatografi over kiselgel, idet man eluerte med blandinger av diklormetan og dietyleter, gav tittelforbindelsen som et hvitt skum (0,367 g, 48 %). Funnet: C 56,68; H 7,36; N 6,65. C₃₉H₆₄N₄O₁₃S krever C 56,50; H 7,78; N 6,76 %.

Eksempel 174

N-{1-[3-(N²-metansulfonyl-N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysylamino)-2-(R,S)-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-cykloheksylkarbonyl-(S)-tyrosin-cykloheksylester

Tittelforbindelsen ble fremstilt på samme måte som i eksempel 173, men man utgikk fra eksempel 116 og omsatte med cykloheksylklorformiat, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt skum (1,672 g, 81 %). Funnet: C 60,69; H 8,16; N 6,14. C₄₈H₇₆N₄O₁₃S krever C 60,73; H 8,07; N 5,90 %.

Eksempel 175

N-{1-[2-(S)-t-butylloksykarbonyl-3-(N⁶-t-butylloksykarbonyl-N²-etyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester

Natriumcyanoborhydrid (45 mg) ble tilsatt i én porsjon til en omrørt iskald løsning av N-{1-[2-(S)-t-butylloksykarbonyl-3-(N⁶-t-butylloksykarbonyl-(S)-lysylamino)propyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester (507 mg) og acetaldehyd (31 mg) i vandig etanol (80 %, 10 ml), og pH ble justert til 5 med 1 N saltsyre. Den resulterende løsning fikk anta værelsestemperatur og ble omrørt i 1,5 time.

Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet, og residuet ble fordelt mellom vann og etylacetat. Fasene ble separert og den organiske fase vasket med litt vandig natriumbikarbonat, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet. Residuet ble kromatografert over kiselgel, idet man eluerte med blandinger av heksan og etylacetat som inneholdt 1 % dietylamin, hvilket gav tittelforbindelsen som en olje (370 mg, 64 %), Rf 0,55 (kiselgel; CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OH ; 90:10:1).

10

Eksempel 176

N-{1-[3-(N²,N⁶-dibenzylloksykarbonyl-(S)-lysylamino-2(S)-karboksypropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-(S)-tyrosin

15

Hydrogenkloridgass ble ledet gjennom en omrørt, isavkjølt løsning av N-{1-[3-(N²,N⁶-dibenzylloksykarbonyl-(S)-lysylamino)-2-t-butylloksykarbonylpropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-O-t-butyl-(S)-tyrosin-t-butylester (fra eksempel 81, 0,445 g, 0,47 mmol) og anisol (0,765 g, 7,1 mmol) i tørt diklormetan (10 ml) inntil metning var oppnådd. En felling oppstod. Etter omrøring i 1,5 time ble løsningsmidlet inndampet under redusert trykk, og residuet ble behandlet azeotropt med tørt diklormetan. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og vandig natriumbikarbonat. Fasene ble separert, og den organiske fase ble vasket med ytterligere to porsjoner vandig natriumbikarbonat. De forente vandige faser ble ekstrahert om igjen med dietyleter og deretter surgjort med 1 M saltsyre til pH 2. Vannfasen ble ekstrahert med etylacetat (2 x) og de kombinerte organiske faser tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet, hvilket gav et skum som ble behandlet azeotropt med metylenklorid, hvilket gav tittelforbindelsen som et fast skum (0,325 g, 89 %).
 Funnet: C 62,81; H 6,68; N 6,92. $C_{41}H_{50}N_4O_{11}$ 0,4 CH_2Cl_2 krever C 61,17; H 6,33; N 6,93 %.

20

25

30

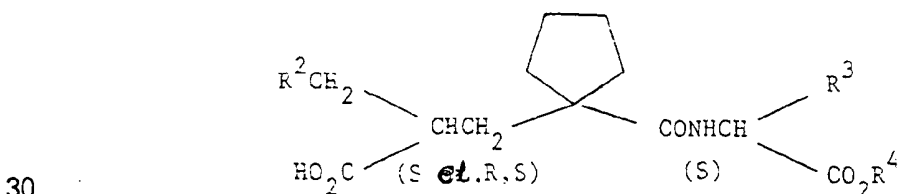
35

Eksempel 177N-[1-(2-(S)-karboksy-3-(S)-lysylaminopropyl)-1-cyklopentan-
karbonyl]-(S)-tyrosin

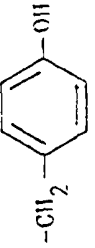

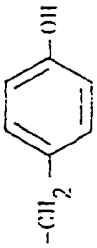

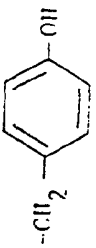
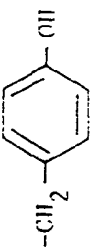
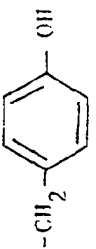
5 Produktet fra eksempel 176 (0,247 g, 0,32 mmol) ble oppløst
i en etanol:vannblanding (9:1, 20 ml) og hydrogenert ved
værelsestemperatur under en atmosfære av hydrogen (60
p.s.i., 4,1 bar) over 10 % palladium på trekull (100 mg)
10 over natten. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en
"Solkafloc"-propp, og filtratet ble inndampet til tørrhet.
Residuet ble behandlet azeotrop med diklormetan (3 x),
hvilket gav tittelforbindelsen som et skum (0,12 g, 74 %).
Funnet: C 56,87; H 7,76; N 10,36. C₂₅H₃₈N₄O₇ 0,65 H₂O krever
15 C 57,93; H 7,64; N 10,81 %.

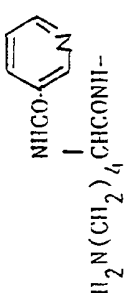

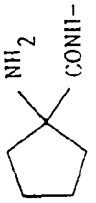
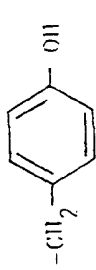
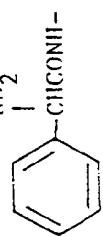
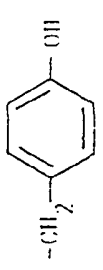
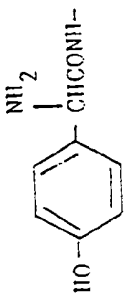
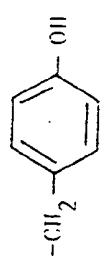
Eksemplene 178-213

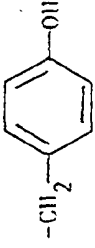

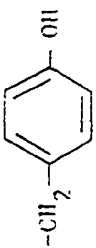
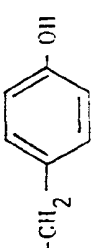

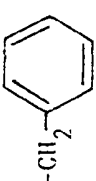
20 Følgende forbindelser ble fremstilt ifølge de deblokkerende
fremgangsmåter i eksemplene 176 og 177 etter hva som passet,
idet man utgikk fra den tilsvarende t-butyl- eller benzyl-
ester/t-butyloksykarbonyl- eller benzyloksykarbonylbeskyt-
tede forbindelse. Hvis ingenting annet er sagt, er forbind-
elsene som er avledet fra lysin og tyrosin (S)-stereo-
25 kjemiske.



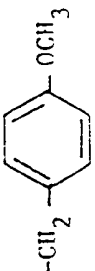

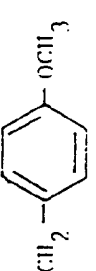
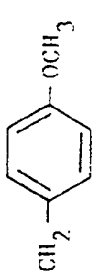

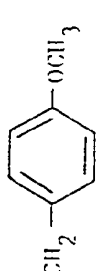
Eksemplene 178-186, 203 og 204 er avledet fra de oppløste
forbindelser med S,S-stereokjemi.


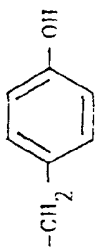
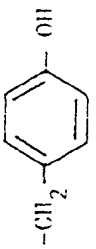
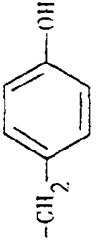
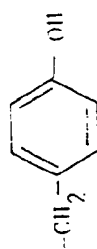
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
178	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		H	57,19	7,68	9,11
				(58,01)	7,48	9,62)
				(0,5 mol ACOH,		
				0,125 mol CH ₂ Cl ₂)		
179	$\begin{array}{c} \text{NHCO-} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ 		H	59,38	7,47	8,97
				(61,20	7,53	9,52)
180	$\begin{array}{c} \text{NHCO-} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ 		H	57,51	7,09	8,27
				(59,98	6,71	9,33)
181	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH-CONH-} \end{array}$		H	52,14	7,35	8,70
				(53,16	7,27	8,99)
				(0,5 mol EtOH,		
				0,25 mol H ₂ O)		
182	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		H	56,50	7,48	7,52
				(59,15	7,35	8,28)


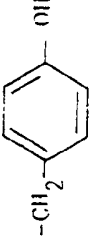
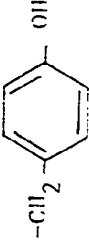
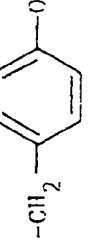
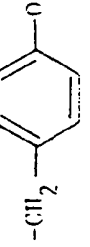
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
183	 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CONH}-)$	 $-\text{CH}_2-$	H	57,07 (60,86)	6,82 6,75	10,68 11,45)
184	 NH_2 $\text{CONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	H	55,17 (59,58)	7,38 7,89	5,96 8,02)
185	 NH_2 $\text{CHCONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	H	60,64 (62,67)	7,02 6,92	6,78 7,69)
186	 NH_2 $\text{CHCONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	H	57,43 (57,79)	6,47 6,39	6,76 7,14)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
188	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	57,15 (60,46)	7,71 7,69	6,82 9,72)
189	$\begin{array}{c} \text{NHCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$ 		C ₂ H ₅ -	57,87 (62,32)	7,49 7,85	6,59 7,08)
190	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	56,82 (60,65)	7,26 7,29	9,05 10,48)
191	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	53,96 (54,88)	7,45 7,24	8,46 9,14)
192	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$		H	56,84 (59,86 (0,5 mol H ₂ O)	7,19 7,63	9,25 10,34)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
193	$\begin{array}{c} \text{NHCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	H	58,89 (62,91)	7,29 7,74	8,67 9,78)
194	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂ H ₅ -	54,31 (54,17)	7,71 7,47	11,05 11,28)
				(0,5 mol H ₂ O)		
195	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂ H ₅ -	53,30 (53,00)	7,55 7,26	9,97 10,30)
				(1,5 mol H ₂ O)		
196	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-} \end{array}$	C ₂ H ₅	47,95 (47,98)	6,96 7,08	9,05 9,65)
				(2,0 mol H ₂ O)		

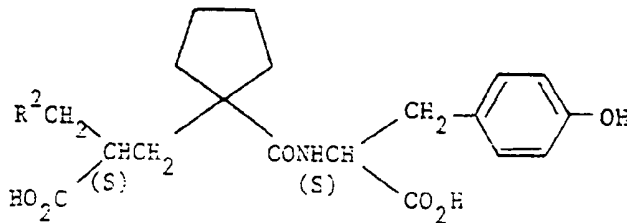
Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes) C H N
197	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅	58,99 8,30 9,23 (59,35 8,18 9,89) (1,0 mol H ₂ O)
198	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅	59,70 8,02 9,04 (60,08 7,90 9,34) (0,5 mol H ₂ O)
199	$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	53,32 7,41 8,41 (53,27 7,55 8,58) (0,5 mol H ₂ O)
200	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		C ₂ H ₅ -	59,97 8,06 7,33 (60,20 7,94 7,52) (1,5 mol H ₂ O)
201	$\begin{array}{c} \text{NICO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$ 		C ₂ H ₅ -	59,57 7,89 8,10 (59,12 7,37 8,36) (1,5 mol H ₂ O)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
202	$\begin{array}{c} \text{NHCO} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$		C ₂ H ₅ -	60,89	8,04	8,66
				(61,09)	8,07	8,63)
				(1,0 mol H ₂ O)		
203	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHCONH}- \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$		H	55,52	7,16	7,79
				(53,71)	7,14	7,83)
				(1,5 mol H ₂ O)		
204	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$		H	55,15	6,63	8,51
				(57,57)	6,55	8,66)
205	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$		3-pentyl	53,54	7,60	7,94
				(53,54)	7,90	8,06)
				(2,25 mol H ₂ O)		
206	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \\ \\ \text{Cyclohexane ring} \end{array}$		cykloheksyl	56,85	8,07	9,35
				(57,63)	7,56	8,40)

Eks. nr.	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
				C	H	N
207	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4-dimetyl- pentyli-	56,72 (56,72)	8,89 (7,80)	7,61 (7,96)
				(0,25 mol CH ₂ Cl ₂)		
208	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		3-fenpropyl	57,83 (57,83)	7,08 (7,31)	7,35 (7,67)
				(1,5 mol H ₂ O)		
209	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		4-t-butyl- cykloheksyl	59,25 (59,80)	8,07 (8,08)	7,80 (7,75)
210	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		2,4,6-tri- metylfenyl	59,77 (59,81)	7,29 (7,17)	7,16 (7,97)
211	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$		cykloheptyl	57,50 (57,54)	7,76 (7,62)	8,09 (8,10)
				(0,125 mol CH ₂ Cl ₂)		

Eksemplene 214-245

Følgende forbindelser ble fremstilt fra den passende t-butyl- eller benzylester/t-butoksykarbonyl- eller benzyl-
 5 oksykarbonylbeskyttede forbindelse ved å behandle med HCl og/eller hydrogenere ifølge fremgangsmåten i eksemplene 176 og 177 etter hva som passer. Lysinderivater har (S)-stereokjemi hvis ingenting annet er sagt.

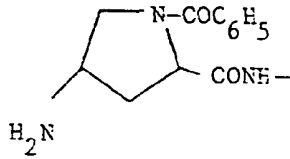


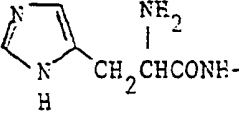
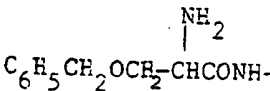
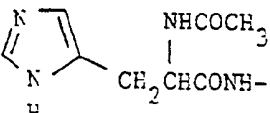
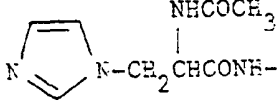
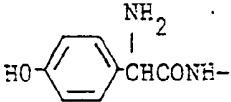
Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
20	214	56,09	6,90	7,98
	NHSC_2H_5 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	(55,15 (2,0 mol H ₂ O)	6,65	8,04
25	215	49,98	7,24	8,13
	NHSC_2H_5 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	(50,43 (3,0 mol H ₂ O)	7,55	8,40
30	216	52,87	6,07	7,78
	NHSC_2H_5 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	(53,24 (1,0 mol H ₂ O)	6,20	8,01
35	217	61,04	7,14	8,57
	$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$	(62,52 (1,0 mol H ₂ O)	7,54	9,11

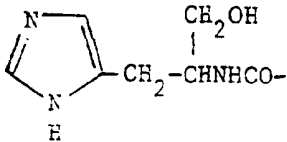
(1)

Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
5				
218	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	52,37 (54,44)	7,10 1,01	6,81 7,18)
	(R)			
10				
219	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	64,00 (66,06)	7,40 7,45	7,00 7,22)
	(R)			
15				
220	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	57,83 (55,84)	7,90 7,98	7,22 7,23)
	(R)			(2,0 mol H ₂ O, 0,5 mol EtOH)
20				
221	H ₂ N(CH ₂) ₅ CONH-	56,69 (61,08)	7,82 7,59	7,04 8,55)
25				
222	$\begin{array}{c} \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)\text{CHCONH-} \end{array}$	58,75 (58,52)	6,99 6,65	6,21 6,60)
30				
223	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	64,09 (66,97)	7,39 7,77	6,64 6,89)
	(R)			
35				

Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)			
		C	H	N	
5					
225	$\begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHNCH}_3^- \end{array}$	52,36 (54,08 (0,5 mol EtOH)	7,24 (7,29	8,33 (9,01)	
10	226	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONCH}_3^- \end{array}$	57,82 (59,75 (0,3 mol EtOH)	7,94 (7,89	10,03 (10,45)
15					
20	228	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NCO}- \quad (2) \end{array}$	Rf 0,46 (MIBK, H ₂ O, AcOH, 2:1:1)		
25	229	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHNHCO}- \\ (S) \end{array}$	Rf 0,15 (MIBK, H ₂ O, AcOH, 2:1:1)		
30	230	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHCONH}- \\ (S) \end{array}$	48,03 (48,12 (H ₂ O, 0,25 mol Et ₂ O, 2 HCl)	6,74 (6,76	8,72 (9,76)
35	231	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{HOCH}_2\text{CHCONH}- \\ (R) \end{array}$	50,83 (50,92 (HCl, H ₂ O, 1 mol EtOH)	6,74 (7,12	7,21 (7,42)

Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
233	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CHCONH-} \end{array}$	59,09 (58,92)	7,54 6,73 (hydrat)	8,27 8,25)
234	 <p style="text-align: center;">(S)</p>	58,53 (58,53)	6,65 6,70	8,41 8,27)
235	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCONH-} \end{array} \quad (\text{S})$	57,24 (56,86)	7,44 7,25	7,29 7,95)
236	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CHCONH-} \end{array} \quad (\text{S})$	57,58 (57,23)	6,68 6,88	6,38 6,46)
237	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ NH}_2 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH-CHCONH-} \end{array} \quad (\text{R}) (\text{S})$	55,48 (55,55)	6,74 7,01	6,22 6,41)
				(HCl, 2,3 H ₂ O, 0,16 mol EtOH

Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
5				
238	 (S)	53,72 (53,50 (1,25 Et ₂ O)	6,48 (7,08 (0,25 H ₂ O,	11,46 (12,00 (0,25 mol
10				
239	 (R)	58,85 (59,23 (HCl,	6,73 (6,57 (0,1 Et ₂ O,	6,65 (6,89) (0,1 mol PhOMe)
15				
240	 (S)	57,26 (57,23 (0,5 mol	6,39 (6,40 H ₂ O)	12,20 (12,36)
20				
241	 (R,S)	53,16 (53,37 (HCl,	6,09 (6,22 (0,5 mol	10,26 (11,53) H ₂ O)
25				
242	 (R)	57,12 (57,50	6,26 (6,08	6,42 (7,45) (HCl)
30				

Eks. nr.	R ²	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
5				
244	$\begin{array}{c} \text{NHCOC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHCONH-} \\ \text{(S)} \end{array}$	55,64 (55,35)	6,41 (6,48)	7,98 (8,39)
10		(HCl, H ₂ O, 0,25 mol dioksan, 0,16 mol Et ₂ O, 0,12 mol CH ₂ Cl ₂)		
245	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{-CHNHCO-} \\ \text{(2)} \end{array}$ 	55,42 (55,60)	6,57 (6,72)	9,14 (9,40)
15		(0,58 EtOH, 0,25 CH ₂ Cl ₂ 0,75 H ₂ O)		

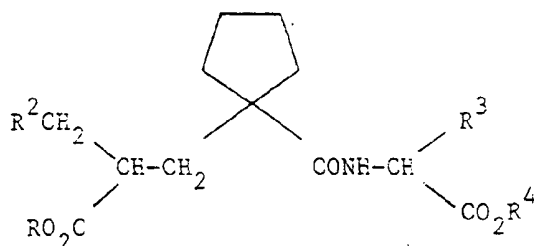
(1) Eksempel 217 ble fremstilt ved Z-deblokkering med HBr i eddiksyre.

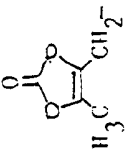
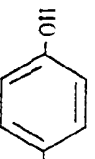
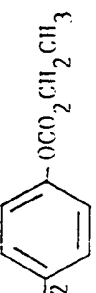
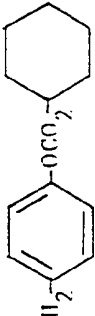
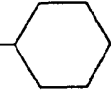
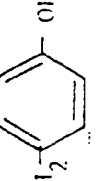
20 (2) Med unntak av eksemplene 227-229 og 245 er forbindelsene oppløste S,S-isomerer.

Eksemplene 246-259

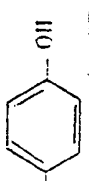
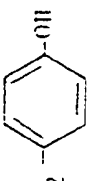
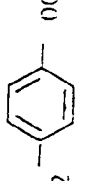
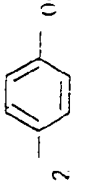
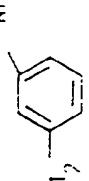
25 Følgende forbindelser ble fremstilt fra den passende t-butyl- eller benzylester/t-butoksykarbonyl- eller benzyl-
 oksykarbonylbeskyttede forbindelse ved å behandle med HCl
 og/eller hydrogenere ifølge fremgangsmåten i eksemplene 176
 og 177 etter hva som passer. Deler som ble avledet fra lysin
 30 og tyrosin er (S)-stereokjemiske hvis ingenting annet er
 sagt. Eksemplene 249, 251, 252, 258 og 259 er helt oppløste
 S,S,S-isomerer.

35



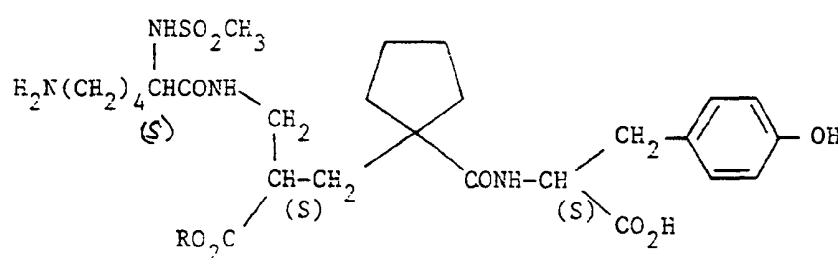
Eks. nr.	R	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
246		$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	H	58,66 (58,13)	7,59 7,54	5,39 6,16)
247	H	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	51,60 (51,61)	7,12 6,88	7,37 7,77)
248	H	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-$ 		55,85 (55,86)	7,37 7,45	6,48 6,68)
249	H	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}-$ NHCH_2CH_3	$-\text{CH}_2-$ 	H	58,94 (60,65)	8,10 7,92	10,14 10,48)

Eks. nr.	R	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
250	CH ₃ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{ZNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{array}$	CH ₃ CH ₂	59,77 (59,87)	7,33 (7,33)	7,67 (7,55)
				(HCl, 0,5 mol H ₂ O)			
251	H	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-} \\ \\ \text{NHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	H	53,07 (52,98)	7,05 (6,98)	11,62 (11,03)
				(0,5 mol H ₂ O)			
252	(CH ₃) ₃ C-	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{BOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CH-CONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-} \\ \\ \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	-C(CH ₃) ₃	63,85 (65,08)	9,03 (9,10)	7,10 (7,23)
253	CH ₃ CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{NHCO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{array}$	-CH ₂ CH ₃	52,69 (52,54)	7,60 (7,78)	7,68 (8,16)
				(2,5 mol H ₂ O)			
254	CH ₃ CH ₂	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{NHCO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{-} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{array}$	H	53,06 (53,31)	7,41 (7,35)	8,50 (8,88)
				(H ₂ O)			

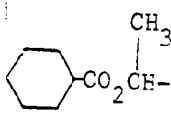
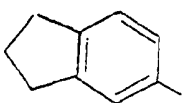
Eks. nr.	R	R ²	R ³	R ⁴	Analyse % (teoretisk i parentes)		
					C	H	N
255	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	H ₂ N(CH ₂) ₄ CHCONH- NH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ - 	H	58,93 (59,81)	7,31 (7,17)	7,21 (7,97)
256	CH ₃ CH ₂	H ₂ N(CH ₂) ₄ CHCONH- NH ₂	-CH ₂ - 	-CH ₃ CH ₂	52,69 (52,54 (2,5 mol H ₂ O)	7,60 (7,78	7,68 (8,16)
257	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂	BOCNI(CH ₂) ₄ CHCONH- NH ₂	-CH ₂ - 	-(CH ₃) ₃ C-	62,90 (63,05	9,55 (9,11	6,49 (6,84)
258	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂	BOCNI(CH ₂) ₄ CHCONH- NH ₂	-CH ₂ - 	-(CH ₃) ₃ C-	62,76 (63,05	9,13 (9,11	6,53 (6,84)
259	(CH ₃) ₃ Si- (CH ₂) ₂	BOCNI(CH ₂) ₄ CHCONH- NH ₂	-CH ₂ - 	-(CH ₃) ₃ C-	56,56 (56,58 (0,5 H ₂ O)	8,31 (8,31	8,16 (8,24)

Eksemplene 260-263

Følgende forbindelser ble fremstilt ved deblokkering av det tilsvarende N-butylloksykonyl- eller N-benzylloksykonyl-derivat ifølge fremgangsmåten i eksempel 176 eller 177, idet man utgikk fra den passende S,S,S-isomer.



15

Eks. nr.	R	Analyse % (teoretisk i parentes)		
		C	H	N
260	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_2-$	52,25 (52,27)	7,32 6,99 (HCl)	7,37 7,62
261		55,01 (54,21)	7,60 7,15 (HCl)	7,01 7,22
262	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	52,61 (52,89)	7,07 7,13 (HCl)	7,43 7,47
263		58,07 (58,47)	7,27 7,01 (H2O)	7,70 7,79

35

Eksempel 264N-{1-[3-(N²-acetyl-(S)-lysylamino)-2-karboksypropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-3-metansulfonamido-(R,S)-fenylalanin

5

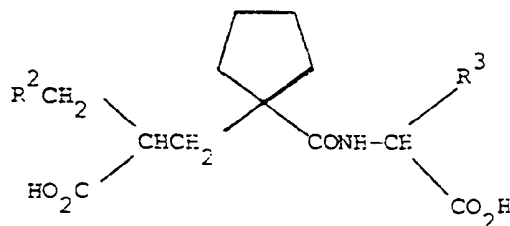
En løsning av N-{1-[3-N²-acetyl-(S)-lysylamino-2-karboksypropyl]-1-cyklopentankarbonyl}-3-metansulfonamido-(R,S)-fenylalanin-etyler (fra eksempel 195, 0,21 g) i etanol (10 ml) ble behandlet med natriumhydroksydsløsning (5 ml, 2 N), og løsningen ble omrørt ved værelsestemperatur i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt på en kolonne med en sterkt surt ionebytterharpiks som ble vasket til det var nøytralt, og produktet ble deretter eluert med vandig pyridin (3 %). Inndamping av de fraksjoner som inneholdt produktet, gav titteldikarboksylysyren som et glassaktig stoff (0,092 g, 46 %), sm.p. 160-164°C. Funnet: C 51,32; H 6,86; N 10,75. C₂₈H₄₃N₅O₉S (1,5 H₂O) krever C 51,52; H 7,10; N 10,73 %.

20

Eksemplene 265-273

Følgende produkter ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 264, idet man utgikk fra den passende etylester.

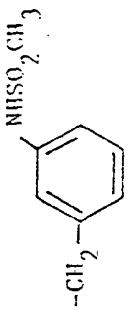
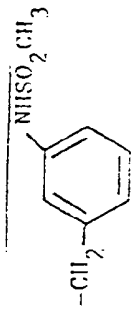
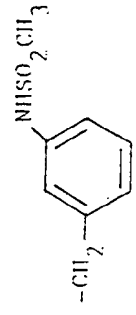
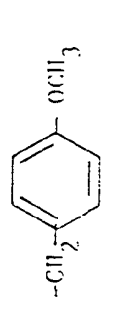
25

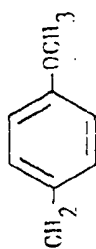
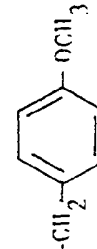
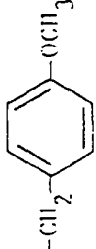


30

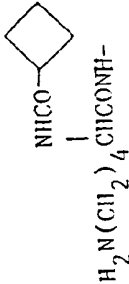
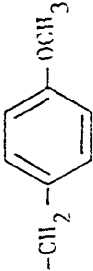
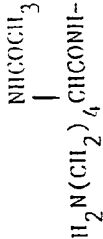

Eksemplene 267 og 273 er oppløste forbindelser som har S,S,S-stereokjemi.

35

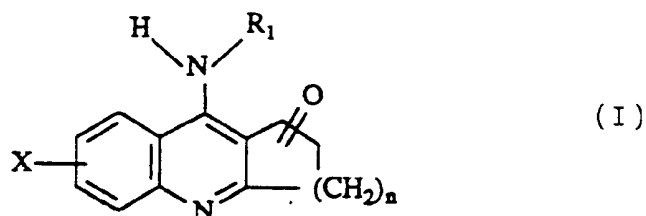
Eks. nr.	R ²	R ³	Analyse % (teoretisk i parentes)		
			C	H	N
265	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	 (R,S)	52,79	7,21	11,86
			(52,69)	(7,14)	(11,82)
	(S)	(0,5 mol H ₂ O)			
266	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	 (R,S)	47,95	6,60	10,26
			(47,90)	(6,67)	(10,30)
	(S)	(hydrat)			
267	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	 (S)	53,07	7,05	11,62
			(52,98)	(6,98)	(11,03)
	(S)	(0,5 mol H ₂ O)			
268	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH}- \end{array}$	 (S)	56,69	7,80	10,01
			(57,02)	(7,64)	(10,23)
	(S)	(1,5 mol H ₂ O)			

Eks. nr.	R ²	R ³	Analyse % (teoretisk i parentes)		
			C	H	N
269	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2 \cdot \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	 (S)	51,88 (51,82)	7,14 7,24	7,20 8,95)
	(S)		(1,5 mol H ₂ O)		
270	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	 (S)	58,95 (58,85)	7,75 7,60	7,92 7,92)
	(S)		(0,5 mol H ₂ O)		91
271	$\begin{array}{c} \text{NiSO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CHCONH-} \end{array}$	 (S)	58,54 (58,84)	7,04 7,01	8,76 8,85)
	(S)		(1,0 mol H ₂ O)		

177747

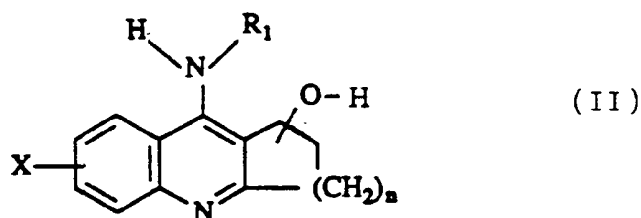
Eks. nr.	R ²	R ³	Analyse % (teoretisk i parentes)		
			C	H	N
272	 $\text{NHCO}-\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	59,82	7,67	9,23
			(59,98	7,79	9,02)
			(1,0 mol H ₂ O)		
273	 $\text{NHCOCH}_3-\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}-$	 $-\text{CH}_2-$	57,00	7,75	9,63
			(57,02	7,44	9,50)
			(1,5 mol H ₂ O)		

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for redusering av en karbonyl-inneholdende acridin med formel



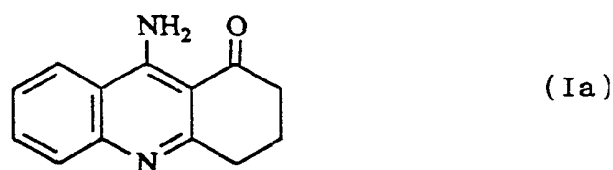
10 der n er 1, 2 eller 3; X er hydrogen, halogen, trifluormetyl; R₁ er hydrogen, laverealkyl, dilaverealkylaminolaverealkyl, fenyllaverealkyl, difenyllaverealkyl, thienyllaverealkyl, oksygen-brobundet fenyllaverealkyl, oksygen-brobundet difenyllaverealkyl.

15 Reduksjon av disse forbindelsene er vesentlig i fremstilling av forbindelser som har vist seg å være nyttige for å bedre hukommelsen. Disse inkluderer forbindelser med formelen

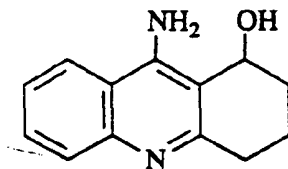


der substituentenes betydning er som angitt over for formel (I).

30 Av særlig interesse er reduksjonen av forbindelse Ia med formel



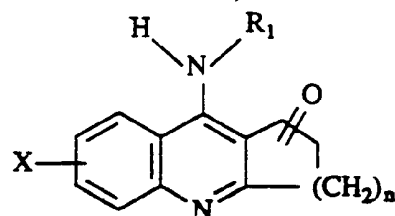
til (±)-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol med formelen



(IIa)

De karbonylinneholdende acridinene og alkoholene fremstilt fra deres reduksjon er kjent og beskrevet i US-patentene 4.631.286, 4.695.573, 4.754.050, 4.835.275 og 4.839.364. Fordelen med forbindelsen for fremstillingen av acridin-derivater ifølge foreliggende oppfinnelse er at den er mindre kostbar og skaffer tilveie høyt utbytte og høy renhet uten uønskede biprodukter. Således hjelper denne oppfinnelsen i å tilfredsstille behovet for en prosess som utnytter mer økonomisk, miljømessig sikrere reagenter som lettere kan tilpasses storskalaproduksjon. De aktuelle acridinene blir oppnådd i høyt utbytte og øket renhet.

Forbindelse I i sin frie form,



(I)

blir redusert i et hydrogeneringskammer fylt under hydrogen-trykk med en katalysator, alkalimetallbase og et oppløsningsmiddel for å gi forbindelse II.

En edel metallkatalysator blir benyttet slik som platina. Platina kan være i form av metallet båret på en inert overflate, f.eks. på karbon eller som oksydet eller saltet. Platinainnholdet til katalysatoren varierer typisk fra ca. 1-10%, fortrinnsvis i området fra 2-5%. Vektforholdet av det edle metallet som er inneholdt i katalysatoren til utgangsketonet er generelt 0,05 til 0,25%; det foretrukke vektforholdet er 0,1 til 0,15%.

Alkalimetallbaser som kan bli benyttet i reduksjonen inkluderer natriumhydroksyd eller litiumhydroksyd·H₂O eller lavere alkoksyder av natrium eller litium. Den foretrukne utførelsesformen av oppfinnelsen anvender litiumhydroksyd·H₂O i et molart forhold fra 0,1 til 0,5 ekvivalenter, fortrinnsvis 0,2 ekvivalenter med hensyn på utgangsketonen.

Lavere alkanoloppløsningsmidler med 2 til 8 karboner blir typisk benyttet. Foretrukne oppløsningsmidler er etanol, 1-propanol, 2-propanol og 1-butanol. Mest foretrukket av disse oppløsningsmidlene er 1-butanol. Vandige blandinger av lavere alkanoloppløsningsmidler kan også bli utnyttet. F.eks. kan et mindre volum vann bli tilsatt oppløsningsmidlet for å øke oppløseligheten av alkalimetallbasen. Mengden vann som blir tilsatt er generelt i området fra 2 til 10%, fortrinnsvis 5 til 7% w/w. Det typiske volum til vektforholdet av oppløsningsmiddel til keton er i området fra 3:1 til 10:1, fortrinnsvis 4:1 til 8:1.

Hydrogentrykket som blir utnyttet er i området fra 344,8 KPa til 6895 KPa; typisk i området fra 482,6 til 1551,4 KPa.

Reduksjonen blir typisk gjennomført ved en operasjonstemperatur i området fra 40-100°C i 4-20 timer; fortrinnsvis i området fra 60-80°C i 6-10 timer.

Forholdet mellom katalysator og base er typisk 1:0,5 til 1:3, fortrinnsvis 1:1 til 1:2.

Det er kritisk i denne prosessen at alkalimetallbasen er tilstede. Det har vist seg at uten inkludering av basen, foregår reduksjonen ved et forhold som er mye mindre enn forholdet når basen er tilstede. Det har f.eks. blitt funnet at dette forholdet kan være så mye som 9 ganger større ved å utnytte litiumhydroksydmonohydrat som basen (se eksempel 5).

Anvendelse av natriumborohydrid som reduksjonsmiddel fremskaffer en rekke fordeler i forhold til de tidligere rapporterte fremgangsmåtene for reduksjon av acridinoner. For det første er en stabilisert vandig oppløsning natriumborohydrid mye sikrere å anvende enn andre metallhydrider, f.eks. litiumaluminiumhydrid, som er meget pyroforisk. For det andre er anvendelse av et vandig oppløsningsmiddel sikrere og mer økonomisk enn anvendelse av eteriske oppløsningsmidler slik som, tetrahydrofuran eller dioksan eller amidoppløsningsmidler slik som dimetylformamid eller N-metyl-2-pyrrolidinon. Endelig vil anvendelse av 5-25% v/v alkohol som et koopløsningsmiddel effektivt undertrykke skumming, et alvorlig problem som man alltid møter når vann eller vandig syre blir anvendt som et oppløsningsmiddel.

I denne alternative metoden blir syreaddisjonssaltet av forbindelse I reagert med natriumborohydrid i en oppløsningsmiddelblanding ved en temperatur fra 20 til 60°C i 1 til 5 timer, reaksjonen foregår fortrinnsvis ved et temperaturområde fra 20 til 30°C i 2 til 4 timer.

Denne reduksjonen utnytter typisk 0,8 til 1,3 ekvivalenter natriumborohydrid, optimalt blir 0,9-1,0 ekvivalenter anvendt. Oppløsningsmiddelblandingen inneholder en lavere alkanol og vann. Den lavere alkanolen er typisk en C₂-C₈ alkanol; 2-propanol blir foretrukket. Oppløsningsmiddel-systemet er i området fra 5-23% alkanol/vann; foretrukne betingelser utnytter en 4 til 8% oppløsning.

I denne reduksjonen er det viktig å beholde pH i reaksjonsblandingen riktig justert. Dette blir gjennomført ved tilsetning av syre under reaksjonsprosessen.

Denne oppfinnelsen blir beskrevet i større detalj i de følgende eksemplene der alle deler, andeler, forhold og prosentdelar er ved vekt dersom annet ikke er angitt.

Eksempel 1Syntese av N-(3-oksooksykloheksen-1-yl)-2-aminobensonitril

En blanding med aminobensonitril (50,0 g), 1,3-cykloheksan-
5 dion (52,14 g) og p-toluensulfonsyremonohydrat (2,57 g) i
toluen (250 ml) blir tilbakestrømmet i flere timer med
samtidig fjerning av vann ved azeotropisk destillering.
Reaksjonsblandingen blir avkjølt til romtemperatur, og
deretter blir vann (100 ml) tilsatt. Etter omrøring i 1-2
10 timer, blir det rå produktet filtrert og skylt med toluen og
vann. Det rå produktet blir vasket ved oppslemming med vann
(ved romtemperatur i 1-2 timer). Det vaskede produktet, N-(3-
oksooksykloheksen-1-yl)-2-aminobensonitril, blir etter
filtrering, skylling med vann og tørking, oppnådd i høyt
15 utbytte.

Eksempel 2a. Syntese av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid

20 En blanding med N-(3-oksooksykloheksen-1-yl)-2-aminobensonitril
(20 g), kaliumbikarbonat (0,122 g) og jernkloridtetrahydrat
(0,121 g) i dimetylformamid (DMF) (80 ml) blir omrørt ved
tilbakestrømming i 2-6 timer.

25 Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til 80-85°C, blir 30%
vandig saltsyre (12,1 ml) tilsatt for å surgjøre blandingen
til en pH på 2,2-2,4 under opprettholdelse av en temperatur
på 80-90°C. Den rå produktsuspensjonen blir avkjølt og eldet
ved 0-5°C i 1-2 timer. Det rå produktet blir filtrert, skylt
30 med DMF (40 ml) og tørket i vakuum for å gi 22,7 g av 9-
amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid.

b. Rensing av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid

35 En oppløsning av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydro-
klorid (24,8 g) i vann (175 ml) ved 70-80°C blir behandlet
med trekull (2-2,1 g), eldet ved 90-100°C i 0,5 timer,

filtrert og filterkaken blir vasket med varmt vann (24,8 ml). Det kombinerte filtratet ved 85°C blir behandlet med 24% v/v vandig natriumklorid (17 g) og eldet ved 0-5°C i 1 time. Renset 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid (21,4 g) blir oppnådd etter filtrering, vasking med vann (24,8 ml) ved 0-5°C og tørking i vakuum.

c. Omdanning av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid til sin frie base

En oppløsning med 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid (100 g) i vann (800 ml) ved 80-85°C blir gjort basisk ved tilsetning av 50% natriumhydroksyd (33,8 g) inntil pH i oppløsningen er høyere enn 11. Den resulterende oppslemmingen av produktfri base blir eldet ved 60°C i 0,5 timer, filtrert og tørket i vakuum og gir 85,4 g av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinon.

Eksempel 3

Syntese av (±)-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol via katalytisk hydrogenering

I en 300 ml autoklav under nitrogenskylling blir det fylt 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinon (15,9 g), litiumhydroksydmonohydrat (0,63 g), 3% Pt/C (1,26 g som inneholder 58% vann) og n-butanol (111 ml). Den omrørte blandingen under en hydrogenatmosfære (861,9 KPa), blir oppvarmet til 70°C. Etter 10 timer inneholder blandingen 98,5% produkt ved HPLC. Blandingens blir avkjølt til 25°C, ventilert og skylt med nitrogen. Produktet blir oppløst som sitt acetatsalt ved tilsetning av vann (27,8 ml), eddiksyre (6,5 g) og spalting ved 25°C i 30 minutter.

Det oppløste produktet blir separert fra Pt/C katalysatoren ved filtrering etterfulgt av en 80% vandig n-butanol-skylling (15,9 ml). Det kombinerte filtratet blir gjort basisk til en pH som er høyere enn 10,5 ved tilsetning av 50% natrium-

hydroksyd (10,8 g) ved 25-30°C og den resulterende heterogene oppslemmingen blir eldet ved 25°C i 1 time. Produktet, (±)-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol, blir isolert i 90,6% utbytte etter filtrering, 80% vandig n-butanolvask (15,9 ml),
 5 vasking med vann (50 ml) og tørking i en vakuumovn.

Den følgende tabellen viser effekten på utbytte av 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol ved å variere noen parametere i eksempel 3.

10

	<u>Oppløsnings-</u> <u>middel</u>	<u>% Pt/C</u>	<u>Tid</u>	<u>Hydrogen-</u> <u>trykk</u>	<u>Utbytte</u>
15	2-propanol	3%	8 timer	1034,3 KPa	94,1%
	2-propanol	2%	14 timer	482,7 KPa	94,5%
	1-propanol	5%	10 timer	482,7 KPa	94,2%
	2-propanol	5%	10 timer	482,7 KPa	81,5%
	1-propanol*	3%	6 timer	1034,3 KPa	92,0%
20	1-propanol**	3%	6 timer	1034,3 KPa	91,7%
	1-propanol***	3%	6 timer	1034,3 KPa	94,7%
	1-propanol****	3%	8 timer	1034,3 KPa	89,8%
	1-propanol*****	3%	6 timer	1034,3 KPa	83,0%
	2-propanol ϕ	3%	6 timer	2620,1 KPa	97,7%

25

* - 70°C

** - 60°C

*** - 80°C

**** - 90°C

30 ***** -100°C

 ϕ - 50°C, 95% vandig

35

Eksempel 4

Syntese av (\pm)-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol via natriumborohydrid reduksjonsmetoden

5 Til en suspensjon med 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinonhydroklorid (75 g), i en oppløsningsmiddelblanding av 2-propanol (18,8 ml) og vann (356 ml) blir det tilsatt porsjonsvis ved romtemperatur, en oppløsning med natriumborohydrid (12,84 g) i 137,5 ml 0,5% vandig natriumhydroksyd.

10 pH i reaksjonsblandingen blir holdt under 8,2 ved tilsetninger ved ulike mellomrom av 6N HCl. Når tilsetningen av natriumborohydridoppløsningen er fullstendig, blir pH i reaksjonsblandingen justert til 9,5-11 ved tilsetning av 50% vandig natriumhydroksyd. Det rå produktet, som den frie basen
15 blir filtrert og skylt med vann.

Det fuktige rå produktet blir suspendert i en oppløsningsmiddelblanding med 2-propanol og vann ved romtemperatur.
20 Vandig eddiksyre (50-60%) blir tilsatt for å justere pH i reaksjonsblandingen til 6-7. Blandingen blir omrørt i flere minutter inntil en homogen oppløsning blir oppnådd. Det rensede frie baseproduktet, (\pm)-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol kan bli oppnådd ved ny basebehandling med en 50%
25 NaOH-oppløsning, filtrering, skylling med vandig 2-propanol og vann, og tørking i vakuumovn.

Eksempel 5

Katalytisk hydrogenering av 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinon til 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin-1-ol og 9-amino-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroakridin-1-ol uten utnyttelse av litiumhydroksyd

35 En 150 ml Parr-hydrogeneringsbeholder blir fylt med 9-amino-3,4-dihydro-1(2H)-akridinon (6,0 g), Pt/C (med 65% H₂O) (0,86 g) og 1-butanol (42 ml). Blandingen blir trykkpålagt og ventilert tre ganger med nitrogen (482,7 KPa) og tre ganger

med hydrogen (482,7 KPa) ved 23-25°C. Etter den siste hydrogenskyllingen blir flasken trykkpålagt på nytt med hydrogen til 482,7 KPa og oppvarmet til 70°C med risting. Prøver blir fjernet ved 2, 4 og 12 timer til HPLC analyser. Resultatene er gitt under i tabell I.

TABELL I

<u>Tid</u>	% tetra hydro alkohol <u>w/o LiOH</u>	% tetra hydro* alkohol <u>w/o LiOH</u>	% utgangs- keton	% okta- hydro alkohol
2	9,5 %	52,6 %	87,5 %	3,1 %
4	8,8 %	81,9 %	87,3 %	3,9 %
12	20,2 %	96,8 %	71,7 %	8,1 %

*-tilsvarende eksperimentkjøring anvender LiOH·H₂O (0,2 ekvivalenter) som promotor.

Eksempel 6

Syntese av N-(cykloheksen-1-yl)-2-aminobensenitril

Til en 300 ml, 3-halset rund-bunnet flaske utstyrt med en overhengende rører, Dean-Stark oppfanger og termometer blir det fylt 13,3 g 2-aminobenzonitril, 133,5 ml xylen, 16,64 g cykloheksanon og 0,905 g p-toluensulfonsyremonohydrat. Den omrørte oppløsningen blir oppvarmet til tilbakestrømming med samtidig fjerning av vann ved azeotropisk destillering i 9 timer. Blandingen blir deretter avkjølt til romtemperatur og tømt i 150 ml vann. Etter omrøring i 15 minutter blir fasene separert. Den vandige fasen blir ekstrahert med 25 ml xylen og de kombinerte organiske fasene blir omrørt med 100 ml vann i 10 minutter etter at pH blir justert til rundt 8 eller 9 med 10% vandig natriumhydroksyd. Fasene blir separert; den organiske fasen blir vasket med 100 ml vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper og gir 20,87 g av en olje. Den rå blandingen blir anvendt i det neste trinnet uten rensing.

Eksempel 7Syntese av 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin

5 Til en 250 ml, 3-halset rund-bunnet flaske utstyrt med en overhengende rører, konsensator og termometer blir det fylt 20,8 g N-(cykloheksen-1-yl)-2-aminobensonitril, 90 ml dimetylformamid, 2,26 g jernkloridtetrahydrat og 1,13 g kaliumbikarbonat. Den omrørte blandingen blir tilbakestrømmet i 2-4 timer, og får deretter anledning til å avkjøles. Reak-

10 sjonsblandingen blir konsentrert på en rotasjonsinndamper og gir 21,72 g av en olje.

Oljen blir fordelt mellom toluen og 3N HCl; og den vandige fasen blir gjort basisk for å ekstrahere produktet i

15 diklormetan. Den organiske fasen blir tørket over kaliumkarbonat, filtrert og konsentrert på en rotasjonsinndamper og gir 10,1 g av et faststoff. En annen prøve på 3,28 g ble også isolert. De to faste stoffene blir kombinert og renses via kromatografi ved å anvende silikagel og gir 8,3 g av 9-amino-

20 1,2,3,4-tetrahydroacridin.

Eksempel 8Syntese av 9-benzylamino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol via katalytisk hydrogenering

25 I en 300 ml autoklav under en nitrogenskylling blir det tømt 9-benzylamino-3,4-dihydro-1(2H)-acridinon (22,7 g), litiumhydroksydmonohydrat (0,63 g), 3% Pt/C (5,42 g som inneholder 65% vann) og n-propanol (159 ml). Den omrørte blandingen (500

30 rpm), under en hydrogenatomsfære (2758-6895 KPa), blir oppvarmet til 70°C. Etter 23 timer inneholder blandingen >99,5% produkt ved HPLC. Blandingens ble avkjølt til 25°C, ventilert og skylt med nitrogen. Det oppløste produktet blir separert fra Pt/C katalysatoren ved filtrering etterfulgt av

35 en n-propanol (22,7 ml) skylling. Det kombinerte filtratet blir konsentrert under 30°C og den resulterende heterogene oppslemmingen blir eldet ved 5°C i 1 time. Produktet 9-

177748

11

benzylamino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol, blir isolert i 70% utbytte (99,0% HPLC renhet) etter filtrering, n-propanolvask, og tørking i en vakuumovn.

5

10

15

20

25

30

35