



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314079**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup>

C 07 C 327/32, C 07 D 213/56,  
A 61 K 31/16, 31/44

## Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994482	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.03.18, PCT/EP98/01584
(22) Inng. dag	1999.09.16	(85) Videreføringsdag	1999.09.16
(24) Løpedag	1998.03.18	(30) Prioritet	1997.03.20, US, 39845
(41) Alm. tilgj.	1999.09.16		
(45) Meddelt dato	2003.01.27		

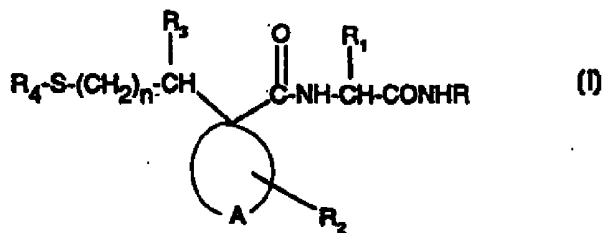
(71) Patenthaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, CH
(72) Oppfinner	Cynthia Anne Fink, Lebanon, NJ 08833, US
(74) Fullmektig	Zacco Norway AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse **Visse cycliske tiosubstituerte acylaminosyreamidderivater**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Fremlagt er forbindelser med formel (I) hvori R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, A og n er som definert; farmasøytisk akseptable salter derav, disulfider som korresponderer til nevnte forbindelse med formel (I), hvori R<sub>4</sub> er hydrogen; fremgangsmåter for fremstilling derav; farmasøytiske sammensetninger som innbefatter nevnte forbindelser; og en fremgangsmåte for inhibering av TNF-alfa og matriksdegraderende metallproteinase-aktivitet og behandling av TNF-alfa og matriks metalloproteinase-avhengige sykdommer eller tilstander, f.eks. inflammasjonssykdommer, osteoartritt, reumatoid artritt og tumorer hos pattedyr ved anvendelse av slike forbindelser.





eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller et disulfid som korresponderer til nevnte forbindelse med formel I hvori  $R_4$  er hydrogen.

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen avhenger av naturen til substituentene, fremviser en eller flere asymmetriske karbonatomer. Også den A-inneholdende ringsubstituenten  $R_2$  er enten cis eller trans til amidgruppen. De resulterende diastereoisomerene, enantiomerene og geometriske isomerene er omfattet av den foreliggende oppfinnelsen.

10 Foretrukket er forbindelser ifølge oppfinnelsen hvori konfigurasjonen av det asymmetriske karbonatomet til den terminale aminosyreamidhalvdelen korresponderer til den til en L-aminosyreforløper og betegnes (S)-konfigurasjonen.

15 Videre foretrukket er forbindelser med formel I hvori den A-inneholdende ringen er f.eks. cykloheksan hvori substituenten  $R_2$  er i 4-posisjonen og er foretrukket cis til amidgruppen.

20 Forbindelser hvori  $R_4$  er acyl står for forelegemiddelacylderivater og er foretrukket de som er avledet fra en organisk karbonsyre, en organisk karboksylsyre eller en karbaminsyre.

Et acylderivat som er avledet fra en organisk karboksylsyre er f.eks. lavere alkanoyl, fenyl-lavere alkanoyl eller usubstituert eller substituert aroyl, slik som benzoyl.

25 Et acylderivat som er avledet fra en organisk karbonsyre er f.eks. alkoksykarbonyl, særlig lavere alkoksykarbonyl, som er usubstituert eller substituert med karbocyklisk eller heterocyklisk aryl eller er cykloalkoksykarbonyl, særlig  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkyloksykarbonyl, som er usubstituert eller substituert med lavere alkyl.

30 Et acylderivat som er avledet fra en karbaminsyre er f.eks. aminokarbonyl som er substituert med lavere alkyl, karbocyklisk eller heterocyklisk aryl-lavere alkyl, karbocyklisk eller heterocyklisk aryl, lavere alkylen eller lavere alkylen avbrutt med O eller S.

35 Farmasøytisk akseptable salter av en hvilken som helst sur forbindelse ifølge oppfinnelsen er salter dannet med baser, nemlig kationiske salter slik som alkali og jordalkalimetallsalter, slik som natrium, litium, kalium, kalsium, magnesium, så vel som

ammoniumsalter, slik som ammonium, trimetylammonium, dietylammonium, og tris-  
(hydroksymetyl)-metylammoniumsalter.

Lignende syreaddisjonssalter, slik som av mineralsyrer, organiske karboksyl og  
5 organiske sulfonsyrer, f.eks. saltsyre, metansulfonsyre, maleinsyre, er mulig gitt at en  
basisk gruppe, slik som pyridyl, utgjør en del av strukturen.

De generelle definisjonene anvendt heri har følgende betydning innenfor omfanget av  
den foreliggende oppfinnelsen, med mindre annet er gitt.

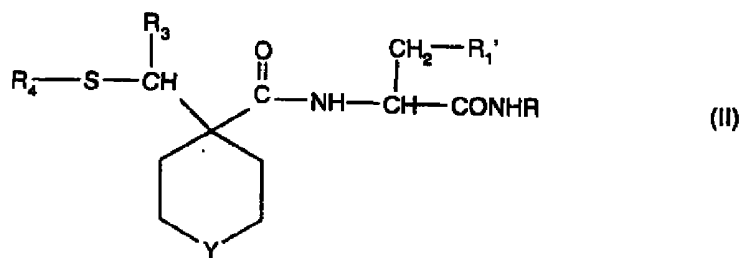
10

Begrepet "lavere" referert til ovenfor og heretter i forbindelse med organiske radikaler  
eller forbindelser respektivt definerer slik som forgrenede eller uforgrenede med opp til  
og inkluderende 7, foretrukket opp til og inkluderende 4 og fordelaktig et eller to  
karbonatomer.

15

En spesiell utførelsesform av oppfinnelsen angår forbindelser med formel II

20



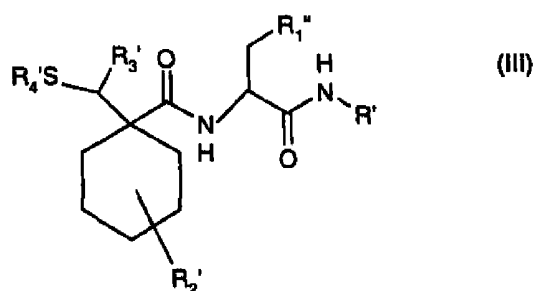
25

hvor R, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> og R<sub>5</sub> har betydningene som definert ovenfor,

30 R<sub>1</sub>' er feny-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl; ogY er NR<sub>5</sub>.

En videre utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen angår forbindelser med  
formel III

35



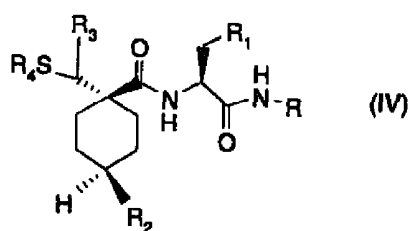
10 hvori R' er fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt blant C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, halogen, trifluormetoksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyltio, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino eller karboksy, pyridyl, fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl; R<sub>1</sub>' er fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl; R<sub>2</sub>' er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy; R<sub>3</sub>' er hydrogen eller fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl; og R<sub>4</sub>' er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoyl eller benzoyl.

15

Foretrukket er nevnte forbindelse med formel III hvori R<sub>2</sub> er i 4-posisjonen på cykloheksanringen.

Videre er forbindelser med formel IV foretrukket

20



25

30 hvori R<sub>2</sub> og amidkjeden er cis til hverandre, og R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> har betydningene som definert ovenfor.

Foretrukket i tur er nevnte forbindelser med formel IV hvori R fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt blant C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, halogen, trifluormetoksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyltio, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino eller karboksy, pyridyl; R<sub>1</sub> er fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl; R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy; R<sub>3</sub> er hydrogen; og R<sub>4</sub> er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoyl.

35

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremviser verdifulle farmakologiske egenskaper hos pattedyr som inkluderer mennesker.

5 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhiberer matriks degenererende metalloproteinase slik som gelatinase, stromelysin, kollagenase (som inkluderer kollagenase 1 og 3), og makrofag metalloelastase, og membrantype matriks metalloproteinaser, slik som MT-MMP 1 og 2. De er særlig anvendelige som kollagenase-3 inhibitorer. Forbindelser ifølge oppfinnelsen er også inhibitorer av TNF alfa konverteringsenzym (TNF-alfa konvertase) og således inhibere TNF alfa aktivitet, f.eks. undertrykke produksjonen og/eller frigivelsen av TNF alfa, en viktig mediator for inflammasjons- og vevsvekst.

Således inhiberer forbindelsene ifølge oppfinnelsen matriksdegenerering og er anvendelige for behandlingen av gelatinase-, stromelysin-, kollagenase-, TNF alfa-, MT-MMP-1 og 2- og makrofage metalloelastase-avhengige patologiske tilstander hos dyr.

15 Slike tilstander inkluderer maligne og ikke-maligne tumorer (ved inhibering av tumorvekst, tumormetastase, tumorprogresjon eller invasjon og/eller tumorangiogenese), slike tumorer inkluderer f.eks. bryst, lunge, blære, tykktarm, ovarian og hudkreft. Andre tilstander som kan behandles med forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer reumatoid artritt osteoartritt, bronkinale forstyrrelser (slik som astma ved

20 inhibering av degradering av elastin), aterosklerotiske tilstander (ved f.eks. inhibere ruptur av aterosklerotisk plakk) så vel som akutt koronar syndrom, hjerteattak, (kardia iskemi), slag (celebral iskemi), restenose etter angioplasti, og også vaskulære ulkerasjoner, ectasia og aneurysmaer.

25 Ytterligere tilstander som kan behandles med forbindelser ifølge oppfinnelsen er inflammasjonsdemyeliniserende sykdommer i nervesystemet hvori myelindestruksjon eller tap er involvert (slik som multippel sklerose), optiske neuritier, neuromyelitis optica (Devics sykdom), diffuse og transisjonale sklerose (Schilders sykdom) og akutt disseminert encefalomyelitis, også demyeliniserende feriferale neuropatier slik som

30 Landry-Guillain-Barre-Strohl syndrom for bevegelsesdefekter; også vevsulkerasjon (f.eks. epidermal og gastrisk ulkerasjon), unormal sårleging, periodental sykdom, bensykdom (f.eks. Pagets sykdom og osteoporose). Også endometrioser, septisk sjokk, inflammasjons bowel-sykdom, Crohns sykdom og lignende.

35 Okulære applikasjoner av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer behandling av okulær inflammasjon, korneale ulkerasjoner, ferygium, keratitis, keratoconus, åpen

vinkel glaukoma, retinopatii og også deres anvendelse i forbindelse med refraktiv kirurgi (laser eller innsnitt) for å minimalisere skadelige effekter.

Forbindelsene er særlig anvendelige for behandling av f.eks. inflammasjonstilstander, osteoartritt, reumatoid artritt og tumorer.

Fordelaktige effekter ble evaluert i farmakologiske tester generelt kjente i litteraturen, som inkluderer testundersøkelser og prosedyrer, f.eks. in vitro og in vivo testene, som beskrevet eller referert i WO 97/22587.

10

Kollagenase-3 inhiberingsaktivitet bestemmes som følger:

En nM forrådsløsning av substrat MCA-Pro-Leu-Gly-Dpa-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>, J. Biol. Chem. 271, 1544-1550, 1996 og 10 nM forrådsløsning av inhibitor ble fremstilt i DMSO. De ble fortynnet med undersøkelsesbuffer (20 nM tris ved pH 7,5 som inneholder 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,002% natriumazid) hvis ønsket. Rekombinant pro-kollagenase-3 aktiveres med 1 mM APMAA, og lagres i undersøkelsesbuffer etter ekstensiv dialyse i undersøkelsesbufferen. Rekombinant enzymløsning (0,05 ml, 1,3 nM) blandes med 0,05 ml inhibitorløsning ved forskjellige konsentrasjoner i 10 minutter ved romtemperatur. Deretter blir 0,025 ml av 8 µM substratløsning tilsatt og fluorescens (λ<sub>ex</sub> = 325; λ<sub>em</sub> = 405) blir kontinuerlig målt ved romtemperatur. Prosent inhibering av kollagenase-3 aktivitet blir bestemt fra effekten av inhibitoren ved forskjellige konsentrasjoner på forandringen i fluorescens; IC<sub>50</sub> bestemmes grafisk.

Effekten av vaskulære aneurysmer, f.eks. inhiberingen av aneurysmedannelsen, kan bestemmes i eksperimentelle modeller slik som Apo-E transgenetisk mus og/eller LDL reseptorutslagsmus.

Forbindelser med formel I fremviser ønskede egenskaper in vitro og in vivo tester. F.eks. har forbindelser med formel I IC<sub>50</sub><sup>s</sup> på ca. 10 nM til ca. 5 µM, spesielt fra ca. 10 nM til ca. 500 nM, når de testes for å bestemme inhiberingen av stromelysaktivitet ifølge den modifiserte prosedyren til Harrison et al. (Harrison, R.A., Teahan J., og Stein R.. En halvledende, høy-ytelser kromatografibasert undersøkelse av stromelysin, Anal. Biochem. 180, 110-113 (1989)); har IC<sub>50</sub><sup>s</sup> på ca. 50 nM til ca. 5 µM, spesielt fra ca. 50 nM til ca. 500 nM, når de testes i en undersøkelse for kollagenase-1 aktivitet og har IC<sub>50</sub><sup>s</sup> på ca. 5 til ca. 100 nM når de testes i kollagenase-3 inhiberingsaktivitetsundersøkelsen ovenfor.

35



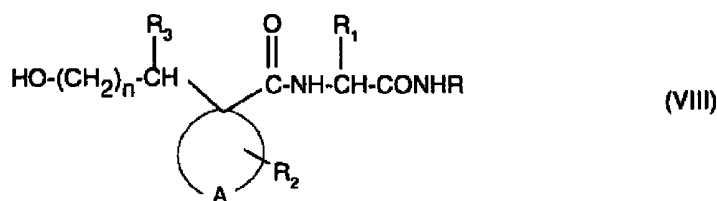
hvor  $R_4$  er t-butyl eller valgfritt substituert benzyl til en korresponderende forbindelse med formel I hvor  $R_4$  er hydrogen;

og, hvis nødvendig, midlertidig beskytte eventuelle forstyrrende reaktive gruppe(r) og deretter frigjøre den resulterende forbindelsen ifølge oppfinnelsen; og hvis nødvendig eller ønskelig, omdanne en resulterende forbindelse ifølge oppfinnelsen til en annen forbindelse ifølge oppfinnelsen, og/eller hvis ønskelig, omdanne en resulterende fri forbindelse til et salt eller et resulterende salt til en fri forbindelse eller til et annet salt; og/eller separere en blanding av isomerer eller racemater som oppnås i de enkelte isomerene eller racematene, og/eller, hvis ønskelig, løse opp racematet i de optiske antipodene.

En reaktiv forestret hydroksygruppe i en forbindelse med formel V står for hydroksy forestret med en sterk syre, særlig en sterk uorganisk syre, slik som hydrohalidsyre, særlig hydroklorid, hydrobromid eller hydrojodidsyre, eller med en sterk organisk syre, særlig en sterk organisk sulfonsyre, slik som en alifatisk eller aromatisk sulfonsyre, f.eks. metansulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre eller 4-brombenzensulfonsyre. Et reaktivt forestret derivat blant de nevnte er særlig halogen, f.eks. klor, brom eller jod, eller alifatisk eller aromatisk substituert sulfonyloksy, f.eks. metansulfonyloksy, 4-metylbenzensulfonyloksy (tosyloksy) eller trifluormetansulfonyloksy.

Fremgangsmåten ovenfor for syntesen av forbindelser ifølge oppfinnelsen kan utføres i henhold til reaksjoner generelt kjent i litteraturen, ved anvendelse av vanlige løsemidler, f.eks. inerte løsemidler og beskyttende grupper hvis passende, f.eks. som beskrevet i WO 97/22587.

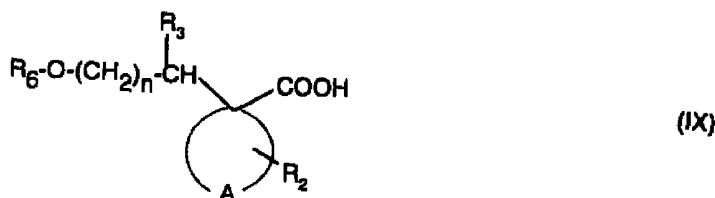
Utgangsstoffene med formel V kan i sin tur fremstilles fra en korresponderende forbindelse med formel VIII



i henhold til fremgangsmåter godt kjente i litteraturen, f.eks. ved behandling med metansulfonylchlorid i et inert løsemiddel (slik som metylenklorid) og under nærvær av en base, slik som trietylamin.

- 5 Intermediatene med formel VIII kan i sin tur fremstilles ved kondensering av en forbindelse med formel IX

10



15

- 20 eller et reaktivt funksjonelt derivat derav hvori  $R_6$  er en O-beskyttende gruppe (slik som benzyl) med en forbindelse med formel X



25

under betingelser godt kjente i litteraturen for peptidsyntese.

- Kondensasjonen med en fri karboksylsyre med formel IX utføres fordelaktig under nærvær av et kondensasjonsmiddel slik som dicykloheksylkarbodiimid eller N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etylkarbodiimid under nærvær av hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol, 1-hydroksy-, benzotriazol eller benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfonium heksafluorfosfat (BOP reagens), og trietylamin eller N-metylmorfolin, i et inert polart løsemiddel slik som dimetylformamid eller metylenklorid, foretrukket ved romtemperatur.

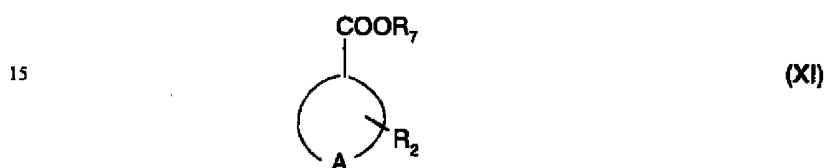
35

Reaktive funksjonelle derivater av karboksylsyrer med formel IX er foretrukket syrehalider (f.eks. syreklorid) og blandede anhydrider, slik som pivaloyl eller

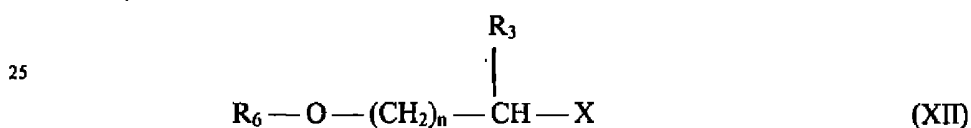
isobutyloksykarbonylanhydrid, eller aktiverte estere slik som benzotriazol, 7-azabenzotriazol eller heksafluorfenylester.

Kondensasjonen via et reaktivt funksjonelt derivat av en syre med formel IX i form av et syrehalid, fordelaktig et syreklorid eller blandet anhydrid, utføres i et inert løsemiddel slik som toluen eller metylenklorid, fordelaktig under nærvær av en base, f.eks. en uorganisk base slik som kaliumkarbonat eller en organisk base slik som trietylamin, N-metylmorfolin eller pyridin, foretrukket ved romtemperatur.

Med hensyn til syntesen av intermediatene med formel IX kan slike fremstilles ved kondensasjon av en forbindelse med formel XI



20  
hvor COOR<sub>7</sub> står for forestret karboksyl, f.eks. lavere alkoksykarbonyl, med f.eks. en forbindelse med formel XII



30  
hvor R<sub>6</sub> er en O-beskyttende gruppe (slik som benzyl) og X er et reaktivt forestret hydroksyl, slik som halogen eller alkylsulfonyloksy, under nærvær av en sterk vannfri base, slik som litiumdietylamin, i et løsemiddel slik som tetrahydrofuran.

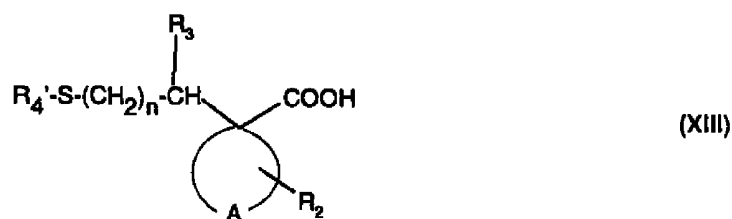
Den beskrevne kondensasjonen for fremstillingen av intermediatene med formel IX (når R<sub>2</sub> ikke er hydrogen) som kan føre til cis- og transisomerer finner sted på en stereoselektiv måte. F.eks. fører kondensasjonen av 4-R<sub>2</sub>-substituerte cykloheksan-karboksylyreestere med f.eks. benzyloksymetylklorid fortrinnsvis til intermediater hvor R<sub>2</sub> og karboksylgruppene er cis til hverandre. Slike cisintermediater kan deretter

35

omdannes til sluttprodukter med formel IV (med stereokjemien som indikert) ved anvendelse av L-aminosyreamid i den etterfølgende kondensasjonen.

Utgangsstoffene med formel X, XI og XII er kjente i litteraturen eller kan fremstilles ifølge analoge fremgangsmåter kjente i litteraturen.

Alternativt kan forbindelsene med formel I fremstilles ved kondensering av en forbindelse med formel XIII



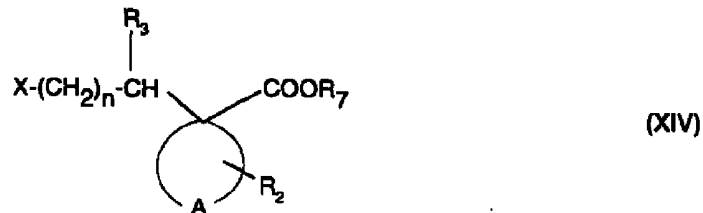
eller et reaktivt funksjonelt derivat derav hvori A, n, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har betydningene som definert ovenfor og R<sub>4</sub>' står for en S-beskyttende gruppe, f.eks. acyl, t-butyl eller valgfritt substituert benzyl, med en forbindelse med formel X



hvori R og R<sub>1</sub> har betydningene som definert ovenfor.

Denne fremgangsmåten blir fordelaktig anvendt for forbindelser hvori R<sub>3</sub> er forskjellig fra hydrogen.

Intermediatene med formel XIII kan i sin tur fremstilles ved behandling av en forbindelse med formelen



hvor  $A$ ,  $X$ ,  $n$ ,  $R_2$  og  $R_3$  har betydningene som definert ovenfor og  $\text{COOR}_7$  står for forestret karboksyl, f.eks. lavere alkoksykarbonyl med en forbindelse med formel VI



eller et metallsalt derav hvor  $R_4''$  har betydningene som definert ovenfor.

Alkoholforløperne til utgangsstoffene med formel XIV kan oppnås ved anvendelse av metodologien essensielt som beskrevet ovenfor for syntesen av intermediater med formel IX, og avbeskytte de korresponderende  $\text{O-R}_6$  beskyttede intermediatene.

Alkoholforløperne til intermediatene med formel XIII hvor  $n$  er null kan fordelaktig fremstilles ved kondensasjon av en forbindelse med formel XI



hvor  $\text{COOR}_7$  er forestret karboksyl med et aldehyd med formelen XV



under vannfrie basiske betingelser, f.eks. under nærvær av litiumdietylamid, som gir en forbindelse med formel XVI



Karboksylysyreestere kan fremstilles fra en karboksylysyre ved kondensasjon med f.eks. halidet som korresponderer til  $R_2-OH$ , under nærvær av en base, eller med overskudd av alkoholen under nærvær av en syrekatalysator, ifølge fremgangsmåter godt kjente i litteraturen.

5

Karboksylysyreestere og S-acylderivater kan hydrolyseres, f.eks. med vandig alkali slik som alkalimetallkarbonater eller hydroksider.

Oppfinnelsen angår også et hvilket som helst nytt utgangsstoff og fremgangsmåter for deres fremstilling.

10

Avhengig av valget av utgangsstoffer og fremgangsmåter kan de nye forbindelsene være i form av en av de mulige isomerene eller blandinger derav, f.eks., som i det vesentlige rene geometriske (cis eller trans) isomerer, optiske isomerer (antipoder), racemater eller blandinger derav. De tidligere nevnte mulige isomerene eller blandinger derav er innenfor området til foreliggende oppfinnelse.

15

En hvilken som helst resulterende blanding av isomerer kan separeres på basis av de fysiokjemiske forskjellene til bestanddelene, til de rene geometriske eller optiske isomerene, diastereoisomerene, racematene, f.eks. ved kromatografi og/eller fraksjonell krystallisasjon.

20

Et hvilket som helst resulterende racemat av sluttprodukter eller intermediater kan deles opp i optiske antipoder ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved separasjon av de diastereomere saltene derav, oppnådd med en optisk aktiv syre eller base, og frigjøre den optisk aktive sure eller basiske forbindelsen. Karboksylysyreintermediatene kan således spaltes i deres optiske antipoder f.eks. ved fraksjonell krystallisasjon av d- eller l-(alfa-metylbenzylamin, cinkonidin, cinkonin, quinin, quinidin, efedrin, dehydroabietylamin, brucin eller stryknin)-salter. Racemiske produkter kan også skilles ved kiral kromatografi, f.eks. høytrykks væskerkromatografi ved anvendelse av en kiral absorbent.

30

Til slutt oppnås forbindelser ifølge oppfinnelsen enten i fri form, eller som et salt derav hvis saltdannende grupper er tilstede.

35

Sure forbindelser ifølge oppfinnelsen kan omdannes til salter med farmasøytisk akseptable baser, f.eks. et vandig alkalimetallhydroksid, fordelaktig under nærvær av et

eterisk eller alkoholisk løsemiddel, slik som en lavere alkanol. Fra løsningsene av sistnevnte kan saltene presipiteres med etere, f.eks. dietyleter. Resulterende salter kan omdannes til de frie forbindelsene ved behandling med syrer. Disse eller andre salter kan også anvendes for rensing av forbindelsene som oppnås.

5

Forbindelser ifølge oppfinnelsen som har basiske grupper kan omdannes til syreaddisjonssalter, særlig farmasøytisk akseptable salter. Disse dannes, f.eks., med uorganiske syrer, slik som mineralsyrer, f.eks. svovelsyre, en fosforsyre eller hydrohalosyre, eller med organiske karboksylsyrer, slik som (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
10 alkankarboksylsyrer som, f.eks., er usubstituerte eller substituerte med halogen, f.eks. eddiksyre, slik som mettede eller umettede dikarboksylsyrer, f.eks. oksalsyre, ravsyre, maleinsyre eller fumarsyre, slik som hydroksykarboksylsyrer, f.eks. glukolsyre, melkesyre, eplesyre, vinsyre eller sitronsyre, slik som aminosyrer, f.eks. aspartansyre eller glutansyre, eller med organiske sulfonsyrer, slik som (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylsulfonsyrer  
15 (f.eks. metansulfonsyre) eller arylsulfonsyrer som er usubstituerte eller substituerte (f.eks. med halogen). Foretrukket er salter dannet med saltsyre, metansulfonsyre og maleinsyre.

I lys av det nærme slektskapet mellom de frie forbindelsene og forbindelsene i form av deres salter, uansett hvor en forbindelse blir referert til i denne sammenheng, er også et  
20 korresponderende salt ment, gitt at dette er mulig eller passende under gitte omstendigheter.

Forbindelsene, som inkluderer deres salter, kan også oppnås i form av deres hydrater,  
25 eller inkluderer andre løsemidler anvendt for deres krystallisasjon.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen er de som er egnet for enteral, slik som oral eller rektal, transdermal, topisk og parenteral administrasjon til pattedyr, som inkluderer mennesker, for å inhibere TNF-alfa konverterende enzym og matriks-  
30 degraderende metalloproteinaser, og for behandlingen av forstyrrelser som er mottagelige dertil, som innbefatter en effektiv mengde av en farmakologisk aktiv forbindelse ifølge oppfinnelsen, alene eller i kombinasjon, med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

35 F.eks. inkluderer oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger, formuleringer, kombinasjoner med andre terapeutiske midler, doseringer, doseringsformer og fremgangsmåter for anvendelse som beskrevet i WO 97/22587. Det relevante som

fremgår av WO 97/22587, f.eks. som referert til ovenfor, er omfattet innenfor den foreliggende oppfinnelsen.

Følgende eksempler er ment å illustrere oppfinnelsen og er ikke fremsatt som noen  
5 begrensning dertil. Temperaturer er gitt i grader Celsius. Hvis ikke annet er nevnt, er alle fordampninger utført under redusert trykk, foretrukket mellom ca. 15 og 100 mm Hg (= 20-133 mbar). Strukturen av sluttproduktene, intermediatene og utgangsstoffene bekreftes med standard analyseteknikker, f.eks. mikroanalyse og spektroskopiske karakteriseringer (f.eks. MS, IR, NMR). Forkortelser som anvendes er de som vanligvis  
10 brukes i litteraturen. Konsentrasjonen for  $[\alpha]_D$  bestemmelsene er uttrykt i mg/ml.

#### EKSEMPEL 1

15 (a) Til en løsning av 2-[N-(1-metansulfonyloksymetyl-4-metoksykloheksankarbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid (1,63 g, 2,68 mmol) i acetonitril (50 ml) blir det tilsatt kaliumtioacetat (0,61 g, 5,36 mmol). Blandingen ble varmet til reflux i 15 timer og deretter avkjølt. Den organiske fasen ble vasket med saltvann, avfarget og løsemidlet ble fjernet som ga en olje. Oljen renses med  
20 flashkromatografi (SiO<sub>2</sub>, heksan/etylacetat, 1% metanol) som gir (S)-2-[N-(1-acetylmerkaptometyl)-cis-4-metoksykloheksankarbonyl]amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid som et fast stoff. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> d 7,75 (s, 1H), 7,32 (m, 9H), 7,10 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,75 (q, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12-1,80 (m, 4H), 1,30 (m, 4H). Dette er forbindelsen med formel IV hvori R er fenyl,  
25 R<sub>1</sub>' er fenyl, R<sub>2</sub> er metoksy, R<sub>3</sub> er H og R<sub>4</sub> er acetyl.

Utgangsstoffene ble fremstilt som følger:

Til en rørt løsning av N-BOC-L-fenylalanin (20 g, 75,4 mmol) i metylenklorid (200 ml)  
30 ble det tilsatt anilin (7,0 ml, 75,4 mmol), dicykloheksylkarbodiimid (15,5 g, 75,4 mmol) og 1-hydrokso-7-azabenzotriazol (10,3 g, 75,4 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Det faste stoffet ble filtrert fra og filtratet ble vasket med 5% sitronsyre (50 ml), en mettet løsning med natriumbikarbonat (50 ml) og saltvann (50 ml). Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under  
35 redusert trykk som ga et lysebrunt fast stoff. Det faste stoffet ble rekrystallisert fra etylacetat som ga N-BOC-L-fenylalanin-N-fenylamid som et hvitt fast stoff (11 g).

Til en løsning av N-BOC-L-fenylalanin-N-fenylamid (1,7 g, 5 mmol) i metylenklorid (75 ml) ble det boblet tørr HCl-gass i 15 minutter. Løsemidlet ble deretter fjernet under redusert trykk som ga et hvitt skum, smeltepunkt 215-216°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,9 (s, 1H), 8,5 (bs, 3H), 7,4-7,1 (m, 10H), 4,3 (t, 1H), 3,15 (m, 2H).

5

Til en løsning av diisopropylamin (7,27 g, 72 mmol) i tetrahydrofuran (100 ml) ved det ved -50°C tilsatt 2,5 M n-butyllitium (28,8 ml, 72 mmol). Blandingen ble varmet til 0°C og rørt i 10 minutter. Løsningen ble avkjølt til -50°C og 4-metoksykloheksylkarboksyl-syremetylester (10,33 g, 60 mmol) ble tilsatt dråpvis.

- 10 Blandingen ble forsiktig varmet opp til 0°C og rørt i 30 minutter. Blandingen ble igjen avkjølt til 0°C og deretter ble benzyklormetylester (11,3 g, 72 mmol) tilsatt dråpvis. Blandingen ble varmet til romtemperatur og rørt over natten. Løsemidlet ble deretter fjernet i vakuum og heksan ble tilsatt til residuet. Den organiske fasen ble vasket med 1N HCl, en mettet løsning av natriumbikarbonat og saltvann. Den organiske fasen ble
- 15 tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsemidlet fjernet i vakuum som ga en olje. Oljen ble løst i etanol (70 ml) og vann (70 ml) og kaliumhydroksid (6,84 g, 120 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble varmet til reflux i 16 timer og deretter konsentrert i vakuum. En 1N løsning av natriumhydroksid ble tilsatt og den vandige fasen ble vasket med eter og deretter surgjort med konsentrert HCl. Den vandige fasen ble ekstrahert med
- 20 etylacetat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsemidlet ble fjernet som ga et fast stoff. Det faste stoffet ble vasket med heksan og tørket ved 50°C som ga cis-1-benzyloksymetyl-4-metoksykloheksankarboksylsyre som et hvitt fast stoff.

- Til en løsning av cis-1-benzyloksymetyl-4-metoksykloheksankarboksylsyre (1,39 g, 5
- 25 mmol) i metylenklorid (50 ml) ble det tilsatt L-fenylalanin N-fenylamid (1,38 g, 5 mmol), trietylamin (0,51 g, 5 mmol), 1-hydroksy-7-azabenzotriazol (0,82 g, 6 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimid (1,15 g, 6 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten og deretter ble den organiske fasen vasket med mettet løsning av natriumbikarbonat, 5% sitronsyre og saltvann. Løsningen ble tørket over
- 30 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert i vakuum som ga (S)-2-[N-(1-benzyloksymetyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid som en olje.

- En løsning av (S)-2-[N-(1-benzyloksymetyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-
- 35 3-fenylpropionsyre N-fenylamid (2,40 g, 4,8 mmol) i etanol (75 ml) og konsentrert HCl (0,5 ml) med 10% Pd/C (0,24 g) ble hydrogenert på en Parr hydrogeneringsapparat i 90 minutter ved 60 psi (1,7 x 10<sup>4</sup> dynes/cm<sup>2</sup>). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og

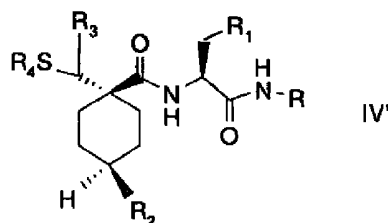
konsentrert i vakuum som ga 2-[N-(1-hydrdoksymetyl-4-metoksykloheksankarbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid som en olje.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (s, 1H), 7,25 (m, 10H), 7,06 (t, 1H), 4,3 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,88 (q, 1H), 3,46 (dq, 3,29 (s, 3H), 3,16 (d, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,22 (m, 4H).

5

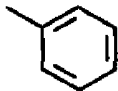
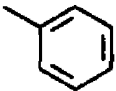
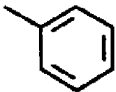
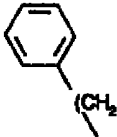
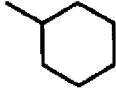
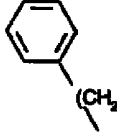
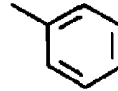
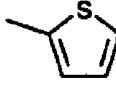
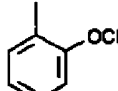
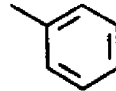
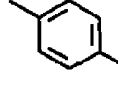
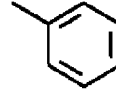
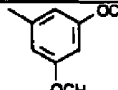
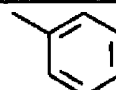
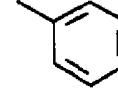
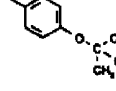
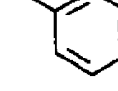
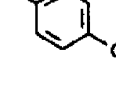
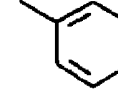
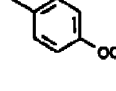
Til en løsning av (S)-2-[N-(1-hydroksymetyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid (1,1 g, 2,68 mmol) i metylenklorid (50 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,79 ml, 13,4 mmol) og metylklorid (1,53 g, 13,4 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time og deretter ble den organiske fasen fjernet. Residuet ble løst i metylenklorid (100 ml) og vasket med en mettet løsning av natriumbikarbonat, 5% sitronsyre, saltvann og deretter tørket over magnesiumsulfat. Løsningen ble filtrert og konsentrert i vakuum som ga en olje som ble rensert med flashkromatografi ( $\text{SiO}_2$ , : 2,5 : 0,5, heksan : etylacetat : metanol). (S)-2-[N-(1-metansulfonyloksymetyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid ble oppnådd som en klar olje.

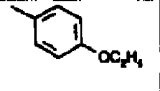
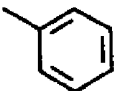
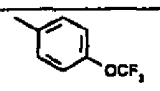
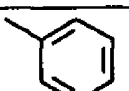
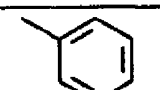
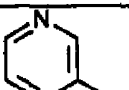
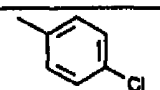
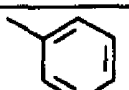
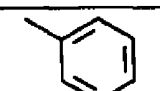
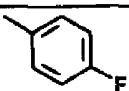
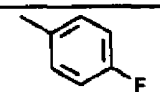
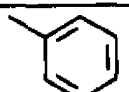
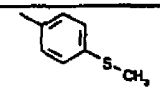
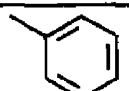
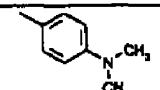
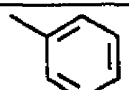
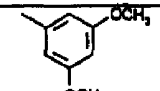
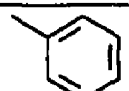
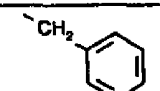
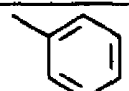
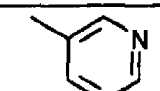
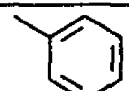
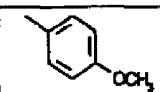
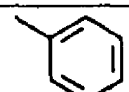
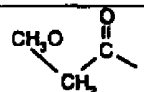
20

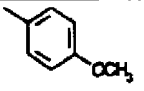
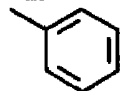
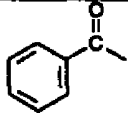
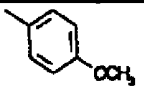
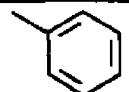
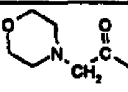
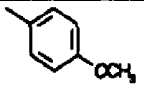
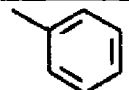
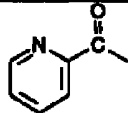
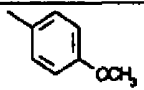
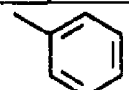
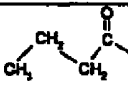
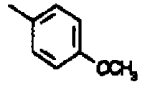
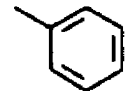
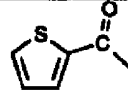
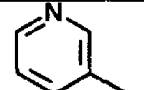
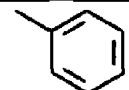
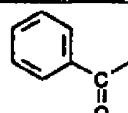
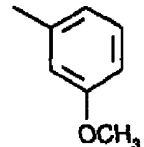
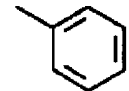
Ved å gjenta fremgangsmåten beskrevet ovenfor i eksempel 1 ved anvendelse av passende utgangsstoffer ble følgende forbindelser med formel IV' fremstilt på samme måte.



TABELL 1

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
2			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	145-146
3	CH <sub>3</sub> -		H		CH <sub>3</sub> CO-	60-64
4	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-		CH <sub>3</sub> CO-	160-161
5	CH <sub>3</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	CH <sub>3</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	138-139
6			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	148-150
7			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	128-129
8			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	142-143
9			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	148-149
10			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	130-132
11			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	77-78
13			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	139-141

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
14			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	155-156
15			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	138-139
16			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	135-137
17			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	177-178
18			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	127-129
19			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	160-163
20			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	146-147
21			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	127
22			CH <sub>3</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	162-163
23			CH <sub>3</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	149-150
24			CH <sub>3</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	143-144
25			CH <sub>3</sub> O-	H		138-139

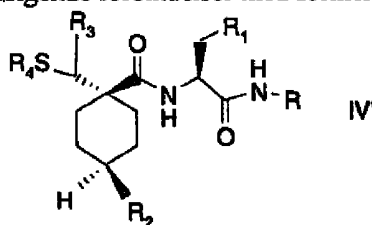
Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
26			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		165-166
27			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		172-173
28			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		87-88
29			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		144-145
30			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		Skum
31			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H		75-80
32			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	CH <sub>3</sub> CO-	132-133

## EKSEMPEL 33

(a) Til en rørt avgasset løsning av (S)-2-[N-(1-acetylmerkaptometyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid (0,60 g, 1,28 mmol) i metanol (30 ml) ble det under nitrogen ved romtemperatur tilsatt avgasset 1N NaOH (2,50 ml, 2,56 mmol). Løsningen ble rørt i 1 time og deretter surgjort til pH 1 med 1N HCl. Metanolet ble fjernet i vakuum som ga en suspensjon av et gult fast stoff i vann. Det faste stoffet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og tørket i vakuum ved 50°C i 16 timer som ga (S)-2-[N-(1-merkaptometyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid, smeltepunkt 171-172°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,30 (m, 9H), 7,09 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,95 (q, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (dd, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). Anal beregnet C 67,58; H 7,09; N 6,57, funnet C 67,39; H 7,08; N 6,48. Dette er forbindelsen med formel IV hvori R er fenyl, R<sub>1</sub>' er fenyl, R<sub>2</sub> er metoksy og R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> er hydrogen.

15

Ved å gjenta fremgangsmåten beskrevet ovenfor i eksempel 33 ved anvendelse av passende utgangsstoffer ble de følgende forbindelser med formel IV' fremstilt på lignende måte.



20

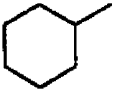
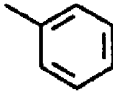
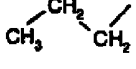
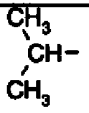
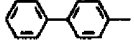
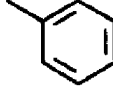
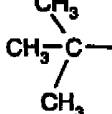
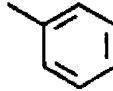
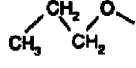
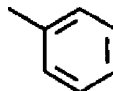
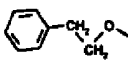
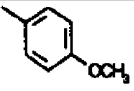
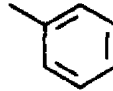
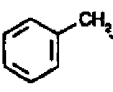
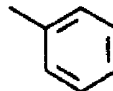
TABELL 2

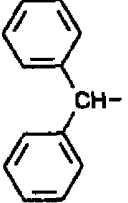
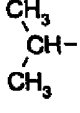
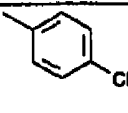
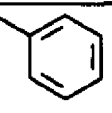
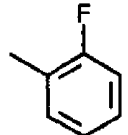
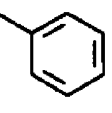
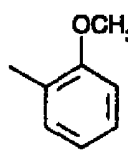
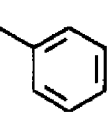
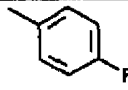
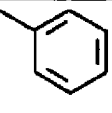
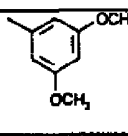
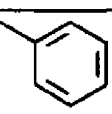
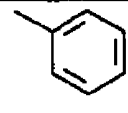
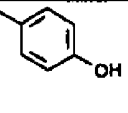
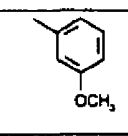
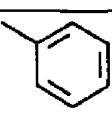
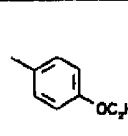
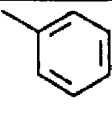
Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
34			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	159-160
35			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	91-92
36	CH <sub>3</sub> -		H		H	61-65
37	CH <sub>3</sub> -		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	111-112
38	CH <sub>3</sub> -			H	H	157.5-158.5

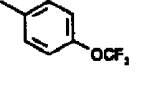
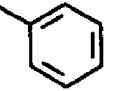
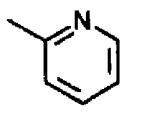
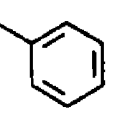
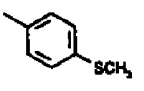
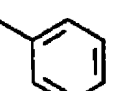
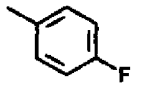
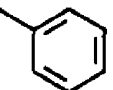
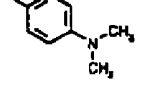
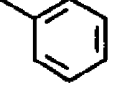
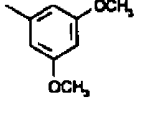
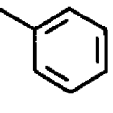
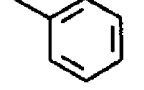
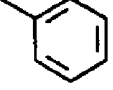
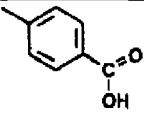
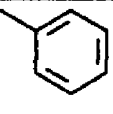
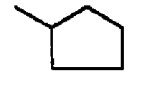
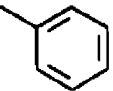
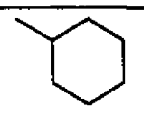
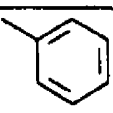
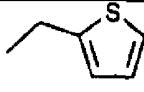
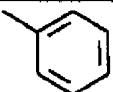
25

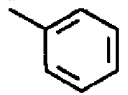
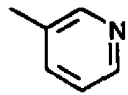
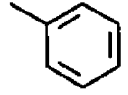
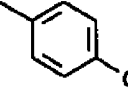
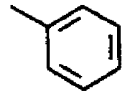
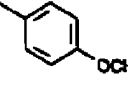
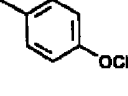
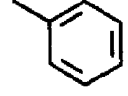
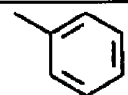
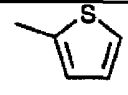
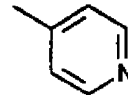
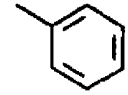
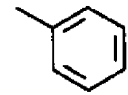
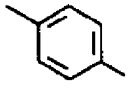
30

35

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
39	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-	H	H	161-162
40	CH <sub>3</sub> -			H	H	136-137
41	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-	H	H	106-108
42	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-	H	H	135-136
43	CH <sub>3</sub> -			H	H	122-124
44	CH <sub>3</sub> -			H	H	50-52
45	CH <sub>3</sub> -			H	H	49-52
46	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-	H	H	118-119
47	CH <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub> O-	H	H	125-126
48	CH <sub>3</sub> -		H	H	H	165
49	CH <sub>3</sub> -		H	H	H	85-88

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
50			CH <sub>3</sub> O-	H	H	142-144
51			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	175-176
52			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	99-100
53			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	97-98
54			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	152-153
55			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	166-167
56			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	100-101
57			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	114-115
58			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	155-156

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
59			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	179-180
60			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	124-125
61			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	189-190
62			CH <sub>3</sub> O-	H	H	173-174
63			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	162-163
64			CH <sub>3</sub> O-	H	H	189-190
65			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	163-164
66			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	231-232
67			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	189-190
68			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	159-160
69			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	137-138

Eksempel Nr.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Smp. °C
70			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	77-78
71			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	180-181
72			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	170-171
73			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	151-152
74			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	129-130
75			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	133-137
76			C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	H	177-178

Ved å gjenta fremgangsmåtene beskrevet ovenfor i eksempel 33 ved anvendelse av passende utgangsstoffer ble de følgende forbindelser med formel IV fremstilt på lignende måte.

- 5 Eksempel 77: (S)-2-[N-(1-merkaptometyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-fenyldiksyre N-metylamid, smeltepunkt 84-86°C;

Eksempel 78: (S)-2-[N-(1-merkaptometyl-3-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, olje;

10

Eksempel 79: (S)-2-[N-(4-merkaptometyl-1-acetylpiperidiny-4-karbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, smeltepunkt 76-78°C;

- 15 Eksempel 80: (S)-2-[N-(4-merkaptometyl-1-metylsulfonylpiperidiny-4-karbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, smeltepunkt 73-74°C;

Eksempel 81: (S)-2-[N-(4-merkaptometyl-1-benzylpiperidiny-4-karbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, smeltepunkt 45°C;

- 20 Eksempel 82: (S)-2-[N-1-(3-merkaptopropyl-cis-4-metoksykloheksankarbonyl)-amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, smeltepunkt 101-102°C;

Eksempel 83: (S)-2-[N-(1-merkaptometyl)-cykloheptankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid, smeltepunkt 128-129°C.

25

#### **EKSEMPEL 84**

- Fremstilling av 3000 kapsler som hver inneholder 25 mg av den aktive ingrediensen, f.eks. 2-[N-(1-(acetylmerkaptometyl)-4-metoksykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid

35	Aktiv ingrediens	75,00 g
	Laktose	750,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose	300,00 g
	Polyvinylpyrrolidon	30,00 g
	Renset vann	q.s.
	Magnesiumstearat	9,0 g

Den aktive ingrediensen passerer gjennom en nr. 30 håndsikt.

Den aktive ingrediensen, laktose, cellulose og polyvinylpyrrolidon blandes i 15 minutter  
5 i en mikser. Blandingen granuleres med tilstrekkelig vann (ca. 500 ml), tørkes i en ovn  
ved 35°C over natten og passerer gjennom nr. 20 sikt.

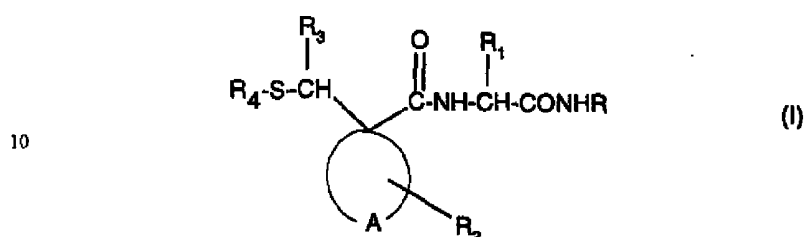
Magnesiumstearat passerer gjennom en nr. 20 sikt, tilsettes til granuleringsblandingen  
og blandingen blandes i 5 minutter i en mikser. Blandingen innkapsles i nr. 0 harde  
10 gelatinkapsler som hver inneholder en mengde av blandingen ekvivalent med 10 mg av  
den aktive ingrediensen.

P a t e n t k r a v

1.

En forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen

5



10

hvor

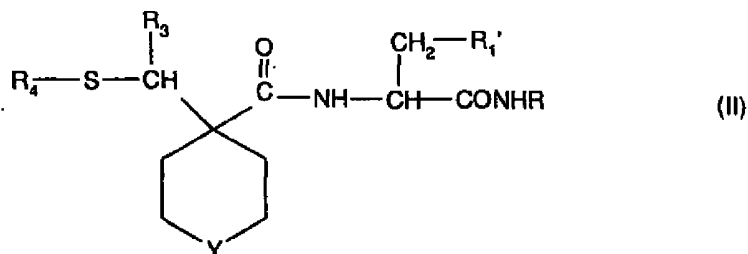
- 15 R er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl, fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt blant C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, halogen, trifluormetoksy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyltio, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino eller karboksy, difenylmetyl, pyridyl;
- 20 R<sub>1</sub> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl, fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, fenyl eventuelt substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, OH, fenyl eller halogen, tienyl eller pyridyl;
- R<sub>2</sub> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy, CF<sub>3</sub>, fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;
- R<sub>3</sub> er hydrogen eller fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;
- R<sub>4</sub> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoksy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylkarbonyl eller benzoyl, tienylkarbonyl, pyridylkarbonyl eller morfolino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylkarbonyl;
- 25 R<sub>5</sub> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkanoyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylsulfonyl eller fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;
- A sammen med karbonet som det er bundet til danner en C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkylring eller en piperidinyrning som kan være N-substituert med R<sub>5</sub>;

30 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller et disulfid som korresponderer til nevnte forbindelse med formel I hvori R<sub>4</sub> er hydrogen.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen

35



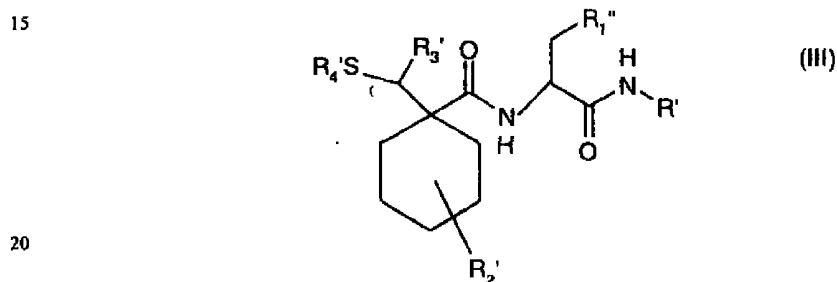
hvor  $R$ ,  $R_3$  og  $R_4$  og  $R_5$  har betydningene som definert ovenfor,

$R_1'$  er fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl; og

10  $Y$  er  $NR_5$ .

3.

Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved formel III



hvor  $R'$  er fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt blant  $C_1$ - $C_6$ -

alkoksy, halogen, trifluormetoksy,  $C_1$ - $C_6$ -alkyltio, di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino eller karboksy,

25 pyridyl, fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_3$ - $C_7$ -cykloalkyl eller  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;  $R_1''$  er fenyl- $C_1$ - $C_3$ -alkyl;

$R_2'$  er hydrogen,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl eller  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy;  $R_3'$  er hydrogen eller fenyl- $C_1$ - $C_4$ -

alkyl; og  $R_4'$  er hydrogen,  $C_1$ - $C_6$ -alkanoyl eller benzoyl.

4.

30 Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved

konfigurasjonen til det asymmetriske karbonatomet på den terminale

aminosyreamidhalvdelen korresponderer til den med den en L-aminosyreforløper og angir (S)-konfigurasjonen.

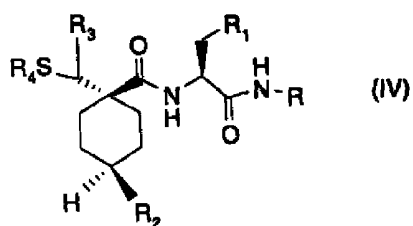
35 5.

Forbindelse ifølge krav 3, karakterisert ved at  $R_2$  er i 4-posisjonen på cykloheksanringen.

6.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen

5



10

hvor  $R_2$  og amidkjeden er cis til hverandre, og R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og  $R_4$  har betydningene som definert i krav 1; og hvori konfigurasjonen til det asymmetriske karbonatomet på det terminale aminosyreamid angir (S)-konfigurasjonen.

15

7.

Forbindelse ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at R er fenyl eventuelt substituert med en eller flere grupper valgt blant  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy, halogen, trifluormetoksy,  $C_1$ - $C_6$ -alkyltio, di- $C_1$ - $C_6$ -alkylamino eller karboksy, pyridyl;  $R_1$  er fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $R_2$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkoksy;  $R_3$  er hydrogen; og  $R_4$  er hydrogen eller  $C_1$ - $C_6$ -alkanoyl.

20

8.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er utvalgt fra gruppen som består av

25

2-[N-(1-merkaptometyl-4-etoksycykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid;

(S)-2-[N-(1-merkaptometyl-cis-4-metoksycykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-fenylamid;

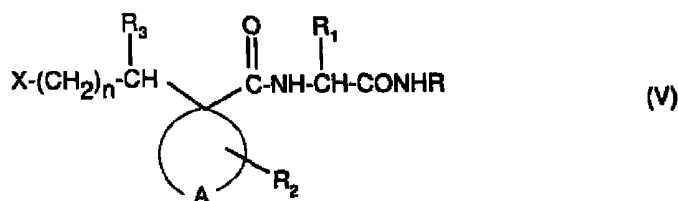
30

(S)-2-[N-(1-(1-merkaptopropyl)-cykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid; og

(S)-2-[N-(1-merkaptometyl-cis-4-etoksycykloheksankarbonyl)amino]-3-fenylpropionsyre N-metylamid.

9.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, k a r a k -  
t e r i s e r t v e d at den innbefatter kondensering under basiske  
betingelser av et reaktivt intermediat med formel V

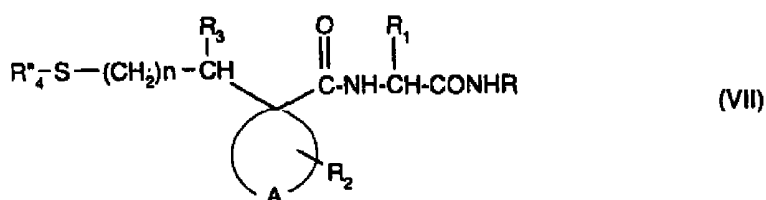


hvor  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $n$  og  $\text{A}$  har betydningen som tidligere definert,  $\text{X}$  er en leaving-  
gruppe, f.eks. en reaktiv forestret hydroksygruppe (slik som brom eller (aryl- eller  
alkyl)-sulfonyloksy) med en forbindelse med formel VI



eller et metallsalt derav, hvor  $\text{R}_4''$  er en S-beskyttende gruppe, f.eks. acyl, t-butyl eller  
valgfritt substituert benzyl; og videre omdanne et resulterende produkt med formelen

VII



hvor  $\text{R}_4''$  er t-butyl eller valgfritt substituert benzyl til en korresponderende forbindelse  
med formel I hvor  $\text{R}_4$  er hydrogen;

og, hvis nødvendig, midlertidig beskytte eventuelle forstyrrende reaktive gruppe(r) og  
deretter frigjøre den resulterende forbindelsen ifølge oppfinnelsen; og hvis nødvendig  
eller ønskelig, omdanne en resulterende forbindelse ifølge oppfinnelsen til en annen  
forbindelse ifølge oppfinnelsen, og/eller hvis ønskelig, omdanne en resulterende fri  
forbindelse til et salt eller et resulterende salt til en fri forbindelse eller til et annet salt;  
og/eller separere en blanding av isomerer eller racemater som oppnås i de enkelte  
isomerene eller racematene, og/eller, hvis ønskelig, separere et racemat i dets optiske  
antipodene.