



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5409/86

(22) Indleveringsdag: 12 nov 1986

(41) Alm. tilgængelig: 15 maj 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 17 jan 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 nov 1985 US 798068 30 sep 1986 US 912731

(73) Patenthaver: *WARNER-LAMBERT COMPANY; 201 Tabor Road; Morris Plains;
New Jersey 07950, US

(72) Opfinder: David Christopher *Horwell; GB

(51) Int.Cl.5

C 07 D 209/20
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
C 07 K 5/06
/(C 07 D 401/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 213:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 235:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 237:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 239:00)
(C 07 D 405/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 307:00)
(C 07 D 409/12,
C 07 D 209:00,
C 07 D 333:00)

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

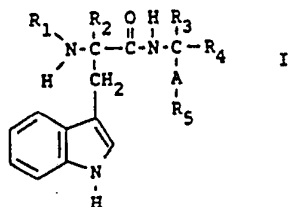
(54) 2- og N-substituerede-3-[indol-3-yl]propanamider, samt farmaceutiske præparater indeholdende sådanne

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5409-86

2-Substitueret-[2-substitueret amino]-N-aralkyl-3-[indol-3-yl]propanamider med formelen:



hvor A er NH, C=O eller $(CH_2)_n$, hvor n er nul til 6, R_1 er en blokeringsgruppe, R_2 og R_3 er H, alkyl, CF_3 , $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, CH_2OR , $-(CH_2)_mCOOR$, $-(CH_2)_mNR_6R_7$, $-CH_2Ar$ eller $-CH_2OAr$, hvor m er 1 til 6, R , R_6 og R_7 er H eller alkyl, og Ar er thienyl, pyridinyl eller eventuelt substitueret phenyl, R_4 er H, $-CH_2OH$ eller $-CON\text{---}Z$, hvor Z er CH_2 , NR, O, S, $-CONR_6R_7$, $-CH_2NR_6R_7$ eller $-COOR$, og R_5 er thienyl, pyridinyl, indalyl, cyclohexyl, furanyl, pyridazinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, tetrahydrobenzimidazolyl, perimidyl eller eventuelt substitueret phenyl, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

fortsættes

5409-86

Forbindelserne kan fremstilles ved fremgangsmåder af 1 og for sig kendt art, såsom ved kobling af individuelle substituerede aminosyrer.

Forbindelserne har aktivitet som appetit-undertrykkende midler og kan foreligge som farmaceutiske kompositioner.

Den foreliggende opfindelse angår forbindelser med biologisk aktivitet som cholecystokinin-ligander, samt angår farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser.

- 5 Nærmere angivet angår opfindelsen 2- og N-substituerede-3-[indol-3-yl]propanamider med påvist aktivitet ved den centrale cholecystokinin-receptor, samt farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser.

Cholecystokinin(CCK)-peptiderne er meget udbredt
10 i forskellige organer i legemet inkluderende mavetarmkanalen og endocrine kirtler, og i nerverne i de periferе og centrale nervesystemer. Forskellige biologisk aktive former er blevet identificeret inkluderende et
15 fragmenter af dette peptid (f.eks. octapeptidet CCK₂₆₋₃₃ og tetrapeptidet CCK₃₀₋₃₃). (Se G. J. Dockray, Br. Med. Bull., 38, (Nr. 3), 253-258 (1982)).

De forskellige CCK-peptider menes at være involveret i styringen af glat muskel-kontraktilitet, exo-
20 crin og endocrin kirtelsekretion, sensorisk nervetransmission og adskillige hjernefunktioner. Indgift af de native peptider medfører galdeblærekontraktion, amylase-sekretion, aktivering af centrale neuroner, spiseinhibition, antikonvulsive aktioner og andre adfærdseffekter.
25 (Se "Cholecystokinin:Isolation, Structure and Functions", G. B. J. Glass, Ed., Raven Press, New York, 1980, side 169-221, J. E. Morley, Life Science, 27:355-368 (1980); "Cholecystokinin in the Nervous System", J. de Belleruche og G. J. Dockray, Ed., Ellis Horwood,
30 Chichester, England, 1984, side 110-127.

De høje koncentrationer af CCK-peptider i mange hjerneområder viser også væsentlige hjernefunktioner for

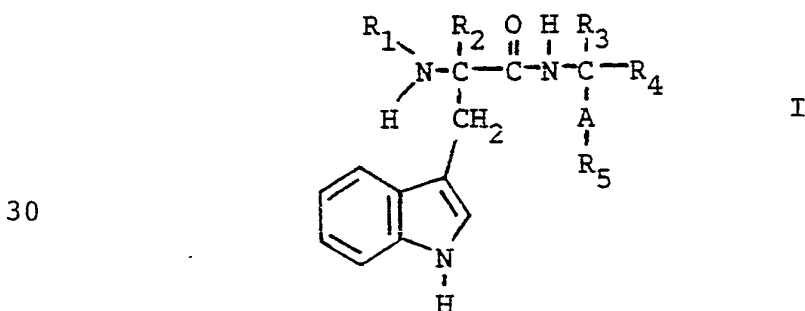
disse peptider (se G. J. Dockray, Br. Med. Bull., 38 (Nr. 3): 253-258 (1982)). Den mest udbredte form af hjerne-CCK, der er fundet, er CCK₂₆₋₃₃, men mindre mængder af CCK₃₀₋₃₃ eksisterer (se Rehfeld og Gotterman, J. Nerochem., 32: 1339-1341). Rollen for centralnervesystem-CCK kendes ikke med sikkerhed, men det har været impliceret i spisestyring (se Della-Fera og Baile, Science, 206: 471-473).

For nærværende tilgængelige appetit-undertrykkende lægemidler virker enten perifert ved at forøge energiforbruget (såsom thyroxin) eller på anden måde (såsom biguaniderne) eller virker til at udøve en central effekt på appetit eller mæthed.

Centralt virkende appetit-undertrykkende midler enten potenserer centrale catecholamin-veje og har en tendens til at være stimulerende midler (for eksempel amfetamin), eller påvirker serotonerge veje (for eksempel fenfluoramin). Andre former for lægemiddelterapi inkluderer massedannende midler, der virker ved at fylde maven og derved give en "følelse" af mæthed.

Ifølge den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt forbindelser med anvendelighed som appetit-undertrykkende midler, hvilke forbindelser har den almene formel I:

25



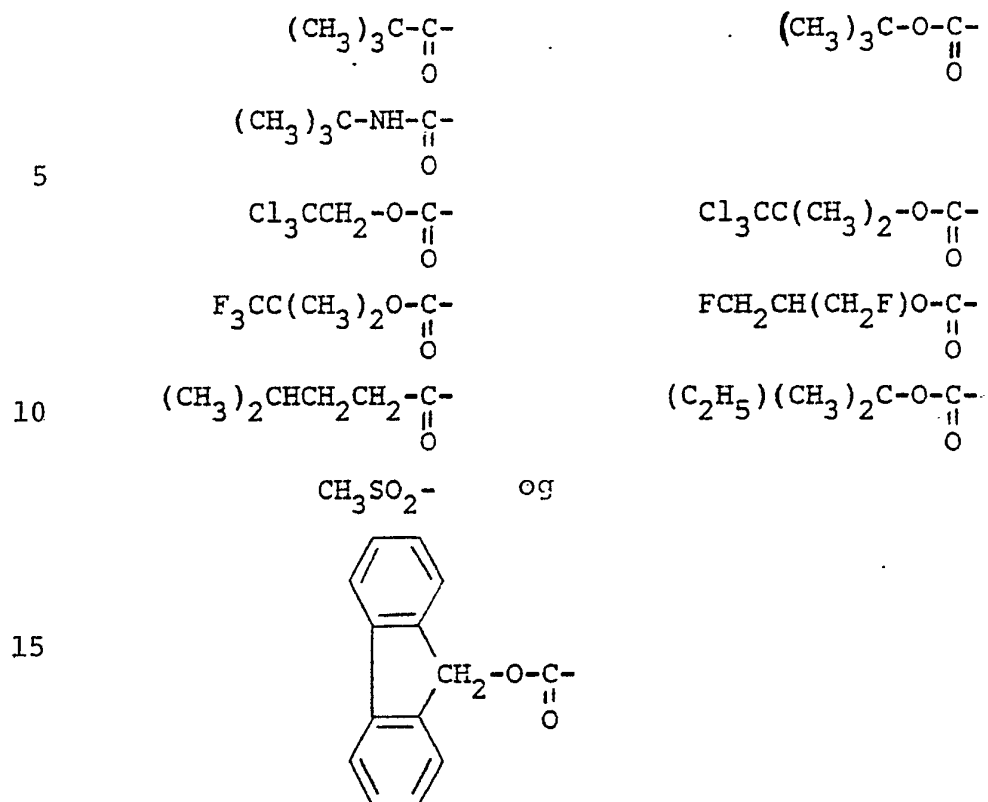
30

hvor:

35 A er -NH-, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-$ eller $-(\text{CH}_2)_n$, hvor n er et helt tal fra

nul til 6,

R_1 er en N-terminal blokeringsgruppe valgt blandt:



20 R_2 og R_3 uafhængigt er hydrogen, ligekædet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkyl, trifluormethyl, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{OR}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{Ar}$ eller $-\text{CH}_2\text{OAr}$, hvor m er et helt tal fra 1 til 6, R , R_6 og R_7 er valgt blandt hydrogen og ligekædet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkyl, og Ar er 2- eller 25 3-thienyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl eller

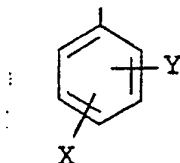


hvor X og Y uafhængigt er hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, trifluormethyl eller nitro, forudsat at når X er nitro, Y da er hydrogen, 35 og forudsat at R_2 og R_3 ikke begge er hydrogen,

R_4 er hydrogen, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CON}$ ⁴Z, hvor Z er $-\text{CH}_2-$, NR, oxygen eller svovl, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ eller $-\text{COOR}$, hvor R, R_6 og R_7 er som ovenfor defineret,

R_5 er 2- eller 3-thienyl, 2-, 3- eller 4-pyridinyl, 2- eller 3-indanyl, cyclohexyl, 2- eller 3-furanyl, 3- eller 4-pyridazinyl, 2-imidazolyl, 2-benzimidazolyl, 2-tetrahydrobenzimidazolyl, 2-perimidyl eller

10



hvor X og Y er som defineret ovenfor, eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

15 De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er ejendommelige ved at indeholde en sådan mængde af en forbindelse ifølge opfindelsen, der er effektiv til at undertrykke et pattedyrs foderindtagning, i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer.

20 De omhandlede forbindelser er N-terminus-blokerende amider dannet ved kondensation af to aminosyrer, men er ikke "dipeptider" i klassisk betydning, idet nævnte betegnelse i almindelighed er reserveret for produktet fra kobling af to naturligt forekommende α -aminosyrer.

25 De omhandlede forbindelser kan betegnes "dipeptoider", dvs. dipeptid-lignende forbindelser, da de afviger fra de naturligt forekommende naturlige dipeptider ved, at " α -carbon'et" af de to aminosyrer ikke begge samtidigt kan bære et hydrogenatom. Det vil sige, at i struktur-
30 formlen I ovenfor kan R_2 - og R_3 -substituenten ikke begge være hydrogen.

Ifølge et foretrukket forbindelses-aspekt for opfindelsen er R_2 og R_3 uafhængigt valgt blandt hydrogen, ligekædet eller forgrenet (C_1 - C_6)alkyl og trifluormethyl
35 med den betingelse, at R_2 og R_3 ikke begge kan være hydrogen. Den mest foretrukne gruppe for R_2 er methyl.

R_1 kan være enhver af en række i og for sig kendte N-terminus-blokerende grupper for aminosyrer og

peptider. Disse N-terminus-blokerende grupper udgør en klasse, hvis grænser er velkendte for fagmanden på aminosyre- og peptidkemi-området. (Se for eksempel R. Geiger og W. Koenig "Amine Protecting Groups" i "The Peptides", E. Gross og J. Meienhofer, Eds., bind 3, Academic Press, New York, 1981, side 3-136).

Foretrukne blokeringsgrupper for R_1 er tert-butylcarbonylgruppen, tert-butoxycarbonyl (BOC)-gruppen, tert-amylloxycarbonyl (AOC)-gruppen, tert-butylaminocarbonylgruppen, 2,2,2-trichlorethoxycarbonylgruppen, 2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxycarbonylgruppen, 2,2,2-trifluormethyl-1,1-dimethylethoxycarbonylgruppen, 2-fluor-1-(fluormethyl)-ethoxycarbonylgruppen og fluoren-9-ylmethyloxycarbonylgruppen.

Foretrukne grupper for R_4 er hydrogen, hydroxymethyl og $-\text{CONH}_2$.

Anvendt i den foreliggende tekst skal der ved angivelsen "ligekædet eller forgrenet alkyl" forstås en mættet carbonhydridgruppe, såsom methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, sek.- og tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl og lignende.

Som følge af tilstedeværelsen af ét eller flere racemiske centre kan de omhandlede forbindelser eksistere i forskellige optisk isomere former. Opfindelsen omfatter alle sådanne former af forbindelserne. De nedenfor omtalte fremgangsmåder beskriver fremstillingen af blandinger af diastereomere. Individuelle diastereomere kan skilles fra de således vundne blandinger ved konventionel teknik, såsom søjlechromatografi eller gentagen omkrystallisation. Individuelle enantiomere kan adskilles ved konventionelle, i og for sig kendte metoder, såsom omdannelse af enantiomerblandingen til en blanding af diastereomere salte ved omsætning med en optisk aktiv saltdannende forbindelse. Dette efterfølges af opdeling af diastereomerblandingen ved chromatografiske metoder eller omkrystallisation og omdannelse af saltet til ikke-saltform ved konventionelle metoder.

Specifikke eksempler på forbindelser, der falder inden for opfindelsens område, omfatter:

$\underline{\text{N}}\text{-}[(1,1\text{-Dimethylethoxy})\text{carbonyl}]\text{-}\alpha\text{-DL-methyl-tryptophyl-L-phenylalaninamid.}$

5 $\underline{\text{N}}\text{-}[(9\text{H-Fluoren-9-ylmethoxy})\text{carbonyl}]\text{-}\alpha\text{-methyl-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid.}$

$[1\text{-}(1\text{H-Indol-3-ylmethyl})\text{-1-methyl-2-oxo-2-}[(2\text{-phenylethyl})\text{amino}]\text{ethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

10 $[2\text{-}[[1\text{-}(\text{Hydroxymethyl})\text{-2-phenylethyl}]\text{amino}]\text{-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-1-oxoethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

$[2\text{-}[[1\text{-}(\text{Hydroxymethyl})\text{-2-phenylethyl}]\text{amino}]\text{-1-[1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

15 $\alpha\text{-Methyl-}\underline{\text{N}}\text{-(4-methyl-1-oxopentyl)-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid.}$

$(\pm)\text{-}[1\text{-}(1\text{H-Indol-3-ylmethyl})\text{-1-methyl-2-oxo-2-}[(2\text{-phenylethyl})\text{amino}]\text{ethyl}]\text{carbaminsyre-9H-fluoren-9-ylmethylester.}$

20 $(\pm)\text{-}\alpha\text{-}[(2,3\text{-Dimethyl-1-oxobutyl})\text{amino}]\text{-}\alpha\text{-methyl-}\underline{\text{N}}\text{-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid.}$

$(\pm)\text{-}\alpha\text{-}[[[(1,1\text{-Dimethylethyl})\text{amino}]\text{carbonyl}]\text{amino}]\text{-}\alpha\text{-methyl-}\underline{\text{N}}\text{-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid.}$

25 $(\pm)\text{-}[1\text{-}(1\text{H-Indol-3-ylmethyl})\text{-2-}[[2\text{-}(4\text{-methoxyphenyl})\text{ethyl}]\text{amino}]\text{-1-methyl-2-oxoethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

$(\pm)\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}(4\text{-Chlorphenyl})\text{ethyl}]\text{amino}]\text{-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

30 $(\pm)\text{-}[2\text{-}[[2\text{-}(3,4\text{-Dichlorphenyl})\text{ethyl}]\text{amino}]\text{-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

$(\pm)\text{-}[1\text{-}(1\text{H-Indol-3-ylmethyl})\text{-1-methyl-2-oxo-2-}[[2\text{-}(2\text{-pyridinyl})\text{ethyl}]\text{amino}]\text{ethyl}]\text{carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.}$

35 $(\pm)\text{-}[1\text{-}(1\text{H-Indol-3-ylmethyl})\text{-1-methyl-2-oxo-2-}[[2\text{-}(2\text{-pyridinyl})\text{ethyl}]\text{amino}]\text{ethyl}]\text{carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.}$

(R)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

(±)-[2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

(±)-[2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

(±)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-[[2-(2-pyridinyl)-ethyl]amino]carbonyl]propyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester.

(S)-[2-[(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

(R)-[2-[(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

(±)-[2-[(2-Phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylester.

(±)-[2-[(2-Phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester.

[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-oxo-2-(1-piperidinyl)-1-(phenylmethyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

[2-[[1-(Hydroxymethyl)-2-phenylethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylester.

[2-[[1-(Hydroxymethyl)-2-phenylethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

N-[(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-tryptophylphenylalaninamid.

[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-tri-fluor-1,1-dimethylester.

[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-
2,2-difluor-1-(fluormethyl)ethylester.

(±)-[2-[(2-Cyclohexylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)methyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

(±)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

(±)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(4-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

N-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(4-phenylbutyl)amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

N-[(1,1-Dimethylpropoxy)carbonyl]-DL-tryptophyl-L-phenylalaninmethylester.

[2-[[2-Amino-2-oxo-1-(2-thienylmethyl)ethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]-
carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

(±)-[2-[[2-(2-Furanyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

(±)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(3-pyridazinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

(±)-[2-[[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)ethyl]ethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]-
carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

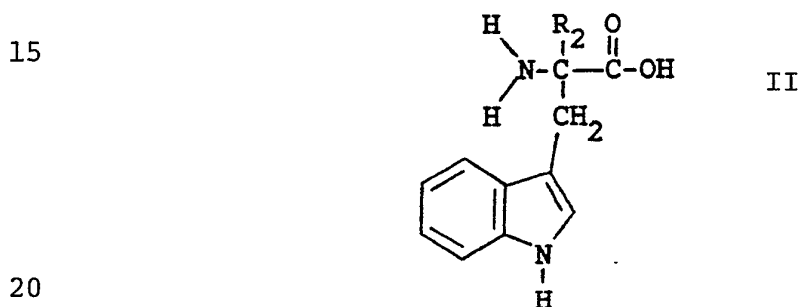
(±)-[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-thienylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

[1-(1H-Indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(1H-perimidin-2-yl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

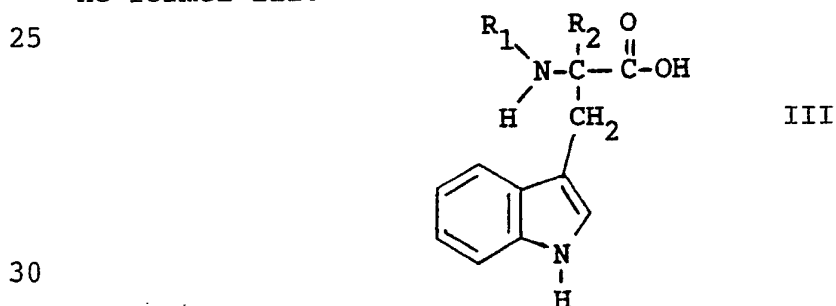
N-[(2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-tryptophyl-N^α-methyl-DL-phenylalaninamid.

De omhandlede forbindelser dannes ved at koble individuelle substituerede aminosyrer ved velkendte metoder. (Se for eksempel de standard-syntesemetoder, der er omtalt i flerbindsværket "The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology", E. Gross og J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, 1981). De individuelle α -aminosyre- og N-terminusblokerede α -aminosyre-udgangsmaterialer er kendte eller kommercielt tilgængelige, eller de kan, om hidtil ukendte, syntetiseres ved fremgangsmåder, der er nærliggende for fagmanden.

For eksempel fremstilles de omhandlede forbindelser ved først at beskytte N-terminus af en aminosyre med den almene formel II:

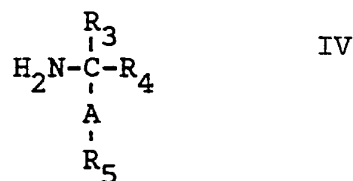


hvor R_2 er som ovenfor defineret, med den ønskede blokeringsgruppe til dannelsen af en forbindelse med den almene formel III:



hvor R_1 og R_2 er som ovenfor defineret.

Denne beskyttede aminosyre kobles derefter til en amin med den almene formel IV:



5

hvor A, R₃, R₄ og R₅ er som ovenfor defineret, i nærværelse af et koblings-reagens, såsom dicyclohexylcarbodiimid eller carbonyldiimidazol, til dannelse af de om-

10 handlede forbindelser. Denne reaktion kan også gennemføres i nærværelse af andre midler, der bidrager til koblingsreaktionen, såsom pentafluorphenol eller hydroxybenzotriazol.

De biologiske aktiviteter af de omhandlede forbindelser er vurderet ved anvendelse af en indledende screening-test, der hurtigt og nøjagtigt målte bindingen af den testede forbindelse til kendte CCK-receptorsteder. Specifikke CCK-receptorer er påvist at eksistere i centralnervesystemet. (Se Hays et al., Neuropeptides, 20 1: 53-62 (1980), og Sauter et al., Science, 208: 1155-1156 (1980)).

Ved screening-testen blev de cerebrale cortexer fra CFLP-hannus med en vægt på 30-40 g dissekeret på is, vejret og homogeniseret i 10 voluminer 50 mM Tris-HCl-puffer (pH 7,4 ved 0-4°C). Den resulterende suspension blev centrifugeret, supernatanten blev bortkastet, og den vundne pellet blev vasket ved gensuspension i Tris-HCl-puffer efterfulgt af gencentrifugering.

25

Den endelige pellet blev gensuspenderet i 10 voluminer 10 mM Hepes-puffer (pH 7,2 ved 23°C) indeholdende 130 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1 mM EDTA, 5 mg/ml kvægalbumin og bacitracin (0,25 mg/ml).

30

Ved mætnings-undersøgelser blev cerebrale corticale membraner inkuberet 120 minutter i et slutvolumen på 500 µliter af Hepes-inkubationspuffer (pH 7,2) sammen med 0,1-0,5 nM tritieret-pentagastrin (Amersham Chemical, England).

35

Ved udvekslingsforsøgene blev membraner inkuberet med en enkelt koncentration (2 nM) af ligand, sammen med stigende koncentrationer (10^{-11} til 10^{-6} M) af konkurrerende testforbindelse. I hvert enkelt tilfælde
 5 blev den ikke-specifikke binding defineret som den, der var vedvarende i nærværelse af det ikke-mærkede octapeptid CCK₂₆₋₃₃ (10^{-6} M).

Efter inkubation blev radioaktivitet, der var bundet til membraner, skilt fra den, der forelå frit i
 10 opløsning, ved hurtig filtrering gennem Whatman GF/B-filtre og vasket tre gange med 4 ml's portioner af iskold Tris-HCl-puffer. Filtre fra prøver inkuberet med tritieret pentagastrin blev anbragt i polyethylen-medicin-
 15 glas med 8 ml scintillations-cocktail, og radioaktiviteten blev bestemt ved scintillations-spektrometri (effektivitet 47-52%).

Den specifikke binding til CCK-receptorsteder blev defineret som det totale bundne tritierede pentagastrin minus den mængde tritieret pentagastrin, der var
 20 bundet i nærværelse af 10^{-6} M octapeptid, CCK₂₆₋₃₃.

Måtningskurver for specifik tritieret-pentagastrin-binding til corticale muse-membraner blev analyseret ved statistiske metoder for at tilvejebringe vurderinger vedrørende det maksimale antal bindingssteder
 25 ($B_{\max}$) og ligevægts-dissociationskonstanten (K_d).

Ved udvekslings-forsøgene blev inhibitionskurver analyseret ved logit-log-optegninger for at tilvejebringe vurderinger over IC_{50} og nH (tilsyneladende Hill-koefficient)-værdier. IC_{50} -værdier er defineret som den
 30 koncentration af testforbindelse, der kræves for at frembringe 50% inhibition af specifik binding.

Inhibitions-konstanten, K_i , af testforbindelsen blev derefter beregnet ifølge Cheng-Prusoff-ligningen:

35

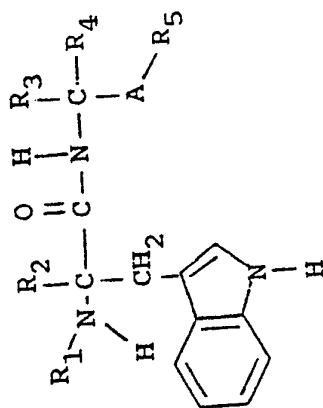
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

hvor $[L]$ er den molære koncentration af radiomarkør, og K_d er ligevægtsdissociationskonstanten.

K_i/M -værdierne for flere repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen er vist i Tabel I.

- 5 Forbindelserne med en K_i -værdi på 10 μ molær eller mindre blev betragtet som aktive og blev derefter underkastet en anden in vivo-screeningstest, ved hvilken forbindelsens evne til at undertrykke appetit hos standardlaboratorierotter blev vurderet.
- 10 Ved denne screening blev voksne Wistar-hanrotter med en vægt på 250-400 g anbragt individuelt og trænet til at konsumere deres daglige foderindtagning i løbet af en seks timers periode. Foder blev derefter fjernet i den resterende 18 timers periode af hvert døgn. Drik-
- 15 kevand var til rådighed hele tiden, og dyrene holdtes på en 12 timer lys/12 timer mørke-cyclus. Denne træning foregik i en periode på syv dage. Pulveriseret snarere end pelleteret foder anvendtes for at begrænse spild til et minimum og lette måling af foderindtagning.
- 20 På hver testdag anvendtes en gruppe på 12 rotter, seks der fik en enkelt dosis af testforbindelse, og seks der tjente som kontrolgruppe. Straks efter dosering fik rotterne adgang til foder. Foderindtagning fulgtes derefter over den næste 6 timers-periode. Fodertragtene
- 25 blev vejjet med mellemrum på 30 minutter og 1, 2, 3, 4, 5 og 6 timer efter indgift af testforbindelsen. Den procentuelle repression af foderindtagning hos laboratorierotter under disse betingelser for henholdsvis det kendte octapeptid CCK₂₆₋₃₃, og for en række forbindelser ifølge
- 30 opfindelsen er vist i Tabel II.

Tabel I

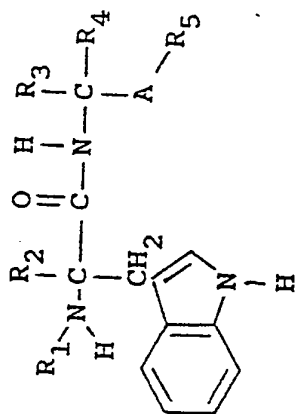


Eksempel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A	K _i /M
2	BOC*	Methyl	H	-CONH ₂	Phenyl	-(CH ₂)-	6,0 x 10 ⁻⁶
6	AOC*	Methyl	H	H	Phenyl	-(CH ₂)-	6,5 x 10 ⁻⁶
7	AOC*	Methyl	H	-CH ₂ OH	Phenyl	-(CH ₂)-	6,8 x 10 ⁻⁶

* BOC = tert-Butoxycarbonyl

* AOC = tert-Amyloxycarbonyl

Tabel II



Forbindelse fra Eksempel	Dosis	Procent 0,5	repression 1,0	af foderindtægning efter 3,0	timer 6,0
CCK ₂₆₋₃₃ (kendt teknik) I.P.	5 mg/kg	50	40	3	12
2	I.P.	24	13	19	14
2	I.P.	66	54	1	0
6	I.P.	8	22	36	13
7	I.P.	64	45	23	11
19	I.P.	35	49	60	55
19	P.O.	78	68	52	52

Ved terapeutisk anvendelse som appetit-undertrykkende midler bliver forbindelserne givet til patienten ved dosisniveauer på fra ca. 200 til ca. 2800 mg pr. dag. De specifikke doser kan imidlertid

5 varieres alt efter patientens tilstand, alvoren af den behandlede tilstand og aktiviteten af den anvendte forbindelse. Fastlæggelse af optimale doser for en speciel patient ligger inden for fagmandens kunnen.

Til fremstilling af farmaceutiske præparater

10 ud fra de omhandlede forbindelser kan indifferente, farmaceutisk acceptable bærere være enten faste eller flydende. Præparater i fast form omfatter pulvere, tabletter, dispergerbare granuler, kapsler, oblatkapsler og suppositorier.

15 En fast bærer kan være ét eller flere stoffer, der også kan fungere som fortyndingsmidler, smagsmidler, opløsningsformidlere, smøremidler, suspenderingsmidler, bindemidler eller tablet-disintegrationsmidler. Den kan også være et indkapslende materiale.

20 I pulvere er bæreren et findelt fast stof, der foreligger i blanding med den findelte aktive komponent. I tabletter er den aktive komponent blandet med bæreren, der har de nødvendige bindende egenskaber, i passende forhold og komprimeret i ønsket form og størrelse.

25 Til fremstilling af suppositorie-præparater bliver et lavtsmeltende voks, såsom en blanding af fedtsyreglycerider og kakaosmør, først smeltet, og den aktive bestanddel dispergeres deri ved for eksempel omrøring. Den smeltede homogene blanding hældes derefter i

30 forme af passende størrelse og henstilles til afkøling og størkning.

Pulvrene og tabletterne indeholder fortrinsvis fra ca. 5 til ca. 70 vægt% af den aktive komponent. Egne bærere er magnesiumcarbonat, magnesiumstearat,

talkum, lactose, sukker, pectin, stivelse, tragacanth, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose, et lavtsmeltende voks, kakaosmør og lignende.

Angivelsen "farmaceutisk præparat" skal omfatte
5 en komposition af den aktive komponent med indkapslende materiale som en bærer tilvejebringende en kapsel, hvori den aktive komponent (med eller uden andre bæ-
re) er omgivet af en bærer, der på denne måde er kombi-
neret dermed. På tilsvarende måde er også inkluderet
10 oblatkapsler.

Tabletter, pulvere, oblatkapsler og kapsler kan anvendes som faste dosisformer egnede til oral indgift.

Flydende præparater omfatter opløsninger, sus-
pensioner og emulsioner. Sterile vand- og vand/propy-
15 lenglycol-opløsninger af de aktive forbindelser er ek-
sempler på flydende præparater, der er egnede til paren-
teral anvendelse af de omhandlede forbindelser. Flyden-
de præparater kan også foreligge i opløsning i vandig
polyethylenglycolopløsning.

20 Vandige opløsninger til oral anvendelse af de omhandlede forbindelser kan fremstilles ved at opløse den aktive forbindelse eller et salt deraf i vand og
tilsætte egnede farvemidler, smagsstoffer, stabilisa-
torer og fortykningsmidler, som ønsket. Vandige suspen-
25 sioner til oral anvendelse kan fremstilles ved at disperge-
re den findelte aktive komponent i vand sammen med et
viskøst materiale, såsom naturlige eller syntetiske
gummiarter, harpikser, methylcellulose, natriumcarboxy-
methylcellulose og andre suspenderingsmidler, der er
30 kendt til farmaceutiske præparater.

Det farmaceutiske præparat er fortrinsvis i en-
hedsdosisform. I sådan form er præparatet opdelt i en-
hedsdoser indeholdende passende mængder af den aktive
komponent. Enhedsdosisformen kan være et emballeret
35 præparat, idet emballagen indeholder separate mængder
af præparatet som for eksempel emballerede tabletter,

kapsler og pulvere i medicinglas eller ampuller. Enhedsdosisformen kan også være en kapsel, oblatkapsel eller tablet i sig selv, eller den kan være et passende antal af enhver af disse emballerede former.

- 5 Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

10 Fremstilling af N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]- α -methyltryptophyl-L-phenylalaninamid - Blanding af diastereomere.

 N-tert-Butyloxycarbonyl- α -methyltryptophan (2,29 g, 7,19 mmol) blev opløst i 50 ml tørt, destilleret ethylacetat, og der blev tilsat 1,38 g (9,0 mmol) 15 hydroxybenzotriazol og 0,05 g 4-dimethylaminopyridin. Blandingen blev afkølet til 5°C, og en opløsning af 1,65 g (8,0 mmol) dicyclohexylcarbodiimid i 10 ml ethylacetat blev tilsat. Blandingen blev omrørt i én time, hvorefter der blev tilsat 1,77 g (10,8 mmol) L-phenylalanin og 20 ml ethylacetat.

 Denne blanding blev omrørt ved 5°C i yderligere to timer og derefter ved stuetemperatur i 36 timer. Ved afslutningen af denne periode blev der tilsat 500 μ liter eddikesyre, og efter en halv time blev blandingen 25 treret. Det udfældede dicyclohexylurinstof blev vasket med ethylacetat, og filtraterne blev samlet.

 Den gulfarvede organiske opløsning blev vasket successivt med 5% citronsyreopløsning, mættet natriumbicarbonatopløsning, 5% citronsyreopløsning og vand. Det 30 organiske lag blev fraskilt, tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og inddampet, hvorved vandtes et lysegult gummiagtigt materiale, der størknede ved henstand til et amorft fast stof.

 Flash-chromatografi af dette råmateriale på silicagel, idet der blev elueret med 4% methanol i dichlor-

35

methan, gav en blanding af diastereomere (2,25 g, 67%).

Eksempel 2

- 5 Fremstilling af N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]- α -methyltryptophyl-L-phenylalaninamid - Isomer I.

Yderligere flash-chromatografi af blandingen af diastereomere fra Eksempel 1 på en silicagelsøjle, idet der blev elueret med 4% n-propanol i dichlormethan,
10 gav et enkelt isomert produkt, N-[(1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]- α -methyltryptophyl-L-phenylalaninamid - Isomer I, som et hvidt fast stof (0,68 g, 61%).

250 MHz PMR-spektret af en deuteriochloroformopløsning af dette materiale viste spidser ved 1,16 (sing-
15 let), 1,37 (singlet), 2,98-3,24 (multiplet), 3,3-3,44 (kvertet), 4,7-4,77 (kvartet), 4,85 (singlet), 5,35 (singlet), 6,23-6,26 (doublet) og 6,90-8,30 (multiplet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Tyndtlagschromatografi af dette materiale på 0.25
20 mm tyk Merck Kieselgel 60F-254, idet der blev elueret med 6% n-propanol i dichlormethan, gav en R_F -værdi på 0,25.

Eksempel 3

- 25 Fremstilling af N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]- α -methyltryptophyl-L-phenylalaninamid - Isomer II.

Yderligere eluering af silicagelsøjlen beskrevet ovenfor i Eksempel 2 frembragte et andet produkt, N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]- α -methyltryptophyl-L-
30 phenylalaninamid - Isomer II, som et hvidt fast stof.

250 MHz PMR-spektret af en deuteriochloroformopløsning af dette materiale viste spidser ved 1,13 (singlet), 2,9-3,25 (multiplet), 4,2-4,32 (multiplet), 5,7 (singlet), 6,18 (doublet), 6,43 (doublet) og 7,05-
35 7,7 (multiplet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Tyndtlagschromatografi af dette materiale på 0,25 mm tyk Merck Kieselgel 60F-254, idet der blev elueret med 6% n-propanol i dichlormethan, gav en R_f -værdi på 0,20.

5

Eksempel 4

Fremstilling af N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid.

Ved anvendelse af den almene fremgangsmåde fra Eksempel 1, startende med 0,337 mg N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryptophan, vandtes 0,397 mg (88%) af en 1:1 blanding af de diastereomere former af N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid, smp. 125-128°C (hvide nåle af diethylether/hexan).

15

Eksempel 5

Fremstilling af N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid - Isomer I.

Flashchromatografi af blandingen af isomere vundet i Eksempel 4 gav én ren isomer af N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid - Isomer I, som et hvidt fast stof.

20

250 MHz PMR-spektret af en deuteriochloroformopløsning af dette materiale viste spidser ved 1,12 (singlet), 3,06-3,08 (dublet), 3,29 (singlet), 4,11 (triplet), 4,32-4,58 (multiplet), 4,71 (kvartet), 4,93 (singlet), 5,32 (singlet), 6,15 (dublet) og 6,55-8,0 (multiplet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

30

Eksempel 6

Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

35

Ved anvendelse af den almene fremgangsmåde fra Eksempel 1, startende med 0,1 g (0,3 mmol) tert-amyl-oxo-

20

carbonyl- α -methyltryptophan og 42 μ l (0,33 mmol) 2-phenylethylamin, blev der fremstillet 0,064 g (49%) [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

5 250 MHz PMR-spektret af en deuteriochloroform-opløsning af dette materiale viste spidser ved 0,84 (triplet), 1,37 (singlet), 1,51 (singlet), 1,73 (multiplet), 2,64 (triplet), 3,3 (dublet af dubletter), 3,44 (multiplet), 5,00 (bred singlet), 6,21 (bred singlet),
10 6,96-7,60 (multiplet), og 8,28 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 7

Fremstilling af [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]-carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

Ved anvendelse af den almene fremgangsmåde fra Eksempel 1, startende med 0,166 g (0,5 mmol) tert-amyl-oxycarbonyl- α -methyltryptophan og 0,08 g (0,525 mmol) β -aminobenzenpropanol, vandtes, efter rensning af det rå reaktionsprodukt ved flashchromatografi på silica-gel, 0,121 g (52%) [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

25 250 MHz PMR-spektret af en deuteriochloroform-opløsning af dette materiale viste spidser ved 0,86 (multiplet), 1,30 (multiplet), 1,41 (dublet), 1,71 (multiplet), 2,76 (multiplet), 3,27 (multiplet), 3,95 (bred multiplet), 5,05 (dublet), 7,25 (multiplet) og 8,56
30 (dublet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 8

Fremstilling af [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]-carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester - Isomer I.

AOC-DL- α -Methyltryptophan (7,5 mmol) blev opløst i dichlormethan, og til denne opløsning blev der sat 8 mmol dicyclohexylcarbodiimid, 16 mmol hydroxybenzothiazol og 7,5 mmol phenylalanol. Den resulterende blanding blev omrørt natten over, og efter dette tidsrum blev det udfældede dicyclohexylurinstof frafiltreret.

Filtratet blev indampet til tørhed, og den som indampningsrest vundne olie blev optaget i ethylacetat. Denne opløsning blev vasket successivt med vandig citronsyreopløsning, mættet natriumbicarbonatopløsning og vand. Det organiske lag blev fraskilt, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og indampet til tørhed. Råproduktet blev chromatograferet på silicagel, idet der blev elueret med diethylether, hvorved vandtes 9% [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester - Isomer I som et amorft fast stof.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 0,8 (triplet), 1,3-1,8 (multiplet), 2,6 (multiplet), 3,3 (multiplet), 4,15 (bred), 5,18 (singlet), 6,23 (doublet), 7,0-7,2 (multiplet), 7,32 (doublet), 7,58 (doublet) og 8,81 (singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 9

Fremstilling af [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]-carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester - Isomer II.

Fortsat eluering af søjlen beskrevet i Eksempel 8 frembragte titelforbindelsen som et amorft fast stof i 8,5% udbytte.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 0,8 (triplet), 1,3-1,8 (multiplet), 2,8 (multiplet), 3,3 (multiplet), 4,15 (bred), 5,01 (singlet), 6,23 (doublet), 7,0-7,2 (multiplet), 7,32 (doublet), 7,58 (doublet) og 8,81 (singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 10

Fremstilling af α -methyl-N-(4-methyl-1-oxopentyl)-DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid.

Produktet fra Eksempel 5 blev behandlet med en
5 20% opløsning af piperidin i dimethylformamid ved 5°C i
30 minutter, hvorefter opløsningen blev inddampet til
tørhed. Den gummiagtige inddampningsrest blev triture-
ret gentagne gange med varm petroleumether, hvorved
vandtes et gulbrunt granulært fast stof. Dette materi-
10 ale blev opløst i ethylacetat og behandlet med 4-methyl-
pentansyre efterfulgt af dicyclohexylcarbodiimid. Iso-
lering af råproduktet efterfulgt af rensning på en si-
licagelsøjle gav 47% α -methyl-N-(4-methyl-1-oxopentyl)-
DL-tryptophyl-L-phenylalaninamid, smp. 170-171°C.

15

Eksempel 11

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-
2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-9H-
fluoren-9-ylmethylester.

20 Ved at anvende fremgangsmåden fra Eksempel 4, men
starte med β -phenylethylamin, blev der fremstillet ($\pm$)-
[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-phenyl-
ethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-9H-fluoren-9-ylmethyl-
25 ester, smp. 178-185°C.

Eksempel 12

Fremstilling af ($\pm$)- α -amino- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-
1H-indol-3-propanamid.

30 Produktet fra Eksempel 11 blev behandlet med en
20% opløsning af piperidin i dimethylformamid ved 0°C i
30 minutter. Denne opløsning blev inddampet til tørhed,
og den som inddampningsrest vundne olie blev tritureret
med varm petroleumether, hvorved vandtes et granulært
35 fast stof. Dette materiale blev opløst i fortyndet 2M
saltsyre og ekstraheret med ethylacetat, idet det or-
ganiske lag blev bortkastet. Det vandige lag blev gjort
alkalisk med 4M natriumhydroxidopløsning og ekstraheret

23

med ethylacetat. Produktet, ($\pm$)- α -amino-2-methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid, blev isoleret som et lysegulbrunt fast stof i 83% udbytte.

PMR-spektret af produktet viste spidser ved
 5 1,39 (singlet), 2,65 (multiplet), 2,81 (dublet), 3,34 (multiplet), 3,51 (multiplet), 6,94-7,64 (multiplet) og 8,29 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

10 Eksempel 13

Fremstilling af ($\pm$)- α -[(2,3-dimethyl-1-oxobutyl)amino]- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid.

En opløsning af 0,14 g (1,2 mmol) tert-butyleddikesyre i 5 ml ethylacetat blev behandlet med 0,367 g
 15 (2,4 mmol) hydroxybenzothiazolhydrat og 0,247 g (1,2 mmol) dicyclohexylcarbodiimid. Efter omrøring ved stuetemperatur i 1 time blev produktet fra Eksempel 12 (0,321 g, 1 mmol) tilsat sammen med nogle få yderligere milliliter ethylacetat. Denne blanding blev omrørt nat-
 20 ten over ved stuetemperatur, og råproduktet blev isoleret. Efter rensning ved søjlechromatografi på silicagel vandtes 0,095 g ($\pm$)- α -[(2,3-dimethyl-1-oxobutyl)-amino]- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid, smp. 104-109°C.

25

Eksempel 14

Fremstilling af ($\pm$)- α -[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid.

30 Produktet fra Eksempel 12 (0,25 g, 0,78 mmol) blev opløst i 1,5 ml dichlormethan og behandlet med 90 μ l (0,78 mmol) tert-butylisocyanat og derefter opvarmet under tilbagesvaling natten over. Det krystallinske produkt, ($\pm$)- α -[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]-
 35 α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid, udskilte og blev frafiltreret og tørret.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,28 (singlet), 2,68 (multiplet), 3,35 (multiplet), 5,73 (singlet), 5,90 (singlet), 6,95 (multiplet), 7,20 (multiplet), 7,57 (multiplet og 10,76 (singlet) ppm
 5 nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 15

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-[[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]amino]-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
 10

Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra β -(4-methoxyphenyl)ethylamin og ved anvendelse af dichlormethan som opløsningsmiddel vandtes titelforbindelsen, smp. 128-130°C i 54% udbytte.

15

Eksempel 16

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[[2-(4-chlorphenyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

20 Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra β -(4-chlorphenyl)ethylamin og ved anvendelse af dichlormethan som opløsningsmiddel vandtes titelforbindelsen, smp. 150-153°C i 48% udbytte.

25

Eksempel 17

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

30 Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra 2-(3,4-dichlorphenyl)ethylamin og ved anvendelse af dichlormethan som opløsningsmiddel vandtes titelforbindelsen, smp. 139-142°C i 74% udbytte.

Eksempel 18

Fremstilling af $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- 5 Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra 2-(2-pyridinyl)ethylamin vandtes titelforbindelsen, smp. 151-152°C i 27% udbytte.

Eksempel 19

- 10 Fremstilling af $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

- Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra trichlorbutoxycarbonyl-DL- α -methyltryptophan og 2-(2-pyridinyl)ethylamin vandtes titelforbindelsen, smp. 130-133°C, som et hvidt pulver i 60% udbytte.

Eksempel 20

- 20 Fremstilling af (R)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

- Ved fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra trichlorbutoxycarbonyl-D- α -methyltryptophan vandtes titelforbindelsen, smp. 154-157°C i 77% udbytte.

25

Eksempel 21

Fremstilling af $(\pm)$ -[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

- 30 En opløsning af trichlorbutoxycarbonyl-DL- α -methyl-tryptophan (0,422 g, 1,0 mmol) i 10 ml dichlormethan blev behandlet med 0,203 mg (1,1 mmol) pentafluorphenol efterfulgt af 0,216 mg (1,05 mmol) dicyclohexylcarbodiimid. Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter. Efter dette tidsrum blev der tilsat en opløsning af 0,15 g (1,13 mmol) 1-aminoindan i 5 ml dichlormethan, og omrøring

blev fortsat i fem timer.

Efter dette tidsrum blev opløsningen inddampet, og inddampningsresten blev tritureret med ethylacetat og derefter filtreret for at fjerne dicyclohexylurinstoffet. Ved inddampning vandtes et gummiagtigt produkt, der blev renset ved søjlechromatografi, hvorved vandtes ($\pm$)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester i 73% udbytte som et hårdt farveløst skumagtigt materiale.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,61 (multiplet), 1,90 (multiplet), 2,50 (multiplet), 2,84 (multiplet), 3,48 (multiplet), 5,46 (multiplet), 6,19 (bred triplet), 6,97-7,25 (multiplet), 7,34 (doublet), 7,61 (doublet) og 8,17 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 22

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 21, men ud fra 2-aminoindan og under tilsætning af 1,1 milliækvivalenter af triethylamin vandtes titelforbindingen i 71% udbytte som et hårdt hvidt stof.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,55 (singlet), 1,84 (doublet), 2,51 (multiplet), 3,31 (multiplet), 4,56 (multiplet), 5,44 (singlet), 6,17 (bred doublet), 6,95-7,61 (multiplet) og 8,13 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 23

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-[[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]carbonyl]propyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester.

En opløsning af 0,10 g (0,43 mmol) DL- α -methyl-

tryptophan i 5 ml vand blev behandlet med 0,095 g (0,9 mmol) natriumcarbonat og omrørt samtidigt med, at der langsomt blev tilsat en opløsning af 0,106 g (0,5 mmol) trichlorethoxycarbonylchlorid i 3 ml dioxan. Den

5 resulterende blanding blev omrørt i tre timer, hvorefter dioxanet blev fjernet i vakuum, og inddampningsresten blev fortyndet med 5 ml vand. Den vandige opløsning blev ekstraheret med 5 ml ethylacetat, og den organiske opløsning blev bortkastet. Det vandige lag blev syrn

10 med fortyndet vandig citronsyre og ekstraheret med ethylacetat. Det organiske lag blev fraskilt, tørret og inddampet, hvorved vandtes en olie.

Denne olie blev opløst i 5 ml dichlormethan og behandlet med 0,092 g (0,5 mmol) pentafluorphenol og

15 0,103 g (0,5 mmol) dicyclohexylcarbodiimid og omrørt i 30 minutter.

2-(2-Pyridinyl)ethylamin (0,061 g, 0,5 mmol) blev tilsat, og den resulterende blanding blev omrørt natten over. Råproduktet blev derefter isoleret og ren-

20 set ved søjlechromatografi, hvorved vandtes ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-[[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]carbonyl]propyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester som et lysegulbrunt fast stof, smp. 151-154°C i 16% udbytte.

25 Eksempel 24

Fremstilling af (S)-[2-[(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

En opløsning af tert-amylloxycarbonyl-L-trypto-

30 phan (0,32 g, 1,0 mmol) i 10 ml dichlormethan blev behandlet ved stuetemperatur med 0,185 g (1,0 mmol) pentafluorphenol og 0,22 g (1,1 mmol) dicyclohexylcarbodiimid over en periode på 30 minutter.

Til denne blanding blev der sat en opløsning af 0,205 g (1,1 mmol) phenterminhydrochlorid i 5 ml dichlor-methan, hvortil der forud var sat 0,110 g (1,1 mmol) tri-ethylamin.

- 5 Efter omrøring af denne blanding i 36 timer blev råproduktet isoleret og rensat ved søjlechromatografi, hvorved vandtes 54% af (S)-[2-[(1,1-dimethyl-2-phenyl-ethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester som et hårdt hvidt skum.
- 10 PMR-spektret af materialet viste spidser ved 0,88 (triplet), 1,12 (doublet), 1,39 (singlet), 1,78 (multiplet), 2,82 (doublet af doubletter), 8,18 (bred multiplet), 4,30 (bred multiplet), 5,31 (bred singlet), 6,87-7,36 (multiplet), 7,67 (doublet) og 8,40 (bred singlet) ppm
- 15 nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 25

- Fremstilling af (R)-[2-[(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
- 20

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 24, men ud fra tert-amyloxycarbonyl-D-tryptophan vandtes titelforbindelsen i 57% udbytte.

- PMR-spektret af materialet viste spidser ved
- 25 0,84 (triplet), 1,12 (doublet), 1,39 (singlet), 1,48 (singlet), 1,61 (multiplet), 2,81 (doublet af doubletter), 3,19 (bred multiplet), 4,30 (bred multiplet), 5,31 (bred singlet), 6,84-7,38 (multiplet), 7,68 (doublet) og 8,24 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-
- 30 signalet.

Eksempel 26

- Fremstilling af (+)-[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylester.
- 35

Produktet fra Eksempel 11 blev acyleret under Schotten-Baumann-betingelser ved anvendelse af tri-chlor-tert-butoxycarbonylchlorid i en hurtigt omrørt dioxan/4M natriumhydroxid-blanding.

- 5 Produktet, ($\pm$)-[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylester, smp. 132-134°C, blev isoleret som et hvidt granulært fast stof i 82% udbytte.

10

Eksempel 27

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester.

- 15 Produktet fra Eksempel 11 blev acyleret under Schotten-Baumann-betingelser ved anvendelse af tri-chlorethoxycarbonylchlorid i en hurtigt omrørt dioxan/4M natriumhydroxid-blanding.

- 20 Produktet, ($\pm$)-[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester, blev isoleret som et hårdt hvidt skumagtigt stof i 80% udbytte.

- PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,61 (singlet), 2,61 (triplet), 3,39 (multiplet), 4,67 (dub-
25 let af doubletter), 5,85 (bred multiplet), 6,96-7,57 (multiplet) og 8,13 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 28

- 30 Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2'-oxo-2-(1-piperidinyl)-1-(phenylmethyl)ethyl]-amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 6, men ud fra L-phenylamin-piperidid, vandtes titel-
35 forbindelsen som et hårdt hvidt skum i 54% udbytte.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 0,86 (multiplet), 1,35-1,47 (multiplet), 1,76 (multi-

plet), 2,82-3,59 (multiplet), 5,10 (multiplet), 6,99-7,35 (multiplet), 7,59 (multiplet) og 8,18 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

5 Eksempel 29

Fremstilling af [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 19 blev en blanding af [R-(R*,S*)]- og [S-(R*,R*)]-isomere fremstillet. Rensning af blandingen ved søjlechromatografi gav "Isomer I" som et hårdt hvidt skum i 28% udbytte.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 15 1,54 (singlet), 1,85 (doublet), 2,42 (bred singlet), 2,68 (doublet), 3,16 (doublet af doubletter), 3,52 (bred multiplet), 4,08 (bred multiplet), 5,51 (singlet), 6,00 (doublet), 6,93 (doublet), 6,93-7,59 (multiplet) og 8,15 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan- 20 signalet.

Eksempel 30

Fremstilling af [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]-amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester-pentandisyreresalt. 25

Materialet vundet i Eksempel 29 (0,36 g, 0,68 mmol) blev opløst i 5 ml tørt ethylacetat og behandlet med 0,078 g (0,68 mmol) glutarsyreanhydrid, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling natten over. 30

Inddampning af blandingen efterfulgt af rensning af det rå reaktionsprodukt ved søjlechromatografi gav [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre- 35 2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester-pentandisyreresalt (2:1) som et hårdt hvidt skum i 43% udbytte.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,52 (dublet), 1,86 (multiplet), 2,31 (bred multiplet), 2,66 (multiplet), 3,30 (multiplet), 3,77 (bred singlet), 4,34 (bred singlet), 5,68 (bred singlet), 6,40 (bred dublet), 6,95-7,57 (multiplet) og 8,60 (bred singlet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 31

Fremstilling af N-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)-
10 carbonyl]tryptophylphenylalaninamid - Isomer I.

Ved at følge fremgangsmåden fra Eksempel 19 og foretage rensning af det rå reaktionsprodukt ved søjlechromatografi på silicagel vandtes én isomer af N-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]tryptophyl-
15 phenylalaninamid, ("isomer I"), smp. 187°C, i 47% udbytte.

Eksempel 32

Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-
20 oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trifluor-1,1-dimethylester.

Trin 1: Fremstilling af 1H-imidazol-1-carboxylsyre-
2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethylester.

25 1,1-Carbonyldiimidazol (6,3 g, 39 mmol) blev opløst i 100 ml tørt toluen opvarmet til tilbagesvaling. En opløsning af 1,1,1-trifluor-2-methyl-2-propanol (2 g, 15,5 mmol) i 80 ml toluen blev tilsat dråbevis. Blandingen blev omrørt i to timer.

30 Efter dette tidsrum blev toluenet fordampet, hvorved vandtes 9,6 1H-imidazol-1-carboxylsyre-2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethylester som et hvidt fast stof.

Trin 2: Fremstilling af N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan-methylester.
35

Et halvt gram af det rå reaktionsprodukt fra Trin 1 ovenfor (indeholdende ca. 0,17 g, 0,77 mmol af

det ønskede materiale) blev opløst i 3 ml dioxan, og opløsningen blev opvarmet til tilbagesvaling. En opløsning af α -methyltryptophan-methylester (0,35 g, 1,45 mmol) i 5 ml dioxan blev tilsat dråbevis i løbet af en halv time. Blandingen blev opvarmet og omrørt under tilbagesvaling i to dage, hvorefter der blev tilsat yderligere 0,175 g (0,77 mmol) α -methyltryptophan-methylester. Omrøring og opvarmning af denne blanding blev fortsat i yderligere 24 timer.

10 Blandingen blev derefter inddampet, og der blev tilsat 30 ml ethylacetat, og den brunfarvede opløsning blev vasket successivt med portioner af mættet natriumbicarbonatopløsning og brine. Det organiske lag blev fraskilt, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og ind-
15 dampet, hvorved vandtes en brun olie.

Det rå reaktionsprodukt blev chromatograferet på en silicagelsøjle, idet der blev elueret med 25% ethylacetat i hexan, hvorved vandtes 100 mg N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan-methylester som en stråfarvet olie.

20 PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,25 (singlet), 1,7 (doublet), 3,0-3,5 (multiplet), 3,70 (singlet) og 6,9-7,7 (multiplet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

25 Trin 3: Fremstilling af N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan.

N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan-methylester (0,1 g, 0,29 mmol) blev opløst i 3 ml dioxan. Til denne opløsning blev der sat
30 0,04 g (0,95 mmol) lithiumhydroxid opløst i 2 ml vand. Denne blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 24 timer.

Ved afslutningen af denne periode blev blandingen
35 inddampet, og der blev tilsat 5 ml vand. Opløsningen blev syrnet ved tilsætning af 2M saltsyre, og den syrnede blanding blev ekstraheret fem gange med ethylacetat.

De samlede organiske ekstrakter blev vasket med brine, tørret over vandfrit magnesiumsulfat og inddampet, hvorved vandtes 70 mg (73%) N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan som en grøn
 5 olie.

PMR-spektret af materialet viste spidser ved 1,6-1,7 (triplet), 3,3-3,5 (multiplet), 7,0-7,8 (multiplet) og 9,25 (bred) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

10

Trin 4: Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]-ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trifluor-1,1-dimethylester.

15

En opløsning af N-(2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethoxycarbonyl)- α -methyltryptophan (0,06 g, 0,16 mmol) i 2 ml ethylacetat blev afkølet i et isbad og derefter behandlet successivt med 30 μ l (0,17 mmol) triethylamin og 28 μ l (0,17 mmol) isobutylformiat.

20

Efter 45 minutter blev blandingen yderligere behandlet med en opløsning af 25,7 μ l (0,17 mmol) 2-(2-pyridinyl)ethylamin i 2 ml ethylacetat. Efter 1 time fik reaktionsblandingen lov at opvarme til stuetemperatur og blev omrørt ved denne temperatur i 18 timer.

25

Derefter blev de udfældede faste stoffer frafiltreret, og opløsningen blev vasket successivt med portioner af mættet natriumbicarbonat og brine, tørret og inddampet, hvorved vandtes 40 mg af en grøn olie. Dette råprodukt blev rensat ved søjlechromatografi på silica-gel, idet der blev elueret med 25% ethylacetat i hexan, hvorved vandtes 15 mg af en gul olie, der blev krystalliseret af dichlormethan/hexan, hvorved vandtes [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)-ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trifluor-1,1-
 30 dimethylester som et amorft gult fast stof.

35

PMR-spektret af dette materiale viste spidser ved 1,6 (singlet), 1,62 (singlet), 2,8 (triplet), 3,35 (singlet), 3,60 (triplet), 6,9-7,6 (multiplet), 8,15

(singlet) og 8,4 (doublet) ppm nedstrøms fra tetramethylsilan-signalet.

Eksempel 33

- 5 Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2-difluor-1-(fluormethyl)ethylester.

Ved at anvende firetrin-metoden detaljeret beskrevet i Eksempel 32, men anvende 70 mg N-(1,3-difluor-
10 isopropoxycarbonyl)- α -methyltryptophan i Trin 4, vandtes 11 mg [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2-difluor-1-(fluormethyl)ethylester som et bleggult fast stof, smp. 65-67°C, omkrystalliseret af dichlormethan hexan.

15

Eksempel 34

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[2(cyclohexylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)methyl]-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- 20 tert-Amyloxycarbonyl- α -methyltryptophan (1 mmol) blev opløst i 3 ml ethylacetat, og der blev tilsat 1,9 mmol hydroxybenzotriazol. Denne blanding blev omrørt i tre timer ved stuetemperatur. Til denne blanding blev der sat 1 mmol 2-(cyclohexyl)ethylamin (1 mmol), og
25 blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i to dage.

Det dicyclohexylurinstof, der udskilte, blev frafiltreret, og filtratet blev vasket successivt med portioner af vandig citronsyreopløsning og natriumbicarbonat. Den organiske opløsning blev tørret over
30 vandfrit magnesiumsulfat og inddampet. Den som inddampningsrøst vundne olie blev chromatograferet på en silicagelsøjle, idet der blev elueret med 50:1 dichlormethan/methanol, hvorved vandtes ($\pm$)-[2-[(2-cyclohexylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-yl)methyl]-1-methyl-2-oxo-
35 ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester, smp. 129,5-131°C i 35% udbytte.

Eksempel 35

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- 5 Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra 2-(3-pyridinyl)ethylamin, vandtes titelforbindelsen, smp. 95-105°C, i 24% udbytte.

Eksempel 36

- 10 Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(4-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra 2-(4-pyridinyl)ethylamin, vandtes titelforbindelsen, smp. 138-141°C, i 18% udbytte.
- 15

Eksempel 37

- Fremstilling af N-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(4-phenylbutyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
- 20

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra 4-(phenyl)butylamin, vandtes titelforbindelsen, smp. 127-130°C, omkrystalliseret af ethylacetat/hexan.

25

Eksempel 38

Fremstilling af N-[(1,1-dimethylpropoxy)carbonyl]-DL-tryptophyl-L-phenylalanin-methylester.

- Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra L-phenylalanin-methylester, vandtes titelforbindelsen, smp. 55-57°C, i 22% totalt udbytte.
- 30

Eksempel 39

- Fremstilling af [2-[[2-amino-2-oxo-1-(2-thienylmethyl)-ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
- 35

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra 2-thienylalaninamid, vandtes titelforbindel-

sen, smp. 187-192°C, i 44% udbytte.

Eksempel 40

Fremstilling af ($\pm$)-[2-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-1-
5 (1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-
1,1-dimethylpropylester.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8,
men ud fra 2-(2-furanyl)ethylamin, vandtes titelforbin-
delsen, smp. 84-86°C, i 47% totalt udbytte.

10

Eksempel 41

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-
2-oxo-2-[[2-(3-pyridazinyl)ethyl]amino]ethyl]carbamin-
syre-1,1-dimethylpropylester.

15 Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8,
men ud fra 2-(2-pyridazinyl)ethylamin, vandtes titel-
forbindelsen, smp. 85-88°C, i 45% udbytte.

Eksempel 42

20 Fremstilling af ($\pm$)-[2-[[2-(1H-benzimidazol-2-yl)ethyl]-
ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-
ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel
8, men ud fra 2-(2-benzimidazolyl)ethylamin, vandtes
25 titelforbindelsen, smp. 100-110°C, i 63% udbytte.

Eksempel 43

Fremstilling af ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-
2-oxo-2-[(2-thienylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-
30 dimethylpropylester.

Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8,
men ud fra 2-(2-thienyl)ethylamin, vandtes titelforbin-
delsen, smp. 95-98°C, i 61% udbytte.

Eksempel 44

Fremstilling af [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(1H-perimidin-2-yl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

- 5 Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra 2-(2-perimidinyl)ethylamin, vandtes titelforbindelsen, smp. $>160^{\circ}\text{C}$ (dek.).

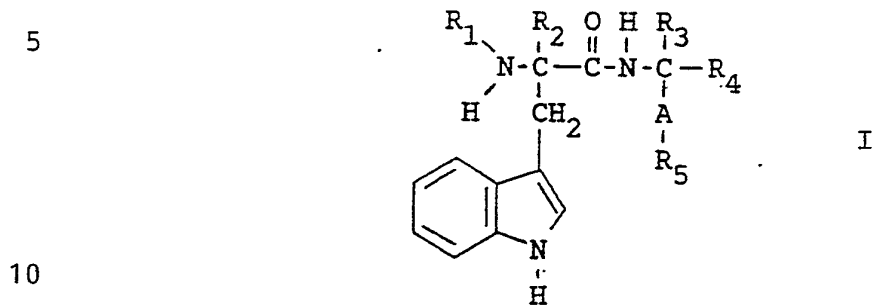
Eksempel 45

- 10 Fremstilling af N-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)-carbonyl]-L-tryptophyl- N^{α} -methyl-DL-phenylalaninamid.

- Ved anvendelse af fremgangsmåden fra Eksempel 8, men ud fra DL- α -methylphenylalanin og tert-butyloxy-carbonyl-L-tryptophan, omsat under tilbagesvaling i en
15 periode på 7 dage, vandtes titelforbindelsen, smp. $100-105^{\circ}\text{C}$.

P A T E N T K R A V

1. 2- og N-substituerede-3-[indol-3-yl]propanamider, kendt egnet ved, at de har den almene formel I:

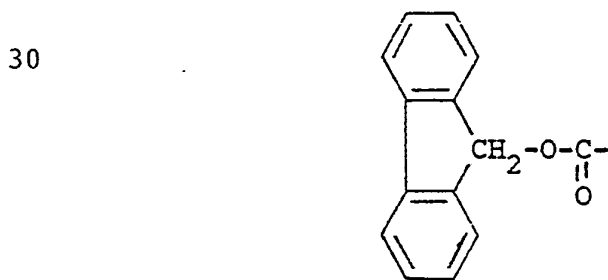
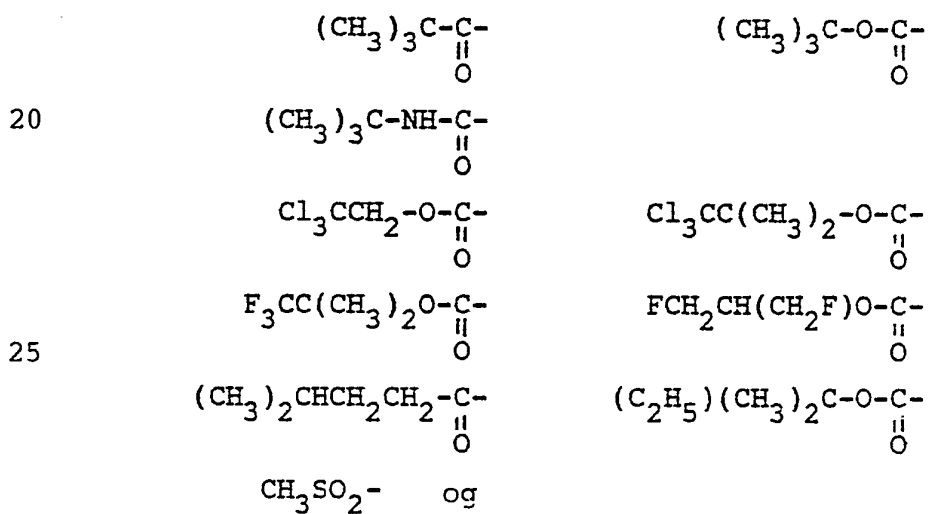


hvor:

A er -NH-, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-$ eller $-(\text{CH}_2)_n$, hvor n er et helt tal

15 fra nul til 6,

R_1 er en N-terminal blokeringsgruppe valgt blandt:



R_2 og R_3 uafhængigt er:

hydrogen,

ligekædet eller forgrenet (C_1-C_6)alkyl,

trifluormethyl,

5 $-CH_2-CH=CH_2$,

$-CH_2-C\equiv CH$,

$-CH_2OR$,

$-(CH_2)_m COOR$,

$-(CH_2)_m NR_6R_7$,

10 $-CH_2Ar$ eller

$-CH_2OAr$,

hvor m er et helt tal fra 1 til 6,

R , R_6 og R_7 er valgt blandt hydrogen og

og ligekædet eller forgrenet (C_1-C_6)-

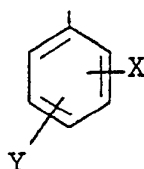
15 alkyl, og

Ar er:

2- eller 3-thienyl,

2-, 3- eller 4-pyridinyl eller

20



hvor X og Y uafhængigt er:

25

hydrogen,

fluor,

chlor,

methyl,

methoxy,

30

trifluormethyl eller

nitro,

forudsat at, når X er nitro,

Y da er hydrogen,

35 og forudsat at R_2 og R_3 ikke begge er hydrogen,

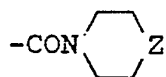
40

 R_4 er:

hydrogen

 $-\text{CH}_2\text{OH}$,

5



hvor Z er:

 $-\text{CH}_2-$,

10

NR, hvor R er som ovenfor defineret,
oxygen eller
svovl,

 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ eller $-\text{COOR}$, hvor

20

R , R_6 og R_7 er som ovenfor
defineret, og

 R_5 er:

2- eller 3-thienyl,

25

2-, 3- eller 4-pyridinyl,

2- eller 3-indanyl,

cyclohexyl,

2- eller 3-furanyl,

3- eller 4-pyridazinyl,

30

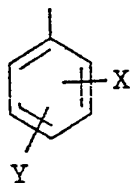
2-imidazolyl,

2-benzimidazolyl,

2-tetrahydrobenzimidazolyl,

2-perimidyl eller

35



hvor X og Y er som ovenfor defineret,

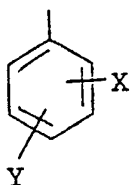
eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R_2 er methyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
5 n e t ved, at R_4 er hydrogen, hydroxymethyl eller
-CONH₂.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R_5 er phenyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
10 n e t ved, at R_5 er



15

hvor X og Y er som defineret i krav 1.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R_5 er 2-, 3- eller 4-pyridinyl.

7. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
20 n e t ved, at R_5 er:

2- eller 3-thienyl,

2- eller 3-indanyl,

2- eller 3-furanyl,

3- eller 4-pyridazinyl,

25 2-imidazolyl,

2-benzimidazolyl,

2-tetrahydrobenzimidazolyl,

2-perimidyl eller

cyclohexyl.

30 8. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at den er valgt blandt:

N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]- α -DL-methyl-tryptophyl-
L-phenylalaninamid,

N-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- α -methyl-DL-tryp-
35 tophyl-L-phenylalaninamid,

[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-phenyl-
ethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

- [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 5 $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester,
 10 $(\pm)$ -[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylester,
 $(\pm)$ -[2-[(2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester,
 15 [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-oxo-2-(1-piperidinyl)-1-(phenylmethyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 [2-[[1-(hydroxymethyl)-2-phenylethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester,
 20 2-[[3-(1H-indol-3-yl)-2-methyl-1-oxo-2-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]propyl]amino]-3-phenylpropylpentandisyre,
 N-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-tryptophylphenylalaninamid,
 25 [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trifluor-1,1-dimethylethylester og
 $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(3-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
 30

9. Forbindelse ifølge krav 4, kendet egnet ved, at den er valgt blandt:

- 35 $(\pm)$ -[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-9H-fluoren-9-ylmethylester,

- ($\pm$)- α -[(2,3-dimethyl-1-oxobutyl)amino]- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid,
 ($\pm$)- α -[[[(1,1-dimethylethyl)amino]carbonyl]amino]- α -methyl-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-3-propanamid,
 5 (R)-[2-[(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 (S)-[2-[(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropyl-
 10 ester,
 N-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(4-phenylbutyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 N-[(1,1-dimethylpropoxy)carbonyl]-DL-tryptophyl-L-phenylalanin-methylester og
 15 N-[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-tryptophyl-N ^{α} -methyl-DL-phenylalaninamid.

10. Forbindelse ifølge krav 5, k e n d e t e g - n e t ved, at den er valgt blandt:

- ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]amino]-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 20 ($\pm$)-[2-[[2-(4-chlorphenyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,
 25 ($\pm$)-[2-[[2-(3,4-dichlorphenyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

11. Forbindelse ifølge krav 6, k e n d e t e g - n e t ved, at den er valgt blandt:

- 30 (R)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester,
 ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-[[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]carbonyl]propyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlorethylester,
 35 ester,
 [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(2-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-2,2-difluor-1-(fluormethyl)ethylester og

($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(4-pyridinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.

12. Forbindelse ifølge krav 7, k e n d e t e g -
5 n e t ved, at den er valgt blandt:

($\pm$)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylester,

($\pm$)-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-2,2,2-tri-
10 chlor-1,1-dimethylethylester,

[2-[[2-amino-2-oxo-1-(2-thienylmethyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

15 ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[(2-thienylethyl)amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

($\pm$)-[2-[[2-(2-furanyl)ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

20 ($\pm$)-[1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(3-pyridazinyl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

($\pm$)-[2-[[2-(1H-benzimidazol-2-yl)ethyl]ethyl]amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester,

25 [1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxo-2-[[2-(1H-perimidin-2-yl)ethyl]amino]ethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester og

($\pm$)-[2-[(2-cyclohexylethyl)amino]-1-(1H-indol-3-ylmethyl)-1-methyl-2-oxoethyl]carbaminsyre-1,1-dimethylpropylester.
30

13. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g -
n e t ved, at det indeholder en til undertrykkelse af
foderindtagning hos et pattedyr effektiv mængde af en
35 forbindelse ifølge krav 1, sammen med en farmaceutisk
acceptabel bærer.