(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **162288 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **4963/79**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 K 5/02**

(22) Indleveringsdag: **22 nov 1979**

(41) Alm. tilgængelig: **26 maj 1980**

(44) Fremlagt: **07 okt 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **25 nov 1978 JP 145509/78** **13 dec 1978 JP 153157/78**

(71) Ansøger: ***NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA; 2-1; Marunouchi 1-chome; Chiyoda-ku; Tokyo, JP**

(72) Opfinder: **Hamao *Umezawa; JP, Takaaki *Aoyagi; JP, Tadashi *Shirai; JP, Rinzo *Nishizawa; JP, Masao *Suzuki; JP, Tetsushi *Saino; JP**

(74) Fuldmægtig: **Dansk Patent Kontor A/S**

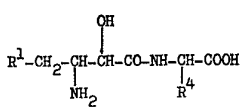
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af threo-3-amino-2-hydroxybutanoyl-aminoeddikesyrer

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

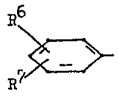
4963-79

Threo-3-amino-2-hydroxybutanoyl-aminoeddikesyre med formlen

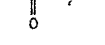


(VII)

hvori R^1 er naphtyl eller en gruppe med formlen



hvori R^6 og R^7 hver er hydrogen, halogen eventuelt beskyttet amino, eventuelt beskyttet hydroxy, lavalkoxy eller lavalkyl, og R^4 er C_3-C_4-alkyl eller 3-guanidinopropyl fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen



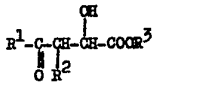
(I)

hvori R^2 er beskyttet amino, med en forbindelse med formlen



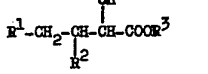
(II)

hvori R^3 er hydrogen eller en esterrest, til dannelse af et mellemprodukt: threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxo-butansyre eller en ester deraf med formlen



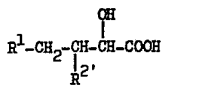
(III)

reduktion af denne forbindelse til threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxybutansyre eller en ester deraf med formlen



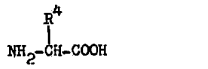
(IV)

omdannelse af denne forbindelse til 3-amino-2-hydroxy-butansyre med formlen



(V)

hvori $R^{2'}$ er eventuelt beskyttet amino, kondensation, på kendt måde til dannelse af en peptidbinding, med en forbindelse med formlen



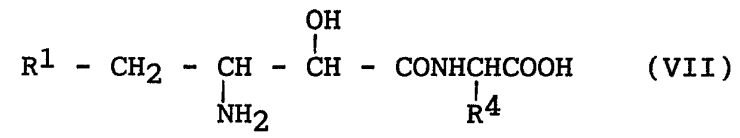
(VI)

om nødvendigt under beskyttelse af de i reaktionen ikke deltagende grupper, og fjernelse af beskyttelsesgrupperne for de funktionelle grupper.

Forbindelserne VII har en forsøgende virkning på immunreaktioner, aktiverer in vivo - forsvarsmekanismen og har en cancerhæmmende virkning.

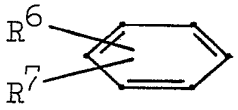
DK 162288 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af threo-3-amino-2-hydroxybutanoyl-aminoeddike- syrer med den almene formel



(VII)

hvori R^1 betyder naphthyl eller en gruppe med formlen

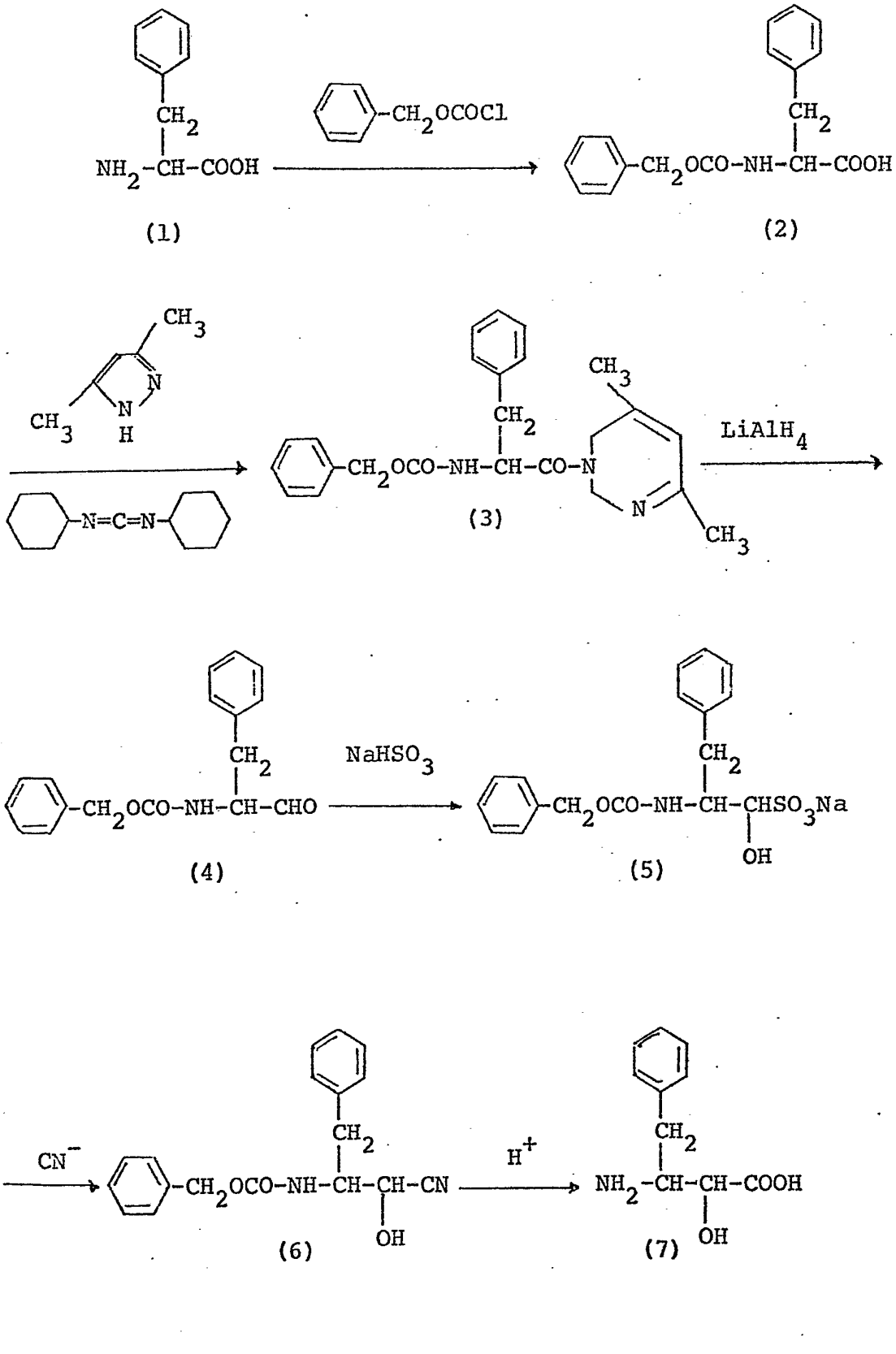


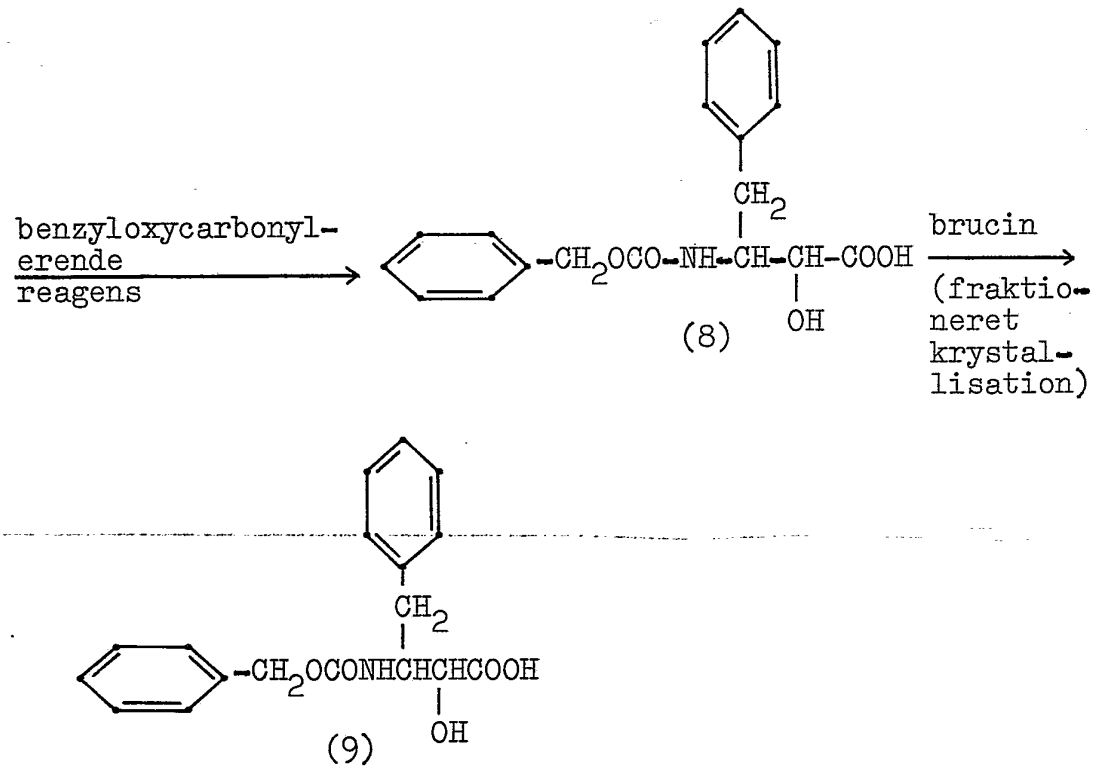
hvori R^6 og R^7 hver for sig betyder hydrogen, halogen, hydroxy, C(1-6)-alkoxy, C(1-6)-alkyl eller phenyl, og R^4 betyder C(3-4)-alkyl eller 3-guanidinopropyl, hvori carboxylgruppen tidligere om nødvendigt kan være beskyttet med C(1-6)-alkyl eller benzyl, og beskyttelsesgruppen siden hen fjernet, hensigtsmæssigt ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af palladiumsort.

Størstedelen af de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede threo-3-amino-2-hydroxybutanoylaminoeddikesyrer er kendte fra U.S.-patentskrift nr.4.029.547 og 4.052.449 og fra britisk patentskrift nr. 1.510.477 og 1.540.019.

F.eks. er (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoylaminoeddikesyre (i det følgende omtalt som bestatin) den mindst toksiske forbindelse, der isoleres fra kulturfiltrater af Streptomyces olivoreticuli som en aminopeptidase-B-inhibitor (jvf. U.S.-patentskrift nr. 4.029.547) af H. Umezawa et al., og har vist sig at have en forøgende virkning på immunreaktioner, såsom forsinket hypersthesia, at aktivere in vivo-forsvarsmekanismen og at have en hæmmende virkning på cancer (jvf. japansk offentliggørelsesskrift nr. 117435/1977), og forbindelsen forventes at blive nyttig til farmaceutisk anvendelse.

Det er også kendt, at adskillige andre 3-amino-2-hydroxybutanoylaminoeddikesyrer end bestatin har den samme eller en større inhibitorisk aktivitet på aminopeptidase B end bestatin, og en fremgangsmåde til syntetisk fremstilling deraf er beskrevet i britisk patentskrift nr.1.510.477. Ved den i det britiske patentskrift beskrevne fremgangsmåde syntetiseres (2S,3R)-3-amino-2-hydroxybutansyre som et mellemprodukt til fremstilling af bestatin gennem de nedenfor viste trin; fremgangsmåden har imidlertid forskellige ulemper, som vil fremgå af det følgende.


(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)
(7)
LiAlH4
NaHSO3
CN−
H+



(R)-phenylalanin (1) omdannes til et benzyloxycarbonyl-derivat (2), som derefter kondenseres med 3,5-dimethyl-pyrazol ved anvendelse af dicyclohexylcarbodiimid. 3,5-Dimethylpyrazolidet (3) reduceres til benzyloxycarbonyl-(R)-phenylalaninal (4) med lithiumaluminumhydrid, som derefter omdannes til det tilsvarende addukt (5) ved omsætning med natriumhydrogensulfit og videre til cyanhydrinen (6) ved omsætning med et cyanid. Dette derivat hydrolyseres under sure betingelser til (2RS,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre (7), som igen omsættes med et benzyloxycarbonylerende reagens til omdannelse til (2RS,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-butansyre (8). Syren krystalliseres fraktioneret til (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre (9) ved anvendelse af brucin.

Skønt den ovenstående fremgangsmåde kan gennemføres uden vanskeligheder i laboratoriemålestok, er den ikke egnet

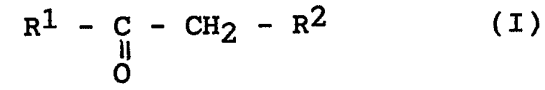
til produktion i stor målestok, idet den omfatter anvendelsen af det meget kostbare (R)-phenylalanin, som ikke er en naturlig aminosyre, anvendelsen af det letantændelige lithiumaluminumhydrid til reduktion af pyrazolidet såvel som anvendelsen af et meget giftigt cyanid ved syntesen af cyanhydrinen.

Omfattende undersøgelser for at finde en fremgangsmåde, som er egnet til masseproduktion og ikke viser nogen af de nævnte ulemper, resulterede i den foreliggende opfindelse.

Ifølge den omhandlede fremgangsmåde kan slutprodukterne fremstilles i et højt udbytte uden anvendelse af en kostbar aminosyre, såsom (R)-phenylalanin, og uden anvendelse af cyanid, og fremgangsmåden er således særdeles velegnet til masseproduktion.

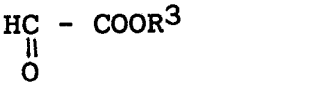
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af threo-3-amino-2-hydroxybutanoylaminoeddikesyrer er ejendommelig ved, at man

A) omsætter en N-beskyttet 2-oxoethylamin med den almene formel



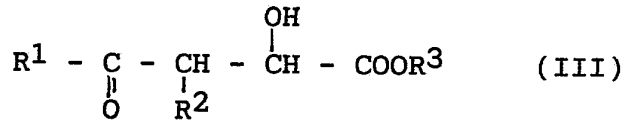
(I)

hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning, og R^2 betyder lavalkylcarbonylamino, som kan indeholde et halogenatom, benzoylamino, benzyloxycarbonylamino, phthalimino eller lavalkoxycarbonylamino, med glyoxylsyre eller en ester deraf med den almene formel



(II)

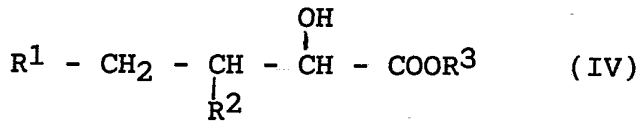
hvori R^3 betyder hydrogen eller C(1-6)-alkyl, til dannelse af en threo-3-beskyttet amino-2-hydroxy-4-oxosmørsyre eller estere deraf med den almene formel



(III)

hvori R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger,

B) derefter reducerer ovenstående forbindelse, hensigtsmæssigt med metallisk natrium eller metallisk lithium i flydende ammoniak, med zink eller tin i syre eller ved katalytisk hydrogenering, til en threo-3-beskyttet amino-2-hydroxysmørsyre eller estere deraf med almene formel



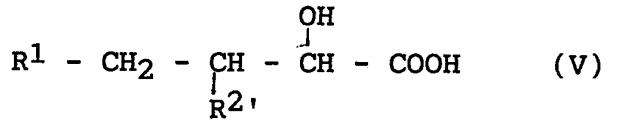
(IV)

hvori R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger,

C) derefter om nødvendigt udsætter ovenstående forbindelse for følgende trin:

a) optisk opspaltning, hensigtsmæssigt ved hjælp af en optisk aktiv α-phenylethylamin eller brucin, og/eller

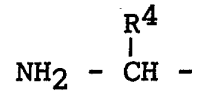
b) fjernelse af aminobeskyttelsesgruppen, hensigtsmæssigt ved hydrolyse med saltsyre, og omdannelse af forbindelsen til threo-3-amino-2-hydroxysmørsyre med den almene formel



(V)

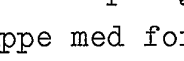
hvori $R^{2'}$ betyder amino eller den beskyttede aminogruppe, og

D) derefter kondenserer ovenstående forbindelse på gængs måde til dannelse af en peptidbinding, hensigtsmæssigt ved en carbodiimid-proces eller en proces med aktive estere, såsom N-hydroxysuccinimidestere, med en aminoeddikesyre med den almene formel

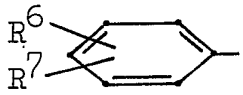


(VI)

hvori R^4 har den ovenfor angivne betydning.

I det ifølge opfindelsen anvendte udgangsmateriale med den almene formel I kan R^1 være naphthyl, f.eks. 1-naphthyl og 2-naphthyl, eller en gruppe med formlen , hvori R^6 og R^7 kan være ens eller forskellige.

R^6 og R^7 kan være halogen, såsom chlor, brom eller fluor, alkoxy med 1-6 carbonatomer, f.eks. methoxy, ethoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentyloxy eller hexyloxy, eller alkyl med 1-6 carbonatomer, f.eks. methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl eller hexyl. Alkoxy- eller alkylgruppen kan være forgrenet.

En gruppe med formlen 

kan f.eks. være phenyl, chlorphenyl, dichlorphenyl, fluorphenyl, hydroxyphenyl, methoxyphenyl, ethoxyphenyl, n-propoxyphenyl, iso-propoxyphenyl, n-butoxyphenyl, iso-butoxyphenyl, sek-butoxyphenyl, methylphenyl, n-propylphenyl, iso-propylphenyl, n-butylphenyl, iso-butylphenyl, sek-butylphenyl, biphenyl, dihydroxyphenyl, dimethoxyphenyl eller hydroxymethoxyphenyl. Substituenter på benzenkernerne kan indtage hvilke som helst af de mulige stillinger, d.v.s. o-, m- eller p-stillingen, o- og m-stillingen, p- og o-stillingen eller p- og m-stillingen.

Beskyttelsesgruppen i den beskyttede aminogruppe i R^2 kan eksempelvis være acyl, f.eks. formyl, lavalkylcarbonyl, der kan indeholde substituenter, såsom halogen, som ikke indvirker på omsætningen, f.eks. acetyl, chloracetyl, dichloracetyl, bromacetyl, 2-chlorpropionyl eller 2-brom-

propionyl, eller benzoyl, som kan indeholde substituenter, såsom lavalkoxy, lavalkyl eller halogen, i phenylringen, som ikke indvirker på omsætningen; lavalkyloxycarbonyl, som kan indeholde substituenter, såsom halogen, der ikke indvirker på omsætningen, f.eks. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, iso-propoxycarbonyl, iso-butoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, t-amyloxycarbonyl eller 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, cycloalkyloxycarbonyl, f.eks. cyclopentyloxycarbonyl og cyclohexyloxycarbonyl; benzyloxycarbonyl, som kan indeholde substituenter, såsom lavalkoxy, lavalkyl eller halogen, i phenylringen, der ikke indvirker på omsætningen, f.eks. benzyloxycarbonyl, chlorbenzyloxycarbonyl, nitrobenzyloxycarbonyl, methoxybenzyloxycarbonyl, methylbenzyloxycarbonyl; carbamoyl, lavalkylcarbamoyl, f.eks. methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl eller butylcarbamoyl, eller phenylcarbamoyl såvel som phthalyl. Alkyl- og phenyl-gruppen i phthalyl- eller carbamoylgruppen kan have substituenter, som ikke indvirker på omsætningen.

De ifølge den foreliggende opfindelse som udgangsmateriale anvendte N-beskyttede 2-oxoethylaminer med den almene formel (I) omfatter mange hidtil ukendte forbindelser og kan syntetiseres på samme måde som de kendte forbindelser ud fra en methylketon med den almene formel:

$$R^1 - COCH_3 \qquad (VIII)$$

hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning, ved bromering til en tilsvarende brommethylketon, omsætning af den bromerede keton med hexamethylentetramin, hydrolyse til en tilsvarende 2-oxoethylamin og efterfølgende beskyttelse af aminogrupperne deri ved omsætning med et egnet acyleringsmiddel.

Som specifikke eksempler på forbindelser med den almene formel I kan nævnes

N-(2-oxo-2-phenylethyl)acetamid,

N-(2-oxo-2-phenylethyl)benzamid,

N-(2-oxo-2-phenylethyl)phthalimid,

2-methoxycarbonylaminoacetophenon,

2-t-butoxycarbonylaminoacetophenon,

N-[2-oxo-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]chloracetamid,

2-ethoxycarbonylamino-4'-hydroxyacetophenon,

N-[2-oxo-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,

2-t-butoxycarbonylamino-3'-hydroxyacetophenon,

N-(2-oxo-2-phenylethyl)chloracetamid,

2-t-butoxycarbonylaminoacetophenon,

N-[2-oxo-2-(4-chlorphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-chlorphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-methylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-methylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(1-naphthyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(2-naphthyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-fluorphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-bromphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(2-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(2-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-ethoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-n-propoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-iso-propoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-n-butoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-isobutoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-sec-butoxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(2-ethylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-ethylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-ethylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-n-propylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-iso-propylphenyl)ethyl]benzamid,

N-[2-oxo-2-(4-n-butylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(4-iso-butylphenyl)ethyl]benzamid,

N-[2-oxo-2-(4-sec-butylphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,

N-[2-oxo-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid og

N-[2-oxo-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl]acetamid.

I estrene med den almene formel II er R^3 alkyl med 1-6 carbonatomer, såsom methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl eller hexyl.

En forbindelse med den almene formel II kan f.eks. være glyoxylsyre eller dens methyl- eller ethylester.

Omsætningen af N-beskyttet 2-oxoethylamin med den almene formel (I) og glyoxylsyre eller en ester deraf med den almene formel (II) ifølge opfindelsen udføres sædvanligvis i vand, et organisk opløsningsmiddel eller et blandet opløsningsmiddel af vand og et organisk opløsningsmiddel under tilstedeværelse af en base.

Som organisk opløsningsmiddel til det med vand blandede opløsningsmiddel kan anvendes ethvert organisk opløsningsmiddel, der er blandbart med vand, fortrinsvis et polært opløsningsmiddel, såsom en lavere alkohol, f.eks. methanol, ethanol eller propanol, en keton, f.eks. acetone eller methylethylketon, eller acetonitril, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid.

Det organiske opløsningsmiddel, hvori omsætningen gennemføres, kan være ethvert opløsningsmiddel, som kan opløse udgangsmaterialerne, og er fortrinsvis, udover de ovennævnte opløsningsmidler, en ester, f.eks. en lavalkylester af eddikesyre, såsom methylacetat eller ethylacetat, en ether, f.eks. diethylether eller diisopropylether, eller et halogeneret carbonhydrid, f.eks. chloroform eller carbontetrachlorid.

De ifølge opfindelsen anvendte baser omfatter uorganiske baser, såsom hydroxider, carbonater og hydrogencarbonater af alkali- eller jordalkalimetaller, f.eks. kaliumhydroxid, natriumhydroxid, calciumhydroxid, kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydrogencarbonat og natriumhydrogencarbonat, og ammoniak; organiske baser, såsom alkalimetalsalte af organiske syrer, f.eks. alkalimetalsalte af lavalkylcarboxylsyrer, såsom kaliumacetat, natriumacetat, natriumformiat og kaliumpropionat, aromatiske aminer, f. eks. pyridin, og aliphatiske aminer, f.eks. trimethylamin og triethylamin. Til omsætningen i vand eller et vandholdigt organisk opløsningsmiddel foretrækkes uorganiske baser, især hydrogencarbonater af alkalimetaller, f.eks. natriumhydrogencarbonat og kaliumhydrogencarbonat. Til omsætningen i et organisk opløsningsmiddel anvendes organiske baser, fortrinsvis alkylaminer og især triethylamin.

Baserne kan anvendes i enhver mængde, som giver et svagt surt til alkalisk pH i reaktionsopløsningen, og anvendes fortrinsvis i en mængde på f.eks. 0,5-10 mol, sædvanligvis 1-2 mol pr.mol glyoxylsyre eller en ester deraf med den almene formel (II).

Omsætningen kan gennemføres ved en reaktionstemperatur på fra 0°C til opløsningsmidlets kogepunkt og sædvanligvis fra stuetemperatur op til 60°C.

Reaktionstiden varierer afhængigt af reaktionstemperaturen, udgangsforbindelserne og opløsningsmidlet og er ikke fastsat bestemt, men reaktionen er fuldført på ca. 2-100 timer og sædvanligvis på ca. 12-20 timer ved en reaktionstemperatur på fra stuetemperatur op til 60°C.

Glyoxylsyren eller en ester deraf med den almene formel (II) kan ifølge den foreliggende opfindelse anvendes i vilkårlig mængde, sædvanligvis i et bredt område mellem 0,2 og 10 mol og fortrinsvis 1-2 mol pr.mol N-beskyttet 2-oxoethylamin med den almene formel (I).

Glyoxylsyren med den almene formel (II), hvori R^3 er et hydrogenatom, kan anvendes i form af en prisbillig vandig opløsning uden uheldig påvirkning af reaktionen.

Ved omsætning af en forbindelse med den almene formel (I) og en forbindelse med den almene formel (II) på denne måde kan en forbindelse med den almene formel (III) dannes. Den dannede forbindelse isoleres fra reaktionsblandingen, f.eks. som følger:

(a) Ved en forbindelse, hvori R^3 er et hydrogenatom.

(1) Hvis vand anvendes som reaktionsopløsningsmiddel, gøres reaktionsblandingen sur med en syre til fældning af krystaller, som fraskilles ved filtrering.

(2) Hvis et blandet opløsningsmiddel af vand og et organisk opløsningsmiddel anvendes som reaktionsopløsningsmiddel, fjernes det organiske opløsningsmiddel først under reduceret tryk, hvorefter remanensen gøres sur ved tilsætning af en syre til fældning af krystaller, som fraskilles ved filtrering.

(b) Ved en forbindelse, hvori R^3 er en alkylgruppe. Da der i dette tilfælde sædvanligvis anvendes et organisk opløsningsmiddel eller et vandholdigt opløsningsmiddel som reaktionsopløsningsmiddel, koncentreres reaktionsblandingen under reduceret tryk efter endt omsætning til fjernelse af det organiske opløsningsmiddel. Der sættes derefter vand til remanensen, som derefter ekstraheres med et

organisk opløsningsmiddel, såsom ethylacetat. Ethylacetatfasen vaskes med vand og tørres over et tørremiddel, såsom vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdestilleres under reduceret tryk, remanensen tritureres med n-hexan, og de udfældede krystaller opsamles derefter ved filtrering.

Alle de opnåede threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-oxobutansyrer eller estere deraf med den almene formel (III) er hidtil ukendte forbindelser og omfatter som typiske eksempler:

threo-(2RS)-3-acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
ethylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamin-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-chloracetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
methylesteren af threo-(2RS)-3-chloracetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-methoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-t-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-ethoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-t-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(1-naphthyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-naphthyl)-butansyre,

threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-fluor-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-bromphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-methoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxy-phenyl)butansyre,
methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-ethoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-ethoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-ethoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-propoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-propoxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-butoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-butoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-sek-butoxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-ethyl-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-ethylphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-ethyl-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-propyl-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-propylphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-n-butyl-

phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-iso-butyl-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-sek-butyl-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-hydroxy-phenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-hydroxy-phenyl)butansyre og
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3,4-dihydroxy-phenyl)butansyre.

En opnået threo-(2RS)-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxo-butansyre eller en ester deraf med den almene formel (III) kan ved reduktion let omdannes til threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxybutansyre eller en ester deraf med den almene formel (IV).

Den ifølge opfindelsen anvendte reduktionsproces kan være enhver reduktionsproces, hvorved en carbonylgruppe, som er direkte bundet til en aromatisk kerne, kan reduceres til en methylengruppe, og processen omfatter f.eks. katalytisk hydrogenering under anvendelse af palladium, såsom palladiumsort, palladium/kul og palladium/bariumsulfat eller Raney-nikkel, reduktion med lithiumaluminumhydrid, natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid under tilstedeværelse af vandfrit aluminiumchlorid, reduktion med zink eller tin i syre og reduktion med metallisk natrium eller metallisk lithium i flydende ammoniak. Den katalytiske hydrogenering under anvendelse af palladium, såsom palladiumsort og palladium/kul, eller Raney-nikkel, er især foretrukket.

Reduktionsprocessen under anvendelse af palladium eller Raney-nikkel gennemføres ved opløsning eller suspension af threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxobutansyre eller en ester deraf med den almene formel (III) i et opløsningsmiddel og tilsætning af palladium eller Raney-nikkel dertil og reduktion i en hydrogenatmosfære. Hydrogenet kan anvendes ved atmosfærisk tryk eller forhøjet tryk i en autoklav, og reduktionen kan forløbe hurtigt under forhøjet tryk.

Skønt reaktionsopløsningsmidlet kan være ethvert opløsningsmiddel, der selv i en mindre mængde kan opløse threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxobutansyre eller en ester deraf med den almene formel (III), foretrækkes anvendelsen af lavere alkoholer, såsom methanol, ethanol og propanol, lavere carboxylsyrer, såsom eddikesyre og propionsyre, vand indeholdende disse forbindelser eller blandede opløsningsmidler indeholdende disse forbindelser sammen med andre organiske opløsningsmidler. Skønt reaktionstemperaturer fra 0°C til 150°C kan anvendes, udføres reaktionen fortrinsvis ved 40-100°C i et opløsningsmiddel indeholdende eddikesyre eller methanol.

Den dannede 3-beskyttet-amino-2-hydroxybutansyre eller dens ester med den almene formel (IV) kan let isoleres fra reaktionsblandingen ved frafiltrering af katalysatoren, koncentration af filtratet og tilsætning af et egnet opløsningsmiddel til remanensen til fældning af krystaller og opsamling af de udfældede krystaller ved filtrering.

De forbindelser med den almene formel (IV), hvori R^2 er beskyttet med en beskyttelsesgruppe, såsom chloracetyl, dichloracetyl, t-butoxycarbonyl, t-pentyloxycarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxycarbonyl, cyclopentyloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl og phthalyl, er især foretrukne, idet man efter den nødvendige optiske opspaltning kan lade dem reagere direkte med en aminoeddikesyre med den almene formel (VI) til fremstilling af threo-3-amino-2-hydroxybutanoylaminoeddikesyre med den almene formel (VII).

Threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxybutansyre eller estere deraf med den almene formel (IV) omfatter som typiske eksempler:
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre,
ethylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-chloracetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre,
methylesteren af threo-(2RS)-3-chloracetylamino-2-hydr-

oxy-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-methoxycarbonylamino-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-t-butoxycarbonylamino-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-phthalimino-4-phenylbutansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetaylamino-2-hydroxy-4-(4-fluorphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-bromphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansyre,
methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-ethoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-ethoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-ethoxyphenyl)-

butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-propoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-propoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-butoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-butoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-sek-butoxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-ethylphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-ethylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-ethylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-propylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-iso-propylphenyl)butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-n-butylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isobutylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-sek-butylphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-butansyre,
threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-butansyre,
og optiske isomere deraf af typen (2S,3R) såvel som C(1-6)-alkylestere, f.eks. methyl-,ethyl-,propyl- eller butylestere, af disse syrer.

Hvis forbindelserne med den almene formel (IV) er estere, kan de omdannes til threo-3-amino-2-hydroxybutansyrer med den almene formel (IV) ved fjernelse af esterresterne på konventionel måde, såsom ved hydrolyse, og yderligere fjernelse, om nødvendigt, af amino-beskyttelsesgrupperne.

En threo-(2RS)-forbindelse med den almene formel (IV) kan om nødvendigt opspaltes optisk i (2S,3R)- og (2R,3S)-isomerene. En forbindelse med den almene formel (IV), hvori R^3 er hydrogen, opspaltes (a) direkte med en optisk aktiv base, såsom brucin og S(-)- eller R(+)-1-phenylethylamin eller (b) med en optisk aktiv sulfonsyre såsom en camphersulfonsyre eller bromcamphersulfonsyre, efter fjernelse af en aminobeskyttelsesgruppe i forbindelsen på sædvanlig måde. En forbindelse med den almene formel (IV), hvori R^3 er en esterrest, opspaltes (c) ved den ovennævnte fremgangsmåde efter fjernelse af esterresten på sædvanlig måde eller (d) med en optisk aktiv syre, såsom vinsyrederivater og camphersulfonsyrer, efter fjernelse af en aminobeskyttelsesgruppe ved den almindelige metode.

Et til anvendelse ved den optiske opspaltning egnet opløsningsmiddel udvælges afhængigt af forbindelsen med den almene formel (IV) og af opspaltningsmidlets art.

Hvis en opnået (2S,3R)-isomer har en esterrest, kan den omdannes til (2S,3R)-3-amino-2-hydroxybutansyre med den almene formel (V) ved fjernelse af esterresten på sædvanlig måde.

Kondensationen af en forbindelse med den almene formel (IV) eller (V) og aminoeddikesyre med den almene formel (VI) udføres på for dannelse af en peptidbinding sædvanlig måde, om nødvendigt under beskyttelse af de for reaktionen ikke relevante funktionelle grupper.

3-Amino-2-hydroxybutanoylaminoeddikesyren med den almene formel (VII), som er den ønskede forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse, kan fremstilles ved fjernelse af beskyttelsesgrupperne for de funktionelle grupper efter endt kondensationsreaktion.

Beskyttelse af de for reaktionen ikke relevante funktionelle grupper, f.eks. beskyttelsen af aminogruppen $R^{2'}$ i en forbindelse med den almene formel (V) og af carboxylgruppen i en forbindelse med den almene formel (VI), kan gennemføres på konventionel måde. Beskyttelsen af aminogruppen, f.eks. med en benzyloxycarbonylgruppe, kan gennemføres ved omsætning af en forbindelse med den almene formel (V), hvori $R^{2'}$ er en aminogruppe, og benzyloxycarbonylchlorid ifølge Schotten-Baumann-processen eller ved omsætning med et benzyloxycarbonylerende middel, såsom p-nitrophenyl-benzyloxycarbonat, benzyloxycarbonylazid, benzyloxycarbonyl-N-hydroxysuccinimid-ester eller benzyl-S-4,6-dimethyl-pyrimid-2-yl-thiocarbonat, i nærværelse af en tertiær organisk base, såsom triethylamin eller N-methylmorpholin, i et vandigt organisk opløsningsmiddel, f.eks. dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril eller dimethylformamid.

Fremgangsmåderne til kondensation af en syre med den almene formel (V) og en aminoeddikesyre med den almene formel (VI) omfatter f.eks. en carbodiimid-proces under anvendelse dicyclohexylcarbodiimid og 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, en azid-proces, en proces med blandet syreanhydrid under anvendelse af ethylchlorformiat og isobutylchlorformiat, en proces med aktive estere under anvendelse af cyanomethylestere, vinylestere, eventuelt substituerede phenylestere, thiophenylestere og hydroxysuccinimid-estere, en proces med O-acylhydroxylaminderivater under anvendelse af acetoxim og cyclohexanonoxim og en proces med N-acylforbindelser under anvendelse af carbodiimidazol.

De til dannelse af en almindelig peptidbinding anvendte opløs-

ningsmidler kan også anvendes som opløsningsmidler ved den omhandlede kondensation. F.eks. kan de følgende opløsningsmidler anvendes: ethere, såsom diethylether, tetrahydrofuran og dioxan, estere, såsom ethylacetat og methylacetat, ketoner, såsom acetone og methylethylketon, halogenerede carbonhydrider, såsom methylenchlorid og chloroform, amider, såsom dimethylformamid og dimethylacetamid, og nitriler, såsom acetonitril.

Efter endt kondensationsreaktion fjernes beskyttelsesgrupperne på en i peptidkemien til fjernelse af beskyttelsesgrupper almindelig måde, såsom ved katalytisk reduktion under anvendelse af palladium som katalysator, acidolyse med hydrogenbromid i eddikesyre, trifluoreddikesyre, hydrogenfluorid, hydrogenchlorid i et organisk opløsningsmiddel, forsæbning med et alkali eller reduktion med metallisk natrium i flydende ammoniak.

Repræsentative eksempler på de omhandlede slutprodukter med den almene formel (VII) er som følger:

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-fluorphenyl)-butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-ethoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-n-propoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-n-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-sec-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-ethylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-n-propylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-n-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-sek-butylphenyl)butanyol-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-chlorphenyl)butanoyl-(S)-leucin og

threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-chlorphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

eller de forbindelser, hvori threo-(2RS)-konfigurationen er erstattet med (2S,3R)-formen og (S)-leucin er erstattet med (RS)- eller (R)-leucin, (S)-, (RS)- eller (R)-valin, (S)-, (RS)- eller (R)-norvalin, (S)-, (RS)- eller (R)-isoleucin, (S)-, (RS)- eller (R)-norleucin, (S)-, (RS)- eller (R)-tert-leucin eller (S)-, (RS)- eller (R)-arginin, især

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-aminophenyl)butanoyl-(S)-leucin,

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin (bestatin),

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (o-hydroxybestatin),

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (m-hydroxybestatin),

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin (p-hydroxybestatin),

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin,

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-valin,

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-norvalin,

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-arginin og

(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-arginin,

såvel som fysiologisk anvendelige, ikke-toksiske salte deraf, f.eks. salte af hydrogenchlorid og eddikesyre.

De ovennævnte forbindelser omfatter mange nye forbindelser såvel som adskillige kendte forbindelser. Da disse nye forbindelser har hæmmende virkning på aminopeptidase B, hæmmer dannelsen af bradykinin og viser anti-inflammatoriske virkninger ligesom de kendte forbindelser, forventes de at blive nyttige i form af farmaceutiske præparater mod forskellige sygdomme.

Blandt de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med den almene formel (VII) er de forbindelser nye, hvori R^1 er en naphthylgruppe eller en gruppe med formlen



, hvori R^7 er hydrogen, og R^6 er fluor, lavalkyl (undtagen methyl), lavalkoxy, phenyl, m- eller o-hydroxy, eller hvori både R^6 og R^7 er andre grupper end hydrogen. Den aminopeptidase-B-inhibitoriske aktivitet af de repræsentative forbindelser er som følger.

Inhibitorisk aktivitet på aminopeptidase B

Forsøgsmetodik:

Måling af den inhibitoriske aktivitet på aminopeptidase B gennemførtes ved metoden ifølge Hopsu et al. under nogen modifikation af processen [V. K. Hopsu, K.K. Makinen, G.G. Glenner; Archives of Biochemistry and Biophysics, 114, 557 (1966)].

En blandet opløsning (pH 7,0) fremstillet ved at sætte 1,0 ml af en 0,1 M tris-saltsyre-pufferopløsning og 0,7 ml af en prøveholdig opløsning til 0,3 ml 0,1 mM arginine-β-naphthylamid opvarmedes til 37°C i 4 minutter. Der til-

sattes derefter 0,2 ml af en aminopeptidase B-opløsning renset ved rensningsprocessen ifølge Hopsu et al. under anvendelse af Sephadex G-100® og omsattes ved 37°C i 30 minutter. Der tilsattes derefter yderligere 0,6 ml af en 1,0 M eddikesyre-pufferopløsning (pH 4,2) indeholdende "Garnet GBC" (o-aminoazotoluendiazoniumsalt) i en koncentration på 1,0 mg/ml og indeholdende Tween 20® i en koncentration på 1,0%, og blandingen henstilledes i 15 minutter ved stuetemperatur, hvorefter absorptionsforholdet (a) ved 530 nm måltes. Absorptionsforholdet (b) for blindopløsningen under anvendelse af pufferopløsningen uden indhold af prøve bestemtes samtidig, og det inhibitoriske forhold på aminopeptidase B beregnedes som (b-a)/b x 100.

Resultat:

De inhibitoriske forhold for hver af prøverne ved adskillige koncentrationer bestemtes ved den ovenstående testmetode, og de 50% inhibitoriske forhold (IC_{50}) afledtes heraf. Resultaterne er vist i tabel 1.

Tabel 1

Nr.	Forbindelse	IC_{50} (µg/ml)
1.	(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl) butanoyl-(S)-leucin	0,006
2.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl) butanoyl-(S)-leucin	2,9
3.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl) butanoyl-(S)-leucin	0,04
4.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(1-naphthyl) butanoyl-(S)-leucin	1,5
5.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl) butanoyl-(S)-leucin	0,10
6.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenyl phenyl)butanoyl-(S)-leucin	3,6
7.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propylphenyl)butanoyl-(S)-leucin	0,12
8.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butylphenyl)butanoyl-(S)-leucin	2,8
9.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin	1,8
10.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-propoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin	6,8
11.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-iso-butoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin	4,5

Nr.	Forbindelse	IC_{50} (µg/ml)
12.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-fluorphenyl)butanoyl-(S)-leucin	0,03
13.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl) butanoyl-(S)-isoleucin	0,03
14.	(2S,3R)-3-Amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl) butanoyl-(S)-valin	0,07
15.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin	0,53
16.	Threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin	0,09

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

82,8 g (0,400 mol) N-[2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-acetamid, 95,8 g (1,14 mol) natriumhydrogencarbonat og 66,3 g (0,720 mol) glyoxylsyremonohydrat opløstes i en blanding af 700 ml methanol og 200 ml vand. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 4 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstes i vand og vaskedes derefter med ethylacetat. Den vandige fase indstilledes med saltsyre til pH 1-2. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre. Udbytte 102,3 g (91,0%). Smp. 193-195°C (dekomposition). NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,9 (s,3H; CH_3-CO), 3,8 (s,3H; CH_3-O), 4,5 (d,H,J = 4Hz; CH-OH), 5,7 (dd, H; CH-NH), 7,1, 7,9 (d,d,2H,2H,J = 9Hz; ).

2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

30,0 g (0,107 mol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre opløstes i 300 ml methanol, og der tilsattes 1,50 g 5%'s palladium-kul.

Ved reduktion af opløsningen i en autoklav ved en temperatur på 40°C og et hydrogentryk på 25 kg/cm^2 var omsætningen fuldført efter ca. 3 timer.

Katalysatoren fjernedes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Til remanensen sattes 100 ml ethylacetat, og de udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med ethylacetat og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-

4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

Udbytte 26,5 g (92,7%). Smp. 107,5-109°C. NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 2,3 (s, 3H; CH_3-CO), 3,1 (d, 2H, J=8Hz; CH_2), 4,0 (s, 3H; CH_3-O), 4,6 (d, H, J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 7,0, 7,3 (d, d, 2H, 2H, J = 9Hz; ).

3) Fremstilling af S(-)-1-phenylethylaminsaltet af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

10,0 g (37,0 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre og 4,8 g (37,0 mmol) S(-)-1-phenylethylamin opløstet under opvarmning i 75 ml ethanol. Man lod derefter opløsningen afkøle til stuetemperatur. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med en mindre mængde ethanol og tørredes i vakuum. Der opnåedes 4,56 g krystaller.

$[\alpha]_D^{20}$ + 32,1° (c = 1,9, methanol).

Man opløste krystallerne (4,50 g) i 30 ml ethanol under opvarmning og lod opløsningen afkøle til stuetemperatur. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med en mindre mængde ethanol og tørredes. Herved opnåedes S(-)-1-phenylethylaminsaltet af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 4,24 g. Smp. 194-195°C.
$[\alpha]_D^{20}$ + 32,8° (c = 0,5, methanol).

4) Fremstilling af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

2,79 g (7,20 mmol) af S(-)-phenylethylaminsaltet af (2S,3R)-2-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre sattes til 15 ml 0,5 N vandig natriumhydroxidopløsning, og S(-)-1-phenylethylaminét ekstraheredes ved til-

sætning af tre gange 15 ml ethylacetat.

Den vandige fase fraskiltes og indstilledes til pH 1-2 med 1 N saltsyre og koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes 20 ml acetone, de uopløselige forbindelser fjernedes ved filtrering på "Hyflo", og filtratet koncentreredes derefter til tørhed under reduceret tryk. Der sattes 30 ml ethylacetat til remanensen. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med ethylacetat og tørredes "anoic" i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 1,32 g (68,1%). $[\alpha]_D^{22}$ + 27,7° (c = 1,1, methanol).

5) Fremstilling af (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

4,89 g (18,3 mmol) (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre sattes til en blanding af 22 ml 2,5 N saltsyre og 22 ml dioxan. Ved opvarmning af opløsningen til 60°C var reaktionen fuldført efter 8 timer.

Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstet i vand og koncentreredes igen under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstes i 20 ml vand, og de uopløselige forbindelser fraskiltes ved filtrering. Den vandige fase indstilledes derefter til pH 5-6 med en 2 N vandig natriumhydroxidopløsning og afkøledes i et isbad. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-butansyre.
Udbytte 3,28 g (79,6%). $[\alpha]_D^{20}$ +26,9° (c = 1, N HCl).
Smp. 230-232°C (dekomposition). NMR-spektrum (CF_3COOD)
δ = 3,2 (dd, 2H; CH_2), 3,9 (s, 3H; CH_3), 4,2 (multi, H; $\underline{CH}$-NH_2), 4,8 (d, H, J = 4Hz; $\underline{CH}$-OH), 7,1,7,3 (d, d, 2H, 2H, J = 9 Hz; ).

6) Fremstilling af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

2,70 g (12,0 mmol) (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre, 2,52 ml (18,0 mmol) triethylamin og 3,95 g (14,4 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 12 ml vand og 12 ml dioxan.

Omsætningen fuldførtes ved omrøring i 16 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til afdestillation af dioxan. Til remanensen sattes 50 ml vand, og opløsningen vaskedes to gange, hver gang med 50 ml ethylacetat. Den vandige fase indstilledes til pH 1-2 med fortyndet saltsyre. De udfældede olieagtige produkter ekstraheredes to gange, hver gang med 50 ml ethylacetat. Ekstrakterne samledes, vaskedes tre gange, hver gang med 50 ml af en vandig natriumchloridopløsning, og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat.

Natriumsulfatet fjernedes ved filtrering. Filtratet koncentreredes under reduceret tryk, og remanensen triturerededes med petroleumsether. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med petroleumsether og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 3,25 g (75,4%). Smp. 160-162°C.
$[\alpha]_{578}^{27}$ + 87,1° (c = 1, eddikesyre).
NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,8 (d, 2H, J = 6Hz; CH_2-CH), 3,7 (s, 3H; CH_3), 4,0 (d, H, J = 2Hz; CH-OH), 4,1 (multi, H; CH-NH), 5,0 (s, 2H; CH_2-O), 7,1 (multi, 10H;  og NH).

7) Fremstilling af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin-benzylester.
1,44 g (4,00 mmol) (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-

hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre, 1,91 g (4,80 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af benzyl-(S)-leucinat og 0,65 g (4,8 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 23 ml tetrahydrofuran. Under afkøling i et is-salt-bad sattes 0,67 ml (4,8 mmol) triethylamin og 0,99 g (4,8 mmol) dicyclohexylcarbodiimid til opløsningen, og man lod den reagere i 16 timer.

Det udfældede dicyclohexylurinstof frafiltreredes, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 40 ml ethylacetat, og de uopløselige produkter fraskiltes igen ved filtrering og vaskedes med ethylacetat. Filtratet og vaskeopløsningerne samledes og vaskedes successivt to gange med 0,5 N saltsyre, tre gange med en vandig natriumchloridopløsning, to gange med en 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og tre gange med en vandig natriumchloridopløsning og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat.

Natriumsulfatet fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen tritureredes med n-hexan, og de udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med n-hexan og tørredes i vakuum. Herved opnåedes benzylesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
Udbytte 2,21 g (98,2%). Smp. 124-126°C.
$[\alpha]_{578}^{27}$ + 21,6° (c = 1, eddikesyre).
NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d, 6H, J = 5Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,9 (d, 2H, J = 8Hz; $CH-CH_2-Ar$), 3,7 (s, 3H; CH_3-O), 5,0, 5,1 (s, s, 2H, 2H; $CH_2-OCOCH$, $CH_2-OCONH$) 5,5 (d, H, J = 9Hz; NH), 7,0 (multi, 15H;  og NH).

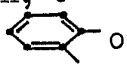
8) Fremstilling af (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
1,69 g (3,00 mmol) af benzylesteren af (2S,3R)-3-benzyl-

oxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin opløstes i 30 ml 95%'s eddikesyre. En katalytisk mængde af palladiumsort tilsattes, og der ledtes hydrogen under atmosfærisk tryk til opløsningen.

Da den katalytiske reduktion var fuldført ved stuetemperatur på 4,5 timer, fraskiltes palladiumsort ved filtrering, og filtratet koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes 20 ml acetone. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og vaskedes derefter med acetone og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
Udbytte 0,95 g (94%). Smp. 228-231°C (dekomposition).
$[\alpha]_{578}^{31}$ - 12,6° (c = 1, eddikesyre).
NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (d, 6H, J = 5Hz; $(\underline{CH_3})_2CH$), 3,3 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2-Ar), 4,0 (s, 3H; CH_3-O), 4,1 (multi, H; $C\underline{H}$-NH_2), 4,7 (multi, H; $C\underline{H}$-NH), 4,8 (d, H J = 4Hz; $C\underline{H}$-OH), 7,0, 7,3 (d, d, 2H, 2H, J = 9Hz; ).

Eksempel 2

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.
16,6 g (80,0 mmol) N-[2-oxo-2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-acetamid (smp. 75-78°C) og 37,6 g (0,450 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i en blanding af 92,7 ml (0,450 mol) 25%'s vandig glyoxylsyreopløsning og 150 ml methanol. Ved at lade reaktionsblandingen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 40 timer.

Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1 (1), og der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 13,2 g (58,6%). Smp. 164-165°C (skumning)
NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,9 (s, 3H; CH_3-CO), 3,9 (s, 3H; CH_3-O), 4,5 (d, H, J = 3Hz; $C\underline{H}$-OH), 5,8 (d, d, H; $C\underline{H}$-NH), 7,5 (multi, 5H;  og NH).

2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.

1,41 g (5,00 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(2-methoxyphenyl)butansyre opløstes i en blanding af 30 ml eddikesyre og 5 ml methanol. Ved tilsætning af 0,3 g 10%'s palladium-kul og gennemledning af hydrogen ved 60°C under atmosfærisk tryk var reaktionen fuldført efter ca. 7,5 timer.

Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(2), og der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.

Udbytte 1,13 g (84,5%). Smp. 195-198°C (dekomposition)

NMR-spektrum (CF_3-COOD) δ = 2,3 (s, 3H; CH_3-CO), 3,2 (d, 2H, J = 8Hz; CH_2), 4,0 (s, 3H; CH_3-O), 4,6 (d, H, J = 2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,9 (multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,1 (multi, 4H; ).

3) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.

0,50g(1,9 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre opløstes i en blanding af 3 ml 2 N saltsyre og 3 ml dioxan. Ved opvarmning af reaktionsblandingen til 50°C var reaktionen fuldført efter 20 timer. Reaktionsopløsningen indstilledes til pH 7 med en 5 N vandig natriumhydroxidopløsning. Til den ovenstående opløsning sattes 0,35 ml (3,7 mmol) triethylamin og 0,77 g (2,8 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiocarbonat i 2 ml dioxan.

Reaktionen fuldførtes ved omrøring i 16 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(6). Der opnåedes halvfast threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre.

Udbytte 0,42 g (63%).

4) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin-benzylester.

0,42 g (1,2 mmol) threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre, 0,56 g (1,4 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af (S)-leucin-benzylester og 0,19 g (1,4 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 13 ml tetrahydrofuran. Under afkøling i et is-salt-bad tilsattes 0,20 ml (1,4 mmol) triethylamin og 0,24 g (1,2 mmol) dicyclohexylcarbodiimid, og man lod reaktionsblandingen reagere i 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(7). Der opnåedes benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

Udbytte 0,39 g (59%). Smp. 90-92°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d, 6H, J = 4Hz; $(CH_3)_2CH$), 3,0 (d, 2H, J = 8Hz; $(CH-CH_2-Ar)$, 3,8 (s, 3H; CH_3-O), 5,0, 5,1 (s, s, 2H, 2H; $CH_2-OCONH$, $CH_2-OCOCH$), 5,3 (d, H, J = 9Hz; NH), 7,0 (multi, 15H;  og NH).

5) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

0,34 g (0,60 mmol) af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin opløstes i 5 ml eddikesyre, hvortil der var sat en katalytisk mængde palladiumsort, og der tilførtes derefter hydrogen under atmosfærisk tryk. Ved at lade reaktionsblandingen reagere ved stuetemperatur var den katalytiske reduktion fuldført efter 7 timer.

Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(8). Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

Udbytte 118 mg (58%). Smp. 212-215°C (dekomposition). $[\alpha]_{578}^{23}$ -12,2° (c = 0,5, eddikesyre). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (dd, 6H; $(CH_3)_2CH$), 3,3 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2-Ar), 3,9 (s, 3H; CH_3-O), 4,2 (multi, H; $CH-NH_2$), 4,7

(d, H, J = 3Hz; CH-OH), 4,7 (multi, H; CH-NH), 7,0 (multi, 4H; ).

Eksempel 3

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.

3,00 g (14,5 mmol) N-[2-oxo-2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-acetamid (smp. 104-107°C) og 10,2 g (0,121 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i en blanding af 20,4 ml (78,2 mmol) 25%'s vandig glyoxylsyreopløsning og 30 ml methanol. Ved at lade reaktionsblandingen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk, og remanensen opløstes i vand og vaskedes derefter med ethylacetat. Den vandige fase fraskiltes og indstilledes til pH 1-2 med saltsyre. De udfældede olieagtige produkter ekstraheredes tre gange med ethylacetat. Ekstrakterne samledes og vaskedes med en vandig natriumchloridopløsning og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat.

Natriumsulfatet fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes en mindre mængde ethylacetat, og de udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og vaskedes med ethylacetat og tørredes derefter i vakumen. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.

Udbytte 3,51 g (85,2%). Smp. 159-162°C (dekomposition). NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,0 (s, 3H; CH_3-CO), 3,9 (s, 3H; CH_3-O), 4,5 (d, H, J = 4Hz; CH-OH), 5,7 (dd, H; CH-NH), 7,4 (multi, 4H; ), 8,2 (d, H, J = 9Hz; NH).

2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.

1,41 g (5,00 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(3-methoxyphenyl)butansyre opløstes i 50 ml eddikesyre, hvortil der var sat 1,4 g 10%'s palladium-kul, og

der tilførtes hydrogen ved 60°C under atmosfærisk tryk. Reaktionen var fuldført efter ca. 5 timer.

Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(2). Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 0,81 g (61%). Smp. 169-172°C (dekomposition).
NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 2,4 (s, 3H; CH_3-CO), 3,2 (d, 2H, J = 8Hz; CH_2), 4,1 (s, 3H; CH_3-O), 4,7 (d, H, J = 2Hz; CH-OH), 4,9 (multi, H; CH-NH), 7,2 (multi, 4H; ).

3) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.
0,70 g (2,6 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre opløstes i en blanding af 3 ml 2 N saltsyre og 3 ml dioxan. Ved at lade reaktionsblandingen reagere ved 50°C var reaktionen fuldført efter 20 timer.

Reaktionsopløsningen indstilledes til pH 7 med en 5 N vandig natriumhydroxidopløsning. Til den ovenstående opløsning sattes 0,50 ml (5,2 mmol) triethylamin og 1,08 g (3,93 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-ylthiocarbonat i 3 ml dioxan.

Ved at lade reaktionsblandingen reagere under omrøring ved stuetemperatur var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(6). Der opnåedes halvfast threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 0,63 g (67%).

4) Fremstilling af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin.
0,63 g (1,8 mmol) threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butansyre, 0,84 g (2,1 mmol) af

p-toluensulfonsyresaltet af (S)-leucin-benzylester og 0,28 g (2,1 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 20 ml tetrahydrofuran. Under afkøling med en blanding af natriumchlorid og is tilsattes 0,30 ml (2,1 mmol) triethylamin og 0,36 g (1,8 mmol) dicyclohexylcarbodiimid, og man lod reaktionsblandingen reagere i 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(7). Der opnåedes benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butanoyl-(S)- leucin. Udbytte 0,52 g (53%). Smp. 61-65°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d, 6H, J = 4Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,9 (d, 2H, J = 7Hz; $CHCH_2$-), 3,7 (s, 3H; CH_3-O), 5,0, 5,1 (s, s, 2H, 2H; CH_2-OCONH, CH_2-OCOCH), 5,5 (d, H, J = 9Hz; NH), 7,0 (multi, 15H; , ,  og NH).

5) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
0,45 g (0,80 mmol) af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin opløstes i 7 ml eddikesyre, hvortil der var sat en katalytisk mængde palladiumsort, og der tilledtes hydrogen under atmosfærisk tryk. Den katalytiske hydrogenering var fuldført efter 8 timer ved stuetemperatur.

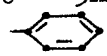
Katalysatoren fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Til remanensen sattes 10 ml acetone. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og opløstes i 1 N saltsyre. De uopløselige materialer frafiltreredes under tilsætning af en mindre mængde aktivt kul, og filtratet indstilledes til pH 5-6 med ammoniakvand. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og derefter med acetone og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(3-methoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin. Udbytte 137 mg (51%). Smp. 210-213°C (dekomposition).

$[\alpha]_{578}^{23}$ -9,5° (c = 0,5, eddikesyre). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,0 (dd, 6H; $(CH_3)_2CH$), 3,2 (multi, 2H; CH_2-Ar), 4,0 (s, 3H; CH_3-O), 4,2 (multi, H; CH-NH_2), 4,7 (multi, H; CH-NH), 4,7 (d, H, J = 3Hz; CH-OH), 7,2 (multi, 4H; ).

Eksempel 4

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

19,8 g (78,0 mmol) N-[2-oxo-2-(4-phenylphenyl)ethyl]acetamid (smp. 144-146°C), 18,4 g (0,218 mol) natriumhydrogencarbonat og 14,4 g (0,156 mol) glyoxylsyremonohydrat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 10 ml vand og 150 ml methanol. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(1). Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butansyre..

Udbytte 25,8 g (100%). Smp. 159-161°C (dekomposition). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 2,2 (s, 3H; CH_3), 5,1 (d, H, J = 3Hz; CH-OH), 6,2 (dd, H; CH-NH), 7,8 (multi, 9H;  og ).

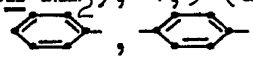
2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

4,91 g (15,0 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-phenylphenyl)butansyre opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 135 ml eddikesyre og 30 ml methanol, og 1,0 g af 10%'s palladium-kul sattes til opløsningen. Ved at lade blandingen reagere i en hydrogenstrøm ved 60°C under atmosfærisk tryk var reaktionen fuldført efter ca. 11 timer. Reaktionsblandingen behandledes på samme måde som i eksempel 1(2). Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

Udbytte 3,62 g (77,0%). Smp. 175-176°C. NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 2,3 (s, 3H; CH_3), 3,1 (2H; CH_2), 4,8 (multi, 2H; CH-NH, CH-OH), 7,5 (multi, 9H;  og ).

3) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

3,13 g (10,0 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 12 ml 2 N saltsyre og 12 ml dioxan. Ved at lade opløsningen reagere under opvarmning til 60°C var reaktionen fuldført efter 24 timer. Reaktionsopløsningen affarvedes ved tilsætning af en mindre mængde aktivt kul. Efter fraskillelse af det aktive kul ved filtrering indstilledes filtratet til pH 5-6 med koncentreret ammoniakvand. Efter isafkøling opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering, vaskedes med koldt acetone og tørredes derefter i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

Udbytte 2,23 g (82,2%). Smp. 253-257°C (dekomposition). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 3,2 (2H; CH_2), 4,3 (multi, H; $\underline{CH}$-NH_2), 4,9 (d, H, J = 16Hz; $\underline{CH}$-OH), 7,5 (multi, 9H; ).

4) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

1,90 g (7,00 mmol) threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre, 1,96 ml (14,0 mmol) triethylamin og 2,88 g (10,5 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 7 ml vand og 10 ml dioxan.

Ved at lade opløsningen reagere under omrøring ved stuetemperatur var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk. Der sattes vand til den koncentrerede opløsning og indstilledes derefter til pH 1-2 med saltsyre. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og derefter med ethylacetat og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre.

Udbytte 1,76 g (62,0%). Smp. 179-181°C. NMR-spektrum

(DMSO-d_6) δ = 2,8 (bred, 2H; CH_2-CH), 4,1 (multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 5,0 (s, 2H; CH_2-O), 7,3 (multi, 15H;  og NH).

5) Fremstilling af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin.

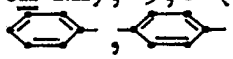
1,42 g (3,50 mmol) threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butansyre, 1,67 g (4,20 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af benzyl-(S)-leucinat og 0,57 g (4,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 40 ml tetrahydrofuran. Under afkøling med is/salt tilsattes 0,50 ml (4,2 mmol) triethylamin og 0,72 g (3,5 mmol) dicyclohexylcarbodiimid, og man lod blandingen reagere i 16 timer.

Reaktionsblandingen behandledes på samme måde som i eksempel 1 (7). Der opnåedes benzylesteren af treo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

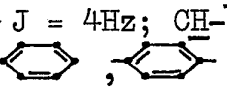
Udbytte 1,35 g (63,4%). Smp. 146-149°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 1,0 (d, 6H, J = 4Hz; $(CH_3)_2CH$), 3,1 (d, 2H, J = 7Hz; CH-CH_2-Ar), 5,1, 5,3 (d, s, 2H, 2H, J = 2Hz; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 7,5 (multi, 20H;  og NH).

6) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

1,22 g (2,00 mmol) af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butanoyl-(S)-leucin opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 15 ml eddikesyre, 15 ml ethylacetat og 10 ml methanol. En katalytisk mængde palladiumsort sattes til opløsningen, og der tilledtes hydrogen under atmosfærisk tryk. Den katalytiske hydrogenering var fuldført efter ca. 8 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen behandledes på samme måde som

i eksempel 1 (8). Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)butanoyl-(S)-leucin. Udbytte 0,75 g (98%). Smp. 218-221°C (dekomposition). $[\alpha]_{578}^{26}$ -12,9° (c = 0,5, eddikesyre). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (d, 6H, J = 4Hz; $(CH_3)_2CH$), 3,2 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2-Ar), 4,2 (multi, H, C<u>H</u>-NH_2), 4,8 (multi, H; C<u>H</u>-NH), 5,0 (d, H, J = 4Hz; C<u>H</u>-OH), 7,5 (multi, 9H; ).

Eksempel 5

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-(4-isopropylphenyl)butansyre.
3,38 g (12,0 mmol) N-[2-oxo-2-(4-isopropylphenyl)ethyl]-benzamid (smp. 115-117°C), 2,82 g (33,6 mmol) natriumhydrogencarbonat og 2,21 g (24,0 mmol) glyoxylsyremonohydrat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 20 ml methanol, 10 ml ethanol og 2 ml vand. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstes i vand og vaskedes med ethylacetat. Den vandige fase fraskiltes og indstilledes til pH 1-2 med saltsyre. Det udfældede olieagtige produkt ekstraheredes to gange med ethylacetat. Ekstrakterne samledes og vaskedes med vand og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfatet fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen krystalliseredes fra ether og isopropylether. Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.
Udbytte 2,27 g (53,2%). Smp. 153-154°C. NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,3 (d, 6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$), 3,0 (multi, H; $(CH_3)_2$C<u>H</u>), 4,7 (d, H, J = 4Hz; C<u>H</u>-OH), 6,0 (dd, H; C<u>H</u>-NH), 7,7 (multi, 9H; ), 8,4 (d, H, J = 9Hz; NH).

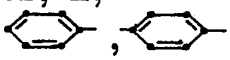
2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.

1,78 g (5,00 mmol) threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropylphenyl)butansyre opløstes i 82 ml eddikesyre. Ved at hydrogenere opløsningen under tilsætning af 0,89 g 10%'s palladium-kul ved tilledning af hydrogen ved 60°C under atmosfærisk tryk var reaktionen fuldført efter ca. 6 timer. Katalysatoren fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen krystalliseredes fra chloroform/petroleumsether. Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.
Udbytte 1,46 g (85,5%). Smp. 91-94°C. NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,3 (d, 6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$), 3,0 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2), 4,1 (d, H, J = 3Hz; CH-OH), 4,6 (multi, H; CH-NH), 7,7 (multi, 10H;  og NH).

3) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.
1,20 g (3,53 mmol) threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 1 ml 10 N saltsyre og 1 ml dioxan. Ved at lade opløsningen reagere under tilbagesvaling var reaktionen fuldført efter 6 timer. Der sattes vand til reaktionsopløsningen, som derefter vaskedes med ethylacetat. Den vandige fase fraskiltes og indstilledes med 5 N vandig natriumhydroxidopløsning til pH 5-6. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med koldt vand og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.
Udbytte 0,50 g (60%).

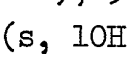
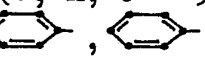
4) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.
0,50 g (2,10 mmol) threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre, 0,44 ml (3,2 mmol) triethylamin og 0,69 g (2,5 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 2,5 ml vand og 2,5 ml dioxan. Ved at lade opløsningen rea-

gere under omrøring ved stuetemperatur var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(6). Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre.

Udbytte 0,43 g (55%). Smp. 129-130°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 1,3 (d, 6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,9 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2-CH), 4,2 (d, H, J = 2Hz; CH-OH), 4,3 (multi, H; CH-NH), 5,1 (s, 2H; CH_2-O), 7,2 (multi, 10H;  og NH).

5) Fremstilling af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)-butanoyl-(S)-leucin.

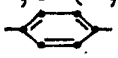
0,37 g (1,0 mmol) threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butansyre, 0,48 g (1,2 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af benzyl-(S)-leucinat og 0,16 g (1,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 12 ml tetrahydrofuran. Under afkøling i et is/salt-bad tilsattes 0,17 ml (1,2 mmol) triethylamin og 0,25 g (1,2 mmol) dicyclohexylcarbodiimid. Man lod opløsningen reagere i 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(7). Der opnåedes benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

Udbytte 0,51 g (88%). Smp. 107-110°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d, 6H, J = 5Hz; $(CH_3)_2CH$-CH_2), 1,3 (d, 6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$-Ar), 5,1, 5,2 (s, s, 2H, 2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,5 (d, H, J = 9Hz; NH), 7,1 (s, 4H; ), 7,3 (s, 10H; ).

6) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

0,29 g (0,50 mmol) af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butanoyl-(S)-leucin opløstes i 11 ml 90%'s eddikesyre. En kataly-

tisk mængde palladiumsort sattes til opløsningen, og der tilledtes hydrogen under atmosfærisk tryk. Den katalytiske reduktion var fuldført efter 7 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen behandledes på samme måde som i eksempel 1(8). Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropylphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

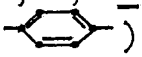
Udbytte 141 mg (80%). Smp. 234-237°C (dekomposition). $[\alpha]_{578}^{29}$ - 5,9° (c = 0,5, eddikesyre). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH-CH_2$), 1,3 (d, 6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH-Ar$), 3,0 (multi, 3H; CH_2-Ar, CH-Ar), 4,2 (multi, H; $\underline{CH}-NH_2$), 4,8 (d, multi, 2H, J = 3Hz; $\underline{CH}-NH$, $\underline{CH}-OH$), 7,3 (multi, 4H; ).

Eksempel 6

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.

1,90 g (8,05 mmol) N-[2-oxo-2-(4-isopropoxyphenyl)ethyl]-acetamid (smp. 92-95°C), 1,89 g (22,5 mmol) natriumhydrogencarbonat og 1,33 (14,5 mmol) glyoxylsyremonohydrat opløstes i 30 ml methanol. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 6,5 timer. Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed, og remanensen opløstes i 30 ml vand. De uopløselige forbindelser fraskiltes med ethylacetat, og den vandige fase indstilledes til pH 1-2 med fortyndet saltsyre. Det udfældede olieagtige produkt ekstraheredes to gange med 30 ml ethylacetat. Ekstrakterne samledes og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfatet fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen triturereredes med 20 ml ether, og de udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med ether og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.

Udbytte 1,47 g (58,8%). Smp. 157-158°C (dekomposition).

NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,3 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,8 (s, 3H; CH_3CO), 4,4 (d, H, J = 4Hz; CH-OH), 4,7 (multi, H; $(CH_3)_2CH$), 5,9 (dd, H; CH-NH), 7,2, 8,0 (d, d, 2H, 2H, J = 9Hz; ).

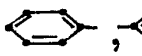
2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.

1,50 g (4,80 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre opløstes i 20 ml methanol, hvortil der var sat 0,2 g 10%'s palladium/kul. Reaktionen fuldførtes ved at reducere opløsningen katalytisk i en autoklav under et hydrogentryk på 20 kg/cm^2 ved 40°C i 1 time og derefter ved 90°C i 4 timer. Katalysatoren fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 20 ml ethylacetat, og der tilsattes derefter dicyclohexylamin til indstilling af pH til 7, hvorved der udfældedes krystaller. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med ethylacetat og tørredes i vakuum. Der opnåedes dicyclohexylaminsaltet af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 1,90 g (81,3%). Smp. 182-184°C.
Efter fjernelse af dicyclohexylamin på samme måde som beskrevet i det følgende eksempel 6(3) viste syren det følgende NMR-spektrum.
NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,2 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,8 (s, 3H; CH_3-CO), 2,7 (d, 2H, J = 8Hz; CH_2), 3,9 (d, H, J = 3Hz; CH-OH), 4,5 (multi, H; CH-NH), 6,8, 7,2 (d, d, 2H, 2H, J = 8Hz; ), 7,6 (d, H, J = 8Hz; NH).

3) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.

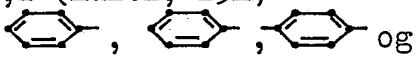
1,90 g (3,90 mmcl) af dicyclohexylaminsaltet af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre

sattes til et blandet opløsningsmiddel af 20 ml 1 N svovlsyre og 20 ml ethylacetat, og der omrystedes. Ethylacetatfasen fraskiltes og vaskedes med vand og koncentreredes derefter under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstes i en blanding af 10 ml koncentreret saltsyre og 10 ml dioxan. Ved opvarmning af opløsningen til 70°C var reaktionen fuldført efter 1 time.

Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Remanensen opløstes i en blanding af 10 ml vand og 10 ml dioxan. Efter indstilling af pH til 8-9 ved tilsætning af triethylamin tilsattes yderligere 1,60 g (5,90 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat. Ved at lade opløsningen reagere under omrøring ved stuetemperatur var reaktionen fuldført efter 2 dage. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(6). Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre.
Udbytte 0,41 g (26%). Smp. 135-137°C. NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,2 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,7 (d, 2H, J = 8Hz; CH_2-CH), 4,0 (d, H, J = 2Hz; CH-OH), 4,5 (multi, H; CH-NH), 5,0 (s, 2H; CH_2-O), 7,0 (multi, 10H;  og NH).

4) Fremstilling af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin.

0,40 g (1,0 mmol) threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butansyre, 0,44 g (1,1 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af benzyl-(S)-leucinat og 0,16 g (1,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 5 ml tetrahydrofuran, hvortil der var sat 0,13 ml (1,1 mmol) triethylamin og 0,25 g (1,2 mmol) dicyclohexylcarbodiimid, under afkøling med is/salt. Man lod opløsningen reagere i 16 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(7). Der opnåedes benzylesteren af threo-

(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
Udbytte 0,24 g (40%). Smp. 120-125°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH-CH_2$), 1,2 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH-O$), 2,9 (d, 2H, J = 6Hz; $CH-CH_2-Ar$), 4,1 (d, H, J = 2Hz; CH-OH), 4,5 (multi, H; CH-NH), 5,0, 5,1 (s, s, 2H, 2H; $CH_2-O-COCH$, $CH_2-OCONH$), 5,5 (d, H, J = 8Hz; NH), 7,1 (multi, 15H; , og NH).

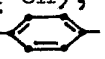
5) Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.

0,20 g (0,33 mmol) af benzylesteren af threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)-butanoyl-(S)-leucin opløstes i 9 ml 90%'s eddikesyre. En katalytisk mængde palladiumsort sattes til opløsningen, og der tilledtes hydrogen ved atmosfærisk tryk. Den katalytiske reduktion var fuldført efter 7 timer ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(8). Der opnåedes threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-isopropoxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.
Udbytte 74 mg (59%). Smp. 210-215°C (dekomposition). NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,0 (d, 6H, J = 5Hz; $(CH_3)_2CH-CH_2$), 1,4 (d, 6H, J = 6Hz; $(CH_3)_2CH-O$), 3,2 (d, 2H, J = 6Hz; $CH-CH_2-Ar$), 4,2 (multi, H; $(CH_3)_2CH-O$), 4,7 (multi, 3H; CH-OH, CH-NH_2, CH-NH), 7,1, 7,3 (d, d, 2H, 2H, J = 10Hz; ).

Eksempel 7

1) Fremstilling af methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

4,14 g (20,0 mmol) N-[2-oxo-2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-acetamid, 3,52 g (40,0 mmol) af methylesteren af glyoxylsyre og 2,52 g (30,0 mmol) natriumhydrogencarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 50 ml methanol og 3 ml vand.

Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 50 ml ethylacetat og vaskedes successivt med vand, en fortyndet vandig opløsning af natriumhydrogensulfit og vand. Ethylacetatfasen fraskiltes og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfatet fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Det opnåede olieagtige produkt underkastedes silicagel-søjlekromatografi under anvendelse af chloroform/methanol (9 : 1 v/v) som opløsningsmiddel. Fraktionerne, der indeholdt det ønskede produkt, opsamledes og koncentreredes under reduceret tryk. Der opnåedes methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre. Udbytte 2,67 g (45,3%). Smp. 148-151°C. NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,9 (s, 3H; CH_3-CO), 3,6, 3,9 (s, s, 3H, 3H; CH_3-OCO, CH_3-OAr), 4,5 (d, H, J = 4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,7 (dd, H; C<u>H</u>-NH), 7,1, 7,9 (d, d, 2H, 2H, J = 9Hz; ), 8,2 (d, H, J = 9Hz; NH).

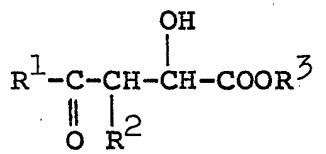
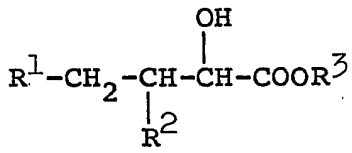
2) Fremstilling af methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre.

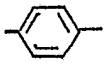
2,00 g (6,78 mmol) af methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-methoxyphenyl)butansyre opløstes i 50 ml methanol, hvortil der var sat 0,20 g 10%'s palladium-kul. Ved reduktion af opløsningen i en autoklav under et hydrogentryk på 30 kg/cm^2 ved 40°C i 1 time og derefter ved 80-90°C i 5 timer fuldførtes reaktionen. Katalysatoren fraskiltes ved filtrering, og filtratet koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Krystaller, som udfældedes fra ether, opsamledes ved filtrering, vaskedes med ether og tørredes i vakuum. Der opnåedes methylesteren af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre. Udbytte 1,62 g (85,0%). Smp. 105-110°C. NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,8 (s, 3H; CH_3-CO), 2,8 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2), 3,6, 3,7 (s, s, 3H, 3H; CH_3-OCO, CH_3-OAr), 4,1 (d,

H, J = 2Hz; CH-OH), 4,3 (multi, H; CH-NH), 6,8, 7,2 (d, d, 2H, 2H, J = 9Hz; ), 7,4 (d, H, J = 9Hz; NH).

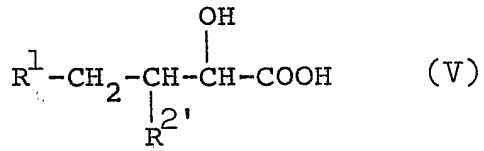
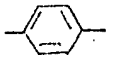
Endvidere fremstilledes de i tabel 2 opførte forbindelser ved fremgangsmåder analoge med de foregående eksempler. Som udgangsforbindelser med formlen (III) anvendtes de tilsvarende forbindelser med formlen (I) eller (II). Alle forbindelserne er af threo-(2RS)-form, medmindre deres optisk isomere form er angivet at være en anden.

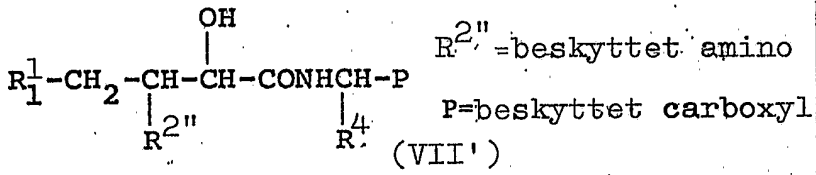
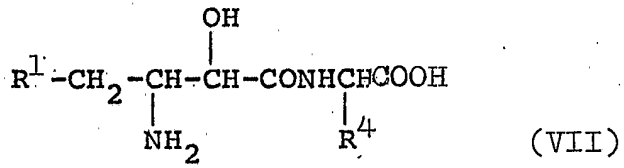
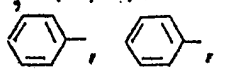
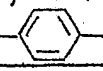
Tabel 2

Eksempel nr.	Forbindelser med formlen  (III)	Forbindelser med formlen  (IV)
8	R^1 = 4-isobutylphenyl, R^2 = benzoylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 4-isobutylphenyl, R^2 = benzoylamino R^3 = hydrogen
	smp.155 - 158°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 0,9(d,6H,J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,9(multi, H; $(CH_3)_2CH$), 2,6(d,2H,J = 7Hz; CH_2), 4,7(d,H,J = 3Hz; CH-OH), 6,0(dd,H; CH-NH), 7,7(multi, 9H; , ), 8,4(d,H,J = 9Hz; NH).	Smp. 127 - 130°C NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 0,9(d,6H, J = 7Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,8 (multi, H; $(CH_3)_2CH$), 2,4(d,2H,J=7Hz; $(CH_3)_2CH-CH_2$) 3,0(d,H,J=8Hz; CH_2CHCH), 4,1(d,H,J=3Hz; CH-OH), 4,6(multi, H; CH-NH), 7,6(multi, 10H; ,  og NH).

	R^1 = 4-isobutoxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 4-isobutoxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen
9	smp. 125 - 127°C (skumning) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,0 (d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,9 (s,3H; CH_3-CO), 3,8 (d,2H,J=6Hz; CH_2), 4,4 (d,H,J=4Hz; CH-OH), 5,8 (dd,H; CH-NH), 7,1, 7,9 (d,d,2H,2H,J=8Hz; ), 8,0 (d,H,J=8Hz; NH)	smp. 135 - 140°C

DK 162288 B

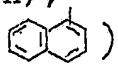
Forbindelser og fysiske egenskaber deraf		
	Forbindelser med formlen  (V)	
8	R^1 = 4-isobutylphenyl, $R^{2'}$ = amino	R^1 = 4-isobutylphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino
	smp. 240 - 245°C (dekomposition)	smp. 155 - 160°C NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 0,9 (d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CH$), 1,8 (multi, H; $(CH_3)_2CH$), 2,4 (d,2H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$), 2,8 (d,2H,J=6Hz; CH_2CHCH), 4,1 (multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 4,9 (d,2H,J=3Hz; CH_2-O), 7,2 (multi, 10H; , and NH).
9		R^1 = 4-isobutoxyphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino
		smp. 172 - 180°C

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelse med formlen  $R^{2''}$=beskyttet amino P=beskyttet carboxyl (VII') [Mellemprodukt for forbindelsen med formlen (VII)]	Forbindelse med formlen (VII)  (VII)
8	R^1=4-isobutylphenyl, $R^{2''}$=benzyloxycarbonyl-amino, R^4=isobutyl, P=benzyloxycarbonyl	R^1=4-isobutylphenyl, R^4= isobutyl
	smp. 110 - 113°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9(d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$-Ar), 0,9(d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2CH$), 2,4(d,2H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$-Ar), 2,9(multi; 2H; $CHCH_2$-Ar), 5,0, 5,1(s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,3(d,H,J=9Hz; NH), 7,3(multi, H;  og NH).	smp. 221 - 226°C, $[\alpha]_{578}^{29}$ - 10,1° (c=0,5, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ=0,9(d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$), 1,1(d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$), 2,5(d,2H,J=7Hz; $(CH_3)_2CHCH_2$-Ar), 3,2(multi, 2H; $CHCH_2$-Ar), 4,2(multi, H; CH-NH_2), 4,8(multi, H; CH-NH), 5,0(d,H,J=4Hz; CH-OH), 7,2(s,4H; ).
9	R^1=4-isobutoxyphenyl, $R^{2''}$=benzyloxycarbonyl-amino, R^4=isobutyl, P=benzyloxycarbonyl	R^1=4-isobutoxyphenyl, R^4=isobutyl
	smp. 131 - 136°C	smp. 210 - 215°C (dekomposition)

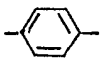
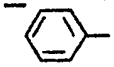
Forbindelser og fysiske egenskaber		
	Forbindelser med formlen (III)	Forbindelser med formlen (IV)
	R^1 = 4-fluorphenyl R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 4-fluorphenyl R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen
10	smp. 152 - 154°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ=1,9(s,3H; CH_3) 4,4(d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,6(dd,H;C<u>H</u>-NH) 27(multi, 5H; -⟨⟩- og NH).	smp. 190 - 191°C NMR-spektrum (CF_3COOD) δ=2,3(s,3H; CH_3), 3,1(d,2H,J=8Hz; CH_2), 4,6(d,H,J=3Hz; C<u>H</u>-OH), 4,9(multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,2(multi, 4H; -⟨⟩-).
	R^1 = 3-hydroxyphenyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen	R^1 = 3-hydroxyphenyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen
11	smp. 184 - 187°C (dekomposition) NMR spektrum (DMSO-d_6) δ=1,9(s,3H; CH_3) 4,5(d,H,J=3Hz; C<u>H</u>-OH), 5,7(dd,H; C<u>H</u>-NH) 7,2(multi, 4H; ⟨⟩-), 8,0(d,H,J=9Hz; NH)	smp. 182 - 191°C (dekomposition) NMR spektrum (CF_3COOD) δ=2,3(s,3H; CH_3), 3,1(d,2H,J=7Hz; CH_2), 4,7(d,H,J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,9(multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,1(multi, 4H; ⟨⟩-).

- fortsættes -

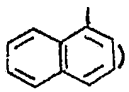
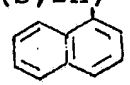
DK 162288 B

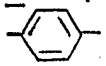
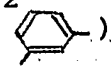
	R^1 = 1-naphthyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen	R^1 = 1-naphthyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen
12	smp. 162 - 163°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6), δ=2,0(s,3H; CH_3) 4,5(d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,8(dd,H; C<u>H</u>-NH) 29(multi, 8H;  og NH).	smp. 164 - 168°C NMR-spektrum (DMSO-d_6), δ=1,8(s,3H;CH_3), 3,2(d,2H,J=7Hz; CH_2) 3,9(d,H,J=3Hz; C<u>H</u>-OH), 4,3(multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,5(s, multi, 7H; ) 8,3(d,H,J=8Hz; NH).

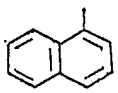
DK 162288 B

Forbindelser og fysiske egenskaber		
	Forbindelser med formlen (V)	Forbindelser med formlen (VII')
10	R^1 = 4-fluorphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino	R^1 = 4-fluorphenyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino, R^4 = isobutyl, P=benzyloxycarbonyl
	smp. 126 - 132°C NMR-spektrum ($DMSO-d_6$) δ = 2,8(d,2H,J=6Hz; CH_2-CH), 4,0(multi, 2H; CH-NH, CH-OH), 4,9(s,2H; CH_2-O), 7,1(multi, 10H;  ,  og NH).	smp. 94 - 101°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,8(d,6H; $(CH_3)_2$CH), 2,9(d,2H,J=7Hz; CH-CH_2-Ar) , 4,9, 5,1(s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,6(d,H,J=9Hz; NH), 7,2(multi, 15H;  ,  ,  , NH).
11	R^1 = 3-hydroxyphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino	R^1 = 3-hydroxyphenyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino, R^4 = isobutyl, P = benzyloxycarbonyl
	smp. 120 - 125°C NMR spektrum ($DMSO-d_6$) δ = 2,7(d,2H,J=7Hz; CH_2-CH), 4,0(d,H,J=3Hz; CH-OH), 4,1(multi, H; CH-NH), 5,0(s,2H; CH_2-O), 7,0(multi, 11H;  ,  ,OH og NH).	smp. 141 - 145°C NMR spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,8(d,6H,J=5Hz; $(CH_3)_2$CH), 2,8(d,2H,J=7Hz; $CHCH_2$-Ar), 5,0, 5,1(s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,5(d,H, J=9Hz; NH), 7,1(multi, 16H;  ,  ,  ,OH og NH).

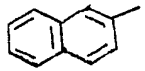
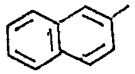
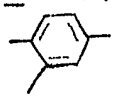
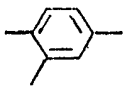
DK 162288 B

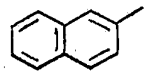
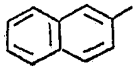
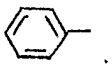
	Forbindelser med formlen (V)	
	R^1 = 1-naphthyl, $R^{2'}$ = amino	R^1 = 1-naphthyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonyl-amino
12	smp. 214 - 215°C (dekomposition) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 3,5(d,2H,J=8Hz; CH_2), 4,2(multi, H; C<u>H</u>-NH_2), 4,7(d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 7,5(multi, 7H; ).	smp. 110 - 120°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 2,8(d,2H,J=8Hz; CH_2-CH) 4,1(d,H,J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,4(multi, H; C<u>H</u>-NH), 5,0(s,2H; CH_2-O), 7,3(multi, 12H;  og ), 8,3(d,H,J=9Hz; NH).

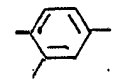
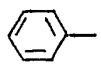
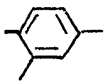
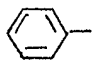
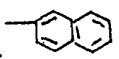
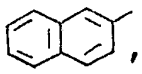
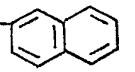
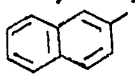
	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (VII)	
	R^1 = 4-fluorphenyl R^4 = isobutyl	
10	smp. 220 - 225°C (dekomposition), $[\alpha]_{578}^{27}$ - 4 0° (c=0,9, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,0(dd,6H; $(CH_3)_2CH$), 3,2(d,2H,J=6Hz; CH_2-Ar), 4,2(multi, H; CH-NH_2), 4,8(multi, 2H; CH-NH, CH-OH), 7,1 (multi, 4H; ).	
	R^1 = 3-hydroxyphenyl, R^4 = isobutyl	
11	smp. 205-210°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{29}$ -6 4° (c=0,5, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (dd, 6H; $(CH_3)_2CH$), 3,3 (d,2H,J=6Hz; CH_2-Ar), 4,2(multi, H; CH-NH_2), 4,8 (multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 7,1(multi, 4H; ).	

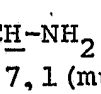
Forbindelser og fysiske egenskaber		
	Forbindelser med formlen (VII')	Forbindelser med formlen (VII)
	R^1 = 1-naphthyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino R^4 = isobutyl, P=benzyloxycarbonyl	R^1 = 1-naphthyl, R^4 = isobutyl
12	smp. 124 - 128°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9(d,6H,J=4Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,8(d,2H,J=7Hz; CH_2-), 5,0, 5,1(s,s,2H, 2H; CH_2-OCONH, CH_2-OCOCH), 5,7(d,H,J=9Hz; NH), 7,4(multi, 18H; , ,  og NH).	smp. 185 - 191°C (dekomposition)

DK 162288 B

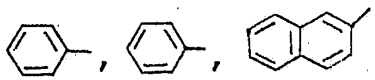
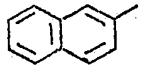
Forbindelser og fysiske egenskaber		
	Forbindelser med formlen (III)	Forbindelser med formlen (IV)
13	R^1 = 2-naphthyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen	R^1 = 2-naphthyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen
	smp. 138,5 - 141,5°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,0 (s,3H; CH_3), 4,6 (d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,9 (dd,H;C<u>H</u>-NH), 8,2 (multi, 8H;  og NH).	smp. 174 - 178°C NMR-spektrum (CF_3COOD) δ=2,2 (s,3H; CH_3) 3,2 (d,2H,J=8Hz; CH_2), 4,6 (d,H,J=3Hz; C<u>H</u>-OH), 5,0 (multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,6 (multi, 7H; ).
14	R^1 = 2-methoxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 2-methoxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen
	Se eksempel 2-(1)	Se eksempel 2-(2)
15	R^1 = 3,4-dihydroxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 3,4-dihydroxyphenyl, R^2 = acetylamino, R^3 = hydrogen
	smp. 146 - 150°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ=1,9 (s,3H; CH_3) 4,4 (d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,6 (dd,H; C<u>H</u>-NH), 7,2 (multi, 3H; ), 7 9 (d,H,J=9Hz; NH).	smp. 235 - 239°C (dekomposition) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ=2,3 (s; CH_3), 4,7, 4,8 (d, multi, H,H; C<u>H</u>-OH, C<u>H</u>-NH), 7,9 (multi, 3H; ).

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (V)	
	R^1 = 2-naphthyl, $R^{2'}$ = amino	R^1 = 2-naphthyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonyl-amino
13	NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 3,4 (dd,2H; CH_2), 4,3 (multi, H; CH-NH), 4,7 (d,H,J=3Hz; CH-OH), 7,6 (multi, 7H; ).	smp. 172 - 174°C NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 3,0 (d,2H,J=8Hz; CH_2-CH), 4,0 (d,H,J=3Hz; CH-OH), 4,2 (multi, H; CH-NH), 4,9 (s,2H; CH_2-O), 7,4 (multi, 13H;  ,  og NH).
	R^1 = 2-hydroxyphenyl, $R^{2'}$ = amino (* Se fodnote 1)	R^1 = 2-hydroxyphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino
14	smp. 235 - 239°C (dekomposition) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 3,4 (d,2H,J=7Hz; CH_2), 4,3 (multi, H; CH-NH), 4,7 (d,H,J=4Hz; CH-OH), 7,2 (multi, 4H; ).	smp. 110 - 115°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 2,9 (d,2H,J=7Hz; CH_2-CH), 4,2 (d,H,J=2Hz; CH-OH), 4,3 (multi,H; CH-NH), 4,9 (d,2H,J=2Hz; CH_2-O), 6,9 (multi, 11H;  ,  , OH og NH).

Forbindelser og fysiske egenskaber			
15	Forbindelser med formlen (V)		
	R^1 = 3,4-dihydroxyphenyl, $R^{2'}$ = benzyloxycarbonylamino		
	A	NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,8(d,2H,J=8Hz; CH_2-CH), 4,1, 4,2(d, multi, H,H,J=2Hz; CH-OH, CH-NH), 5,0(s,2H; CH_2-O), 6,7(multi, 3H; ), 7,2(s,5H; ).	
	B	smp. 129 - 133°C NMR (DMSO-d_6) δ = 4,9(s, 2H ; CH_2-O), 6,5(multi, 3H; ), 7,3(s,5H; ). * Se fodnote 2	
13	Forbindelser med formlen (VII')		Forbindelser med formlen (VII)
	R^1 = 2-naphthyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino, R^4 = isobutyl, P=benzyloxycarbonyl		R^1 = 2-naphthyl, R^4 = isobutyl
	smp. 119 - 122°C NMR-Spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9(dd,6H;(CH_3)CH), 3,1(d,2H,J=7Hz; CH_2 ), 5,0, 5,1(s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,5(d,H,J=8Hz; NH), 7,4(multi, 18H;  ,  ,  og NH).		smp.226 - 229°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{25}$ - 6,5° (c=1, eddikesyre). NMR-Spektrum (CF_3COOD) δ = 1,0(dd,6H; $(CH_3)_2$CH), 3,4(multi, 2H; CH_2 ), 4,3(multi, H; CH-NH_2), 4,8(multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 7,6(multi, 7H; ).

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (VII')	Forbindelser med formlen (VII)
	R^1 = 2-hydroxyphenyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino R^4 = isobutyl, P = benzyloxycarbonyl	R^1 = 2-hydroxyphenyl, R^4 = isobutyl
14	smp. 120 - 130°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,9 (d,6H,J=5Hz; $(CH_3)_2CH$) 3,0 (d,2H,J=8Hz; $CHCH_2$-Ar), 5,0, 5,1 (s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,3 (d,H,J=9Hz; NH), 7,1 (multi, 16H;  ,  ,  , OH og NH).	smp. 238 - 244°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{29}$ - 7,7° (c=0,5, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (dd,6H; $(CH_3)_2CH$), 3,2 (d,2H,J=7Hz; CH_2-Ar), 4,3 (multi, H; CH-NH_2), 4,7 (multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 7,1 (multi, 4H; ).
15	R^1 = 3,4-dihydroxyphenyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino, R^4 = isobutyl, P = benzyloxycarbonyl	R^1 = 3,4-dihydroxyphenyl, R^4 = isobutyl
	smp. 70 - 75°C. NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,8 (α, 6H; J=4Hz; $(CH_3)_2CH$) 2,7 (d,2H,J=7Hz; CH-CH_2-Ar, 4,1 (d,H,J=3Hz; CH-OH), 4,5 (multi,H; CH-NH), 5,0, 5,1 (s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,5 (d,H,J=9Hz; NH), 6,6 (multi, 3H;), 7,3 (s,s,5H,5H;  og).	smp. 175 - 185°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{29}$ - 13,3° (c=0,5, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (dd,6H; $(CH_3)_2CH$), 3,2 (d,H,J=6Hz; CH_2-Ar), 4,2 (multi, H; CH-NH_2), 4,9 (multi, 2H; CH-OH, CH-NH), 7,1 (multi, 3H; ).

Forbindelser og fysiske egenskaber		
	Forbindelser med formlen (VII')	Forbindelser med formlen (VII)
	R^1 = 4-methoxyphenyl, $R^{2"}$ = benzyloxycarbonylamino R^4 = isopropyl, P = benzyloxycarbonyl, (2S,3R)-form	R^1 = 4-methoxyphenyl, R^4 = isopropyl (2S,3R)-form
16	smp. 123 - 125°C $[\alpha]_{578}^{28}$ + 22,8° (c=1, eddikesyre) NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,8 (dd,6H; $(CH_3)_2CH$), 2,1(multi, H; $(CH_3)_2CH$), 2,9(d,2H,J=7Hz; $CH-CH_2-Ar$), 3,9(s,3H;CH_3-O), 4,2(dd, multi, H,H; CH-OH, CH_2-CH-NH) 4,6(dd, H; CO-CH-NH), 5,0, 5,1(s,s,2H,2H; CH_2-OCOCH, CH_2-OCONH), 5,9(d,H,J=8Hz; NH), 6,7, 7,1(d,d,2H,2H,J=8Hz; ), 7,2, 7,3(s,s,5H,5H;  ,). * Se fodnote 3	smp.240 - 243°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{31}$ + 5 0° (c=1, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1 (d,6H,J=7Hz; $(CH_3)_2CH$), 2,4(multi, H; $(CH_3)_2CH$) 3,3(multi, 2H; CH_2-Ar), 4,0(s,3H; CH_3-O) 4,1(multi, H; $CH-NH_2$), 4,6(d,H,J = 6Hz; CH-NH), 4,9(d,H,J=3Hz; CH-OH), 7,1, 7,3(d,d,2H,2H,J=9Hz; ).

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (VII')	Forbindelser med formlen (VII)
	R^1 = 2-naphthyl, $R^{2''}$ = benzyloxycarbonylamino, R^4 = 1-methylpropyl, P = benzyloxycarbonyl	R^1 = 2-naphthyl R^4 = 1-methylpropyl
17	smp. 106 - 111°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 0,8, 0,9(d,t,3H,3H,J=6Hz, J=6Hz; $\underline{CH_3}$-CH, $\underline{CH_3}$-CH_2), 3,1(d,2H,J=7Hz; CH-$\underline{CH_2}$-Ar), 4,2(d,H,J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,6(multi, H; C<u>H</u>-NH), 4,9, 5,1(s,s,2H,2H; $\underline{CH_2}$-OCOCH, $\underline{CH_2}$-OCONH), 5,7(d,H,J=8Hz; NH), 7,5(multi, 18H; , NH). *Se fodnote 4	smp. 225 - 230°C (dekomposition) $[\alpha]_{578}^{31}$ + 17,3° (c=1, eddikesyre) NMR-spektrum (CF_3COOD) δ = 1,1(d,t,3H,3H; $\underline{CH_3}$-CH, $\underline{CH_3}$-CH_2), 3,4(d,2H,J=6Hz; CH_2-Ar), 4,3(multi, H; C<u>H</u>-NH_2) 4,7(d,H,J=5Hz; C<u>H</u>-NH), 4,9(d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 7,6(multi, 7H; ).

Fodnote 1:
Fremstilling af threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butansyre.
2,67 g (10,0 mmol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)butansyre fremstillet ifølge eksempel 2 (2) sattes til 12 ml 47%'s vandig hydrogenbromidopløsning. Ved opvarmning af blandingen til 100°C var reaktionen fuldført efter 6 timer. Reaktionsblandingen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 10 ml vand og koncentreredes under reduceret tryk til tørhed. Den ovenstående opløsnings- og koncentrationsfremgangsmåde gentoges. Til slut opløstes remanensen i 10 ml vand, og den vandige fase indstilledes med koncentreret ammoniakvand til pH 5-6. Efter isafkøling opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering, vaskedes med koldt vand og tørredes i vakuum. Der opnåedes 1,40 g threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-(2-hydroxyphenyl)butansyre.

Fodnote 2:
Threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)butansyre fremstillet ved omsætning af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-(3,4-dihydroxyphenyl)butansyre og benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat isoleredes på samme måde som ved isoleringen af reaktionsproduktet i eksempel 1(6). Den isolerede forbindelse var hygroskopisk. NMR-spektret af den isolerede forbindelse er vist i søjle A i tabellen.

En del af krystallerne opløstes i acetone, og opløsningen neutraliseredes ved tilsætning af dicyclohexylamin. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med acetone og tørredes i vakuum. Smeltepunktet og NMR-spektret af det fremstillede dicyclohexylaminsalt er vist i søjle B i tabellen.

Fodnote 3:
Det anvendte udgangsmateriale var her (2S,3R)-3-benzyl-

oxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butansyre fremstillet ifølge eksempel 1(6).

Fodnote 4:
Det anvendte udgangsmateriale var her threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-(2-naphthyl)butansyre, den ifølge eksempel 12 fremstillede forbindelse med formlen (V).

Fodnote 5:
De fysiske egenskaber af de følgende forbindelser, der anvendes som materialer i eksempel 8 og 10, er som følger:
N-[2-oxo-2-(4-isobutylphenyl)ethyl]benzamid: smp. 106-109°C,
N-[2-oxo-2-(4-fluorphenyl)ethyl]acetamid: smp. 153-155°C.

Eksempel 18

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-bromphenyl)butansyre.

17,0 g (66,0 mmol) N-[2-oxo-2-(4-bromphenyl)ethyl]acetamid (smp. 173-175°C), 15,8 g (0,188 mol) natriumhydrogencarbonat og 10,9 g (0,120 mol) glyoxylsyremonohydrat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 170 ml methanol og 20 ml vand. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 5 timer. Reaktionsopløsningen behandledes på samme måde som i eksempel 1(1). Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-bromphenyl)butansyre. Udbytte 12,7 g (58,4%). Smp. 177-180°C (dekomposition). NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,8 (s, 3H; CH_3), 4,5 (d, H, J = 5Hz; CH-OH), 5,6 (dd, H; CH-NH), 7,7 (multi, 4H; ), 8,1 (d, H, J = 8Hz; NH).

Eksempel 19

1) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre.

4,43 g (0,025 mol) N-(2-oxo-2-phenylethyl)acetamid og 4,20 g

(0,05 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 13,0 g (0,044 mol) 25%'s vandig glyoxylsyreopløsning og 25 ml vand. Ved at lade opløsningen reagere ved 50-60°C var reaktionen fuldført efter 16 timer. Reaktionsopløsningen afkøledes med is og indstilledes med fortyndet saltsyre til pH 1-2. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes i vakuum over phosphorpentoxid. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre.
Udbytte 4,07 g (64,9%). Smp. 151-152°C (dekomposition).
NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,0 (s, 3H; CH_3), 4,6 (d, H, J = 3Hz; C<u>H</u>-OH), 5,9 (dd, H; C<u>H</u>-NH), 7,7 (multi, 5H; ).
Der var desuden et bredt absorptionsbånd, afledt af NH og OH, ved 6,6-8,0, som fjernedes ved tilsætning af deutereret vand.

2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

3,00 g (0,012 mol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre opløstes i 25 ml eddikesyre. Ved hydrogenering af opløsningen ved tilsætning af 0,30 g 5%'s palladium/kul og tilledning af hydrogen under atmosfærisk tryk ved 60°C var reaktionen fuldført efter ca. 6 timer.

Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk. Remanensen triturereredes med 20 ml ethylacetat. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med ethylacetat og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 2,33 g (82,3%). Smp. 174-176°C.

Der var desuden et bredt absorptionsbånd, afledt af OH, ved 7,0-8,0, som forsvandt ved tilsætning af deutereret vand.

3) Fremstilling af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

10,87 g (0,046 mol) threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre og 5,55 g (0,046 mol) S(-)-1-phenylethylamin opløstes under opvarmning i 90 ml ethanol, hvorefter man lod opløsningen afkøle ved stuetemperatur. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med en mindre mængde ethanol og tørredes i vakuum. Der opnåedes 6,37 g optisk urene krystaller.
$[\alpha]_D^{20}$ + 16,8° (c = 1, methanol)

Krystallerne (6,30 g) opløstes under opvarmning i 100 ml ethanol, hvorefter man lod opløsningen afkøle til stuetemperatur. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med en mindre mængde ethanol og tørredes i vakuum. Der opnåedes S(-)-1-phenylaminsaltet af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxyphenylbutansyre.
Udbytte 3,45 g. Smp. 194-195°C.
$[\alpha]_D^{20}$ + 29,0° (c = 1, methanol).

Den specifikke optiske drejning af det autentiske salt fremstillet ud fra (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre og S(-)-1-phenylethylamin var som følger:
$[\alpha]_D^{20}$ + 29,1° (c = 1, methanol).

4) Fremstilling af (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

4,25 g (0,0119 mol) af S(-)-1-phenylethylaminsaltet af (2S,3R)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre og 1,49 g (0,0178 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i 80 ml vand, hvorfra S(-)-1-phenylethylamin ekstraheredes tre gange, hver gang med 50 ml ethylacetat.

Den vandige fase indstilledes med koncentreret saltsyre til pH 1-2 og koncentreredes under reduceret tryk til

ca. 40 ml. Ved opvarmning under tilbagesvaling af den koncentrerede opløsning under tilsætning af 1,7 ml (0,02 mol) koncentreret saltsyre var reaktionen fuldført efter 2 timer.

Reaktionsopløsningen koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Remanensen opløstes i 10 ml vand og koncentreredes derefter til tørhed. Den ovenstående opløsnings- og koncentrationsfremgangsmåde gentoges.

Til slut opløstes remanensen i 40 ml vand, og opløsningen indstilledes med en vandig opløsning af 2 N natriumhydroxid til pH 5-6. Efter isafkøling opsamledes de udfældede krystaller ved filtrering, vaskedes med koldt vand og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 1,48 g (63,8%). $[\alpha]_{578}^{19,5}$ + 32,5° (c = 0,76, N HCl). Referenceværdi for forbindelsen (J. Med. Chem., 20, 510 (1977)): $[\alpha]_{578}^{20\sim25}$ + 29,5° (c = 1, N HCl).

5) Fremstilling af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

1,45 g (7,44 mmol) (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre, 1,13 g (11,2 mmol) triethylamin og 2,24 g (8,20 mmol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 7 ml vand og 7 ml dioxan. Ved at lade opløsningen reagere under omrøring ved stuetemperatur, var reaktionen fuldført efter 3 timer.

Til reaktionsopløsningen sattes 20 ml vand, og opløsningen vaskedes to gange, hver gang med 25 ml ethylacetat. Den vandige fase indstilledes med fortyndet saltsyre til pH 1-2. Det udfældede olieagtige produkt ekstraheredes to gange, hver gang med 30 ml ethylacetat. Ekstrakterne samledes, vaskedes tre gange, hver gang med 30 ml vandig natriumchloridopløsning, og tørredes over vandfrit natriumsulfat.

Efter fraskillelse af natriumsulfatet ved filtrering koncentreredes filtratet til tørhed under reduceret tryk. Remanensen triturerede med petroleumsether. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med petroleumsether og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-benzyl-oxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre. Udbytte 2,10 g (85,7%). Smp. 154-155°C. $[\alpha]_{578}^{20}$ + 82,5° (c = 1, eddikesyre). Referenceværdier for forbindelsen (Eksempel 1(1) i japansk offentliggørelsesskrift nr. 136118/1977): Smp. 154,5°C. $[\alpha]_{578}^{24}$ + 83,5° (c = 1,34, eddikesyre).

6) Fremstilling af benzylesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin.

2,00 g (6,00 mmol) (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre, 2,63 g (6,60 mmol) af p-toluensulfonsyresaltet af benzyl-(S)-leucinat og 0,97 g (7,20 mmol) 1-hydroxybenzotriazol opløstes i 20 ml tetrahydrofuran. Under afkøling med is/salt tilsattes 0,67 g (6,6 mmol) triethylamin og 1,49 g (7,20 mmol) dicyclohexylcarbodiimid, og man lod opløsningen reagere i 16 timer.

Det udfældede dicyclohexylurinstof udfældedes ved filtrering, og filtratet koncentreredes til tørhed under reduceret tryk. Til remanensen sattes 50 ml ethylacetat. De uopløselige produkter fraskiltes ved filtrering og vaskedes med en mindre mængde ethylacetat. Filtratet og vaskeopløsningerne samledes og vaskedes successivt to gange med 0,5 N saltsyre, tre gange med vandig natriumchloridopløsning, to gange med en 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og derefter tre gange med en vandig natriumchloridopløsning og tørredes over vandfrit natriumsulfat.

Efter fraskillelse af natriumsulfatet ved filtrering koncentreredes filtratet til tørhed under reduceret tryk, og remanensen triturerede med n-hexan. De udfældede krystal-

ler opsamledes ved filtrering, vaskedes med n-hexan og tørredes i vakuum. Benzylesteren af (2S,3R)-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin opnåedes.
Udbytte 3,19 g (99,4%). Smp. 122-123°C.
$[\alpha]_{578}^{24}$ + 15,2° (c = 1, eddikesyre).
Referenceværdier for forbindelsen (eksempel 2(3) i japansk offentliggørelsesskrift nr. 136118/1977):
Smp. 122°C. $[\alpha]_{578}^{23}$ + 15,1° (c = 0,77, eddikesyre).

7) Fremstilling af bestatin [(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin].

3,00 g (5,60 mmol) af benzylesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin opløstes i 50 ml 95%'s eddikesyre. Ved tilsætning af en katalytisk mængde palladiumsort til opløsningen og tilledning af hydrogen under atmosfærisk tryk var den katalytiske reduktion fuldført efter 2 timer. Efter fraskillelse af palladiumsort ved filtrering koncentreredes filtratet til tørhed under reduceret tryk, og remanensen triturereredes med 30 ml acetone. De udfældede krystaller fraskilt ved filtrering og opløstes i 1 N saltsyre. Efter fraskillelse af uopløselige materialer ved tilsætning af en mindre mængde aktivt kul indstilledes filtratet med fortyndet ammoniakvand til pH 5-6. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med acetone og tørredes i vakuum. Der opnåedes bestatin-[(2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin].
Udbytte 1,47 g (85,0%). $[\alpha]_{578}^{25}$ -21,1° (c = 1, eddikesyre).
Referenceværdi for forbindelsen (eksempel 2(4) i japansk offentliggørelsesskrift nr. 136118/1977):
$[\alpha]_{578}^{25}$ -21,8° (c = 0,45, eddikesyre).

Eksempel 20

1) Fremstilling af N-hydroxysuccinimidesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

6,58 g (0,02 mol) (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre fremstillet på samme måde som i eksempel 19(5) og 2,30 g (0,02 mol) N-hydroxysuccinimid opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 60 ml dioxan og 60 ml ethylacetat. Efter afkøling af opløsningen til under 0°C tilsattes 4,12 g (0,02 mol) dicyclohexylcarbodiimid, og man lod reaktionsblandingen reagere ved den samme temperatur i 1 time og derefter ved stuetemperatur i 16 timer.

Efter fraskillelse af de udfældede uopløselige forbindelser ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk. Remanensen bragtes på fast form med petroleumsether (kogefraktion 30-70°C) og genudfældedes fra ethylacetat og petroleumsether. Der opnåedes N-hydroxysuccinimidesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 6,51 g (76,4%). Smp. 111-112°C.
$[\alpha]_{578}^{30}$ + 35,4° (c = 1,5, eddikesyre).

2) Fremstilling af (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-arginin-hydrochlorid.

4,26 g (0,01 mol) af N-hydroxysuccinimidesteren af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre opløstes i 30 ml dioxan, hvortil der sattes en opløsning af 2,11 g (0,01 mol) arginin-hydrochlorid og 1,40 ml (0,01 mol) triethylamin i 30 ml vand. Man lod opløsningen reagere ved stuetemperatur i 2 dage.

Efter omsætningen afdestilleredes opløsningsmidlet under reduceret tryk, og remanensen opløstes i en blanding af chloroform og methanol (1 : 1 v/v). Opløsningen underkastedes søjlekromatografi under anvendelse af silicagel H type 60 til opsamling af fraktionerne, der indeholdt det ønskede produkt, og opløsningsmidlet afdestilleredes under reduceret tryk. Der opnåedes det olieagtige (2S,3R)-benzyloxy-

carbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-arginin-hydrochlorid.
Udbytte 2,02 g (38,7%).

Det fremstillede hydrochlorid opløstes i en blanding af 40 ml methanol og 20 ml vand. Opløsningen reduceredes katalytisk ved stuetemperatur under atmosfærisk tryk i 6 timer under anvendelse af palladiumsort.

Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk. Der sattes acetone til remanensen til udfældning af krystaller. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med acetone og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-arginin-hydrochlorid.
Udbytte 1,19 g (30,7%)
$[\alpha]_{578}^{30}$ -6,4° (c = 1,2, eddikesyre),
Rf-værdi 0,08 (målt på silicagel 60 F_{254}-plade (Merck) med n-BuOH:AcOH:H_2O = 4:1:1 som elueringsmiddel).

Eksempel 21

Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre.

16,7 g (0,07 mol) N-(2-oxo-2-phenylethyl)benzamid og 13,0 g (0,155 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 3,75 g (0,13 mol) 25%'s vandig glyoxylsyreopløsning, 100 ml vand og 250 ml methanol. Man lod opløsningen reagere ved 50-60°C i 16 timer.

Efter fraskillelse af uopløselige produkter fra reaktionsopløsningen ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk til afdestillation af methanol. Fortyndet saltsyre sattes til den koncentrerede opløsning til indstilling af et pH på 1-2. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes i vakuum over phosphorpentoxid. Der opnåedes 17,6 g rå kry-

staller, som omkrystalliseredes fra ethylacetat. Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre.
Udbytte 13,5 g (61,8%). Smp. 174-176°C (dekomposition).
NMR-spektrum (DMSO-d_6)
δ = 4,6 (d, H, J = 4Hz; CH-OH), 5,9 (dd, H; CH-NH) 7,7 (multi, 10H;  og ), 8,5 (d, H, J = 9 Hz; NH).

2) Fremstilling af threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

5,00 g (0,016 mol) threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre og 0,50 g 10%'s palladium-kul sattes til 90 ml eddikesyre. Ved at lade opløsningen reagere under tilledning af hydrogen ved 70°C under atmosfærisk tryk var reaktionen fuldført efter ca. 8 timer.

Efter fraskillelse af katalysatoren ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk. Den olieagtige remanens triturereredes grundigt med petroleumsether (kogefraktion 30-70°C), og supernatanten fjernedes ved dekantering. Ved tilsætning af ny petroleumsether og gnidning af glasvæggen med en glasstav under afkøling indtrådte krystallisation. Efter henstilling ved stuetemperatur i 1 time opsamledes krystallerne ved filtrering, vaskedes med petroleumsether og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 4,61 g (96,4%). Smp. 144-145°C.
NMR-spektrum (DMSO-d_6)
δ = 2,9 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2), 4,0 (d, H, J = 3Hz; CH-OH), 4,55 (multi, H; CH-NH), 7,25, 7,5 (s, multi, 10H;  og ), 7,95 (d, H, J = 8Hz; NH).

3) Fremstilling af (2S,3R)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

6,30 g (0,0211 mol) threo-(2RS)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre og 2,57 g (0,211 mol) S(-)-1-phenylethylamin opløstes under opvarmning i 18 ml ethanol og henstilledes derefter ved stuetemperatur i 16 timer.

De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes fra ethanol. Der opnåedes S(-)-1-phenylethylaminsaltet af (2S,3R)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 1,22 g (27,5%). Smp. 147-148°C.
$[\alpha]_{578}^{29}$ + 70,6° (c = 1,02, eddikesyre).
Elementaranalyse for $C_{25}H_{28}N_2O_4$
Fundet: C 71,67, H 6,99, N 6,73
Beregnet: C 71,39, H 6,72, N 6,67.

Det fremstillede salt (1,00 g, 2,38 mmol) sattes til og omrystedes med en blanding af 20 ml 1 N svovlsyre og 50 ml ethylacetat. Ethylacetatfasen fraskiltes og vaskedes gentagne gange med vand, indtil den blev neutral. Opløsningen tørredes derefter over vandfrit magnesiumsulfat. Efter fraskillelse af magnesiumsulfatet ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk, og remanensen krystalliseredes fra ethylacetat og petroleumsether (kogefraktion 30-70°C). De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med det samme blandede opløsningsmiddel som ovenfor og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-benzoylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 0,64 g. Smp. 172-173°C.
$[\alpha]_{578}^{25}$ + 109,5° (c = 1,1, eddikesyre).
Elementaranalyse for $C_{17}H_{17}NO_4$
Fundet: C 68,34, H 5,92, N 4,44
Beregnet: C 68,19, H 5,73, N 4,68

Eksempel 22

1) Fremstilling af threo-(2RS)-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-3-phthaliminobutansyre.

10,0 g (0,0377 mol) N-(2-oxo-2-phenylethyl)phthalimid og 9,00 g (0,107 mol) natriumhydrogencarbonat opløstes i et blandet opløsningsmiddel af 20,1 g (0,068 mol) 25%'s vandig glyoxylsyreopløsning og 20 ml ethanol. Man lod opløsningen reagere ved 50-60°C i 24 timer.

Reaktionsopløsningen koncentreredes under reduceret tryk til afdestillation af ethanol. Den koncentrerede opløsning optoges i og omrystedes med 100 ml ethylacetat og 50 ml 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den vandige fase fraskiltes og indstilledes med fortyndet saltsyre til pH 1-2. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med vand og tørredes i vakuum over phosphorpentoxid. Der opnåedes threo-(2RS)-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-3-phthaliminobutansyre.
Udbytte 1,97 g (15,4%). Smp. 168-170°C (dekomposition).
NMR-spektrum (DMSO-d_6)
δ = 4,55 (d, H, J = 4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,8 (dd, H; C<u>H</u>-NH), 7,8 (multi, 9H;  og ), 8,45 (d, H, J = 9Hz; NH).

2) Fremstilling af threo-(2RS)-2-hydroxy-4-phenyl-3-phthalimidobutansyre.
1,00 g (2,90 mmol) threo-(2RS)-2-hydroxy-4-oxo-4-phenyl-3-phthaliminobutansyre og 0,10 g 10%'s palladiumsort sattes til 20 ml eddikesyre. Blandingen reduceredes katalytisk under tilførsel af hydrogen ved 70°C under atmosfærisk tryk i 5,5 timer.

Reaktionsblandingen koncentreredes under reduceret tryk. Der sattes petroleumsether (kogefraktion 30-70°C) og derefter en mindre mængde ethylacetat til remanensen til krystallisation af det olieagtige produkt. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med petroleumsether og tørredes i vakuum. Der opnåedes threo-(2RS)-2-hydroxy-4-phenyl-3-phthalimidobutansyre.
Udbytte 0,55 g (57%). Smp. 97-103°C (skumning).

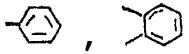
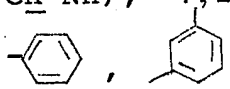
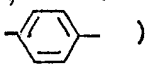
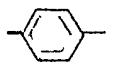
NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,9 (d, 2H, J = 7Hz; CH_2), 3,9 (d, H, J = 3Hz; C<u>H</u>-OH), 4,4 (multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,3, 7,5 (s, multi, 9H;  og ).

Andre forbindelser, som er opført i tabel 3, fremstilledes også ved analoge fremgangsmåder som i eksemplerne 18-22. Som udgangsmaterialet for forbindelserne med formlen (III) anvendtes tilsvarende forbindelser med formlen (I) eller (II). Alle forbindelserne i tabel 3 var på threo-(2RS)-form.

Tabel 3

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (III)	Forbindelser med formlen (IV)
	R^1 = phenyl, R^2 = chloracetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = phenyl, R^2 = chloracetylamino R^3 = hydrogen
23	smp. 141 - 142°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 4,2(s,2H; CH_2), 4,5(d,H,J=4Hz; CH-OH), 5,7(dd, H; CH-NH), 7,8(multi, 5H;), 8,4(d,H,J=9Hz; NH).	smp. 108 - 110°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 2,95(d,2H,J=7Hz; CH_2), 4,0, 4,2(s,d,H,2H; CH-OH, CH_2-Cl), 4,7(multi, H; CH-NH), 7,15(d,H,J=10Hz; NH), 7,25(s, 5H, ).
	R^1 = phenyl, R^2 = t-butoxycarbonylamino R^3 = hydrogen * fodnote 1	R^1 = phenyl, R^2 = t-butoxycarbonylamino R^3 = hydrogen
24	smp. 142 - 143°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,35 (s, 9H; $(CH_3)_3C$), 4,3(d,H,J=4Hz; CH-OH), 5,35(dd, H; CH-NH), 6,6(d,H,J=10Hz; NH), 7,8(multi, 5H; )	NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 1,4(s,9H; $(CH_3)_3C$), 2,9(d,2H,J=7Hz; CH_2), 4,1(s,H; CH-OH), 4,2(multi, H; CH-NH), 7,2(s,5H; ).

DK 162288 E

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (III)	Forbindelser med formlen (IV)
	R^1 = 3-hydroxyphenyl, R^2 = benzoylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 3-hydroxyphenyl, R^2 = benzoylamino R^3 = hydrogen
25	smp. 176 - 177°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 4,7(d,H,J=4Hz; C<u>H</u>-OH), 5,95(dd, H; C<u>H</u>-NH), 7,5(multi, 9H; ). 8,4(d,H,J=9Hz; NH)	smp. 80 - 90°C(skumning), 162 - 165°C NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,95(d,2H,J=7Hz; CH_2), 4,15(d,H,J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,7(multi, H; C<u>H</u>-NH), 7,2, 7,4(s, multi, 5H, 4H; ).
	R^1 = 4-hydroxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen	R^1 = 4-hydroxyphenyl, R^2 = acetylamino R^3 = hydrogen
26	smp. 179 - 181°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 1,9(s,3H; CH_3), 4,45 (d,H,J=3Hz; C<u>H</u>-OH), 5,7(dd, H; C<u>H</u>-NH), 6,9, 7,9(dd, 2H,2H,J=8Hz; ), 7,95(d,H,J=8Hz; NH).	smp. 194 - 197°C (dekomposition) NMR-spektrum (DMSO-d_6) δ = 2,3(s,3H; CH_3), 3,1(d,2H,J=7Hz; CH_2) 4,65(s,H; C<u>H</u>-OH), 4,85(multi, H;C<u>H</u>-NH), 6,9, 7,2(d,d,2H,2H,J=8Hz; ), 8,6(d,H,J=9Hz; NH).

DK 162288 B

	Forbindelser og fysiske egenskaber	
	Forbindelser med formlen (III)	Forbindelser med formlen (IV)
	R^1 = phenyl, R^2 = chloracetylamino R^3 = methyl	R^1 = phenyl, R^2 = chloracetylamino R^3 = methyl
27	smp. 119 - 121°C NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 3,9 (s,3H; CH_3), 4,1 (s,2H; CH_2), 4,6 (d,H, J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 5,95 (dd,H; C<u>H</u>-NH), 7,8 (multi, 5H; ).	NMR-spektrum ($CDCl_3$) δ = 2,95 (d,2H,J=7Hz;  $\underline{CH_2}$), 3,7 (s,3H; CH_3), 3,95 (s,2H; $\underline{CH_2}$-Cl), 4,15 (d,H,J=2Hz; C<u>H</u>-OH), 4,6 (multi, H; C<u>H</u>-NH), 6,9 (d,H,J=9Hz; NH) 7,3 (s,5H; ). IR-spektrum ν_{max}^{Film} (cm^{-1}) = 3400 og 3300 (bred), 1740 (bred), 1660 (bred), 1605, 1545 og 1525 (bred), 1500, 1440, 1410, 1270 og 1220 (bred), 1120, 995, 930, 915, 860, 750, 700.

Fodnote 1:
Det som udgangsmateriale anvendte 2-t-butoxycarbonylamino-acetophenon fremstilledes ved omsætning af 2-aminoacetophenon-hydrochlorid med t-butyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat og triethylamin i en blanding af dioxan og vand (1:1).

Eksempel 28

Man lod 39,00 g (0,200 mol) threo-(2RS)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre fremstillet ud fra den i eksempel 19(2) opnåede threo-(2RS)-3-acetylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre ved hydrolyse med saltsyre på samme måde som i eksempel 1(4), 65,80 g (0,240 mol) benzyl-S-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl-thiolcarbonat og 42,0 ml (0,300 mol) triethylamin reagere i et blandet opløsningsmiddel af 300 ml vand og 300 ml dioxan og behandlede på samme måde som i eksempel 1(6). Der opnåedes threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 61,30 g (93,2%). Smp. 133-134°C.
Elementananalyse for $C_{18}H_{19}NO_5$

Fundet:	C	65,83,	H	5,77,	N	4,13
Beregnet:	C	65,62,	H	5,82,	N	4,26.

5,73 g (0,0174 mol) af den fremstillede threo-(2RS)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre og 7,47 g (0,0174 mol) brucinmonohydrat opløstes under opvarmning i 100 ml ethylacetat og henstilledes ved stuetemperatur i 16 timer. De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering og omkrystalliseredes fra ethylacetat. Der opnåedes brucinsaltet af (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.
Udbytte 3,58 (56,9%). Smp. 144°C.
$[\alpha]_{578}^{31}$ +35,9° (c = 1,2, eddikesyre)

Det opnåede brucinsalt (2,00 g, 2,63 mmol) opløstes i og omrystedes med en blanding af 50 ml 1 N saltsyre og 100 ml ethylacetat. Ethylacetatfasen fraskiltes og vaskedes med

vand gentagne gange, indtil den blev netural. Opløsningen tørredes derefter over vandfrit magnesiumsulfat. Efter fraskillelse af magnesiumsulfatet ved filtrering koncentreredes filtratet under reduceret tryk. Remanensen krystalliseredes fra ethylacetat og petroleumsether (kogefraktion 30-70°C). De udfældede krystaller opsamledes ved filtrering, vaskedes med det samme blandede opløsningsmiddel som ovenfor og tørredes i vakuum. Der opnåedes (2S,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre.

Udbytte 0,77 g. Smp. 154-155°C.

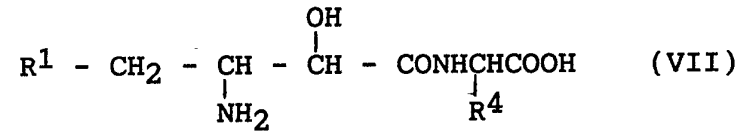
$[\alpha]_{578}^{25}$ +83,0° (c = 1,0, eddikesyre).

De i eksempel 1(2) i japansk offentliggørelsesskrift nr. 136118/1977 angivne referenceværdier er: smp. 154,5°C.

$[\alpha]_{578}^{24}$ +83,5° (c=1,34, eddikesyre).

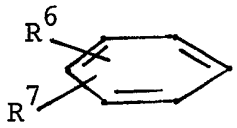
P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af threo-3-amino-2-hydroxybutanoyl-aminoeddikesyrer med den almene formel



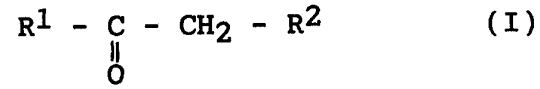
(VII)

hvori R^1 betyder naphthyl eller en gruppe med formlen



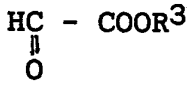
hvori R^6 og R^7 hver for sig betyder hydrogen, halogen, hydroxy, C(1-6)-alkoxy, C(1-6)-alkyl eller phenyl, og R^4 betyder C(3-4)-alkyl eller 3-guanidinopropyl, hvori carboxylgruppen tidligere om nødvendigt kan være beskyttet med C(1-6)-alkyl eller benzyl, og beskyttelsesgruppen siden hen fjernet, hensigtsmæssigt ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af palladiumsort, kendetegnet ved, at man

A) omsætter en N-beskyttet 2-oxoethylamin med den almene formel



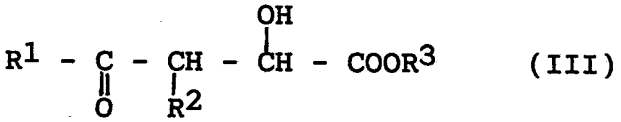
(I)

hvori R^1 har den ovenfor angivne betydning, og R^2 betyder lavalkylcarbonylamino, som kan indeholde et halogenatom, benzoylamino, benzyloxycarbonylamino, phthalimino eller lavalkoxycarbonylamino, med glyoxylsyre eller en ester deraf med den almene formel



(II)

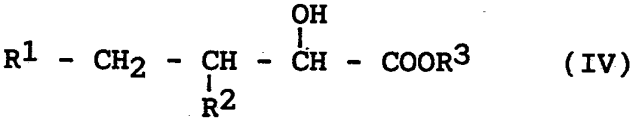
hvori R^3 betyder hydrogen eller C(1-6)-alkyl, til dannelse af en threo-3-beskyttet amino-2-hydroxy-4-oxosmørsyre eller estere deraf med den almene formel



(III)

hvori R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger,

B) derefter reducerer ovenstående forbindelse, hensigtsmæssigt med metallisk natrium eller metallisk lithium i flydende ammoniak, med zink eller tin i syre eller ved katalytisk hydrogenering, til en threo-3-beskyttet amino-2-hydroxysmørsyre eller estere deraf med almene formel



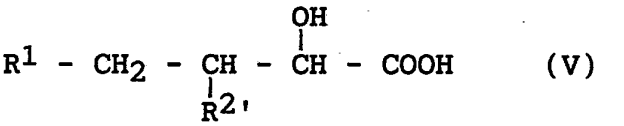
(IV)

hvori R^1, R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger,

C) derefter om nødvendigt udsætter ovenstående forbindelse for følgende trin:

a) optisk opspaltning, hensigtsmæssigt ved hjælp af en optisk aktiv α-phenylethylamin eller brucin, og/eller

b) fjernelse af aminobeskyttelsesgruppen, hensigtsmæssigt ved hydrolyse med saltsyre, og omdannelse af forbindelsen til threo-3-amino-2-hydroxysmørsyre med den almene formel



(V)

hvori $R^{2'}$ betyder amino eller den beskyttede aminogruppe, og

D) derefter kondenserer ovenstående forbindelse på gængs måde til dannelse af en peptidbinding, hensigtsmæssigt ved en carbodiimid-proces eller en proces med aktive estere, såsom N-hydroxysuccinimidestere, med en aminoeddikesyre med den almene formel



$$NH_2 - \underset{\displaystyle R^4}{\underset{|}{CH}} - COOH \qquad (VI)$$

hvori R^4 har den ovenfor angivne betydning.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R^1 i de almene formler I, III, IV, V og VII betyder phenyl, p-hydroxyphenyl eller p-methoxyphenyl, R^2 i de almene formler I, III og IV betyder lavalkylcarbonylamino, der kan indeholde et halogenatom, benzoylamino, benzyloxycarbonylamino, phthalimido eller lavalkoxycarbonylamino, R^3 i de almene formler II, III og IV betyder hydrogen eller C(1-6)-alkyl, $R^{2'}$ i den almene formel V betyder amino eller lavalkylcarbonylamino, der kan indeholde et halogenatom, benzoylamino, benzyloxycarbonylamino, phthalimido eller lavalkoxycarbonylamino, og R^4 i de almene formler VI og VII betyder isobutyl eller 3-guanidinopropyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med den almene formel (I) er en N-beskyttet 2-oxo-2-phenylethylamin, forbindelsen med den almene formel (II) glyoxylsyre, forbindelsen med den almene formel (III) threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxo-4-phenylbutansyre, forbindelsen med den almene formel (IV) threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-phenylbutansyre, forbindelsen med den almene formel (V) (2S,3R)-3-amino (eller beskyttet amino)-2-hydroxy-4-phenylbutansyre, forbindelsen med den almene formel (VI) (S)-leucin og forbindelsen med den almene formel (VII) (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl-(S)-leucin.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med den almene formel (I) er en N-beskyttet 2-oxo-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamin, forbindelsen med den almene formel (II) glyoxylsyre, forbindelsen med den almene formel (III) threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-oxo-4-(4-hydroxyphenyl)-butansyre, forbindelsen med den almene formel (IV) threo-3-beskyttet-amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butansyre, forbindelsen med den almene formel (V) (2S,3R)-3-amino (eller beskyttet amino)-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butansyre, forbindelsen med den almene formel (VI) (S)-leucin og forbindelsen med den almene formel (VII) (2S,3R)-3-amino-2-hydroxy-4-(4-hydroxyphenyl)butanoyl-(S)-leucin.