



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 262 583 A5

4(51) A 61 K 37/64
C 07 K 1/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

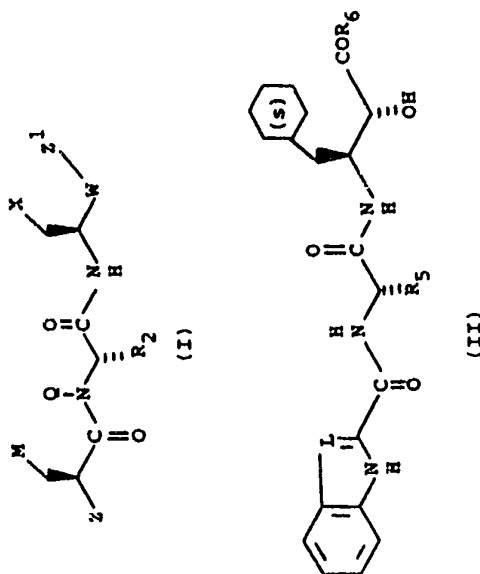
(21)	AP A 61 K / 308 473 5	(22)	30.10.87	(44)	07.12.88
(31)	925449	(32)	31.10.86	(33)	US
	068982		01.07.87		

- (71) siehe (73)
 (72) Hoover, Dennis J.; Rosati, Robert L.; Wester, Ronald, Th., US
 (73) Pfizer INC., New York, US
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Nor-Statin- und Nor-cyclostatin-Polypeptiden

(55) Polypeptide, Nor-Statin, Nor-Cyclostatin, Herstellungsverfahren, antihypertensive Mittel, Verhinderung der Spaltung des Angiotensinogens, Renin-hemmende Wirksamkeit

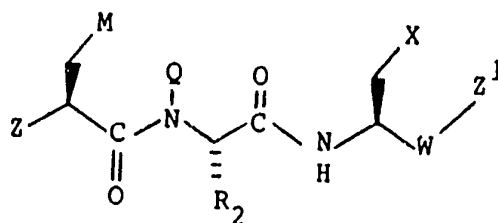
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nor-Statin- und Nor-cyclostatin-Polypeptiden der Formeln (I) und (II), worin Z, Y, M, R₂, X, W, Z', L, R₅ und R₆ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben. Das Verfahren ist erfindungsgemäß gekennzeichnet durch die Bildung einer Amidbindung, C(O)N, durch dehydratisierendes Kuppeln, worin die in der Reaktion nicht beteiligten funktionellen Gruppen blockiert sein können, gefolgt von den fakultativen Schritten 1) selektive Entfernung der blockierenden Gruppen, 2) Oxidieren einer Sulfid-Gruppe zum Sulfoxid oder Sulfon, 3) Oxidieren von W, worin es CH≡OH oder CH=OH ist, zu C=O, 4) Acylieren von W, worin es CH≡OH ist, und gewünschtenfalls Herstellung eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes vom Produkt. Die Produkte sind bei der Hemmung der Angiotensinogen-spaltenden Wirkung des Enzyms Renin von Nutzen. Formeln (I) und (II)



und

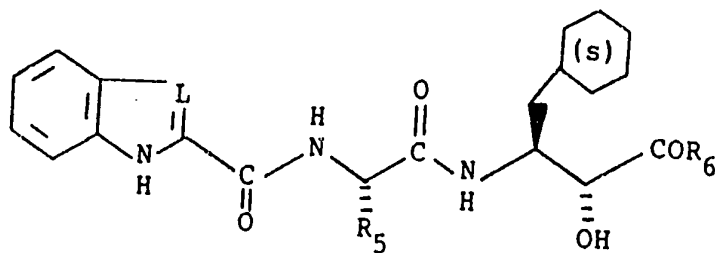
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nor-Statin- und Nor-cyclostatin-Polypeptiden der Formeln



(I)

und



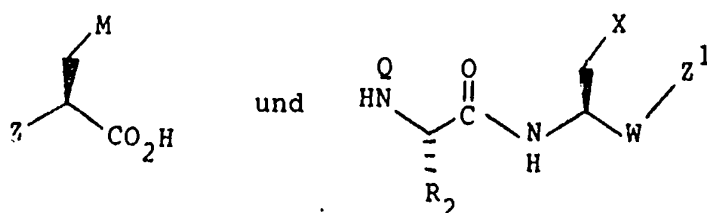
(II)

worin $Z R_1 - (Y)_m - (A)_p$ ist, worin R_1 $(C_1 - C_6)$ Alkyl, Amino, $(C_1 - C_4)$ Alkoxy, $(C_1 - C_4)$ Alkylamino, $(C_1 - C_3)$ Alkoxy- $(C_2 - C_4)$ alkyl-enamino, Carboxy- $(C_1 - C_4)$ alkyl, Hydroxy- $(C_2 - C_4)$ alkylenamino, $(C_1 - C_3)$ Alkoxy- $COCH_2N(CH_3)$, Amino- $(C_1 - C_5)$ alkyl, Morpholino, Piperidyl, Hydroxypiperidino, 4-Oxopiperidino, Piperazino, 4-Oxopiperidinoethylen-ketal, 4- $(C_1 - C_3)$ Alkylpiperazino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-1-oxid, Thiomorpholino-1,1-dioxid, N- $(C_1 - C_4)$ Alkoxy-carbonylpiperidyl, 4- $(C_1 - C_4)$ Alkoxy-carbonylpiperazino, 3-Oxomorpholino, 3,5-Dioxomorpholino, Hydroxy-

pyridyl, Pyridyl, (s)-Pyrrolid-2-yl, N-t-Butoxycarbonyl-(s)-pyrrolid-2-yl, (C₁-C₃)Alkoxycarbonyl-(s)-pyrrolid-2-yl oder 4-(C₁-C₄)Alkanoylpiperazino ist; Y C=O, P(OCH₃)=O oder SO₂ ist; A NCH₃, NH, oder O ist; m und p je die ganze Zahl 0 oder 1 sind; M Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Thienyl, Methoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Chlorphenyl oder (C₆-C₇)Cycloalkyl ist; Q Methyl oder Wasserstoff ist; R₂ (C₁-C₅)Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylthio-(C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₃)Alkoxy-(C₁-C₂)alkyl, Benzyl-oxy-(C₁-C₂)alkyl, Benzyl, Hydroxy-(C₁-C₂)alkyl, Carboxy-(C₁-C₂)alkyl, Guanido-(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)Alkylsulfinyl-(C₁-C₂)alkyl, (C₁-C₃)Alkylsulfonyl-(C₁-C₂)alkyl, 4-Benzyl-oxy-carbonylaminobutyl, 4-Aminobutyl, Imidazol-4-ylmethyl, N-t-Butoxycarbonylimidazol-4-ylmethyl oder Carbamyl-(C₁-C₂)-alkyl ist; X Cyclohexyl, i-Propyl oder Phenyl ist; W CH₂OCO-(C₁-C₃)Alkyldi-(C₁-C₂)alkylamino, CH₂OCO-(C₁-C₃)-alkylpiperidino, CH₂OH, C=O, CH₂N₃, CH=N₃, CH=NH₂, CH₂NH₂, C(CH₃)OH, C(CH₃)OH, CH₂OCO-(C₁-C₂)alkyl oder CH₂OCO-(C₁-C₂)alkylen-CO₂H ist; Z¹ CH₂CH oder R-S-T ist, worin R C=O ist, S O, NH, N(CH₃), CH₂ oder eine R und T verbindende chemische Bindung ist; T (C₁-C₅)Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, CONH-(C₁-C₄)alkyl, Wasserstoff, Trifluorethyl, (C₆-C₇)Cycloalkyl, (C₆-C₇)Cycloalkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Amino-(C₂-C₃)alkyl, O-(C₁-C₂)Alkyl-hydroxylamino, Morpholino, 4-(C₁-C₂)Alkylpiperazino oder omega-Di-(C₁-C₂)alkylamino-(C₃-C₅)alkyl ist; L CH oder N ist; R₃ Imidazol-4-ylmethyl oder (C₂-C₃)Alkyl ist; und R₆ (C₁-C₄)Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkylamino ist; mit der Maßgabe, daß dann, wenn m 0 ist, p 0 ist; wenn A O ist, Y C=O ist; wenn T CONH-(C₁-C₄)Alkyl ist, S NH, N(CH₃) oder CH₂ ist; und wenn T (C₂-C₃)Alkyl-amino, O-(C₁-C₂)Alkyl-hydroxylamino, Morpholino oder 4-(C₁-C₂)Alkylpiperazino ist, S CH₂ oder eine R und T verbindende chemische Bindung ist, gekennzeichnet durch die Bildung einer Amidbindung, C(O)N, durch dehydratisierendes Kuppeln, worin die in der Reaktion nicht beteiligten funktionellen Gruppen blockiert sein können, gefolgt von den fakultativen Schritten 1) selektive Entfernung der blockierenden Gruppen, 2) Oxidieren einer Sulfid-Gruppe zum Sulfoxid oder Sulfon,

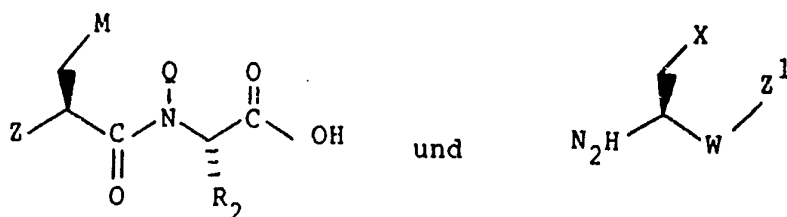
3) Oxidieren von W, worin es $\text{CH} \equiv \text{OH}$ oder $\text{CH} \blacktriangleleft \text{OH}$ ist, zu $\text{C}=\text{O}$, 4) Acylieren von W, worin es $\text{CH} \equiv \text{OH}$ ist, und gewünschtenfalls Herstellung eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes vom Produkt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Amidbindung zwischen den Fragmenten



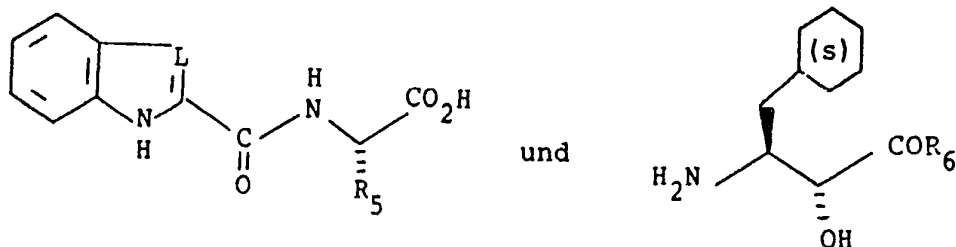
gebildet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß die Amidbindung zwischen den Fragmenten



gebildet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß die Amidbindung zwischen den Fragmenten



gebildet wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kupplungsreagens 1-Hydroxybenzotriazol und Dicyclohexylcarbodiimid ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Kupplungsreagens 1-Hydroxybenzotriazol und Dimethylaminopropylethyl-carbodiimid ist.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der fakultative Schritt der Oxidation einer Sulfidgruppe mit m-Chlorperbenzoesäure durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der fakultative Schritt der Oxidation von CH_2OH oder $\text{CH} \blacktriangleleft \text{OH}$ mit Pyridinium-dichromat und Acetanhydrid durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der fakultative Schritt der Acylierung von CH_2OH mit einer Säure und den Kupplungsreagentien von Anspruch 5 oder 6, oder einem Säurehalogenid und einem organischen tertiären Amin durchgeführt wird.

Verfahren zur Herstellung von Nor-Statin-
und Nor-cyclostatin-Polypeptiden

Anwendungsgebiet der Erfindung

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neue Nor-Statin und Nor-Cyclostatin enthaltende Polypeptide, die als antihypertensive Mittel nützlich sind.

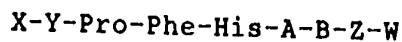
Das proteolytische Enzym Renin, das ein Molekulargewicht von etwa 40 000 besitzt, wird in der Niere erzeugt und von ihr in das Blut abgeschieden. Es ist bekannt, daß es in vivo bei der Spaltung des natürlich vorkommenden Plasma-glycoproteins Angiotensinogen aktiv ist, im Falle von menschlichem Angiotensinogen an der Bindung zwischen den Leucin(10.)- und Valin(11.)-Aminosäureresten am N-terminalen Teil des Angiotensinogens:

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Ser-Glu-
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

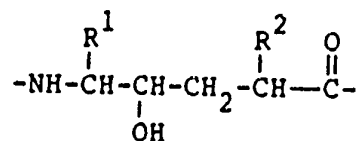
Das zirkulierende N-terminale Decapeptid (Angiotensin I), das durch die obige Spaltungswirkung von Renin gebildet wird, wird in der Folge durch den Körper in ein als Angiotensin II bekanntes Octapeptid gespalten. Angiotensin II ist als starke Drucksubstanz bekannt, d.h. eine Substanz, die fähig ist, einen beachtlichen Anstieg des Blutdrucks zu induzieren, und von der angenommen wird, daß sie das Zusammenziehen der Blutgefäße und die Freisetzung des Natrium-zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus der Nebenniere bewirkt. Deshalb wurde das Renin-Angiotensinogen-System als ursächlicher Faktor mit gewissen Formen der Hypertonie und der Stauungsinsuffizienz in Zusammenhang gebracht.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Ein Mittel zur Begegnung der nachteiligen Wirkungen der Funktion des Renin-Angiotensinogen-Systems ist die Verabreichung einer Substanz, die in der Lage ist, die Wirkung von Renin auf die Angiotensinogen-Spaltung zu hemmen. Eine Reihe von solchen Substanzen sind bekannt, einschließlich Antirenin-Antikörper, Pepstatin und natürlich vorkommende Phospholipid-Verbindungen. Die Europäische Patentanmeldung Nr. 45 665 (publiziert am 2. Februar 1982) offenbart eine Reihe von Renin-hemmenden Polypeptid-Derivaten der Formel



worin X Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe sein kann, Y abwesend sein kann, B ein lipophiler Aminosäurerest ist, Z ein aromatischer Aminosäurerest ist, W Hydroxyl sein kann und A unter anderem



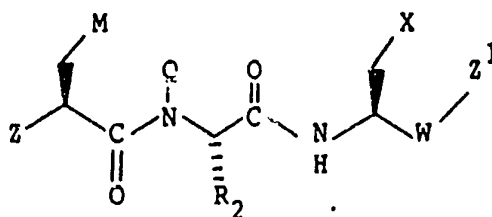
sein kann, wobei jedes von R^1 und R^2 eine lipophile oder aromatische Seitenkette ist. Gemäß den in dieser publizierten Patentanmeldung angegebenen Definitionen, ist nicht vorgesehen, daß entweder A oder Z Statin oder daß B Lysin sein könnte.

Die Europäische Patentanmeldung Nr. 77 028A (publiziert am 20. April 1983) offenbart eine Reihe von Renin-hemmenden Polypeptid-Verbindungen, die einen nicht-terminalen Statin- oder Statinderivat-Rest aufweisen. Eingeschlossen innerhalb dieser Serien sind Verbindungen, die eine Phenylalanin-histidin-statin-Sequenz besitzen.

Die Europäische Patentanmeldung 132 304A offenbart auch die Verwendung von Statin enthaltenden Polypeptiden als Renin-hemmende Antihypertensive Mittel, und die Europäische Patentanmeldung 114 993A offenbart Cyclostatin enthaltende Polypeptide, die als Renin-hemmende antihypertensive Mittel nützlich sind.

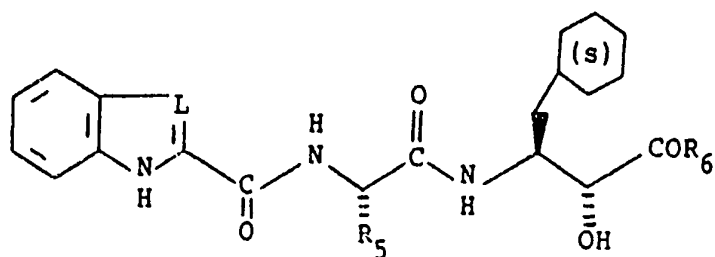
Ziel der Erfindung

Die neuen Peptide der vorliegenden Erfindung haben die Formeln



(I)

und



(II)

und ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon, worin Z $R_1-(Y)_m-(A)_p$ ist, worin R_1 (C_1-C_6) Alkyl, Amino, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) Alkylamino, (C_1-C_3) Alkoxy- (C_2-C_4) alkylenamino, Carboxy- (C_1-C_4) alkyl, Hydroxy- (C_2-C_4) alkylenamino, (C_1-C_3) -Alkoxy- $COCH_2N(CH_3)$, Amino- (C_1-C_5) alkyl, Morpholino, Piperidyl, Hydroxypiperidino, 4-Oxopiperidino, Piperazino, 4-Oxopiperidinoethylen-ketal, 4- (C_1-C_3) Alkylpiperazino, Thiomorpholino, Thiomorpholino-1-oxid, Thiomorpholino-1,1-dioxid, N- (C_1-C_4) Alkoxy-carbonylpiperidyl, 4- (C_1-C_4) Alkoxy-carbonylpiperazino, 3-Oxomorpholino, 3,5-Dioxomorpholino, Hydroxypyridyl, Pyridyl, (s)-Pyrrolid-2-yl, N-t-Butoxycarbonyl-(s)-pyrrolid-2-yl, 2- (C_1-C_3) Alkoxy-carbonyl-(s)-pyrrolid-2-yl oder 4- (C_1-C_4) Alkanoylpiperazino ist; Y C=O, $P(OCH_3)=O$ oder SO_2 ist; A NH, NCH_3 oder O ist; m und p je die ganze Zahl 0 oder 1 sind; M Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Methoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Chlorphenyl oder (C_6-C_7) Cycloalkyl ist; Q Methyl oder Wasserstoff ist; R_2 (C_1-C_5) Alkyl, (C_1-C_3) Alkylthio- (C_1-C_2) alkyl, (C_1-C_3) Alkoxy- (C_1-C_2) alkyl, Benzyloxy- (C_1-C_2) -alkyl, Benzyl, Hydroxy- (C_1-C_2) alkyl, Carboxy- (C_1-C_2) alkyl, Guanido- (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) Alkylsulfinyl- (C_1-C_2) alkyl, (C_1-C_3) Alkylsulfonyl- (C_1-C_2) alkyl, 4-Benzyl-oxycarbonylaminobutyl, 4-Aminobutyl, Imidazol-4-ylmethyl, N-t-Butoxycarbonylimidazol-4-ylmethyl oder Carbamyl- (C_1-C_2) alkyl ist; X Cyclohexyl, i-Propyl oder Phenyl ist; W CH_2OH , $CH_2OCO-(C_1-C_3)$ -alkylpiperidino, CH_2OH , (C_1-C_3) Alkyldi- (C_1-C_2) alkylamino, C=O, CH_2N_3 , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NH_2 , $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)_2OH$, $CH_2OCO-(C_1-C_2)$ alkyl oder $CH_2OCO-(C_1-C_2)$ -alkylen- CO_2H ist; Z¹ CH_2OH oder R-S-T ist, worin R C=O ist,

S O, NH, N(CH₃), CH₂ oder eine R und T verbindende chemische Bindung ist; T (C₁-C₆)Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, CONH-(C₁-C₄)alkyl, Wasserstoff, Trifluoräthyl, (C₆-C₇)Cycloalkyl, (C₆-C₇)Cycloalkylmethyl, Phenyl, Benzyl, Amino-(C₂-C₅)alkyl, O-(C₁-C₂)Alkyl-hydroxylamino, Morpholino, 4-(C₁-C₂)Alkyl-piperazino oder omega-Di-(C₁-C₂)alkylamino-(C₃-C₅)alkyl ist; L CH oder N ist; R₅ Imidazol-4-ylmethyl oder (C₂-C₅)Alkyl ist; und R₆ (C₁-C₄)Alkoxy oder (C₁-C₄)Alkylamino ist; mit der Maßgabe, daß dann, wenn m 0 ist, p 0 ist; wenn A 0 ist, Y C=O ist; wenn T CONH-(C₁-C₄)Alkyl ist, S NH, N(CH₃) oder CH₂ ist; und wenn T (C₂-C₅)Alkylamino, O-(C₁-C₂)Alkyl-hydroxylamino, Morpholino oder 4-(C₁-C₂)Alkylpiperazino ist, S CH₂ oder eine R und T verbindende chemische Bindung ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene der Formel I, worin Y C=O ist, A NH ist, Q Wasserstoff ist, X Cyclohexyl ist, W CH₂OH ist, R C=O ist, T Benzyl oder (C₁-C₆)Alkyl ist und m und p je 1 sind. Besonders bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind Verbindungen, worin R₁ Morpholino ist, M Phenyl ist, S O ist und R₂ n-Propyl ist und T i-Propyl ist, worin R₂ CH₃SCH₂- ist und T i-Propyl ist, worin R₂ n-Butyl ist und T Methyl ist, worin R₂ HOCH₂ ist und T i-Propyl ist, worin R₂ CH₃C(CH₃)₂- ist und T i-Propyl ist, worin R₂ CH₃SCH₂- ist und T Benzyl ist, worin R₂ Methyl ist und T i-Propyl ist, worin R₂ n-Butyl ist und T i-Propyl ist, worin R₂ CH₃OCH₂- ist und T i-Propyl ist und worin R₂ CH₃CH₂OCH₂- ist und T i-Propyl ist. Ebenfalls besonders bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind Verbindungen, worin M Phenyl ist, S O ist, T i-Propyl ist, R₂ CH₃SCH₂- ist und R₁ Pyrrolidyl, 4-Pyridyl, Piperazino oder 4-Hydroxypiperidino ist. Ebenfalls besonders bevorzugt innerhalb dieser Gruppe sind jene Verbindungen, worin R₁ Morpholino ist, M Phenyl ist, S eine R und T verbindende chemische Bindung ist und R₂ n-Butyl ist und T CH₂CH(CH₃)₂ ist, und worin R₂ CH₃SCH₂ ist und T CH₂CH(CH₃)₂ ist. Ebenfalls besonders bevorzugt inner-

halb dieser Gruppe sind Verbindungen, worin R_1 Morpholino ist, S O ist und worin M 2-Thienyl ist, R_2 CH_3SCH_2 ist und T *i*-Propyl ist, worin M 4-Hydroxyphenyl ist, R_2 CH_3SCH_2- ist und T *i*-Propyl ist und worin M 4-Methoxyphenyl ist, R_2 *n*-Butyl ist und T Methyl ist. Ebenfalls besonders bevorzugt in dieser Gruppe ist die Verbindung, worin R_1 Morpholino ist, M Phenyl ist, R_2 *n*-Butyl ist, S NH ist und T Methyl ist.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel I, worin M Phenyl ist, S eine R und T verbindende chemische Bindung ist, T (C_1-C_3) Alkyl ist und R $C=O$ ist.

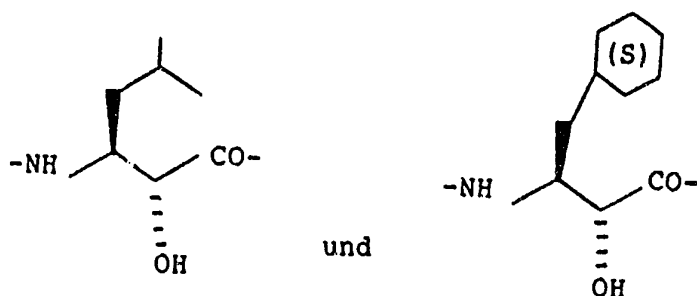
Die vorliegende Erfindung schließt auch eine Methode zur Behandlung der Hypertonie in Säugern ein, welches die Verabreichung einer antihypertensiv wirksamen Menge der Verbindungen der vorliegenden Erfindung an diesen Säuger umfaßt, und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und einen Träger enthält.

Wie früher angegeben, umfaßt die vorliegende Erfindung pharmazeutisch verwendbare Salze der biologisch aktiven Verbindungen. Solche Salze sind jene, die in den verabreichten Dosierungen nicht toxisch sind. Da die Verbindungen der Erfindung basische Gruppen enthalten können, sind Säureadditionssalze möglich. Pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze umfassen z.B. die Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Hydrojodid-, Sulfat-, Bisulfat-, Phosphat-, saure Phosphat-, Acetat-, Lactat-, Maleat-, Mesylat-, Fumarat-, Citrat-, saure Citrat-, Tartrat-, Bitartrat-, Succinat-, Gluconat- und Saccharatsalze.

Im Interesse der Kürze wurden möglichst die allgemein akzeptierten Kurzbezeichnungen der einzelnen Aminosäuren und Reagentien verwendet. Zum Beispiel wird die Aminosäure Phenylalanin als Phe, Homoserin als Hse, Histidin als His, Lysin als Lys und Nle als Norleucin abgekürzt. Die Aminoschutzgruppe *t*-Butoxycarbonyl wird als Boc, Benzyloxycarbonyl als CBZ

und N-t-Butoxycarbonyl am Imidazol des Histidins als imBoc abgekürzt. Andere Abkürzungen umfassen: CPBA-Chlorperbenzoesäure, DCC-Dicyclohexylcarbodiimid, DEC-Dimethylaminopropylethylcarbodiimid-HCl, DMF-Dimethylformamid, HCl-Chlorwasserstoff, HBT-Hydroxybenzotriazol, Mesyl-CH₃SO₂-, Thala-2-Thienylalanin, Nphala-1-Naphthylalanin, TBDMS-t-Butyldimethylsilyl, TEA-Triethylamin, S-MeCys-S-Methylcystein, S-EtCys-S-Ethylcystein, MgSO₄-Magnesiumsulfat, NaOH-Natriumhydroxid, CH₂Cl₂-Methylenchlorid, K₂CO₃-Kaliumcarbonat, NaHCO₃-Natriumbicarbonat, O-MeTyr-O-Methyltyrosin, O-MeHse-O-Methylhomoserin, etc.

Modifiziertes Norstatin und Norcyclostatin, enthaltend ein Kohlenstoffatom weniger in der Struktur, weisen die Formeln auf



Diese Strukturen werden als nor-Sta bzw. nor-C-Sta abgekürzt.

Alle in den Strukturen der vorliegenden beanspruchten Verbindungen enthaltenen Aminosäuren weisen die L-Konfiguration, die natürlich vorkommende Konfiguration auf, außer wenn es anders angegeben ist.

Als Teil der vorliegenden Erfindung werden auch Verbindungen der Formeln I und II angesehen, worin nor-Sta und nor-C-Sta durch nor-Staton und nor-C-Staton ersetzt sind.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in vivo in Säugern einschließlich des Menschen antihypertensive Wirksamkeit. Mindestens ein wesentlicher Teil dieser Aktivität er-

gibt sich aus ihrer Fähigkeit, die Spaltung des Angiotensinogens durch Renin zu verhindern. Obwohl wir nicht durch die folgende Theorie des Mechanismus beschränkt werden wollen, ist es wahrscheinlich, daß der Mechanismus der Renin-hemmenden Wirksamkeit der Verbindungen der Erfindung ihre selektive Bindung an Renin (im Vergleich zu Angiotensinogen) ist. Die Verbindungen der Erfindung zeigen eine enzymhemmende Wirksamkeit, die auf Renin beschränkt ist. Wegen ihres niedrigen Molekulargewichts zeigen sie günstige Löslichkeitscharakteristika in wäßrigen Medien, wodurch die orale Verabreichung möglich gemacht wird, und sie können zu kommerziell realistischen Kosten synthetisiert werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch gegen Stauungsinsuffizienz nützlich.

Die Verbindungen der Erfindung können erfindungsgemäß durch Methoden hergestellt werden, die dem Fachmann vertraut sind. Die Grunduntereinheit der bevorzugten chemischen Synthese ist die Acylierung der ungeschützten α -Aminogruppe eines Aminosäurerestes mit einer Aminosäure, die eine aktivierte (für Acylierungszwecke) Carboxylfunktion und eine geeignete mit ihrem eigenen α -Stickstoffatom verbundene Schutzgruppe aufweist, um eine Peptidbindung zwischen den zwei Aminosäureresten zu bilden, gefolgt von der Entfernung dieser Schutzgruppe. Diese Syntheseuntereinheit des Kuppelns-Deblockierens wird wiederholt angewendet, um das Polypeptid aufzubauen, angefangen am C-terminalen Ende, wie hierin beschrieben. Die zur Synthese der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu verwendenden Aminosäuren sind im Handel erhältlich (als freie Säuren, Salze oder Ester, etc.), sowohl in α -Amino-geschützten als auch in α -Amino-ungeschützten Formen.

Die Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Hemmer der Angiotensinogen-spaltenden Wirkung von Renin kann durch das Studium ihrer Fähigkeit bestimmt werden, die Angiotensinogen-spaltende Wirksamkeit von Renin in vitro zu hemmen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können als antihypertensive Mittel sowohl auf dem oralen als auch dem parenteralen Wege verabreicht werden, wobei die erstere aus Gründen der Annehmlichkeit für den Patienten und der Zweckmäßigkeit bevorzugt ist. Im allgemeinen werden diese antihypertensiven Verbindungen normalerweise oral in einer Dosierung im Bereich von etwa 0.1 mg bis etwa 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag und, falls parenteral verabreicht, 0.1 mg bis etwa 5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht; Abwandlungen werden notwendigerweise auftreten in Abhängigkeit von der Situation des zu behandelnden Patienten und der besonderen zu verabreichenden Verbindung. In typischer Weise wird die Behandlung mit einer niedrigen täglichen Dosis begonnen und durch den Arzt nur erhöht, falls es notwendig ist. Es muß beachtet werden, daß diese Verbindungen bei jeder der vorstehend angegebenen Routen in Kombination mit pharmazeutisch verwendbaren Trägern verabreicht werden können, und eine derartige Verabreichung kann sowohl in Einzeldosierungen als auch in Mehrfachdosierungen erfolgen.

Die neuen Verbindungen der Erfindung können oral in einer Vielzahl von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, d.h. sie können mit verschiedenen pharmazeutisch verwendbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Rauten, Pastillen, Hartbonbons, Pulvern, Sprays, wäßrigen Suspensionen, Elixieren, Sirups u. dgl. formuliert werden. Solche Träger umfassen feste Verdünnungsmittel oder Füllmittel, sterile wäßrige Medien und verschiedene nicht-toxische organische Lösungsmittel, etc.. Außerdem können orale pharmazeutische Formulierungen in geeigneter Weise gesüßt und/oder mit einem Geschmack versehen werden mittels verschiedener Mitteln, die üblicherweise für derartige Zwecke verwendet werden. Im allgemeinen sind die Verbindungen dieser Erfindung in solchen oralen Dosierungsformen in einer Konzentration im Bereich von etwa 0.5 bis etwa 90 Gew.% der Gesamtzusammensetzung vorhanden, in Mengen die ausreichend sind, die gewünschte Einzeldosierung zu gewährleisten.

Für den Zweck der oralen Verabreichung können Tabletten, die verschiedene Excipientien enthalten, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Calciumphosphat, verwendet werden zusammen mit verschiedenen Sprengmitteln, wie Stärke und vorzugsweise Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure und gewisse komplexe Silikate, zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Sucrose, Gelatin und Akazie. Zusätzlich können auch Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talk oder Zusammensetzungen ähnlicher Art als Füllmittel in Weich- oder Hartgelatine kapseln verwendet werden; eingeschlossen Lactose oder Milchzucker wie auch Polyethylenglycole mit hohem Molekulargewicht. Falls wäßrige Suspensionen und/oder Elixiere zur oralen Verabreichung gewünscht werden, kann das wesentliche aktive Material darin kombiniert werden mit verschiedenen Süßungs- oder Geschmacksmitteln, färbenden Mitteln oder Farbstoffen und erwünschtenfalls emulgiert werden und/oder Wasser, Ethanol, Propylenglycol, Glycerin und verschiedene derartige Kombinationen können zugesetzt werden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch bei der Diagnose der Hypertonie und Stauungsinsuffizienz nützlich.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, sollen aber nicht zu deren Beschränkung herangezogen werden.

Ausführungsbeispiele

Allgemeines Experimentelles

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde unter den folgenden Bedingungen durchgeführt: 214 nm Bestimmung,

4.6 x 250 mm Dupont Zorbax C-8 Kolonne mit 1.5 ml/Min. Die DC-Systeme waren, hier abgekürzt, wie folgt: System A = Ethylacetat bzw. Hexan, im angegebenen Verhältnis, an Kieselgel; System B = Ether bzw. Hexan, im angegebenen Verhältnis, an Kieselgel; System C = 18/2/1 HCCl_3 -EtOH-HOAc an Kieselgel; System D = 9:2:1 Chloroform-Ethanol-Essigsäure.

BEISPIEL 1

BocPheHisnor-C-StaNHCH₃ (I, Z=t-Butoxycarbonyl-amino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; W=CH₂OH; Z¹=CONHCH₃; und X=Cyclohexyl

A. N-Methyl-(S)-3-t-Boc-amino-4-cyclohexyl-(R)-2-hydroxybutyramid

(S)-3-t-Boc-amino-4-cyclohexyl-(R)-2-hydroxy-buttersäure (100 mg), U.S. 4 599 198, wurde in 0.9 ml Tetrahydrofuran mit 55 µl Triethylamin gelöst, und die Mischung wurde mit Isobutyl-chlorformiat (45 µl) bei -30°C behandelt. Nach 1.5 h wurde die Mischung auf -60°C gekühlt und mit 1.5 ml einer 1.6M Lösung von Methylamin in Tetrahydrofuran versetzt, und die Mischung wurde auf 25°C gebracht. Überschüssiges Methylamin wurde durch die Reaktionsmischung durchgeleitet, die dann mit 25 ml Ether verdünnt, zweimal mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt wurde. Chromatographie mit 2:1 Ethylacetat-Hexane an Kieselgel lieferte 45 mg (42%) der Titelverbindung als farblosen Feststoff, R_f 0.16 in 2:1 Ethylacetat-Hexane, Kieselgel, und RP-HPLC 40/60 MeCN-pH 2.1 0.1M-phosphat, 3.32 Min.

B. N-Methyl-(S)-3-amino-4-cyclohexyl-(R)-2-hydroxybutyramid

Das Produkt von Beispiel IA (45 mg) wurde in 2 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst und bei 25°C während 1.5 h gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und mehrmals zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 50 mg der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurden, HPLC Retentionszeit 3.05 Min, 40/60 MeCN-pH 7.0 0.1M-phosphat.

C. BocPheHis(imBoc)nor-C-StaNHCH₃

Eine Lösung des Produkts von Beispiel IB (49 mg) in 0.5 ml Dichlormethan wurde bei 0°C mit 30 µl Triethylamin, 112 mg BocPheHis(imBoc), U.S. 4 599 198, 48 mg Hydroxybenzotriazol bzw. 46 mg Licyclohexylcarbodiimid behandelt, und die Mi-

sung wurde 6 h bei 0°C gerührt und konnte sich dann über Nacht auf 25°C erwärmen. Die Mischung wurde filtriert, der Niederschlag wurde mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden eingeeengt und in Ethylacetat gelöst. Nach Rühren während einiger Minuten wurde die Ethylacetatsuspension filtriert, und das Filtrat wurde mit 1N Natriumhydroxidlösung (zweimal) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethanol-Dichlormethan, wobei die Polarität stufenweise wie folgt vergrößert wurde (1%, 2%, 4%, 6% und 10% Ethanol), lieferte 57 mg der Titelverbindung als farblosen amorphen Feststoff.

D. BocPheHisnor-C-StaNHCH₃

Das Produkt von Beispiel IC wurde in 1.2 ml 80/20 (V:V) Essigsäure-Wasser gelöst und bei 25°C während 12 h gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, dreimal zusammen mit Ether und zweimal zusammen mit Dichlormethan eingedampft, wodurch 47 mg eines Produkts als leicht braunes Pulver erhalten wurden.

HPLC, in 50/50 MeCN-pH 2.1 0.1M-phosphat, 3.61 Min.; 1H NMR, DMSO, 300 MHz, partiell, δ ppm: 1.32 (s, 9H, Boc), 2.60 (d, 3H, NCH₃), 3.90, 4.66 und 7.9 (m, 1H je), 4.18 (m, 2H), 7.12, 7.7, 8.28 (d, 1H je), 7.32 (s, 1H), 7.2-7.4 (m aromat.).

BEISPIEL 2

BocPheHisnor-C-StaNHCONHCH₂CH₂CH₃ (I, Z=t-Butoxy carbonylamino; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; M=Phenyl; Q=H; W=CH₂OH; Z¹=CONHCONHCH₂CH₂CH₃; und X=Cyclohexyl

A. N-t-Boc-O-t-butyldimethylsilyl-nor-C-staNHCONHCH₂CH₂CH₃

Eine Lösung von 415 mg (S)-3-t-Boc-amino-(R)-2-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexylbutyramid (U.S. 4 599 198) und 94 μ l Propylisocyanat in 2 ml Toluol wurde während 90 h auf 100°C

erhitzt, gekühlt und an Kieselgel mit 15% Ethylacetat-Hexan chromatographiert, wodurch 260 mg der Titelsubstanz als farb- loser öligler Schaum erhalten wurden DC Rf 0.49, 1:2-System A.

B. Nor-C-StaNHCONHCH₂CH₂CH₃-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 2C (255 mg) wurde bei 25°C in 3 ml einer frisch hergestellten Lösung von 5% wäßriger, 48%iger Fluorwasserstoffsäure in Acetonitril gelöst und während 2 h gerührt. Überschüssiges Natriumbicarbonat wurde zur Reakti- onsmischung zugesetzt zusammen mit 20 ml Wasser, und die Mi- schung wurde mit Ethylacetat extrahiert, das dann mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingeengt wurde, wodurch 198 mg eines Öls erhalten wurden. Dieses wurde bei 0°C in 4 ml 4N Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst, 1 h bei 25°C gerührt, dann eingeengt, wodurch 130 mg eines farblosen wachsartigen Feststoffs erhalten wurden. Das NMR zeigte an, daß die Spaltung der Silylgruppe unvollständig war. Das DC zeigte zwei Produkte mit Rf 0.42 und 0.07 (System C), vermut- lich der Aminosilylether bzw. der Aminoalkohol. Dieses Pro- dukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe ver- wendet.

C. BocPheHis(imBoc)nor-C-StaNHCONHCH₂CH₂CH₃

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und zur Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 119 mg des Produkts von Bei- spiel 2B 97 mg der Titelverbindung als farblosen amorphen Feststoff, DC Rf 0.55, System C. Die unerwünschte entspre- chende O-silylierte Substanz (erhalten aus der O-Silyl-Verun- reinigung in Beispiel 2B) wurde während der chromatographi- schen Stufe abgetrennt (eine weniger polare Substanz, Rf 0.60, System C).

D. BocPheHisnor-C-StaNHCONHCH₂CH₂CH₃

Das Produkt von Beispiel 2C (91 mg) wurde in 1.5 ml 80/20 Essigsäure-Wasser gelöst und bei 25°C während 6 h gerührt. Die Mischung wurde eingeengt, zusammen mit Ether dreimal ein- gedampft und über Nacht getrocknet, wodurch 80 mg des Pro-

dukts als farbloser Feststoff erhalten wurden, Rf 0.10 in System C und mit einer HPLC Retentionszeit von 2.35 Min in 70/30 MeCN.pH 2.1 0.1M-phosphat.

NMR, DMSO, 250 MHz, partiell δ , ppm: 0.86 (t, 3H), 1.32 (s, 9H, Boc), 1.47 (q, 2H), 3.14 (q, 2H), 4.06 und 4.48 (m, 1H je), 4.17 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.10, 7.63, 8.02 (d, 1H je), 7.15-7.35 (m, aromat.), 7.56 (s, 1H), 8.28 (m, 1H).

BEISPIEL 3

Indol-2-carbonylHisnor-C-Sta-methylester

(II, R₃=Imidazol-4-ylmethyl; R₆=OCH₃; und L=CH

A. 4-Cyclohexyl-2-pentin-1-yl-tetrahydro- pyran-1-yl-ether

Ein im Ofen getrockneter 5 l Dreihalsrundkolben, versehen mit mechanischem Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Stickstoffeinlaß wurde mit 192 g Propargyl-tetrahydropyranylether und 750 ml trockenem Tetrahydrofuran (Aldrich gold label) beschickt. Die gerührte Lösung wurde mit einem Trockeneis-Acetonbad bei 0°C gehalten, während im Verlaufe von 45 Min. 604 ml 2.5M n-Butyllithium zugesetzt wurden. Zur resultierenden dunklen Lösung wurde bei 5-10°C im Verlaufe von 20 Min. eine Lösung von Cyclohexylmethyl-bromid in Hexamethylphosphoramid (destilliert über Calciumhydrid unter vermindertem Druck) zugesetzt, und das Rühren wurde während 4 h bei 25°C fortgesetzt. Die Mischung wurde in eine gerührte Mischung von 2 l Eiswasser und 2 l Hexan gegossen. Die organische Schicht wurde mit 2 x 500 ml 1.0M Lithiumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und unter Verwendung einer 8" Vigreux-Kolonne destilliert, wodurch 102 g wiedergewonnener Propargyltetrahydropyranylether erhalten wurden, Sp. 60-90°C bei 3 mm, gefolgt von 151 g des Titelprodukts, Sp. 125-130°C bei 0.5 mm, DC Rf 0.5 in 1:4 System F

B. 4-Cyclohexyl-2-buten-1-ol

Ein 2 l Dreihalskolben versehen mit mechanischem Rührer, Stickstoffeinlaß und Thermometer wurde mit 140 g des Produkts von Beispiel 3A und 700 ml Methanol beschickt. Die gerührte Mischung wurde auf 2-3°C gekühlt und mit 560 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt, worauf das Kühlbad durch ein Bad mit warmem Wasser ersetzt wurde, das ausreichend war, die Reaktionstemperatur auf 30°C zu erhöhen. Nach 4.5 h wurden 5 ml 1N Natriumhydroxidlösung zugesetzt, und das meiste des Methanols wurde unter vermindertem Druck in einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 700 ml Hexan gelöst und die Lösung wurde mit 1N Natriumhydroxidlösung (3 x 100 ml) gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert, eingeeengt und von Kaliumcarbonat unter Verwendung einer 8" Vigreux-Kolonne destilliert, wodurch 76 g des Produkts erhalten wurden, Sp. 90°C bei 1 mm, als eine leicht gelbe Flüssigkeit, anhand des 1H NMR verunreinigt mit 1% Methanol und 1% Hexamethylphosphoramid. Dieses Produkt wurde ohne zusätzliche Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. DC Rf 0.5, 1:1 System B.

Anal Ber. als $C_{10}H_{18}O$: C, 78.90; H, 10.59.

Gef. C, 78.31; H, 10.72.

C. Z-4-Cyclohexyl-2-buten-1-ol

Ein 500 ml Parr-Kolben wurde mit 35.2 g des Produkts von Beispiel 3B, 250 ml Toluol, 250 mg "Lindlar Catalyst Poison" (Fluka) beschickt. Die Lösung wurde mit Stickstoff gereinigt, und 14.08 g Lindlar-Katalysator (Aldrich) wurden zugesetzt. Die Mischung wurde während 45 Minuten unter einem Wasserstoffdruck von 35 psi geschüttelt, während welcher Zeit die Reaktionstemperatur spontan auf etwa 45°C anstieg. Die gekühlte Suspension wurde durch Celit filtriert und wurde mit einer anderen Reaktionsmischung, die in identischer Weise aus anderen 35.2 g des gleichen Ausgangsmaterials hergestellt wurde, vereinigt. Die vereinigte Mischung wurde eingeeengt durch Destillation bei Atmosphärendruck über Calciumcarbonat durch eine 12" Vigreux-Kolonne und dann in einem Rotations-

verdampfer unter Wasserstrahlendruck bei 25°C, gefolgt von Erhitzen auf 80°C bei 0.3 mm im selben Kolben, der mit einer Vigreux-Kolonne versehen war, bis ein leichter Rückfluß erreicht wurde. Die zurückbleibende Flüssigkeit, ein leicht gelbes Öl, wog 77.4 g und war anhand des NMR mit 1% Methanol und 1% Hexamethylphosphoramid verunreinigt. Dieses Produkt zeigte einen einzigen Fleck im DC, Rf 0.4, 1:1, System B und zeigte gemäß NMR kein nachweisbares trans-Isomer.

D. 2(S),3(R)-Epoxy-4-cyclohexyl-1-butanol

Ein 1 l Dreihalskolben ausgerüstet mit Thermometer, mechanischem Rührer, Stickstoffeinlaß und Kühlbad wurde mit 15 g 4 A 600-Mesh-Molekularsieb, 400 ml Dichlormethan und 7.23 ml (+)-Diisopropyl-L-tartrat (Aldrich) beschickt. Die gerührte Mischung wurde auf -5°C gekühlt und mit 6.75 ml Titanteraisopropoxid versetzt, gefolgt von 227 ml 3.0M t-Butylhydroperoxid in Toluol (Aldrich), wobei keines von beiden exotherm reagierte. Zu der gerührten Mischung wurde im Verlaufe von 10 Min. bei -20°C eine Lösung von 70 g des Produkts von Beispiel 3C in 30 ml Dichlormethan zugesetzt, so daß die Temperatur nicht über etwa -20°C stieg. Die Mischung wurde 6 h bei -10°C gerührt, dann (ohne Rühren) während 60 h in einen Kühlschrank (-10°C) gegeben. Die Mischung wurde dann abermals in einem Eisbad gerührt, und 120 ml Wasser wurden zugesetzt, gefolgt von 30 ml 6N Natriumhydroxid-Lösung, und die Mischung wurde mit Natriumchlorid gesättigt. Methanol (50 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde filtriert, mit 100 ml 0.1M pH 7-phosphat-Puffer behandelt und nach lebhaftem Schütteln stehen gelassen, bis eine teilweise Trennung erfolgte. Die untere (organische) Schicht wurde abgetrennt, und die obere (wäßrige) und mittlere (Emulsion) Schichten wurden mit Dichlormethan (3 x 200 ml) extrahiert. Die verbleibende Emulsion (mittlere Schicht) wurde durch Celit filtriert, wodurch eine vollständige Trennung in organische und wäßrige Schichten erreicht wurde. Die vereinigten organischen Schichten wurde mit pH 7-Phosphat-Puffer (3 x 100 ml), wäßrigem Bicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsul-

fat), filtriert und eingeeengt, wodurch 85 g eines viskosen Öls erhalten wurden, das unter Verwendung einer 8" Vigreux-Kolonne destilliert wurde, wodurch 12 g, Sp. 60-122°C bei 0.5 mm, dann 51 g der Titelverbindung, Sp. 122-130°C bei 0.45 mm, erhalten wurden, DC Rf 0.20 in 2:1, System B.

Anal. Ber als $C_{10}H_{18}O_2$: C, 70.55; H, 10.66.

Gef. C, 69.89; H, 10.50.

E. 2(S), 3(R)-Epoxy-4-cyclohexyl-1-butansäure

3 g des Produkts von Beispiel 3D wurde in Acetonitril (30 ml) gelöst, und 45 ml Wasser, 30 ml Kohlenstofftetrachlorid, 690 mg Rutheniumtrichlorid-trihydrat und 10.0 g Perjodsäure wurden der Reihe nach zugesetzt. Die Temperatur stieg allmählich, wurde aber durch leichtes Kühlen auf 30-35°C gehalten. Nach 1.5 h wurden 75 ml Kochsalzlösung und 400 ml Chloroform zugesetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige dreimal mit Chloroform (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 50 ml 2N Chlorwasserstoffsäure, gesättigt mit Natriumchlorid gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 2.55 g der Titelverbindung als purpurfarbener Feststoff erhalten wurden, DC Rf 0.40, System C, der ohne weitere Reinigung unmittelbar in der nächsten Stufe verwendet wurde.

F. 3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-cyclohexylbuttersäure

Das Produkt von Beispiel 3E (2.65 g) wurde in 10 ml absolutem Ethanol gelöst und bei 25°C zu einer gerührten Lösung von 2.11 g Lithiumazid und 6.43 ml Titan-tetraisopropoxid in 180 ml absolutem Ethanol zugesetzt. Die Mischung wurde bei 25°C während 20 h, dann während 5 h bei 35°C und 14 h bei 25°C gerührt, worauf sie eingeeengt wurde, gelöst in 250 ml Ether und 75 ml 1%ige Schwefelsäure, gerührt während 30 Min. und abgetrennt. Die resultierende organische Schicht wurde mit 5%iger Schwefelsäure (3 x 20 ml) und pH 7-Phosphat-Puffer (zweimal) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingeeengt, wodurch 2.82 g der Titelverbindung als leicht bräun-

liches Öl erhalten wurde, das sich beim Stehen verfestigte. Das Material zeigte DC Rf 0.35 (System C) und IR (CHCl_3) 2100 cm^{-1} .

G. 3(S)-Azido-2(R)-hydroxy-4-cyclohexylbuttersäure-methylester

Diazomethan wurde durch Behandeln von 4.5 g N'-Nitroso-N-methyl-N-nitroguanidin in 75 ml Ether mit 31 ml 6N Natriumhydroxid-Lösung bei 0°C hergestellt, gefolgt vom Dekantieren und kurzem Trocknen der organischen Schicht über 5 g Kaliumhydroxid. Diese Lösung wurde in einen Tropftrichter gebracht und tropfenweise bei 0°C zu einer gerührten Lösung von 2.82 g des Produkts von Beispiel 3F in 50 ml Ether zugesetzt. Nach 40 Min. wurden 20 ml Essigsäure zugesetzt, und die Mischung wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat (3 x 20 ml) und Natriumhydroxid-Lösung (2 x 20 ml) gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und an Kieselgel mit Elution durch 1:8 Ethylacetat-Hexan chromatographiert. 2.43 g der Titelverbindung wurden durch Einengen der geeigneten Fraktionen erhalten und zeigen DC Rf 0.58, 1:1 System A, IR (CHCl_3) 2100 cm^{-1} , $[\alpha]_D^{20} + 10.1$, ($c=1.19$, CHCl_3).

H. 3(S)-Amino-2(R)-hydroxy-4-cyclohexylbuttersäure-methylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 3G (2.23 g) wurde bei 25°C während 40 Min. mit 100 mg 10% Pd/C in 15 ml Ethanol und 0.4 ml Essigsäure unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, eingeengt, zusammen mit Toluol (2 x 10 ml) eingedampft, in 4 ml 3.4M Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst, eingeengt und zusammen mit Ether mehrmals eingedampft, wodurch nach Trocknen 1.49 g eines öligen leicht gelben Schaums erhalten wurde, DC Rf 0.15 (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Entwicklung im System C Ammoniakdampf ausgesetzt).

I. Indol-2-carbonylHis-methylester

5.5 g Histidin-methylester-dihydrochlorid wurden in 500 ml Dichlormethan suspendiert und bei 0°C mit 6,92 ml Triethylamin behandelt, gefolgt der Reihe nach von 4.2 g Indol-2-carbonsäure, 5.56 g Hydroxybenzotriazol und 5.35 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die Mischung wurde in einem Eisbad gerührt, das sich über Nacht auf 25°C erwärmen konnte. Die Mischung wurde filtriert, der Niederschlag mit Dichlormethan gewaschen, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand in 200 ml Chloroform gelöst und mit 4 x 30 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung und Kochsalzlösung extrahiert, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt, wodurch 7.2 g eines gelben Schaums erhalten wurden. Dieser Schaum wurde in einer Mischung von 5 ml Chloroform, 20 ml Wasser, 25 ml 1N Chlorwasserstoff gelöst, die wäßrige Schicht wurde mit 5 ml Chloroform gewaschen und dann der pH mit Natriumhydroxid-Lösung auf 6 eingestellt. Die Mischung wurde eingeeengt und getrocknet, wodurch 4.3 g eines leicht grünen Feststoffs erhalten wurden, der 3.46 Min. Retentionszeit in der HPLC mit 35/65 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat (85% der Gesamtabsorption) zeigte, mit kleineren Verunreinigungen bei 2.36 und 1.66 Min. DC Rf im System C war 0.07. Dieses Produkt wurde ohne zusätzliche Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

J. N- α -(Indol-2-carbonyl)-N(im)-t-butoxy-carbonyl-L-histidin

4.3 g des Produkts von Beispiel 3I wurden in 60 ml Methanol und 20 ml Wasser, gekühlt auf 0°C, gelöst und mit 7.6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat behandelt. Nach 1 h bei 0°C und 2 h bei 25°C wurde die Mischung gekühlt, mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 gebracht, eingeeengt, auf 0°C gekühlt, mit 6N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10.5 gebracht, mit 150 ml Dioxan behandelt, und bei 0°C wurden 4.2 ml Di-t-butyl-dicarbonat-((Boc)²⁰) zugesetzt. Die Mischung wurde dann bei 25°C gerührt und der pH durch Zusatz von 6N Natriumhydroxid-Lösung zwischen 9 und 10.5 gehalten. Nach 75 Min. wurden weitere 2 ml (Boc)²⁰ zugesetzt, und nach weiteren 15 Min. wurde die Mi-

schung eingeengt, um das meiste Dioxan zu entfernen, 100 ml Wasser wurden zugesetzt und die erhaltene Lösung wurde dreimal mit Ether (je 25 ml) gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde in einem Eisbad gekühlt und 500 ml Ethylacetat wurden zugesetzt und der pH der wäßrigen Schicht wurde mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf 1.3 gebracht. Die organische Schicht wurde abgetrennt, die wäßrige mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Schichten vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und eingeengt, wodurch nach Trocknen 3.1 g der Titelverbindung als ein trockenes gelbes Pulver erhalten wurden, HPLC in 50/50 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat 4.57 Min. (93% der gesamten UV-Integration) und $[\alpha]_D^{20} + 10.5^\circ$ (c=0.88, CHCl₃).

K. Indol-2-carbonylHis(imBoc)nor-C-Stamethylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C wurden 500 mg des Produkts von Beispiel 3H in 25 ml Dichlormethan mit 911 mg des Produkts von Beispiel 3J gekuppelt, und 550 mg der Titelverbindung wurden erhalten, DC Rf 0.58, System C. Eine untergeordnete Komponente, Rf 0.55, war ebenfalls vorhanden.

L. Indol-2-carbonylHisnor-C-Stamethylester

Das Produkt von Beispiel 3K (455 mg) wurde während 16 h bei 25°C in 10 ml 5:1 Essigsäure-Wasser gerührt, eingeengt, zusammen mit Ether mehrmals eingedampft und getrocknet, wodurch 431 mg eines leicht gelben Pulvers erhalten wurden, HPLC in 40/60 Acetonitril-pH 2.1 0.1M-Phosphat, 5.53 Min. (39%) und 6.43 (58%).

NMR, DMSO, partiell. δ , ppm: 2.94 (m), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 4.02, 4.18, 4.64 (m), 6.80 (s, 1H), 6.9-7.6 (aromat. m), 7.0 (t), 7.4 (d), 7.6 (d).

BEISPIEL 4

BocPheHis(imBoc)nor-C-Sta-methylester (I, Z=t-butoxycarbonylamino; R₂=N-t-Butoxycarbonyl-imidazol-4-ylmethyl; W=CH₂OH; Q=H; M=Phenyl; Z¹=CO₂CH₃; und X=Cyclohexyl)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferte 2.0 g des Produkts von Beispiel 3H 1.8 g der Titelverbindung als farblosen Schaum, DC Rf 0.37 im System C, HPLC in 70/30 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat Eluierung 5.42 Min. Es wurden auch 125 mg einer weniger polaren Verbindung erhalten, Rf 0.43, spektroskopisch identifiziert als O-BocPheHis(imBoc)-Derivat des oben identifizierten Produkts. Eine Mischung (500 mg) des Produkts dieses Beispiels und dieser Verbindung wurde ebenfalls erhalten.

NMR, CDCl₃, 300 MHz, δ , partiell: 1.33 und 1.55 (s, 9H je, Boc), 2.72 und 2.94 (m, 1H je), 3.1 (m, 2H), 3.70 (s, 3H OCH₃), 4.04, 4.52 und 4.95 (m, 1H je), 4.28 (m, 2H), 6.68 und 8.08 (d, 1H je), 7.05-7.30 (m, aromat.), 7.88 (s, 1H).

BEISPIEL 5

BocPheHisnor-C-Sta-methylester (I, Z=t-Butoxycarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; Z¹=CO₂CH₃; W=CH₂OH; und X=Cyclohexyl)

Das Produkt von Beispiel 4 (800 mg) wurde 14 h bei 25°C in 10 ml 4:1 Essigsäure-Wasser gerührt, eingeengt, mehrmals zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 580 mg eines leicht gelben Schaums erhalten wurden, DC Rf 0.30 im System D, HPLC in 50/50 Acetonitril-pH 2.1 0.1M-Phosphat, 6.32 Min.

NMR, 300 MHz, CDCl₃, partiell, δ , ppm: 1.42 (s, 9H, Boc), 2.9-3.1 (m), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.20 und 4.62 (je 1H), 4.38 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, aromat.), 7.78 (m, 2-3H).

BEISPIEL 6

BocPheHisnor-C-Staton-methylester (Z=
 $(\text{CH}_3)_3\text{COCONH}$; M=Phenyl; Q=H; X=Cyclohexyl;
 R_2 =Imidazol-4-yl-methyl; W=C=O; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}_3$)

Eine gerührte Lösung von 157 mg Pyridinium-dichromat in 10 ml Dichlormethan wurde bei 25°C mit 107 µl Acetanhydrid behandelt, gefolgt von 250 mg des Produkts von Beispiel 5 in einer Portion. Nach 1.5 h wurde die Mischung mit 150 ml Dichlormethan verdünnt und diese Lösung wurde mit 2 x 10 ml 1N Chlorwasserstoffsäure, wäßrigem Bicarbonat, Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeengt, wodurch 260 mg eines braunen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.2 (Großteil) und 0.27 (kleiner Teil, etwa 5%) im System D. Mit diesen DC konnte keines der polarereren Produkte von Beispiel 5 entdeckt werden. Die weniger polare Verunreinigung konnte durch Chromatographie an Kieselgel in 5% Ethanol-Ethylacetat entfernt werden, aber die Ausbeute war gering: 50 mg des Rohmaterials ergaben 7 mg des Produkts, das gemäß DC rein war.

NMR, 300 MHz, CDCl_3 , partiell, δ , ppm: 1.24 (s, Boc), 3.82 (s, OOCCH_3), 7.0-7.5 (m, arom.).

BEISPIEL 7

MorpholinocarbonylPheHisnor-C-Sta-methylester
 (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
 R_2 =Imidazol-4-ylmethyl; W= $\text{CH}=\text{CH}\text{OH}$; $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}_3$;
 und X=Cyclohexyl)

A. (S)-2-Isocyanato-3-phenylpropionsäure-
benzylester

Gemäß dem Verfahren von Lombardino et al (J. Med. Chem. 1964, 7, 97) wurden 18,0 g L-Phenylalanin-benzylester-hydrochlorid in 150 ml Toluol während 1.5 h in einer Atmosphäre von Phosgen unter Rückfluß gerührt, gekühlt und eingeengt, wodurch ein Feststoff erhalten wurde, der aus 120 ml Hexan umkristallisiert wurde und 16.1 g farblose Nadeln lieferte.

Anal. Ber als $C_{17}H_{15}NO_3$: C, 72.59; H, 5.37; N, 4.98.
Gef. C, 72.32; H, 5.35; N, 4.92. Schmp. 68-72°C. $[\alpha]_D^{25} -80.4^\circ$
($c=1.02$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$) 2250, 1750 cm^{-1} .

B. MorpholinocarbonylPhe-benzylester

Das Produkt von Beispiel 7A wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst, bei 25°C mit 930 μ l Morpholin behandelt, und nach 30 Min. wurde die Mischung zu einem wachsartigen Feststoff eingeeengt, der aus heißem 4:1 Hexan-Ethylacetat umkristallisiert wurde, wodurch 1.92 g der Titelverbindung erhalten wurden, Schmp. 87-89°C. MS (chemische Ionisation, Isobutan) 369 (MH^+ , Basispeak).

C. MorpholinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 7B (1.85 g) wurde in 30 ml absolutem Methanol und 5 ml Essigsäure gelöst und während 1 h mit 0.5 g 10% Pd/C unter 53 psi Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die Suspension wurde filtriert, eingeeengt, dreimal mit zugesetztem Toluol eingedampft und getrocknet, wodurch 1.43 g eines farblosen Schaums erhalten wurde.

D. BocHis(imBoc)nor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß DiBocHis anstelle von BocPheHis(imBoc) verwendet wurde, lieferten 200 mg des Produkts von Beispiel 3H 345 mg einer etwa 1.5:1 Mischung der Titelverbindung, R_f 0.38, bzw. des entsprechenden O-BocHis(imBoc)-Derivats, R_f 0.50 (DC an Kieselgel in Ethylacetat). Die Mischung wurde ohne weitere Trennung in Beispiel 3E verwendet. Diese Mischung konnte durch präparative HPLC an einer Zorbax C-8 25 cm x 9,8 mm-Kolonne, Eluierung mit 85/15 Acetonitril-Wasser bei 6.3 ml/Min., Bestimmung bei 254 nm, getrennt werden. Die Titelsubstanz eluierte bei 4.76 Min. und das O-acylierte Derivat bei 6.48 Min. Reine Proben von beiden wurden dabei erhalten.

E. BocHisnor-C-Sta-methylester

Die in Beispiel 7D erhaltene Mischung (895 mg) wurde bei 25°C in 20 ml Methanol gelöst und mit 30 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat behandelt. Nach 1 h wurde die Mischung eingeeengt und getrocknet, wodurch 604 mg eines gelben Schaums erhalten wurden, der ohne Reinigung in der folgenden Reaktion verwendet wurde. HPLC in 50/50 Acetonitril-pH 2.1 0.1M-Phosphat zeigte 3.15 Min. und 1.98 Min. Peaks im 2.8:1-Verhältnis. Der 1.98 Min. Peak wurde als BocHisOMe angenommen, bestätigt durch NMR der Mischung und durch die nachfolgende Umwandlung unten in ein bekanntes Derivat.

F. Hisnor-C-Sta-methylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 7E (595 mg) wurde bei 25°C in 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst und während 30 Min. gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde im Vakuum getrocknet, wodurch 555 mg eines gelben Feststoffs erhalten wurden, HPLC in 5/95 Acetonitril-pH 2.1 0.1-Phosphat 1.54 Min. Das NMR zeigte, daß die Titelverbindung vorhanden war, verunreinigt mit Histidin-methylester-dihydrochlorid.

G. MorpholinocarbonylPheHisnor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß das Produkt von Beispiel 7C anstelle von BocPheHis(imBoc) verwendet wurde und daß 2.2 Äquiv. Triethylamin anstelle 1.1 Äquiv. verwendet wurden, lieferten 550 mg des Produkts von Beispiel 7F 365 mg eines leicht gelben amorphen Feststoffs, der in 3 ml Methanol gelöst, bei 25°C während 2 h mit 4 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat behandelt und eingeeengt wurde, wodurch 355 mg eines leicht gelben Schaums erhalten wurden. Dieser wurde in 4 ml Dichlormethan gelöst und während 5 Min. lebhaft mit 20 ml 1N Chlorwasserstoffsäure gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht wurde mit 2 x 2 ml Dichlormethan extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit genügend 2N Natriumhydroxid-Lösung behandelt, um den pH auf 10.5 zu erhöhen und dann mit 4 x 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die letzteren Dichlormethanextrakte wurden getrocknet (Natri-

umsulfat) und eingeengt, wodurch 225 mg der Titelverbindung als annähernd weißer Schaum erhalten wurden, DC Rf 0.1 im System D; HPLC 2.95 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat (93% der gesamten UV Integration), mit einer kleinen Verunreinigung bei 1.94 Min. (5% UV Integration).

NMR, 300 MHz, CDCl_3 , partiell. δ , ppm: 0.7-1.4 (m, 6-8H), 1.5-1.8 (m, 4-6H), 3.4-2.8 (m, ca. 8H), 3.6 (m, 4H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.08 und 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 6.82 und 7.57 (s, 1H je), 6.97 und 8.12 (d, 1H je), 7.1-7.35 (m, ca. 6H, aromat.).

BEISPIEL 8

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-Butyl; $\text{W}=\text{CH}=\text{CH}\text{OH}$; $\text{Z}'=\text{CO}_2\text{CH}_3$ und X=Cyclohexyl)

A. Norleucin-benzylester

Gemäß dem in J. Med. Chem. 1986, Bd. 30, S. 3575 angegebenen allgemeinen Verfahren wurden 15 g Norleucin (Nle) mit 200 ml Benzylalkohol gemischt und auf 0°C abgekühlt, Thionylchlorid (25 ml) wurde tropfenweise im Verlaufe von 15 Min. zugesetzt, und die Mischung wurde langsam auf 90°C erhitzt, wobei bei etwa 50°C eine heftige SO_2 -Entwicklung eintrat. Nach 2 h bei 90°C wurde die Mischung auf 0°C abgekühlt und weitere 25 ml Thionylchlorid zugesetzt. Die Mischung wurde dann abermals 2 h auf 90°C erhitzt, abgekühlt, mit 1.6 l Ether verdünnt und über Nacht bei 0°C stehen gelassen. Die sich bildenden Kristalle wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch 23.1 g eines feuchten Feststoffs erhalten wurden, der aus 1:10 Ethanol-Ether umkristallisiert wurde, wobei 23 ml Ethanol verwendet wurden. Der filtrierte und getrocknete Feststoff wog 17.1 g, DC Rf 0.25 im System C (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniakdampf ausgesetzt und getrocknet).

B. MorpholinocarbonylPheNle-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 2.12 g des Produkts von Beispiel 8A und 2.63 g des Produkts von Beispiel 7C 3.30 g der Titelverbindung als einen farblosen Schaum, DC Rf 0.5 in Ethylacetat an Kieselgel, HPLC Ret. Zeit 3.27 Min. 97% der Gesamtabsorption von 25 Min. in 70/30 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

C. MorpholinocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 8B (3.3 g) wurde während 45 Min. in 35 ml Methanol und 7 ml Essigsäure mit 1.0 g 10% Pd/C geschüttelt, durch Celit filtriert, eingeengt, mehrmals zusammen mit Toluol und Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 2.9 g eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.2 im System C.

D. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 300 mg des Produkts von Beispiel 3H und 100 mg des Produkts von Beispiel 8C 350 mg des gewünschten Produkts als einen leicht gelben Feststoff, DC Rf 0.33 in Ethylacetat an Kieselgel, HPLC Ret. Zeit 6.02 Min. in 75/25 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

NMR (CDCl₃), 300 MHz, partiell, δ : 0.86 (t, 3H, J=6-7Hz, überlappend ein 1-2H m zentriert bei 0.9), 1.04-1.36 (m, ca. 8H), 1.46 (dd, 2H), 1.46-1.90 (m, ca. 10H), 3.0 (Zentrum von dd, 1H), 3.05-3.38 (m, ca. 5H), 3.58 (m, ca. 4H), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.12 (d, 1H, J=1-2Hz), 4.20 (q, 1H), 4.32-4.50 (m, 2H), 4.92 (d, 1H, J=ca. 8Hz), 5.48 (d, 1H, J=9Hz), 6.54 (d, 1H, J=10Hz), 7.12-7.35 (m, 5H, arom.).

BEISPIEL 9

MorpholinocarbonylPhenyl-nor-Stein-1-propyl-
 ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=
 Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; W=CH₂OH; Z'¹=
 CO₂CH(CH₃)₂; und X=Isopropyl

A. N-t-Butoxycarbonyl-(S)-3-amino-
(R,S)-2-hydroxy-5-methylcapronitril

Boc-Leucinal (119 g) (hergestellt durch Dibal -H Reduktion des Methylesters gemäß dem Verfahren von Rich et al., J. Med. Chem. 1978, 43, 3624), wurde in 500 ml Dimethoxyethan gelöst und bei 5°C mit 63.8 g Natriumbisulfit in 500 ml Wasser behandelt, so daß die Temperatur 10°C nicht überstieg. Das Rühren wurde während 5 h bei 0°C fortgesetzt, und die Mischung wurde 48 h bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde auf 350 ml eingeeengt, mit 11 Ethylacetat versetzt, gefolgt von 39,5 g KCN in 100 ml Wasser. Nach 72 h Rühren bei 25°C wurden die Schichten getrennt, die wäßrige Schicht wurde 2 x mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als leicht gelbes Öl erhalten wurde, 134 g, DC Rf 0.22 im 1:3 System A.

B. N-t-Butoxycarbonyl-(S)-3-amino-(R)-2-t-
butyldimethylsilyloxy-5-methylcapronitril

Das Produkt von Beispiel 9A (117 g) wurde in 800 ml Dimethylformamid gelöst und in einem Eisbad gekühlt. Imidazol (82.2 g) und 102 g t-Butyldimethyl-chlorsilan wurden der Reihe nach zugesetzt, und die Mischung wurde 3 h bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und mit 500 ml Hexan und 500 ml Ether versetzt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Lithiumbromid-Lösung (3 x 50 ml), 1N Chlorwasserstoffsäure und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wodurch 166 g eines gelben viskosen Öls erhalten wurden. Diese zwei Isomeren konnten durch Kolonnenchromatographie getrennt werden, wobei 1.8 kg Kieselgel mit 17 g der Mischung beladen,

gepackt und mit 1:25 Ether-Hexan (10 l), dann 10 l 1:22.5, gefolgt von 10 l 1:20 Ether-Hexan eluiert wurden. Durch Wiederholen dieser Prozedur wurden 47.2 g des weniger polaren Isomeren als farbloser wachsartiger Feststoff erhalten, zusammen mit 30.6 g des polareren Isomeren, N-t-Butoxycarbonyl-(S)-3-amino-(S)-2-t-butyldimethylsilyloxy-5-methylcapronitril, und 42 g der Mischung.

C. N-t-Butoxycarbonyl-(S)-3-amino-(R)-2-t-
butyldimethylsilyloxy-5-methylhexanamid

Das Produkt von Beispiel 9B (30 g) wurde in 650 ml abs. Ethanol gelöst und bei 0°C mit 144 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung, gefolgt von 290 ml 30%igem wäßrigen Wasserstoffperoxid behandelt, so daß die Temperatur 5°C nicht überstieg. Nach 3.5 h bei 0°C wurde die Mischung während 0.5 h auf 30°C erwärmt, auf 0°C abgekühlt und mit 116 ml 30%igem H₂O₂ behandelt. Nach 10 Min. zeigte das DC das Verschwinden des Ausgangsmaterials an, und 200 ml 20%iges wäs. Natriumsulfat wurden tropfenweise bei weniger als 5°C zugesetzt. Die Mischung wurde im Vakuum auf 450 ml eingeeengt und mit Ethylacetat (4 x 250 ml) extrahiert, das mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt wurde, wodurch 36 g eines Öls erhalten wurden, das an 800 g Kieselgel mit 1:1 Ether-Hexan chromatographiert wurde. Einige unreine Fraktionen wurden neuerlich im gleichen System chromatographiert, und insgesamt 17.0 g eines farblosen Produkts wurden dabei erhalten, R_f 0.2 in 1:1 Ether-Hexan.

D. (S)-3-Amino-(R)-2-hydroxy-5-methyl-
hexanamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 9C (16.9 g) wurde in 50 ml Dioxan gelöst und bei 25°C mit 100 ml 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan behandelt. Nach 2.5 h wurde die Mischung eingeeengt, mit Ether zusammen eingedampft und getrocknet, wodurch 8.7 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurden, HPLC Ret.zeit 2.35 Min. in 5/95 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

E. (S)-3-Amino-(R)-2-hydroxy-5-methyl-
hexansäure-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 9D (8.7 g) wurde in 150 ml 6N Chlorwasserstoffsäure gelöst und 2 h auf 60°C erhitzt, eingengt und getrocknet, wodurch 10.6 g eines leicht gelben Feststoffs erhalten wurden, HPLC Ret.Zeit 5.0 Min. in 5/95 MeCN-ph 2.1 0.1M-Phosphat.

F. i-Propyl-(S)-3-amino-(R)-2-hydroxy-
5-methylhexanoat-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 9E (1.25 g) wurde in 2-Propanol, das mit Chlorwasserstoff gesättigt war, gelöst und bei 25°C während 18 h stehen gelassen. Die Mischung wurde eingengt, der Rückstand wurde zusammen mit Toluol und Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 1.36 g des gewünschten Produkts als öli-ger gelber Schaum erhalten wurde, DC Rf 0.33 im System D (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Entwicklung NH₃-Dampf ausgesetzt).

G. MorpholinocarbonylPhenlenor-Sta-
i-propylester

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 300 mg des Produkts von Beispiel 9F und 782 mg des Produkts von Beispiel 8C 209 mg des Produkts als farblosen Schaum, DC Rf 0.4 in Ethylacetat, HPLC Ret.Zeit 5.86 Min. in 75/25 MeCN-ph 2.1 0.1M-Phosphat.

¹H NMR (CDCl₃), 300 MHz, partiell: δ, 0.82 (t, 3H, J=6 Hz), 0.89 (Zentrum von dd, 6H), 1.21 (Zentrum von dd, 6H), 1.3-1.6 (m, ca. 5H), 1.6-2.0 (m, 2-3H), 2.88-3.34 (Multipletten ca. 7H), 3.55 (m, 4-5H), 4.05, 4.20, 4.36 und 4.46 (m, 1H je), 4.98 (m, 2H), 6.47 und 6.56 (m, 1H je), 7.05-7.31 (m, 5H).

BEISPIEL 10

MorpholinocarbonylPheLysnor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=4-Aminobutyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CO₂CH₃) und

MorpholinocarbonylPheLys(E-CBZ)nor-C-Sta-methyl-

ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl;

Q=H; R₂= ϕ CH₂CONH(CH₂)₄-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

und Z¹=CO₂CH₃)

A. BocLys(e-CBZ)nor-C-Sta-methylester

Gemäß dem allgemeinen Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 300 mg des Produkts von Beispiel 3H und 679 mg BocLys(E-CBZ) (Chemalog Co.) 430 mg des Produkts als einen farblosen Schaum, DC Rf 0.57 in Ethylacetat, HPLC 4.83 Min. in 70/30 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

B. Lys(E-CBZ)nor-C-Sta-methylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 10A (400 mg) wurde bei 25°C in 5 ml 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst, 1.5 h gerührt. eingeeengt, zusammen mit Ether mehrmals eingedampft und getrocknet, wodurch 366 mg des Produkts als ein leicht gelber Schaum erhalten wurden.

C. MorpholinocarbonylPheLys(E-CBZ)nor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 360 mg des Produkts von Beispiel 10B und 311 mg des Produkts von Beispiel 7C 180 mg des Produkts als einen farblosen Schaum, DC Rf 0.64 im System D HPLC 2.86 Min. in 70/30 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ : 0.72-2.0 (m, ca. 25H), 2.94 (Zentrum von dd, 1H), 3.0-3.32 (m, ca. 6H), 3.50 (Zentrum von m, ca. 4H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 5.02 (m, 2H), CH₂O, 6.52 und 6.68 (d, 1H je), 7.08-7.48 (m, ca. 11H).

D. MorpholinocarbonylPheLysnor-C-Sta-
methylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 10C (50 mg) wurde in 10 ml Methanol und 2 ml Essigsäure gelöst und während 45 Min. bei 25°C mit 20 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert, eingengt und zusammen zuerst mit 3 ml 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan und dann mit Ether (3x) eingedampft und getrocknet, wodurch 36 mg des Produkts als schwach gelbe Plättchen erhalten wurden, HPLC 4.08 Min. in 40/60 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat, DC Rf 0.12 im System D.

¹H NMR, 250 MHz, DMSO-d₆, partiell, δ: 0.67-1.8 (m, ca. 25H), 2.67-3.07 (m, ca. 4H), 3.07-3.56 (m), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (offenbar d, 1H, J=3 Hz), 4.13-4.40 (m, ca. 3H), 6.72 (d, 1H, J=8Hz), 7.10-7.4 (m, ca. 5H), 7.62 (d, 1H, J=9Hz), 8.08 (d, 1H, J=8.5Hz).

BEISPIEL 11

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-5-amino-
pentylamid-hydrochlorid (I, Z=Morpholino-
carbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl,
W=CH₂OH; Z¹=CONH(CH₂)₅NH₂; und X=Cyclohexyl)

A. 3-(S)-Azido-2-(R,-hydroxy-4-cyclohexyl-N-
(5-benzyloxycarbonylaminopentyl)amid

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens zur Synthese und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 800 mg 5-(Benzyloxycarbonylamino)-1-aminopentan und 477 mg des Produkts von Beispiel 3F 490 mg der Titelverbindung als leicht gelben Sirup, DC Rf 0.5 in Ethylacetat, IR (CHCl₃) 2100 cm⁻¹.

B. 3-(S)-Amino-2-(R)-hydroxy-4-cyclohexyl-
N-(5-benzyloxycarbonylaminopentyl)amid

Das Produkt von Beispiel 11A (410 mg) wurde in 5 ml Methanol gelöst und bei 0°C während 1 Min. mit 525 mg wasserfreiem Stannochlorid in 5 ml Methanol behandelt. Die Mischung wurde 18 h bei 25°C gerührt, eingengt, mit 3 ml Wasser und 3 ml 1N

Natriumhydroxid-Lösung behandelt und mit 200 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ether extrahiert. Die Etherschichten wurden getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 200 mg eines öligen Schaums erhalten wurden. Die wäßrigen Schichten wurden weiter mit 5 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung basisch gestellt und mit 5 g Natriumchlorid behandelt und mit 3 x 100 ml Ethylacetat und 3 x 100 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch zusätzliche 210 mg eines leicht gelben Schaums erhalten wurden. Die vereinigten Feststoffe (410 mg) wurden an 25 g Kieselgel mit Elution mit 250 ml je von 1%, 2%, 4%, 6%, 8% und 12% Ethanol-Dichlormethan chromatographiert, wodurch 172 mg des reinen Produkts als farbloser Schaum erhalten wurden, HPLC 3.39 Min. in 50/50 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-
(5-CBZaminopentyl)amid

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens für die Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß Triethylamin nicht verwendet wurde, ergaben 165 mg des Produkts von Beispiel 11B und 246 mg des Produkts von Beispiel 8C 212 mg des Produkts als einen leicht gelben Schaum, DC Rf 0.14 in Ethylacetat, 0.80 im System D. HPLC (4.8 Min.) zeigten ungefähr 30% (UV Absorption) einer nicht identifizierten Verunreinigung, 5.03 Min. in 60/40 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

D. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-
(5-aminopentyl)amid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 11C (186 mg) wurde in 20 ml Methanol und 4 ml Essigsäure gelöst und 2 h bei 25°C mit 60 mg 10% Pd/C geschüttelt, durch Celit filtriert, eingeeengt, zusammen mit Toluol eingedampft und getrocknet, wodurch 167 mg eines leicht gelben Feststoffs erhalten wurden, der zweimal zusammen mit 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan und Ether eingedampft

und getrocknet wurde, wodurch 150 mg des Produkts als ein leicht gelber Feststoff erhalten wurde, HPLC 3.72 Min. in 40/60 Acetonitril-pH 2.1 0.1M-phosphat.

¹H NMR (DMSO-d₆ + 10% H₂O), 300 MHz, partiell, δ : 0.82 (m, ca. 5H), 0.96-1.8 (m, ca. 25H), 2.7, 3.0, 3.2 und 3.44 (Zentren von 2-3H Multipletts), 3.76 (offenbar d, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2-4.35 (m, 1-2H), 4.35-4.9 (br, 3-4H), 6.7 (m, 1H), 7.06-7.4 (m, 5-6H), 7.63 (m, 1H), 7.92 (br, ca. 2H), 8.05 (d, 1H, J=9Hz).

BEISPIEL 12

1-FormylpiperazinocarbonylPheNlenor-C-Stamethylester (I, Z=4-Formylpiperazinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z'=CO₂CH₃)

A. 1-FormylpiperazinocarbonylPhe-benzylester

Das Produkt von Beispiel 7A (3.0 g) wurde in 17 ml Dichlormethan gelöst und bei 25°C mit 1,7 ml N-Formylpiperazin behandelt, was eine exotherme Reaktion auf 40°C verursachte. Nach 0.5 h bei 25°C wurde die Mischung eingeeengt und an 100 g Kieselgel unter Elution mit 2 l Ethylacetat, gefolgt von 10% Ethanol-Ethylacetat chromatographiert, wodurch 3.1 g des Produkts erhalten wurden, R_f 0.1 in Ethylacetat, HPLC 4.56 Min. in 50/50 MeCN-pH 2.1 0.1M-Phosphat.

B. 1-FormylpiperazinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 12A (3.0 g) wurde in 50 ml Methanol und 5 ml Essigsäure gelöst und 1 h bei 25°C mit 1.0 g 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert, eingeeengt, zusammen mit Toluol (3x) eingedampft und getrocknet, wodurch 2.31 g der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten wurden, R_f 0.17 im System D.

C. 1-FormylpiperazinocarbonylPheNle-benzylester

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 750 mg des Produkts von Beispiel 3H und 1.02 g des Produkts von Beispiel 8A 1.06 g der Titelverbindung als einen farblosen Feststoff, DC Rf 0.65 im System D, HPLC 2.48 Min. in 70/30 MeCN-pH 2.1-Phosphat.

D. 1-FormylpiperazinocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 12C (1.04 g) wurde in 30 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure gelöst, während 1 h bei 25°C mit 300 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, filtriert, eingeeengt, zusammen mit Toluol (3x), Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 870 mg der Titelverbindung als ein annähernd weißer Schaum erhalten wurden, DC Rf 0.5 im System D.

E. 1-FormylpiperazinocarbonylPheNlenor-C-Sta-methylester

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 200 mg des Produkts von Beispiel 3H und 465 mg des Produkts von Beispiel 12D 194 mg des Produkts als einen leicht gelben Schaum, DC Rf 0.53 im System D, HPLC 4.50 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

NMR (CDCl₃), 300 MHz, partiell, δ : 0.82 (t, 3H, J=6Hz, überlappend ein 0.9 Multiplett), 1.0-1.35 (m, ca. 5H), 1.44 (Zentrum von dd, 2H), 1.44-1.9 (m, ca. 9H), 2.98 und 3.10 (je Zentrum von dd, 1H je), 3.10-3.57 (m, ca. 8H), 3.57-3.72 (m, mit 3.72 s [OCH₃], insgesamt ca. 5H), 4.13 (d, 1H, J=3Hz), 4.21 (q, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.49 (q, 1H), 5.18, 6.49 und 6.63 (d, 1H je, J=6Hz), 7.08-7.36 (m, 5-6H), 8.0 (s, 1H, N-CHO).

BEISPIEL 13

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-(O-4-piperidino-butyril)-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OCO(CH₂)₃-piperidino; Z¹=CO₂CH₃)

A. 4-Piperidinobutyryl-chlorid-hydrochlorid

4-Piperidinobuttersäure-hydrochlorid (750 mg) und 4 ml Thionylchlorid wurden vereinigt und 45 Min. unter Rückfluß gerührt, eingeeengt, mit Ether verrieben und getrocknet, wodurch 700 mg eines leicht braunen Feststoffs erhalten wurden, der beim Lösen in trockenem Methanol ein R_f von 0.1 im System D ergab, deutlich verschieden von der Ausgangssäure und vermutlich der Methylester. Der Feststoff wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

B. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-(O-4-piperidinobutyryl)-methylester

Das Produkt von Beispiel 8D (50 mg) wurde durch Zusatz und Entfernen im Vakuum von Benzol getrocknet, in 1 ml Dichlormethan gelöst und bei 25°C der Reihe nach mit 30 µl Triethylamin und mit 25 mg des Produkts von Beispiel 13A behandelt. Nach 1.5 h wurden weitere 15 µl Triethylamin und weitere 22 mg des Säurechlorids und nach weiteren 2.4 h 19 µl Triethylamin und 21 mg Säurechlorid zugesetzt. Nach einer weiteren Stunde wurden 7 µl Triethylamin und 10 mg Säurechlorid zugesetzt, und 0.5 h später wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt, mit wäßrigem Bicarbonat gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wodurch 75 mg eines dunkelbraunen Öls erhalten wurden, das direkt an 3 g Kieselgel mit 3% Ethanol-Methylenchlorid chromatographiert wurde, wobei dann mit 100 ml dieses Lösungsmittels und 100 ml je von 5%, 7%, 9% und 13% Ethanol-Dichlormethan eluiert wurde. Die Titelverbindung eluierte rein und wurde als leicht brauner Feststoff erhalten, 25 mg, DC R_f 0.23 im System D, HPLC 5.09 Min. in 60/40 Acetonitril-PH 2.1-Phosphat.

¹H NMR (CDCl₃), 300 MHz, partiell, δ : 0.82 (t, 3H, überlappend 1-2H m), 1.04-2.0 (m), 2.26-2.58 (m), 3.06 (m, 2H), 3.1-3.34 (m, 4-6H), 3.57 (m, ca. 4H), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (q, 1H), 4.46 (q, 1H), 4.53 (m, 1-2H), 4.94 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5-7H).

BEISPIEL 14

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N-methylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH=CH OH; Z¹=CONHCH₃)

A. 3(S)-Azido-2(R)-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexylbuttersäure-methylester

Das Produkt von Beispiel 3G (0.60 g) wurde in 5 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C der Reihe nach mit 422 mg Imidazol und 523 mg t-Butyldimethylchlorsilan behandelt. Nach 18 Stunden bei 25°C wurde die Mischung mit 211 mg Imidazol und 255 mg t-Butyldimethylchlorsilan behandelt und bei 25°C 1 h gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, mit wäßriger 1M Lithiumchlorid-Lösung, 1N Chlorwasserstoffsäure und Kochsalzlösung behandelt, getrocknet, filtriert, eingeeengt (was 900 mg eines klaren Öls ergab) und an 25 g Kieselgel mit 1 l 1:75 Ether-Hexan chromatographiert, wodurch 800 mg des reinen Produkts erhalten wurden, DC Rf 0.55 in 1:2 Ether-Hexan.

B. 3(S)-Azido-2-(R)-t-butyldimethylsilyloxy-1-cyclohexylbuttersäure-N-methylamid

Das Produkt von Beispiel 14A (725 mg) wurde in Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Diese Lösung wurde mit wasserfreiem Methylamin gesättigt und der verschlossene Kolben wurde 5 h bei 40°C gerührt. Die Lösung wurde eingeeengt, der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 642 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.18 in 1:2 Ether-Hexan.

C. 3(S)-Amino-2(R)-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexylbuttersäure-N-methylamid

Das Produkt von Beispiel 14B (640 mg) wurde in 30 ml Methanol und 3 ml Essigsäure gelöst und während 1 h bei 25°C mit 200 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst. Diese Lösung wurde mit wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 550 mg eines farblosen Öls erhalten wurden, das ohne Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

D. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta(O-t-butyldimethylsilylether)-N-methylamid

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß kein Triethylamin verwendet wurde, lieferte das rohe Produkt von Beispiel 14C (250 mg) und 358 mg des Produkts von Beispiel 8C 206 mg der Titelverbindung als ein leicht gelber Feststoff, DC Rf 0,18 in Ethylacetat, Rf 0.7 im System D, HPLC 8.2 Min. in 70/30 MeCN-pH 2.1-Phosphat.

E. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-methylester

Das Produkt von Beispiel 14D (200 mg) wurde während 30 Min. bei 25°C mit 3 ml 3N Chlorwasserstoff-Dioxan behandelt, eingeeengt, zusammen mit Ether (3x) eingedampft und getrocknet, wodurch 155 mg eines schwach gelben Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.48 im System D, HPLC 4.57 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1M-Phosphat.

¹H NMR, 300 MHz, DMSO-d₆, partiell, δ: 0.82 (t, 3H, J=6Hz, überlappend m 1-2H), 1.0-1.32 (m, ca. 10H), 1.4-1.9 (m), 2.54 (d, 3H, J=6Hz, NCH₃), 2.78 und 2.96 (Zentren von dd, 1H je), 3.06-3.28 (m, ca. 4H), 3.42 (Zentrum von m, ca. 4H), 3.76 (offenbar d, 1H, J=ca. 1Hz), 4.11 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 6.62, 7.58 und 7.96 (d, 1H je), 7.06-7.3 (m, 5H).

Beispiel 15

MorpholinocarbonylPhenyl-nor-C-Sta-N-n-butyl-amid (I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X= Cyclohexyl; W=CH//OH; Z¹=CONH(CH₂)₃CH₃)

A. 3(S)-Azido-2(R)-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-buttersäure-N-n-butylamid

Das Produkt von Beispiel 14A (800 mg) wurde in 2 ml Methanol und 1 ml Butylamin gelöst und 18 h unter Rückfluß gerührt. Butylamin (1 ml) wurde zugesetzt und das Erhitzen zum Rückfluß während 2 h fortgesetzt. Die Mischung wurde eingeeengt und an 25 g Kieselgel unter Elution mit 1:5 Ether-Hexan chromatographiert, wodurch 500 mg eines farblosen wachsartigen Feststoffes erhalten wurden, DC Rf 0.1 in 1:5 Ether-Hexan, zusammen mit 240 mg wiedergewonnenen Ausgangsmaterials.

B. 3(S)-Amino-2-(R)-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexyl-buttersäure-N-n-butylamid

Das Produkt von Beispiel 15A (450 mg) wurde in 30 ml Methanol mit 3 ml Essigsäure gelöst und 5 h mit 220 mg Pd/C in einer Wasserstoffatmosphäre bei 50 psi geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand wurde zusammen mit zugesetztem Toluol eingedampft, in Ethylacetat gelöst, mit drei Portionen von wäbrigem Bicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 360 mg eines farblosen Öls erhalten wurden, das ohne Reinigung in der nächsten Stufe verwendet wurde.

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta(O-t-butyldimethylsilyl-ether)N-n-butylamid

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß kein Triethylamin verwendet wurde, ergaben 355 mg des Produkts von Beispiel 15B und 300 mg des Produkts von Beispiel

8C 313 mg des Produkts als einen farblosen Feststoff, Rf 0.8 in System D, HPLC 7.5 Min. in 85/15 Acetonitril-Wasser.

D. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-n-butylamid

Das Produkt von Beispiel 15C (305 mg) wurde bei 25°C in 3 ml 3.4N Chlorwasserstoff-Dioxan gelöst. Nach 45 Min. wurde die Mischung eingeeengt, der Rückstand wurde dreimal zusammen mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 239 mg eines beige-farbigem Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.6 im System D, HPLC 10.2 Min. in 50/50 Acetonitril-ph 2.1-Phosphat.

¹H NMR, DMSO-d₆, 300 MHz, partiell, δ : 0.9 (Tripletts, 6H insgesamt, überlappend 1-2H m), 1.0-1.85 (m, ca. 20H), 2.76 (Zentrum von dd, 1H), 2.9-3.5 (m), 3.74 (offenbar d, 1H, J=ca. 1Hz), 4.14 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.05-7.3 (m, 5H), 7.58 (t, 1H), 7.98 (d, 1H).

BEISPIEL 16

MorpholinocarbonylPheNva--nor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl;
Q=H; R₂=n-Propyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. L-Norvalin-methylester-hydrochlorid

Wasserfreier Chlorwasserstoff wurde bei 0°C während 15 Min. durch eine Suspension von 2.0 g L-Norvalin (Chemical Dynamics) in 50 ml wasserfreiem Methanol durchgeleitet. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur während 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum zu einem weißen Feststoff eingeeengt, der aus Ethanol/Ether umkristallisiert 2.3 g des gewünschten Methylesters lieferte.

B. N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-L-norvalin-methylester

Zu einer Lösung von 0.50 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin und 0.26 g L-Norvalin-methylester in 10 ml wasser-

freiem Methylenchlorid wurden 0.22 ml Triethylamin, 0.33 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0.38 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und mit 0.1N Chlorwasserstoffsäurelösung (2x25 ml) und 0.1N Natriumhydroxidlösung (2x25 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 0.62 g rohes Dipeptid erhalten wurde.

C. N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-L-norvalin

Zu einer Lösung von 0.62 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-L-norvalin-methylester in 40 ml Methanol und 20 ml Wasser wurde 1.2 g Kaliumcarbonat zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde 60 h bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum zu einer wäßrigen Lösung eingeeengt und mit Ether (3x50 ml) gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 10 ml 4N Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert und mit Methylenchlorid (3x25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.46 g rohe Säure erhalten wurde.

D. MorpholinocarbonylPheNva-nor-C-Sta-i-propyl-ester

Zu einer Lösung von 0.13 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-L-norvalin und 0.10 g 2(R)-Hydroxy-3(S)-amino-4-cyclohexylbuttersäure-2-propylester (Beispiel 17A) in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 0.055 ml Triethylamin, 0.060 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0.075 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid zugesetzt.

Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 40 ml Ethylacetat verdünnt und mit 2x25 ml 0.1N Chlorwasserstoffsäure-Lösung und 2x25 ml 0.1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (29:1, CH₂Cl₂:EtOH) chromatographiert, was

0.17 g reines Peptid lieferte, (77 %). NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.86 (m, 3H), 1.27 (d, $J=8$ Hz, 6H), 4.09 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 7.25 (m, 5H).

Beispiel 17

MorpholinocarbonylPhe-S-methyl-Cysnor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $R_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$;
X=Cyclohexyl; W=CH//OH; und $Z^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. 2(R)-Hydroxy-3(S)-amino-4-cyclohexylbuttersäure-2-propanol- ester-hydrochlorid

Durch eine mit Eis gekühlte Lösung von 1.0 g N-t-Butyloxycarbonyl-2(R)-hydroxy-3(S)-amino-4-cyclohexylbuttersäure in 50 ml 2-Propanol wurde während 20 Min. wasserfreie Chlorwasserstoffsäure durchgeleitet. Die Lösung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 16 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet, wodurch 0,93 g des gewünschten Amin-hydrochloridesters erhalten wurde.

B. S-Methyl-L-cystein-methylester-hydrochlorid

Eine mit Eis gekühlte Suspension von 2.5 g S-Methyl-L-cystein (Chemical Dynamics) in 25 ml wasserfreiem Methanol wurde mit wasserfreiem Chlorwasserstoff gesättigt, wobei sich alles Material auflöste. Die Lösung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 20 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum zu einem gelben Feststoff eingeeengt, der aus Ether/Ethanol umkristallisiert 3.0 g (87 %) des gewünschten Methylesteramin-hydrochlorids lieferte.

C. N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-S-methyl-L-cystein-methylester

Zu einer Lösung von 0.96 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin und 0.55 g S-Methyl-L-cystein-methylester in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden bei Raumtemperatur 0.50 ml Triethylamin, 0.51 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0.70 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid zugesetzt. Nach Rühren während 4 h wurde die Lösung mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und 2x35 ml 0.1N Chlorwasserstoffsäure-Lösung und mit 2x35 ml 0.1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1.15 g des gewünschten festen Dipeptids erhalten wurde.

D. N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-S-methyl-L-cystein

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 1.15 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenylalanin-S-methyl-L-cystein-methylester in 30 ml Wasser und 60 ml Methanol wurden 3.5 g Kaliumcarbonat zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde 15 Min. bei 0 °C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum zu einer wässrigen Lösung eingeeengt, die mit konz. Salzsäure angesäuert und mit 3x50 ml Methylenchlorid extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 1.0 g (89 %) der rohen Säure erhalten wurde.

E. MorpholinocarbonylPhe-S-methyl-Cysnor-C-Sta-i-propylester

Zu einer Lösung von 0,43 g N-(Morpholinocarbonyl)-L-phenyl-

alanin-S-methyl-L-cystein und 0.34 g 2(R)-Hydroxy-3(S)-amino-4-cyclohexylbuttersäure-2-propanolester in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 0.17 ml Triethylamin, 0.18 g Hydroxybenzotriazol und 0.23 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid zugesetzt. Die Lösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, wonach sie mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und mit 25 ml 0.1N Chlorwasserstoffsäure-Lösung und 25 ml 0.1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel (29:1, CH_2Cl_2 :EtOH) chromatographiert, was 0.42 g reines Peptid (62 %) lieferte. NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.30 (2xd, 6H), 2.13 (s, 3H), 4.49 (m, 3H), 5.07 (m, 1H), 7.25 (m, 5H).

BEISPIEL 18

Benzimidazol-2-carbonylNlenor-C-Sta-methylester
(II, L=N; R₅=n-Butyl; und R₆=OCH₃)

A. Benzimidazol-2-carbonyl-norleucin-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 80 mg Benzimidazol-2-carbonsäure und 110 mg Norleucin-benzylester-hydrochlorid (Produkt von Beispiel 8a) nach Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat-Hexan 110 mg eines Feststoffs, der aus 1:7 Ether-Hexan umkristallisiert 85 mg eines farblosen Feststoffs lieferte.

B. Benzimidazol-2-carbonyl-norleucin

Das Produkt von Beispiel 18A (82 mg) wurde in 15 ml Methanol und 2 ml Essigsäure gelöst und 1 h bei 25°C mit 50 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert, eingeengt, zusammen mit 3 ml zugesetztem Toluol (5x) eingedampft und getrocknet, wodurch 48 mg eines gelblichen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.35 im System C.

C. 3(S)-Amino-2(R)-t-butyldimethylsilyloxy-4-cyclohexylbuttersäure-methylester

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung des Produkts von Beispiel 14B lieferten 750 mg des Produkts von Beispiel 18B 500 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

D. Benzimidazol-2-carbonylNlenor-C-Sta-methyl-TBDMS-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 65 mg des Produkts von Beispiel 18C und 45 mg des Produkts von Beispiel 18B 110 mg rohes Produkt, das an Kieselgel mit Elution durch Ether-Hexan 65 mg eines farblosen Schaums ergaben, DC Rf 0.52 im 1:1 System A.

E. Benzimidazol-2-carbonylNlenor-C-Sta-methylester

Das Produkt von Beispiel 8D (60 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-

Dioxan gelöst. Nach 45 Min. bei 25°C wurde die Mischung eingeeengt, der Rückstand wurde mit Ether eingedampft, in Ethylacetat gelöst, mit wäßrigem Natriumhydroxid gewaschen, getrocknet eingeeengt und an Kieselgel in Ethylacetat-Hexan (1:1) chromatographiert, wodurch 27 mg eines gelben Feststoffs erhalten wurden, der durch präparative HPLC (1 cm C-8-Kolonne) gereinigt wurde, wobei mit 7/3 Acetonitril-Wasser eluiert wurde. 10 mg der reinen Substanz wurden dabei erhalten, DC Rf 0.55 an Kieselgel in Ethylacetat, HPLC 3.17 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.83 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.10, 4.15, 4.29, 4.57 und 4.79 (m, 1H je), 7.25 (m, 2H), 7.33 (m, 2-3H), 7.50, 7.77 und 8.10 (d, 1H je).

BEISPIEL 19

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-Natriumsalz

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂H)

Das Produkt von Beispiel 8 (25 mg) wurde in 0.5 ml Dioxan gelöst und bei 25°C mit 42 µl 1N Natriumhydroxid-Lösung behandelt. Nach 3 h wurde die Mischung eingeeengt, wodurch die Titelverbindung als leicht gelber Feststoff (17 mg) erhalten wurde, HPLC 3.06 Min. in 60/40 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat-Puffer.

¹H NMR, DMSO, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.87 (t, 3H), 4.97, 5.07 und 5.34 (m, 1H je), 6.66, 7.98 und 8.10 (d, 1H je), 7.1-7.35 (m, aromat.).

BEISPIEL 20

3-(S)-MorpholinocarbonylPheNorleucylamino)-2-

(R)-hydroxy-4-phenylbutyramid (I, Z=Morpholino-

carbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Phenyl;

W=CH₂OH; und Z¹=CONH₂)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 148 mg 3(S)-Amino-2(R)-hy-

droxy-4-phenylbutyramid-hydrochlorid (Beispiel 1D von U.S. 4 668 769) und 251 mg des Produkts von Beispiel 8C 170 mg eines farblosen Pulvers, DC Rf 0.3 im System C.

¹H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.82 (t, 3H), 2.60 (dd, 1H), 2.80 (überlappende dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.68 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 6.61, 7.52 und 7.91 (d, 1H je), 7.05-7.35 (m, arom.).

BEISPIEL 21

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-amid (I,
Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z'=CONH₂)

A. Boc-nor-C-Sta-amid-TBDMS-ether

Das Produkt von Beispiel 1C, U.S. 4 668 769, (9.17 g) wurde in 200 ml Methanol gelöst und 70 h bei 25°C mit 1 g 10% RhC und 30 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 8.25 g eines schwach gelben Schaums erhalten wurde, der an 400 g Kieselgel in Ethylacetat-Hexan (3 l 1:3, dann 2 l 100:0) chromatographiert wurde, was 7.2 g des Produkts als einen farblosen kristallinen Feststoff lieferte.

B. Nor-C-Sta-amid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 21A (6.1 g) wurde in 15 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und 3 h bei 25°C gerührt, eingeeengt und zusammen mit zugesetztem Ether eingedampft, wodurch 3.00 g eines farblosen Pulvers erhalten wurden, das in einer minimalen Menge Ether gelöst, filtriert und getrocknet 2.70 g eines farblosen Feststoffs lieferte, Schmp. 236-238°C.

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-amid

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 150 mg des Produkts von Beispiel 21B und 248 mg des Produkts von Beispiel 8C 169 mg der Titelverbindung als ein farbloses Pulver, DC Rf 0.30 im System C.

¹H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.85 (t, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.64, 6.64 und 8.02 (d, 1H), 7.10-7.35 (m, aromat.).

BEISPIEL 22

Benzimidazol-2-carbonylHisnor-C-Sta-methylester (II, L=N; R₅=Imidazol-4-ylmethyl;
R₆=OCH₃)

A. DiBocHisnor-C-Sta-methylester-TBDMS-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 750 mg des Produkts von Beispiel 18C und 1.05 g Boc-His(imBoc) 1.6 g rohes Produkt, das an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat-Hexan chromatographiert 932 mg der Titelverbindung ergaben, DC Rf 0.31 im 1:1 System A.

B. Hisnor-C-Sta-methylester-dihydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 22A (400 mg) wurde in 2 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 3 ml Trifluoressigsäure behandelt. Nach 30 Min. bei 0°C und 80 Min. bei 30°C wurde die Mischung eingeengt und zusammen mit drei Portionen zugesetztem 4N HCl-Dioxan und dann mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 210 mg eines schwach gelben Feststoffs erhalten wurden.

C. Benzimidazol-2-carbonylHisnor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 205 mg des Produkts von Beispiel 22B und 93 mg Benzimidazol-2-carbonsäure 27 mg eines schwach gelben Feststoffs, der abermals an 1 g Kieselgel in 6% Ethanol-Dichlormethan chromatographiert 12 mg des Produkts lieferte, DC Rf 0.44 im System D, HPLC 6.01 Min. in 60/40 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm; 3.75 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 3.16 (m), 6.96 (s, 1H).

BEISPIEL 23

4-MethylpiperazinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-methylamid (I, Z=4-Methylpiperazinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CONHCH₃)

A. 4-MethylpiperazinocarbonylPhe-benzylester

Das Produkt von Beispiel 7A (15.0 g) wurde in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 3°C mit N-Methylpiperazin behandelt. Nach 10 Min. (Temperatur stieg auf 20°C) wurde die Mischung eingeeengt und der Rückstand wurde an Kieselgel (unter Elution mit 5%-11% Ethanol in Dichlormethan) gereinigt, wodurch 18.1 g eines schwach gelben Öls erhalten wurden.

B. 4-MethylpiperazinocarbonylPhe-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 23A (18 g) wurde in 150 ml Essigsäure gelöst und 45 Min. bei 25°C mit 3 g 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit zugesetztem Toluol (2x) und Ether (2x) eingedampft und getrocknet, wodurch 16.8 g eines farblosen hygroskopischen Schaums erhalten wurden. Dieser wurde dreimal mit 30 ml 4N HCl-Dioxan eingedampft und getrocknet, was 15.9 g farblose Kristalle ergab.

C. 4-MethylpiperazinocarbonylPheNle-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C, mit Ausnahme, daß 2.5 Äquiv. Triethylamin verwendet wurden, lieferten 2.00 g Norleucin-benzylester (8A) und 2.54 g des Produkts von Beispiel 23B 2.34 g eines farblosen weißen Schaums, DC Rf 0.12 im System C.

D. 4-MethylpiperazinocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 23C (2.32 g) wurde in 20 ml 10:1 Methanol-Essigsäure gelöst und während 1.5 h bei 25°C mit 500 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert, dreimal je zusammen mit zugesetztem Toluol und

Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 2.15 g farbloser Feststoff erhalten wurden.

E. 4-MethylpiperazinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N-methylamid-TBDMS-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 350 mg des Produkts von Beispiel 23D und 201 mg des Produkts von Beispiel 14C 235 mg eines farblosen Feststoffs, HPLC 4.92 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

F. 4-MethylpiperazinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N-methylamid

Das Produkt von Beispiel 23E (230 mg) wurde bei 25°C in 5 ml 4N HCl-Dioxan gelöst. Nach 30 Min. wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wurde mehrmals mit zugesetztem Ether eingedampft, getrocknet, mit Ether verrieben und getrocknet, wodurch 175 mg eines gelben Feststoffs erhalten wurden, HPLC 3.92 Min. in 40/60 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat, DC Rf 0.08 im System D (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution NH₃-Dampf ausgesetzt).

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.90 (t, 3H), 2.59 (d, 3H), 3.82 (m, 1H), 7.00, 7.62 und 8.08 (d, 1H je).

BEISPIEL 24

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-ethyl-ke-ton

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=COCH₂CH₃)

A. 5(S)-Bocamino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexyl-3(R,S)-hexanol

Das Produkt von Beispiel 5A von U.S. 4 668 769 (700 mg) wurde in 5 ml Ether gelöst und bei 0°C mit 1.45 ml 2.8M Ethylmagnesiumbromid in Ether behandelt. Nach 20 Min. wurden weitere 650 μ l 2.8M Ethylmagnesiumbromid zugesetzt, und nach 30 Min. wurde die Lösung mit 1 ml gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlo-

durch Celit filtriert, das Filtrat wurde eingeeengt, 5x zusammen mit zugesetztem Toluol und 5x mit zugesetztem Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 100 mg eines leicht beigefarbenen Feststoffs erhalten wurden. HPLC 2.96 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Puffer, DC Rf 0.3 (Ethylacetat, Kieselsäure).

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.88 und 1.09 (t, 3H je), 2.47 und 2.78 (dq, 1H je), 3.10 (m, 2H), 3.17 und 3.64 (m, 4H je), 4.13, 4.16 und 4.98 (m, 1H je), 4.52 (m, 2H), 5.17 und 5.48 (d, 1H je), 7.1-7.35 (m, arom.).

BEISPIEL 25

MorpholinocarbonylPheHisnor-C-Sta-N-methylamid

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=Imidazol-4-ylmethyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

und Z¹=CONHCH₃

A. DiBocHis-benzyleser

DiBoc-L-Histidin (0.317 mol) wurde in 800 ml trockenem DMF gelöst, und 43.9 g wasserfreies Kaliumcarbonat wurde zugesetzt. Die Mischung wurde in einem Eisbad gerührt und mit 37.8 ml Benzylbromid versetzt. Die Mischung wurde bei 0°C gerührt und konnte sich über Nacht auf 25°C erwärmen. Sie wurde durch Celit filtriert (Waschen mit Ether). Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in 700 ml Ethylacetat gelöst. Diese Lösung wurde mit 2 x 200 ml 1M Lithiumchlorid und 2 x 4M Lithiumchlorid, 2 x 100 ml 1N NaOH, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem öligen Feststoff eingeeengt. Dieser Feststoff wurde heftig mit 500 ml Hexan gerührt, worauf sich eine kristalline Masse bildete, die in einem Mörser pulverisiert und bei 25°C mit 2 x 100 ml Hexan auf dem Filter gewaschen wurde. Der Feststoff wog nach dem Trocknen 120.5 g, Schmp. 99-99.5°C, DC Rf 0.35 im 1:1 System A, $[\alpha]_D^{25} = -6.4$ (c=1.09, CHCl₃).

rid behandelt. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt, mit 1N Chlorwasserstoffsäure, Bicarbonat und Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 530 mg eines viskosen Öls erhalten wurden, DC Rf 0.4 und 0.25 (1:3 System A).

B. 5(S)-Bocamino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexyl-3-hexanon

Das Produkt von Beispiel 24A (525 mg) wurde in 5 ml Ether gelöst und bei 25°C mit 1.0 ml Chromsäurelösung (Org. Syn. V, S 310) behandelt. Nach 1 h wurde Ether zugesetzt, und die Lösung wurde mit 1N Natriumhydroxid-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Elution mit 1:7 Ether-Hexane chromatographiert, wodurch 250 mg eines farblosen Öls erhalten wurden, DC Rf 0.6 im 1:3 System A.

C. 5(S)-Amino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 24B (245 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-Dioxan gelöst, 45 Min. bei 25°C gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit zugesetztem Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 190 mg eines schwach gelben Schaums erhalten wurden, DC Rf 0.58 im System C (die im Flecken aufgetragene Substanz wurde NH₃-Dampf ausgesetzt, bevor die Platte eluiert wurde).

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-ethylketon-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 95 mg des Produkts von Beispiel 24D und 142 mg des Produkts von Beispiel 8C 133 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

E. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-ethylketon

Das Produkt von Beispiel 24D (120 mg) wurde in 3 ml 2:1 Methanol-Essigsäure gelöst und 20 h bei 25°C mit 75 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde

B. Histidin-benzylester-dihydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 25A (92 mg) wurde in 400 ml kaltem 4N HCl-Dioxan gelöst, und die erhaltene Suspension wurde 24 h bei 25°C gerührt. Das meiste der Flüssigkeit wurde abdekantiert, und der Rückstand wurde eingeengt, getrocknet, 3x mit Ether gewaschen und getrocknet, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Das $[\alpha]_{25}^D$ stieg im Verlaufe von 24 h auf +6.4 ($c=2.865$, MeOH) (Org. Prep. Proc. Int'l., 1970, 255, berichtete unter diesen Bedingungen ein $[\alpha]^D = 6.54$). Das durch diese Beispiele veranschaulichte Verfahren ist dem berichteten überlegen.

C. MorpholinocarbonylPheHis-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 1.37 g des Produkts von Beispiel 7C und 1.21 g des Produkts von Beispiel 25B 1.8 g eines gelben Schaums (roh). Dieses Material mit Ether verrieben und getrocknet ergab 1.68 g eines leicht gelben Schaums (HPLC 2.92 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat), der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

D. MorpholinocarbonylPheHis(imBoc)-benzylester

Das Produkt von Beispiel 25C (1.68 g) wurde in 30 ml Dioxan und 15 ml Wasser gelöst, und der pH wurde mit wässrigem 1N Natriumhydroxid auf 11 eingestellt. Di-t-butyldicarbonat (850 ul) wurde zugesetzt, und der pH wurde durch Zusatz von Natriumhydroxid zwischen 9 und 11 gehalten. Nach 45 Min. wurden 450 ul Di-t-butyldicarbonat zugesetzt (der pH wurde um 10.5 gehalten) und nach insgesamt 1.5 h wurde der pH mit 1N HCl auf 5 eingestellt. Die Lösung wurde teilweise eingeengt und dann mit 4 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Diese Extrakte wurden mit wässrigem Natriumhydroxid und Bicarbonat gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 1.85 g eines öligen Schaums erhalten wurde, der an Kieselgel unter Gradientelution mit Ethanol in Dichlormethan (2 bis 8% EtOH) gereinigt wurde, was 1.05 g eines schwach gelben Schaums er-

gab, HPLC 3.10 Min. in 70/30 Acetonitril-Puffer, DC Rf 0.13 (Ethylacetat, Kieselgel).

E. MorpholinocarbonylPheHis

Das Produkt von Beispiel 25D (500 mg) wurde in 25 ml Methanol und 2 ml Essigsäure gelöst und während 45 Min. bei 25°C mit 250 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, das Filtrat wurde eingeeengt, zusammen mit zugesetztem Toluol (3x) und Ether (4x) eingedampft und getrocknet, wodurch 423 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.3 im System C.

F. MorpholinocarbonylPheHis(imBoc)nor-C-Sta-N-methylamid-TBDMS-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 140 mg des Produkts von Beispiel 14C und 285 mg des Produkts von Beispiel 25E 223 mg eines farblosen Schaums, HPLC 9.95 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Puffer.

G. MorpholinocarbonylPheHisnor-C-Sta-N-methylamid-TBDMS-ether

Das Produkt von Beispiel 25F (218 mg) wurde bei 25°C in 3 ml Methanol gelöst und mit 10 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat behandelt. Nach 1 h wurde die Mischung eingeeengt, wodurch 193 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.06 im System C.

H. MorpholinocarbonylPheHisnor-C-Sta-N-methylamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 25G (185 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-Dioxan gelöst, 1 h bei 25°C gerührt, eingeeengt und zusammen mit zugesetztem Ether eingedampft, wodurch 150 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, HPLC 1.83 Min. in 1:1 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat, DC Rf 0.25 im System D (die im Flock aufgetragene Substanz wurde vor der Elution der Platte NH₃-Dampf ausgesetzt).

^1H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 2.58 (d, 3H), 3.90, 4.12, 4.27 und 4.58 (m, 1H je), 6.87, 7.60, 7.82 und 8.33 (d, 1H je), 7.13-7.34 (m, aromat.), 7.44 und 9.02 (s, 1H je).

BEISPIEL 26

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-dimethylamid
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
 R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
 Z^1 =CONH(CH₃)₂)

A. Bocnor-C-Sta-dimethylamid

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 350 mg Boc-nor-C-Sta (Beispiel 1G, U.S. 4 668 769) und 170 mg Dimethylamin-hydrochlorid 405 mg rohes Produkt, das an Kieselgel (1:2 Ethylacetat-Hexane) gereinigt 310 mg eines farblosen Schaums ergaben.

B. Nor-C-Sta-dimethylamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 26B (305 mg) wurde in 4 ml HCl-Dioxan gelöst, 18 h gerührt, eingeeengt, zusammen mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 250 mg eines leicht gelben Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.1 im System C.

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-dimethylamid

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C lieferten 245 mg des Produkts von Beispiel 26B und 472 mg des Produkts von Beispiel 8C 325 mg eines farblosen Schaums, HPLC 5.36 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

^1H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.86 (t, 3H), 2.91 und 3.03 (s, 3H je), 3.07 (m, 2H), 3.45 und 3.59 (m, 4H je), 4.15 (m, 2H), 4.31, 4.36 und 4.52 (m, 1H je), 5.00, 6.13 und 6.49 (d, 1H je), 7.08-7.26 (m, aromat.).

BEISPIEL 27

MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Staton-methyl-
 ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl;
 Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=C=O; Z¹=CO₂CH₃)

Das Produkt von Beispiel 8D (100 mg) wurde in 0.4 ml Dichlor-
 methan gelöst und mit 48 µl Acetanhydrid und 141 mg Pyridi-
 nium-dichromat behandelt. Nach 45 Min. wurde die Mischung in
 einen -20°C-Gefrierschrank gebracht, wo sie 18 h gelagert
 wurde. Ethylacetat wurde zugesetzt, und die Lösung wurde mit
 1N HCl, wäßrigem Natriumbicarbonat, 1N Natriumhydroxid und
 Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
 eingeeengt, wodurch 85 mg eines farblosen Feststoffs erhalten
 wurden, der an Kieselgel unter Elution mit Ethanol-Dichlorme-
 than chromatographiert wurde, was 44 mg der Titelsubstanz er-
 gab, DC Rf 0.28 (Ethylacetat an Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.87 (t, 3H),
 3.62 (m, 4H), 4.34, 4.51 und 5.09 (m, 1H je), 4.94, 6.57 und
 6.77 (d, 1H je), 7.15-7.35 (m, arom.)

BEISPIEL 28

Morpholinocarbonyl-O-MeTyrNlenor-C-Sta-ethyl-
 keton (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Methoxy-
 phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
 Z¹=COCH₂CH₃)

A. Morpholinocarbonyl-O-MeTyrNlenor-C-Sta-ethyl-
 keton-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Pro-
 dukts von Beispiel 1C ergaben 150 mg Morpholinocarbonyl-O-
 MeTyr-Nle und 97 mg des Produkts von Beispiel 24D 140 mg
 eines farblosen Schaums, DC Rf 0.38 (Ethylacetat, Kieselgel).

B. Morpholinocarbonyl-O-MeTyrNlenor-C-Sta-ethylketon

Das Produkt von Beispiel 28A (128 mg) wurde in 3 ml Methanol
 und 1 ml Essigsäure gelöst und während 18 Stunden bei 25°C

mit 130 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, eingengt, und der Rückstand wurde zusammen mit zugesetztem Toluol (5x) und Ether (5x) eingedampft, wodurch nach Trocknen 115 mg eines schwach gelben Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.25 (Ethylacetat-Kieselensäure), HPLC 3.64 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.90 und 1.11 (t, 3H je), 2.47 und 2.79 (dq, 1H je), 3.04 (m, 2H), 3.29 und 3.64 (m, 4H je), 3.80 (s, 3H), 4.13, 4.16, 4.25 und 4.35 (m, 1H je), 4.95, 6.28 und 6.43 (d, 1H je), 6.84 und 7.12 (d, 2H je).

BEISPIEL 29

MorpholinocarbonylPheNle-2(R,S)-methyl-nor-C-Sta-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=C(CH₃))OH und C(CH₃)OH; Z¹=CO₂CH₃)

A. Methyl-3(S)-Boc-amino-4-cyclohexyl-2-oxo-1-methylthio-1-ylsulfoxid

Methyl-methylthiomethyl-sulfoxid (8.2 ml) in 78 ml trockenem THF wurde in einem Eisbad gekühlt und während 20 Min. tropfenweise mit 49 ml 1.6N Butyllithium in Hexan behandelt. Nach 45 Min. wurde die Lösung auf -25°C gebracht und tropfenweise mit einer Lösung von Boc-hexahydro-L-phenylalanin-methylester in 20 ml THF behandelt. Nach 30 Min. bei -25°C wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingengt, und der Rückstand wurde in 200 ml Ether gelöst. Diese Lösung wurde mit Wasser (4 x 30 ml) und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Zu den wäßrigen Schichten wurde mehr Kochsalzlösung zugesetzt, und diese Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, der über Magnesiumsulfat getrocknet wurde. Die organischen Schichten wurden vereinigt und zu einem orangefarbenen Öl eingengt, das an Kieselgel (Ethylacetat-

Hexane) chromatographiert 6.8 g eines leicht bernsteinfarbigen Schaums lieferte, DC RF 0.28 im 3:1 System A.

B. Boc-nor-C-Sta-methylester

Das Produkt von Beispiel 29A, 4.25 g, wurde bei 0°C in 25 ml Methanol gelöst und mit 2.86 g Jod behandelt. Nach Rühren während 1 h bei 30°C wurde die Mischung in eine gerührte Mischung von Eis, 300 ml 10%iges wäßriges Natriumthiosulfat und 100 ml Ethylacetat gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (4 x 50 ml) gewaschen. Die organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat-Hexan), wodurch 980 mg eines gelben Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.32 (1:2 System C). Es wurde auch 1.66 g eines Öls erhalten, DC Rf 0.45 im gleichen System, identifiziert als 3(S)-t-Bocamino-4-cyclohexyl-2-oxo-1,1-dimethylthio-1-methoxybutan.

C. Methyl-3-Bocamino-4-cyclohexyl-2(R,S)methyl-2-hydroxybutyrat

Eine Lösung von 459 mg des Rf 0.32 Produkts von Beispiel 29B in 2 ml Ether wurde bei 0°C mit 1.92 ml Methylmagnesiumbromid (1.9M in n-Butylether) behandelt. Nach 10 Min. bei 0°C wurde 1 ml gesättigtes wäßriges Ammoniumchlorid zugesetzt. Die Mischung wurde mit Ether extrahiert, der mit 1N HCl, wäßigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt wurde. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Ether-Hexane) chromatographiert, was 375 mg eines farblosen Feststoffs lieferte.

D. Methyl-3-amino-4-cyclohexyl-2(R,S)-methyl-2-hydroxybutyrat-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 29C wurde in 3 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und bei 25°C gerührt. Nach 30 Min. wurde die Mischung eingengt und zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 275 mg eines gelben Schaums erhalten wurden.

E. MorpholinocarbonylPheNle-2(R,S)-methyl-
nor-C-Sta-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 255 mg des Produkts von Beispiel 29E und 375 mg des Produkts von Beispiel 8C 321 mg eines farblosen Feststoffs, DC Rf 0.68 im System C, HPLC 5.24 Min. (68%) und 5.51 Min. 32% in 60/40 Acetonitril-Wasser. Die zwei Komponenten wurden durch halbpräparative HPLC (9.8 x 250 mm Zorbax C-8, 6.3 ml/Min., 60/40 Acetonitril-Wasser, 254 nm Bestimmung) in ca. 20 mg Einspritzungen getrennt, wodurch 172 mg der weniger zurückgehaltenen und 97 mg der mehr zurückgehaltenen Substanz als farblose Feststoffe erhalten wurden (HPLC im obigen analytischen System 5.20 bzw. 5.53 Min. jede homogen (>98%).

Die gemäß HPLC weniger zurückgehaltene Substanz: ¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.82 (t, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.04 und 3.13 (dd, 1H je), 3.13-3.34 (m), 3.59 (m, 4-5H), 3.78 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.14-7.35 (m, arom.).

Die gemäß HPLC mehr zurückgehaltene Substanz: ¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.89 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.92, 4.47 und 4.88 (m, 1H je), 4.20-4.32 (m, 2H), 7.12-7.35 (m, arom.).

BEISPIEL 30

MorpholinocarbonylPheN-α-MeNlenor-C-Sta-
ethylketon (I, Z=Morpholinocarbonylamino;
M=Phenyl; Q=CH₃; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl;
W=CH₂OH; Z¹=COCH₂CH₃)

A. N-Boc-N-methyl-L-norleucin

N-Methyl-L-norleucin (1.0 g) (J. Chem. Soc. 1968, S. 930) wurde bei 0°C in 11 ml DMF gelöst und mit 2.1 ml Triethylamin behandelt, gefolgt von 1.74 ml Di-t-butyl-dicarbonat. Die Mischung wurde bei 0°C während 4 h gerührt und konnte sich dann

über Nacht auf 20°C erwärmen. Die Mischung wurde eingeeengt und in einer Mischung von wässrigem gesättigten Natriumbicarbonat und Ethylacetat gelöst. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Ethylacetat gewaschen und mit HCl in Anwesenheit von Ethylacetat angesäuert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit den weiteren Ethylacetatextrakten der wässrigen Schicht vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 1.17 g eines gelben Öls erhalten wurde.

B. N-Boc-N-methyl-L-norleucin-benzylester

Das Produkt von Beispiel 30A (750 mg) wurde bei 0°C in 7.5 ml trockenem DMF gelöst und mit 423 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat und 364 µl Benzylbromid behandelt. Die Mischung wurde in einem Kolben gerührt, der in einem Eisbad gekühlt wurde, das sich über Nacht auf 20°C erwärmen konnte. Die Mischung wurde mit Ether verdünnt und durch Celit filtriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, der mit 10%igem wässrigem Lithiumchlorid (3x), 1N Natriumhydroxid und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt wurde, was 942 mg eines gelben Öls ergab.

C. N-Methyl-L-Norleucin-benzylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 30B (915 mg) wurde in 3.5 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und 45 Min. bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, und 727 mg eines annähernd weißen Pulvers wurden erhalten, DC Rf 0.55 im System C.

D. MorpholinocarbonylPhe-N-MeNle-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 370 mg des Produkts von Beispiel 30C und 378 mg des Produkts von Beispiel 7C 476 mg eines opaken Öls, DC Rf 0.69 im System C.

E. MorpholinocarbonylPhe-N-MeNle

Das Produkt von Beispiel 30E (468 mg) wurde in 10 ml Methanol und 1 ml Essigsäure gelöst und während 1 h bei 25°C mit 100

mg 10% Pd/C und 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Celit filtriert, eingeeengt und zusammen mit zugesetztem Toluol und dann Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 365 mg eines annähernd weißen Pulvers erhalten wurden, DC Rf 0.6 im System C.

F. MorpholinocarbonylPheN-MeNle-nor-C-Sta-ethylketon-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 78 mg des Produkts von Beispiel 24D und 93 mg des Produkts von Beispiel 30E 148 mg eines annähernd weißen Schaums, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

G. MorpholinocarbonylPhe-N-MeNlenor-C-Sta-ethylketon

Das Produkt von Beispiel 30F (142 mg) wurde in 10 ml Methanol und 1 ml Essigsäure gelöst und 20 h bei 25°C mit 150 mg 10% Pd/C und 50 psi Wasserstoff geschüttelt, filtriert, eingeeengt, zusammen mit Toluol und dann Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 120 mg eines annähernd weißen Schaums erhalten wurden. Dieses Material wurde an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) chromatographiert, was 93 mg eines farblosen Feststoffs ergab, DC Rf 0.48 im System C, HPLC 5.29 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.80 und 0.85 (t, 3H je), 2.91 (s, NCH₃), 4.5 und 4.63 (m, 1H je), 4.59 (m, 2H), 4.94, 5.39, 5.58, 6.62 und 8.00 (d, wahrscheinlich NH Resonanzen von verschiedenen Rotameren), 7.15-7.38 (m, aromat.).

BEISPIEL 31

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-methylketon
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; Z'=COCH₃)

A. 4(S)-Bocamino-3(R)-benzyloxy-5-cyclohexyl-2-pentanon

3(S)-t-Butoxycarbonylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexylbutyr-aldehyd (315 mg) wurde bei 0°C in 4 ml Ether gelöst und mit 530 ul 1.9M Methylmagnesiumbromid in n-Butylether behandelt. Nach 20 Min. wurden weitere 530 ul des Grignard-Reagens zugesetzt und nach 10 Min. wurde die Reaktion mit gesättigtem wäßrigen Ammoniumchlorid unterbrochen, und es wurde mit Ether extrahiert. Die Etherschichten wurden mit 1N HCl, wäßrigem Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 580 mg eines gelben Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 5 ml Ether gelöst und mit 1 ml Chromsäurelösung behandelt (Org. Syn. Coll. Bd. 5, S. 310). Nach 30 Min. wurde die Mischung mit Ether verdünnt und mit 1N Natriumhydroxid (4 x 5 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 250 mg eines leicht gelben Öls erhalten wurden, das an Kieselgel (Ether-Hexane) gereinigt wurde, was 125 mg eines farblosen Öl ergab, DC Rf 0.24 (1:4 System B).

B. 4(S)-Amino-3(R)-Benzyloxy-5-cyclohexyl-2-pentanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 31A (120 mg) wurde in 3 ml 4N HCL-Dioxan gelöst und 1.2 Stunden bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde 3x mit zugesetztem Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 100 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden, DC Rf 0.22 (System C, die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-
methylketon-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 95 mg des Produkts von Beispiel 31B und 150 mg des Produkts von Beispiel 8C 180 mg eines schwach gelben Schaums, DC Rf 0.30 (Ethylacetat, Kieselgel).

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-methylketon

Das Produkt von Beispiel 31C (180 mg) wurde in 3 ml Methanol und 1 ml Essigsäure gelöst und 24 h bei 25°C mit 180 mg 10% Pd/C und 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde filtriert, eingeeengt, zusammen mit Toluol eingedampft und getrocknet, wodurch 160 mg eines farblosen Schaums erhalten wurde, der an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) chromatographiert wurde, was 55 mg eines farblosen Feststoffs ergab, HPLC 3.37 Min. 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.86, (t, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.05 und 3.09 (dd, 1H je), 3.24 und 3.59 (m, 4H je), 3.89, 4.08, 4.15, 4.47 und 4.55 (m, 1H je), 4.92, 6.11 und 6.48 (d, 1H je), 7.13-7.35 (m, arom.).

BEISPIEL 32

MorpholinocarbonylPhe-O-EtSernor-C-Sta-N-methylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=C₂H₅OCH₂; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); Z¹=CONHCH₃)

A. MorpholinocarbonylPhe-O-EtSernor-C-Sta-N-methylamid-TBDMS-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 70 mg des Produkts von Beispiel 14C und 75 mg MorpholinocarbonylPhe-O-EtSer 50 mg eines farblosen Feststoffs.

B. MorpholinocarbonylPhe-O-EtSernor-C-Sta-N-methylamid

Das Produkt von Beispiel 32A (48 mg) wurde in 2 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und 1 h bei 25°C gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 40 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, HPLC 3.46 Min. in 50/50 Acetonitril-PH 2.1-Phosphat, DC Rf 0.28 im System C.

¹H NMR, DMSO-D₆, 300 MHz, partiell, δ ppm: 1.12 (t, 3H), 2.57 (d, 3H), 2.81 und 3.03 (dd, 1H je), 3.20 (m, 4H), 3.45 (m), 3.78 und 4.13 (m, 1H je), 4.35 (m 2H), 5.74, 6.68, 7.54 und 8.08 (d, 1H je), 7.12-7.35 (m, arom.).

BEISPIEL 33

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylketon (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=COCH(CH₃)₂)

A. 5(S)-Bocamino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexyl-2-methyl-3-hexanon

3(S)-t-Butoxycarbonylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexylbutyr-

aldehyd (400 mg) wurde bei 0 °C in 3 ml Ether gelöst und mit 1.17 ml Isopropylmagnesiumbromid (2.0M in Diethylether) behandelt. Nach 20 Min. wurde weitere 0.6 ml Grignardreagens zugesetzt, gefolgt 5 Min. später von 1 ml gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 350 mg eines klaren Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 2 ml Ether gelöst und mit 2 ml Chromsäurelösung (Org. Syn. Coll. Bd. V, S. 310) behandelt, und nach 30 Min. wurde die Mischung mit Ether extrahiert, der mit wäßrigem Natriumhydroxid und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt wurde, wodurch 250 mg eines gelben Öls erhalten wurden, das an Kieselgel (Ether-Hexane) gereinigt 125 mg eines leicht gelben Öls lieferte, DC Rf 0.33 (1:4 System A).

B. 5(S)-Amino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexyl-2-methyl-3-hexanonhydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 33A (120 mg) wurde in 2 ml 4 N HCl-Dioxan gelöst und bei 25 °C 1.2 h gerührt und eingeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 95 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.4 im System C (die mit dem Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

C. MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Sta-isopropyl-ke-ton-benzyl-ether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 10 ergaben 95 mg des Produkts von Beispiel 33B und 136 mg des Produkts von Beispiel 80 160 mg eines

262583

-63a-

farblosen Schaums, HPLC 3.56 Min. in 85/15 Acetonitril-Wasser.

D. MorpholinocarbonylPhenyl-nor-O-1-propyl-keton

Das Produkt von Beispiel 33 C (155 mg) wurde in 3 ml Methanol und 3 ml Essigsäure gelöst und 18 h bei 25 °C in einer Wasserstoffatmosphäre bei 50 psi mit 155 mg 10% Pd/C geschüttelt, durch Celit filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Toluol und Ether eingedampft und

aldehyd (400 mg) wurde bei 0°C in 3 ml Ether gelöst und mit 1.17 ml Isopropylmagnesiumbromid (2.0M in Diethylether) behandelt. Nach 20 Min. wurde weitere 0.6 ml Grignardreagens zugesetzt, gefolgt 5 Min. später von 1 ml gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung. Es wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 350 mg eines klaren Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 2 ml Ether gelöst und mit 2 ml Chromsäurelösung (Org. Syn. Coll. Bd. V, S. 310) behandelt, und nach 30 Min. wurde die Mischung mit Ether extrahiert, der mit wäßrigem Natriumhydroxid und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt wurde, wodurch 250 mg eines gelben Öls erhalten wurden, das an Kieselgel (Ether-Hexane) gereinigt 125 mg eines leicht gelben Öls lieferte, DC Rf 0.33 (1:4 System A).

B. 5(S)-Amino-4(R)-benzyloxy-6-cyclohexyl-
2-methyl-3-hexanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 33A (120 mg) wurde in 2 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und bei 25°C 1.2 h gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 95 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.4 im System C (die mit dem Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-
isopropyl-ke-ton-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 95 mg des Produkts von Beispiel 33B und 136 mg des Produkts von Beispiel 8C 160 mg eines farblosen Schaums, HPLC 3.56 Min. in 85/15 Acetonitril-Wasser.

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-propyl-ke-ton

Das Produkt von Beispiel 33C (155 mg) wurde in 3 ml Methanol und 3 ml Essigsäure gelöst und 18 h bei 25°C mit 155 mg 10% Pd/C geschüttelt, durch Celit filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Toluol und Ether eingedampft und

getrocknet, wodurch 100 mg eines schwach gelben Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.40 (Ethylacetat-Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.87 (t, 3H), 1.08 und 1.12 (d, 3H je), 3.09 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.99, 6.38 und 6.51 (d, 1H je), 7.15-7.37 (m, aromat.).

BEISPIEL 34

MorpholinocarbonylPhenyl-nor-C-Stearyl-keton

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=COCH₂CH(CH₃)₂)

A. 6(S)-Bocamino-5(R)-benzyloxy-7-cyclohexyl-2-methyl-4-hexanon

3(S)-t-Butoxycarbonylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexylbutyraldehyd (1.00 g) wurde bei 0°C in 10 ml Ether gelöst und mit 1.6 ml 2.0M etherischem Isobutylmagnesiumchlorid behandelt. Nach 30 Min. wurden weitere 3 ml Grignardreagens zugesetzt, und die Lösung wurde auf 25°C erwärmt. Nach einer weiteren Stunde wurde die Reaktion mit wäßriger Ammoniumchloridlösung unterbrochen und die Reaktionsmischung mit Ether extrahiert. Der Ether wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 1.02 g eines klaren Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde in 20 ml Ether gelöst und mit 5 ml Chromsäurelösung behandelt (Org. Syn. V, S. 310). Nach Rühren während 1 h bei 0°C und 30 Min. bei 25°C wurde die Mischung mit Ether verdünnt und mit 1N Natriumhydroxid und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel (Ether-Hexan) gereinigt, wodurch 440 mg eines farblosen Öls erhalten wurden, DC Rf 0.33 in 1:3 System B.

B. 6(S)-Amino-5(R)-benzyloxy-7-cyclohexyl-2-methyl-4-hexanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 34A (430 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-

Dioxan gelöst und bei 25°C 1.2 h gerührt, eingeengt, dreimal zusammen mit Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 325 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.29 im System C (die mit dem Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-butylketon-benzylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 150 mg des Produkts von Beispiel 34B und 207 mg des Produkts von Beispiel 8C 280 mg eines farblosen Schaums.

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-butylketon

Das Produkt von Beispiel 34C (300 mg) wurde in 10 ml 1:1 Methanol-Essigsäure gelöst und bei 25°C während 18 h mit 300 mg 10% Pd/C und 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, die Filtrate wurden eingeengt und zusammen mit zugesetztem Toluol eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) chromatographiert, wodurch 180 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, HPLC 4.40 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat, DC Rf 0.31 (Ethylacetat-Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.84 (t, 3H), 0.90 und 0.92 (d, 3H je), 2.10 (Septett, 1H), 2.33 und 2.53 (dd, 1H je), 3.04 (m, 2H), 3.26 und 3.58 (m, 4H je), 4.06 (s, 1H), 4.22, 4.52 und 4.60 (m, 1H je), 5.26, 6.57 und 7.00 (d, 1H je) 7.1-7.3 (m, arom.).

BEISPIEL 35

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-methoxyamid

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CONHOCH₃)

A. Boc-nor-C-Sta-methoxyamid

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 54 mg Methoxyamin-hydrochlorid und 98 mg Boc-nor-C-Sta (Produkt von Beispiel 1G, U.S. 4 668 769) 102 mg rohes Produkt, das an Kieselgel (Ethylacetat-Hexane) gereinigt wurde, wodurch 40 mg der Titelsubstanz erhalten wurden.

B. Nor-C-Sta-methoxyamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 35A (38 mg) wurde bei 25°C während 1.2 h in 2 ml 4N HCl-Dioxan gerührt und zu einem farblosen Feststoff eingeengt, der dreimal mit Ether gewaschen 25 mg Feststoff lieferte.

C. MorpholinocarbonylPhenle-N-hydroxysuccinimid-ester

Das Produkt von Beispiel 8A (1.05 g) wurde in 5 ml Dimethoxyethan gelöst und bei 0°C mit 350 mg N-Hydroxysuccinimid und 573 mg Dicyclohexylcarbodiimid behandelt und über Nacht in einem Eisbad gerührt, das sich auf 18°C erwärmen konnte. Die Mischung wurde filtriert, der filtrierte Feststoff wurde mit Dimethoxyethan gewaschen, die Filtrate wurden eingeengt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat suspendiert. Die Ethylacetatsuspension wurde mit gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 960 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden.

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-methoxyamid

Das Produkt von Beispiel 35B (23 mg) wurde in 0.3 ml Dimethoxyethan gelöst und der Reihe nach bei 25°C mit 12 µl Triethylamin und 42 mg des Produkts von Beispiel 35C behandelt.

Weiteres Dimethoxyethan (200 μ l) und 200 μ l Dichlormethan wurden zugesetzt, und die Mischung wurde 22 h gerührt, in 30 ml Ethylacetat gelöst, mit 2 x 1 ml 1N HCl und 2 x 2 ml gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) chromatographiert, wodurch 45 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.5 im System C, HPLC 2.84 Min. in 60/40 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

$^1\text{H NMR}$, CDCl_3 , 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.89 (t, 3H), 3.02 (dd, 1H), 3.14 (m), 3.62 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.35, 4.60 und 5.01 (m, 1H je), 7.13-7.38 (m, arom.), 9.57 (s, 1H).

BEISPIEL 36

MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Statol (I, Z= morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z^1 =CH₂OH)

A. 3(S)-Amino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexyl-1-butanol

3(S)-t-Butoxycarbonylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexyl-1-butanol (108 mg) (U.S. 4 668 769), Beispiel 1J wurde in 0.5 ml Ether gelöst und auf 0°C abgekühlt. In diese Lösung wurde überschüssiges wasserfreies HCl eingeführt, und die Lösung wurde 2 h bei 25°C gerührt und eingeeengt, wodurch 88 mg eines farblosen Feststoff erhalten wurden, DC RF 0.28 im System A.

B. 3(S)-(MorpholinocarbonylPhenNleamino)-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexyl-1-butanol

Das Produkt von Beispiel 36A (85mg) wurde in 500 μ l Dimethoxyethan gelöst und der Reihe nach bei 0°C mit 38 μ l Triethylamin und 132 mg des Produkts von Beispiel 35C behandelt. Nach 18 h wurde die Mischung eingeeengt und an Kieselgel (Ethylacetat-Hexane) chromatographiert, wodurch 139 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.25 (Ethylacetat-Kieselsäure).

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Statol

Das Produkt von Beispiel 36B (80 mg) und 90 mg 10% Pd/C wurden mit 5 ml Methanol und 5 ml Essigsäure gemischt und bei 25°C während 21 h unter 48 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) chromatographiert, wodurch 64 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.5 im System C, HPLC 4.95 Min. in 50/50 Acetonitril-Wasser.

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.92 (t, 3H), 2.94 (dd, 1H), 3.09-3.72 (überlappende m), 4.12-4.37 (m, ca. 3H), 4.79, 6.28 und 6.93 (d, 1H je), 7.20-7.48 (m, arom.).

BEISPIEL 37

MorpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-butyl-ke-ton

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=CH₃ SCH₂; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und

Z¹=COCH₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-butyl-ke-ton-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 120 mg des Produkts von Beispiel 34B und 129 mg Mor-Phe-SMeCys 114 mg eines farblosen Pulvers, DC Rf 0.58 im System C.

B. MorpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-butyl-ke-ton

Das Produkt von Beispiel 37A (95 mg) wurde in 1.0 ml Ameisensäure gelöst, und 100 mg Palladiumschwarz (ALFA Co.) wurden zugesetzt. Nach Rühren über Nacht wurde die Mischung durch Celit filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Toluol eingedampft und getrocknet, wodurch 97 mg eines bräunlichen Öls erhalten wurden, das an Kieselgel (Ethanol-Dichlormethan Gradient) gereinigt wurde, wodurch 23.5 mg eines farblosen Pulvers erhalten wurde, DC Rf 0.65 im System C, 3.65 Min. bei HPLC in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

^1H NMR, CDCl_3 , 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.90 und 0.92 (d, 3H je), 2.10 (s, 3H), 2.14 (Septett, 1H), 2.30, 2.56, 2.65, 2.92, 3.00 und 3.14 (dd, 1H je), 3.14-3.37 (m), 3.60 (m, 4H), 3.97, 4.05 und 4.65 (m, 1H je), 4.41-4.56 (m, 2H), 6.76 und 6.86 (d, 1H je), 7.14-7.36 (m, arom.).

BEISPIEL 38

BocPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=t-(CH_3)₃COCONH; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{SCH}_2$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}=\text{CH}$; und $\text{Z}^1\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. BocPhe-S-MeCys

S-Methylcystein (6.26 g) wurde bei 25°C in 65 ml gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat gelöst und mit 35 ml THF versetzt. Diese Lösung wurde in einer Portion mit 12.0 g N-t-Boc-L-phenylalanin-hydroxysuccinimidester behandelt. Nach 30 Min. wurde die Lösung in einen Scheidetrichter gebracht und zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Eine frische Portion Ethylacetat wurde zugesetzt und der pH wurde mit 6N HCl auf 1.1 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit 1N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 12.0 g eines farblosen Schaums erhalten wurden.

B. BocPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Nor-C-Sta-isopropylester (1.0 g) wurde in 20 ml Dichlormethan gelöst und der Reihe nach mit 1.57 g (1.0 Äquiv.) des Produkts von Beispiel 38A, 945 mg (1.5 Äquiv.) Hydroxybenzotriazol-hydrat und 788 mg (1.0 Äquiv.) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid (DEC) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eisbad gerührt, das sich über Nacht auf 18°C erwärmen konnte. Die Mischung wurde eingeeengt, der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst und die resultierende Lösung wurde zweimal mit 1N HCl, zweimal mit 1N NaOH

und einmal mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch ein farbloser Feststoff erhalten wurde, der an Kieselgel (Ethylacetat-Hexane) gereinigt wurde, was 1.85 g der Titelverbindung als farbloses Pulver lieferte. DC Rf 0.60 im System C.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.94 (m), 1.29 und 1.30 (d, 3H je), 1.39 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.64, 2.98, 3.03 und 3.15 (dd, 1H je), 4.09 (d, 1H), 4.30-4.50 (m, 3H), 4.90 (m, 1H), 5.07 (Septett, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.16-7.36 (m, aromat.).

BEISPIEL 39

Phe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=NH₂;
M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Das Produkt von Beispiel 38B (500 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und bei 25°C während 40 Min. gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 460 mg eines annähernd weißen Pulvers erhalten wurde, DC Rf 0.25 im System C (Substanz wurde mit Triethylamin in Dichlormethan behandelt und dann auf die DC-Platte aufgetragen), HPLC 4.05 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Puffer.

¹H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.20 (überlappend d, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.55, 2.82, 2.93 und 3.18 (dd, 1H je) 4.01, 4.08, 4.23 und 4.57 (m, 1H je), 7.30 (s, aromat.), 5.38, 7.96 und 8.89 (d, 1H je), 8.18 (br, 3H).

BEISPIEL 40

4-PicolinoylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=4-Picolinoylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
Z¹CO₂CH(CH₃)₂)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß 1.05 Äquiv. Tri-

ethylamin (54 μ l) verwendet wurden, um das Ausgangsaminhydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 200 mg des Produkts von Beispiel 39 und 45 mg Pyridin-4-carbon(picolin)säure 157 mg eines farblosen Pulvers, DC Rf 0.52 im System C, HPLC 7.10 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

^1H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell. δ ppm: 1.18 und 1.20 (d, 3H je), 2.09 (s, 3H), 2.60, 2.80 und 3.14 (dd, 1H je), 4.00, 4.22, 4.49 und 4.78 (m, 1H je), 4.87 (Septett, 1H), 5.35, 7.18, 8.42 und 8.90 (d, 1H je), 7.26 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 8.70 (d, 2H).

BEISPIEL 41

4-t-BocpiperazinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=4-t-Bocpiperazinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W=CH $\equiv$ OH; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. 4-t-BocpiperazinocarbonylPheS-MeCYS-methylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 38B, ergaben 245 mg S-Methyl-cystein-methylester und 500 mg Boc-piperazinocarbonyl-L-phenylalanin 547 mg eines farblosen Schaums, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

B. 4-t-BocpiperazinocarbonylPhe-S-MeCys

Das Produkt von Beispiel 41A (467 mg) wurde bei 0°C in 1 ml Dioxan und 0.5 ml Wasser gelöst und mit 33 mg Lithiumhydroxid behandelt. Nach 2.5 h wurde die Mischung eingeeengt, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die resultierende Lösung wurde mit Ether extrahiert. Ethylacetat wurde zur wäßrigen Schicht zugesetzt, die mit 1N HCl auf pH 1 gebracht wurde und mit Ethylacetat (4x) extrahiert wurde. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, wodurch 417 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden.

C. 4-t-BocpiperazinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 36B ergaben 100 mg Nor-C-Sta-isopropylester und 203 mg des Produkts von Beispiel 41B 182 mg eines farblosen Feststoffs, DC Rf 0.49 (Ethylacetat/Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.26 und 1.27 (d, 3H je), 1.45 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 3.00 (m, 2H), 3.27 und 3.36 (m, 9H total), 3.77 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.07 (Septett, 1H), 6.84 und 6.93 (d, 1H je), 7.18-7.39 (m, arom.)

BEISPIEL 42

PiperazinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Piperazinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Das Produkt von Beispiel 41 (33 mg) wurde in 2 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und 50 Min. bei 25°C gerührt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 31 mg eines annähernd weißen Pulvers erhalten wurden, DC Rf 0.2 im System C (mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt), HPLC 2.98 Min. in 50/50 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.18 und 1.20 (d, 3H je), 2.10 (s, 3H), 4.00 und 4.21 (m, 1H je), 4.40 (m, 2H), 4.85 (Septett, 1H), 5.33, 6.90, 7.63 und 8.22 (d, 1H je), 7.13-7.33 (m, arom.).

BEISPIEL 43

MorpholinocarbonylhexahydroPhe-S-MeCysnor-C-Sta-
i-propylester (I, Z= Morpholinocarbonylamino;
M=Cyclohexyl; Q=H; R₂=CH₂ SCH₂; X=Cyclohexyl;
W=CH(OH); und Z' CO₂ CH(CH₃)₂)

A. Morpholinocarbonylhexahydro-L-phenylalanin

Das Produkt von Beispiel 7C (4.0 g) wurde in 55 ml 10:1 Methanol-Essigsäure gelöst und 3.5 h bei 25°C mit 1.0 g 10% Rh/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, eingeeengt und zusammen mit Ether eingedampft, wodurch 4.15 g eines farblosen Schaums erhalten wurden, der an Kieselgel (gepackt und geladen mit Ethylacetat, eluiert im selben, gefolgt von Ethanol-Dichlormethan-Gradient) gereinigt wurde, was 704 mg eines farblosen Schaums ergab, DC Rf 0.4.

B. MorpholinocarbonylhexahydroPhe-hydroxy-succinimid-ester

Das Produkt von Beispiel 43A (700 mg) wurde in 5 ml Dimethoxymethan gelöst und der Reihe nach bei 0°C mit 283 mg N-Hydroxysuccinimid und 507 mg Dicyclohexylcarbodiimid behandelt. Die Reaktionsmischung konnte sich über Nacht auf 18°C erwärmen, sie wurde filtriert, eingeeengt, und der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, das zweimal mit gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt wurde, wodurch 704 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden.

C. MorpholinocarbonylhexahydroPhe-S-MeCys

S-Methylcystein (442 mg) wurde in 4.6 ml gesättigtem wäßrigen Natriumbicarbonat gelöst, und 2.5 ml THF wurden zugesetzt, gefolgt von 890 mg des Produkts von Beispiel 43B. Nach Rühren während 20 Min. bei 25°C wurde die Mischung mit Wasser verdünnt, zweimal mit Ethylacetat gewaschen und in Anwesenheit von Ethylacetat mit 1N HCl auf pH 1.1 gebracht. Die organi-

sche Schicht wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht wurde mit vier Portionen Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit 1N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 796 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden.

D. MorpholinocarbonylhexahydroPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B ergaben 94 mg Nor-C-Sta-isopropylester und 170 mg des Produkts von Beispiel 43C 178 mg farbloses Pulver, DC Rf 0.83 im System C, HPLC 4.16 Min. 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.93 (m, 4H), 1.26 und 1.27 (d, 3H je), 2.13 (s, 3H), 2.76 und 3.11 (dd, 1H je), 3.39 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.08 (br, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.82, 6.63 und 6.93 (d, 1H je), 5.04 (Septett, 1H).

BEISPIEL 44

BocProPho-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Bocpyrrolidyl-2-carbonylamino; M=Phenyl;

Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß 1.2 Äquiv., 71 µl Triethylamin verwendet wurden, um das Amin-hydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 233 mg des Produkts von Beispiel 39 und 101 mg Boc-L-prolin 237 mg farbloses Pulver, DC Rf 0.66 im System C.

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.27 und 1.29 (d, 3H je), 1.48 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.67 und 3.04 (dd, 1H je), 4.44 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 5.07 (Septett, 1H), 6.42 und 6.60 (d, 1H), 7.1-7.4 (m, arom.).

BEISPIEL 45

Prophe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid
 (I, Z=(s)-2-Pyrrolidylcarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
 $R_2 = \text{CH}_3 \text{SCH}_2 -$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$;
 und $Z^1 = \text{CO}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Das Produkt von Beispiel 44 (124 mg) wurde in 3 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und bei 25°C während 40 Min. gerührt. Die Mischung wurde eingedampft, wodurch 114 mg eines schwach gelben Pulvers erhalten wurden, DC Rf 0.39 im System C (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

^1H NMR, DMSO, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.27 und 1.29 (d, 3H je), 2.09 (s, 3H), 2.56 (dd, 1H), 4.00, 4.08, 4.22, 4.47 und 4.64 (m, 1H je), 4.85 (Septett, 1H), 5.37, 7.73, 8.41 und 8.78 (d, 1H je), 7.13-7.33 (m, aromat.).

BEISPIEL 46

O-Succinoyl-morpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino;
 M=Phenyl; Q=H; $R_2 = \text{CH}_3 \text{SCH}_2 -$; X=Cyclohexyl;
 W= $\text{CH}(\text{OCO}(\text{CH}_2)_2 \text{CO}_2 \text{H})$; und $Z^1 = \text{CO}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Das Produkt von Beispiel 17E (101 mg) wurde in 0.8 ml Dichlormethan gelöst und mit 16 mg Bernsteinsäureanhydrid und 13 μl Pyridin behandelt. Nach Rühren während 18.5 h wurden bei 25°C 20 mg Dimethylaminopyridin zugesetzt. 4 h später wurden 40 mg Bernsteinsäureanhydrid zugesetzt. Nach Rühren während weiteren 20 Min. wurde die Mischung mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit 1N HCl und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat und dann mit 4% Ethanol in Dichlormethan chromatographiert, wodurch 59 mg farbloses Pulver erhalten wurde, DC Rf 0.1 (Ethylacetat, Kieselgel), HPLC 2.84 Min. in 70/30 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

^1H NMR; CDCl_3 , 300 MHz, partiell, δ ppm: 0.94 (m), 1.24 und 1.27 (d, 3H je), 2.10 (br, 3H), 2.64-3.54 (m), 3.6 (m, 4H), 4.23, 4.53 und 4.67 (m, 1H je), 4.96 (br, 1H), 4.98 (Septett, 1H), 5.14 (br, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.16-7.39 (m, aromat.).

BEISPIEL 47

MorpholinocarbonylPhe-N-MeNlenor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl;
Q=CH₃; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B ergaben 76 mg Nor-C-Sta-isopropylester und 126 mg des Produkts von Beispiel 30E 117 mg farblosen Schaum, DC Rf 0.68 im System C. Das gewünschte Produkt dieser Mischung wurde durch präparative HPLC an einer 9,8 x 250 mm Zorbax C-8 Kolonne, 6.3 ml/Min 75/25 Acetonitril-Wasser, Ret.Zeit 5.61 Min, isoliert und von einer unerwünschten inaktiven Komponente mit 6.42 Min. getrennt. Farbloser Schaum (60 mg) wurde so erhalten, analytische HPLC 4.98 Min. in 75/25 Acetonitril-Wasser.

^1H NMR, CDCl_3 , 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.83 (t, 3H), 1.23 und 1.26 (d, 3H je), 2.70 (s, 3H), 2.95 und 3.09 (dd, 1H je), 3.22-3.45 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 4.02 und 4.05 (d, 1H total), 4.95 (m, 2H), 5.15 und 7.75 (d, 1H je), 7.14-7.38 (m, aromat.).

BEISPIEL 48

PiperidinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=Piperidinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. PiperidinocarbonylPhe-benzylester

Das Produkt von Beispiel 7A (1.74 g) wurde in 13 ml Dichlor-
methan gelöst und bei 0°C mit 0.61 ml Piperidin behandelt.
Nach 15 Min. wurde 0.1 ml Piperidin zugesetzt, und die Lösung
wurde eingedampft, und der Rückstand wurde an Kieselgel mit
Ethylacetat-Hexane chromatographiert, wodurch 1.16 g eines
farblosen Öls erhalten wurde, DC Rf 0.36 im 1:1 System A.

B. PiperidinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 48A (1.6 g) wurde in 50 ml 10:1 Me-
thanol-Essigsäure gelöst und 30 Min. bei 25°C mit 0.6 g 10%
Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt. Die Mischung wurde
durch Celit filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rück-
stand zuerst zusammen mit zugesetztem Toluol und dann mit
Ether eingedampft, wodurch 1.17 g eines farblosen Schaums er-
halten wurde, DC Rf 0.50 im System C.

C. Boc-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Pro-
dukts von Beispiel 38B ergaben 900 mg Nor-C-Sta-isopro-
pylester und 871 mg Boc-S-methyl-L-cystein 1.04 g eines
farblosen Pulvers, DC Rf 0.42 im 1:1 System A.

D. S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 48C (1.03 g) wurde in 6 ml 4N HCl-
Dioxan gelöst, 45 Min. bei 25°C gerührt und eingeengt, wo-
durch 998 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden, DC
Rf 0.48 im System C.

E. PiperidinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-
i-propylester

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß Triethylamin verwendet wurde, um das Amin-hydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 130 mg des Produkts von Beispiel 48D und 90 mg des Produkts von Beispiel 48B 117 mg farblosen Feststoff, DC Rf 0.44 (Ethylacetat-Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.27 und 1.29 (d, 3H je), 2.08 (s, 3H), 2.75, 2.92, 3.13 und 3.31 (dd, 1H je), 3.20 (m), 4.11 (s, 2H), 4.33-4.58 (m), 4.72 und 6.90 (d, 1H je), 5.09 (Septett, 1H), 7.19-7.4 (m, arom.).

BEISPIEL 49

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-2-hydroxy-
i-butyl-ke-ton (7, Z=Morpholinocarbonylamino;
M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH(OH);
und Z'=COCH₂C(OH)(CH₃)₂)

A. 6(S)-Bocamino-5(R)-benzyloxy-7-cyclohexyl-
2-methyl-2-hydroxy-4-hexanon

3(S)-t-Butoxycarbonylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclo-hexylbutyr-aldehyd (475 mg) wurde bei -78°C zu einer Lösung von 2.5 Äquiv. Lithiumethylacetat (aus 5 ml THF, 392 μ l Diisopropylamin und 1.75 ml 1.6M n-Butyllithium in Hexan bei 0°C, gefolgt von 272 μ l Ethylacetat bei -78°C) zugesetzt und 10 Min. bei -78°C und 10 Min. bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde mit wäßrigem Ammoniumchlorid unterbrochen. Die Produkte wurden durch Etherextraktion isoliert, wodurch 548 mg der isomeren Substanzen erhalten wurden (DC Rf 0.35 und 0.28 im 1:1 System B). Dieses Material zusammen mit 217 mg der gleichen, identisch jedoch getrennt hergestellten Substanzen wurden in 8 ml THF gelöst und bei 0°C mit 5.9 ml 1.3M etherischem Methyllithium behandelt, 5 Min. gerührt und mit wäßriger Ammoniumchloridlösung abgeschreckt. Ein gelbliches Öl (702 mg) wurde durch Etherextraktion erhalten. DC Rf 0.2 im 1:1 System B.

Dieses Material wurde in 25 ml Aceton gelöst und mit 2 ml Chromsäurelösung (Org. Syn. Coll. Bd. V, S. 310) behandelt und eingengt, in Wasser gelöst und wiederholt mit Ethylacetat extrahiert, der über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel gereinigt wurde, wodurch 172 mg farbloser Feststoff erhalten wurden, DC Rf 0.34 im 1:1 System B.

B. 6(S)-Amino-5(R)-benzyloxy-7-cyclohexyl-2-methyl-2-hydroxy-4-hexanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 49A (124 mg) wurde bei 0°C in 0,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, 20 Min. gerührt, eingengt, und der Rückstand wurde zusammen mit Toluol, Ether und Ether, enthaltend 1.1 Äquiv. HCl (in Dioxan), eingedampft, wodurch 106 mg eines gelblichen Öls erhalten wurden.

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-2-hydroxy-i-butyl-ke-ton-benzylether

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß Triethylamin zugesetzt wurde, um das Amin-hydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 104 mg des Produkts von Beispiel 49B und 106 mg des Produkts von Beispiel 8C 60 mg farblosen Feststoff, DC Rf 0.4 (Ethylacetat/Kieselgel).

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-2-hydroxy-i-butyl-ke-ton

Das Produkt von Beispiel 49C (58 mg) wurde in 10 ml 1:1 Essigsäure-Methanol gelöst und 20 h bei 25°C mit 100 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoffdruck geschüttelt. Die Mischung wurde durch Celit filtriert, eingengt und an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexane gereinigt, wodurch 20 mg farbloses Pulver erhalten wurden, DC Rf 0.22 (Ethylacetat/Kieselgel).

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.88 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 2.76 und 2.87 (d, 1H je), 3.00 und 3.16 (dd, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.16 (br, 1H), 4.23 (m, 1H),

4.51 (m, 2H), 5.00, 6.62 und 6,73 (d, 1H je), 7.13-7.36 (m, aromat.).

BEISPIEL 50

4-HydroxypiperidinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-
i-propylester (I, Z=4-Hydroxypiperidinocarbonyl-
amino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl;
W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Eine Lösung von 150 mg des Produkts von Beispiel 39 und 40 μ l Triethylamin in 0.8 ml Dichlormethan wurde bei 0°C zu einer 0°C-Lösung von 49 mg Carbonyldiimidazol und 20 mg Imidazol in 0.3 ml Dichlormethan zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 25 mg 4-Hydroxypiperidin in 0.3 ml Dichlormethan wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 1.5 h bei 0°C und 20 h bei 20°C gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 1N HCl (2x) und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel gereinigt, wodurch 26.1 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden. DC Rf 0.22 (Ethylacetat/Kieselgel). HPLC 3.10 Min. in 60/40 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.27 und 1.29 (d, 3H je), 2.10 (s, 3H), 2.73 und 3.30 (dd, 1H je), 3.03 (m, 3-4H), 3.58 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.82 (d, 1H), 5.08 (Septett, 1H), 6.91 und 7.09 (d, 1H je), 7.19-7.40 (m, aromat.).

BEISPIEL 51

Methyl-3(S)-(BocPheHisamino)-2(S)-azido-4-cyclohexylbutyrat als eine Mischung mit 3(R), 2(R)-Isomer (I, Z=Bocamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂N₃; und Z¹=CO₂CH₃)

A. Racemisches Methyl-3(S)-Bocamino-4-cyclohexyl-
2(R)-hydroxybutyrat

10 g einer Mischung von 80% N-t-Butoxycarbonyl-(S)-3-amino-

(R)-2-hydroxy-4-phenylbutyronitril und 20% des entsprechenden 2(S) Isomeren (U.S. 4 668 769) wurden 18 h in einer Mischung von 80 ml p-Dioxan, 30 ml Wasser und 30 ml konz. HCl zum Rückfluß erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, und die Lösung wurde mit Chloroform (3x) gewaschen. Die wäßrige Lösung wurde abgekühlt und mit HCl auf pH 7.5 gebracht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet, wodurch 4.10 g eines leicht grünlichen Feststoffs erhalten wurden. Dieses Material wurde in 40 ml p-Dioxan und 20 ml Wasser gelöst, die Lösung wurde mit Natriumhydroxid auf pH 11 gebracht und mit 5.85 ml Di-t-butylidicarbonat behandelt. Der pH wurde mit Natriumhydroxid zwischen 9.5 und 11.2 gehalten, und nach 1.5 h wurde die Mischung teilweise eingeeengt. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde 3x mit Ether gewaschen, dann in Anwesenheit von Ethylacetat auf pH 1.0 angesäuert, getrennt und mit Ethylacetat weiter extrahiert. Die Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wodurch 4.7 g eines leicht gelben Feststoff erhalten wurden, DC Rf 0.38 im System C. Dieses Material wurde in 100 ml Methanol, enthaltend 12 ml Essigsäure gelöst, und 5.5 h bei 25°C mit 1.1 g 10% Rh/C unter 58 psi Wasserstoff geschüttelt, filtriert und eingedampft, wodurch 4.58 g gelber Schaum erhalten wurden, DC Rf 0.45 im System C. Dieses Material wurde in Ether gelöst und mit überschüssigem etherischen Diazomethan behandelt und dann mit Essigsäure, um das überschüssige Diazomethan zu eliminieren, eingeeengt und an Kieselgel (Ethylacetat-Hexane) gereinigt, wodurch 4.3 g eines wachsartigen Feststoffs erhalten wurden, DC Rf 0.5 (1:1 System A) $[\alpha]_D^{20}$ im wesentlichen Null (CHCl_3 , $c=1.1$).

B. Racemisches Methyl-3(S)-Bocamino-4-cyclohexyl-2(S)-azidobutyrat

2 g des Produkts von Beispiel 51A, 4.16 g Triphenylphosphin und 12.1 ml Stickstoffwasserstoffsäure (aus Natriumazid und Schwefelsäure in Benzol/Wasser, das Benzol getrocknet über Natriumsulfat und titriert mit Standardbase) wurden bei 0°C in 60 ml Benzol insgesamt gelöst und mit 2.49 ml Diethylazo-

dicarboxylat behandelt. Die Mischung wurde 30 Min. gerührt, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel (Ether-Hexane) gereinigt, wodurch 1.02 g eines wachsartigen annähernd weißen Feststoff erhalten wurde, DC Rf 0.48 in 1:3 System A.

C. Racemisches Methyl-3(S)-amino-4-cyclohexyl-2(S)-azidobutyrat-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 51B (430 mg) wurde in 15 ml 4N HCL Dioxan gelöst, bei 25°C 1 h gerührt und eingedampft, wodurch 355 mg eines annähernd weißen Schaums erhalten wurden, DC Rf 0.22 im System C.

D. Methyl-3(S)-(BocPheHis(imBoc)amino)-2(S)-azido-4-cyclohexylbutyrat als 1:1 Mischung mit dem 3(R), 2(R)-Isomeren

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 340 mg des Produkts von Beispiel 51C und 710 mg BocPheHis(imBoc) 620 mg der Titelsubstanzen, DC Rf 0.45 und 0.47 (5%Ethanol-Dichlormethan) als einen farblosen Schaum.

E. Methyl-3(S)-(BocPheHisamino)-2(S)-azido-4-cyclohexylbutyrat als eine Mischung mit dem 3(R), 2(R)-Isomeren

Das Produkt von Beispiel 51D (380 mg) wurde in 10 ml 5:1 Essigsäure-Wasser gelöst, 4 h bei 25°C gerührt, eingeeengt, zusammen zuerst mit zugesetztem Toluol, dann Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 280 mg eines leicht gelben Schaums erhalten wurden.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 1.37 (s, 9H), 3.76 und 3.78 (s, ca. 1:1 Verh. 3H total), 6.80 (s, 1H), 7.53 und 7.55 (s, 1:1 1H total).

BEISPIEL 52

Methyl-3(S)-(BocPheHisamino)-2(S)-amino-4-cyclo-hexyl-butyrat als eine Mischung mit dem 3(R), 2(R)-Isomeren (I, Z=Bocamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂NH₂; und Z¹=CO₂CH₃)

Das Produkt von Beispiel 51D (275 mg) wurde in 20 ml Ethanol, enthaltend 0.5 ml Essigsäure, gelöst und 3 h bei 25°C mit 100 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, filtriert und eingeeengt, wodurch 240 mg eines leicht braunen Feststoffs erhalten wurden, HPLC 5.64 und 7.01 Min. in 60/40 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, CDCl₃ 300 MHz, partiell, δppm: 1.33 und 1.35 (s, 9H total), 3.72 (s, 3H total), 6.78 (s, 1H total).

BEISPIEL 53

Methyl-3(S)-(BocPheHisamino)-2(R)-azido-4-cyclo-hexylbutyrat als eine Mischung mit 3(R), 2(S)-Isomer (I, Z=Bocamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂N₃; und Z¹=CO₂CH₃)

A. Racemisches Methyl-3(S)-Bocamino-4-cyclohexyl-2(S)-benzoyloxybutyrat

Eine Lösung von 600 mg des Produkts von Beispiel 51A, 700 mg Benzoessäure und 1.5 g Triphenylphosphin in 5 ml THF wurde bei 25°C mit 0.9 ml Diethylazodicarboxylat behandelt. Nach 1.5 h wurden 230 mg Benzoessäure, 0.5 g Triphenylphosphin und 0.3 ml Diethylazodicarboxylat zugesetzt, und 3 h später wurde die Mischung 12 h auf 0°C gekühlt. Die Mischung wurde an Kieselgel (Ethylacetat/Hexane) gereinigt, wodurch 509 mg farbloser Feststoff erhalten wurden, DC Rf 0.41 im 1:3 System A.

B. Racemisches Methyl-3(S)-Bocamino-4-cyclohexyl-2(S)-hydroxybutyrat

Das Produkt von Beispiel 53A (550 mg) wurde in 5 ml Methanol gelöst und bei 25°C mit 9 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat be-

handelt. Nach 1.8 h wurde die Mischung eingeeengt, und der Rückstand wurde an Kieselgel gereinigt, wodurch 326 mg öliges Schaum erhalten wurden, DC Rf 0.18 im 1:3 System A.

C. Racemisches Methyl-3(S)-Bocamino-4-cyclohexyl-2(R)-azidobutyrat

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 51B ergaben 320 mg des Produkts von Beispiel 53B 280 mg farblosen, wachsartigen Feststoff, DC Rf 0.50 im 1:3 System B.

D. Racemisches Methyl-3(S)-amino-4-cyclohexyl-2(R)-azidobutyrat-hydrochlorid

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 51C ergaben 260 mg des Produkts von Beispiel 53C 198 mg leicht gelben Feststoff.

E. Methyl-3(S)-(BocPheHis(imBoc)-amino)-2(R)-azido-4-cyclohexylbutyrat als eine Mischung mit 3(R), 2(S)-Isomer

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 1C ergaben 192 mg des Produkts von Beispiel 53D und 398 mg BocPheHis(imBoc) (U.S. 4 559 198) 253 mg eines leicht gelben Schaums, DC Rf 0.5 (Ethylacetat).

F. Methyl-3(S)-(BocPheHisamino)-2(R)-azido-4-cyclohexylbutyrat als eine Mischung mit dem 3(R), 2(S)-Isomeren

Das Produkt von Beispiel 53E (211 mg) wurde 4 h bei 25°C in 12 ml 5:1 Essigsäure-Wasser gerührt, eingeeengt und getrocknet, wodurch 210 mg leicht gelber Schaum erhalten wurden, DC Rf 0.1 im System C.

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz, partiell, δ ppm: 1.30 und 1.34 (s, 3:2 Verh., 9H total), 3.76 und 3.81 (s, 3:2 Verh., 3H total), 6.67 und 6.78 (s, 2:3 Verh., 1H total), 7.52 und 7.55 (s, 2:3 Verh., 1H total).

BEISPIEL 54

Methyl-3(S)-(BocPheHis-amino)-2(R)-amino-4-cyclohexylbutyrat als eine Mischung mit dem 3(R), 2(S)-Isomeren (I, Z=Bocamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=Imidazol-4-ylmethyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂ NH₂; und Z¹=CO₂CH₃)

Das Produkt von Beispiel 53F (170 mg) wurde in 15 ml Ethanol und 0.4 ml Essigsäure gelöst und 1.5 h bei 25°C mit 90 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, filtriert, eingeeengt, zusammen mit Ether und Toluol eingedampft und getrocknet, wodurch 170 mg leicht brauner Feststoff erhalten wurden, HPLC 5.17 und 6.17 Min. (ca 1:1) in 35/65 Acetonitril-pH 2.1-Phosphat.

¹H NMR, DMSO-d₆, 300 MHz, partiell, δ ppm: 1.29 (s, 9H), 3.56 und 3.61 (s, 3:2 Verh., 3H total), 6.80 und 7.50 (s, 1H je).

BEISPIEL 55

MorpholinocarbonylPheLeu-nor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=CH₂CH(CH₃)₂; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CO₂CH₃)

A. Nor-C-Sta-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 0.15 g Boc-nor-C-Sta-methylester in 4 ml 4N HCl/Dioxan wurde 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch 0.15 g eines weißen Feststoffs erhalten wurde. Das Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.65 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 6.47 (d, J=4Hz, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheLeu-methylester

Zu einer Lösung von 0.30 g MorpholinocarbonylPhe und 0.22 g HCl-LeuOMe in 5 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ wurde der Reihe nach mit 0.12 g TEA, 0.18 g HBT und 0.24 g DCC zugesetzt. Nach Rühren während 20 h bei RT wurde die Lösung durch Celit fil-

triert und mit 2 x 10 ml 0.1N Natriumhydroxid gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an SiO_2 (2:1 EtOAc:Hex) chromatographiert, wodurch 0.43 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 3.71 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.25 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheLeu

Zu einer Lösung von 0.43 g MorpholinocarbonylPheLeuOMe in 10 ml MeOH wurde 0.1 g K_2CO_3 zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum auf ein Volumen von 10 ml eingeeengt und wurde mit 1N HCl angesäuert und mit 3 x 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (2d, 6H), 4.45 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.36 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H).

D. MorpholinocarbonylPheLeunor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPheLeu (96 mg) wurde mit 80 mg Nor-C-StaOMe-HCl unter Verwendung des oben beschriebenen DCC-Verfahrens kondensiert. Das rohe Produkt wurde an SiO_2 (29:1 CH_2Cl_2 :EtOH) chromatographiert, wodurch 68 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (2d, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.41 (m, 2H).

BEISPIEL 56

MorpholinocarbonylPheMetnor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

$\text{R}_2=\text{CH}_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und

$\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}_3$)

A. MorpholinocarbonylPheMet-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.30 g) wurde unter Verwendung des

DCC-Verfahrens in Beispiel 55 mit 0.24 g HCl-MethioninOMe gekuppelt. Das rohe Material wurde an SiO₂ (2:1, EtOAc:Hex) chromatographiert, wodurch 0.36 g des reinen Dipeptids erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.57 (m, 2H).

B. MorpholinocarbonylPheMet

MorpholinocarbonylPheMet-methylester (0.36 g) wurde unter Verwendung des Verfahrens in Beispiel 55 verseift, wodurch 0.3 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 4.61 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheMetnor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPheMet (0.10 g) wurde unter Verwendung von DCC (Beispiel 1) an 0.080 g Nor-C-StaOME-HCl (Beispiel 55) gekuppelt. Das rohe Produkt wurde an SiO₂ (29:1, CH₂Cl₂:EtOH) chromatographiert, wodurch 50 mg reines Produkt und 32 mg unreines erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.46 (m, 1H).

BEISPIEL 57

MorpholinocarbonylPhePhenor-C-Sta-methylester
(I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=Benzyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH₃)

A. MorpholinocarbonylPhePhe-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.30 g) wurde unter Verwendung des im Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens mit 0.26 g PheOMe-HCl kondensiert. Das rohe Dipeptid wurde an SiO₂ (1:2 EtOAc:Hex) chromatographiert, wodurch 0.37 g reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.65 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.78 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPhePhe

MorpholinocarbonylPhePhe-methylester (0.37 g) wurde wie in Beispiel 55 verseift, wodurch 0.35 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.59 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.10 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhePhenor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPhePhe (0.10 g) wurde unter Verwendung von DCC wie in Beispiel 55 beschrieben mit 0.080 g Nor-C-StaOMe-HCl kondensiert. Das rohe Produkt wurde an SiO_2 (29:1 CH_2Cl_2 :EtOH) chromatographiert, wodurch 0.10 g reine Verbindung erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.74 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.52 (m, 1H).

BEISPIEL 58

MorpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}_3$)

A. MorpholinocarbonylPhe-S-MeCys-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.96 g) und S-MeCysOMe-HCl (0.55 g) wurden unter Verwendung des wasserlöslichen Reagens DEC zusammen mit TEA und HBT wie in Beispiel 55 gekuppelt. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 ml EtOAc verdünnt, mit 2 x 35 ml 0.1N HCl und 2 x 35 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das rohe Produkt (1.15 g) war rein genug, um weiterverarbeitet zu werden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.65 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPhe-S-MeCys

MorpholinocarbonylPhe-S-MeCys-methylester (1.15 g) wurde wie in Beispiel 55 verseift, ausgenommen, daß die Reaktionsmischung am Anfang während 15 Min. bei 0° und dann bei RT ge-

rührt wurde. Das rohe Produkt (1.0 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 3H), 4.63 (m, 1H), 4.77 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhe-S-MeCysnor-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPhe-S-MeCys (130 mg) wurde unter Verwendung des im Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Nor-C-StaOMe-HCl gekuppelt. Das rohe Produkt wurde an SiO_2 (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH) chromatographiert, was 58 mg reines Produkt lieferte. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.40 (m, 2H).

BEISPIEL 59

MorpholinocarbonylPhe-S-EtCysnor-C-Sta-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und $\text{Z}'=\text{CO}_2\text{CH}_3$)

A. MorpholinocarbonylPhe-S-EtCys-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.20 g) wurde unter Verwendung von DCC wie in Beispiel 55 beschrieben mit S-EtCysOMe-HCl (0.15 g) gekuppelt. Die rohe Verbindung wurde an SiO_2 (3:1 EtOAc:Hex) chromatographiert, wodurch 0.20 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.45 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.64 (m, 2H).

B. MorpholinocarbonylPhe-S-EtCys

MorpholinocarbonylPhe-S-EtCys-methylester (0.20 g) wurde wie in Beispiel 55 verseift, wodurch 0.11 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.50 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.79 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhe-S-EtCysnor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPhe-S-EtCys (0.11 g) wurde unter Verwendung

des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Nor-C-StaOMe-HCl gekuppelt. Die rohe Verbindung wurde an SiO₂ (29:1 CH₂Cl₂:EtOH) chromatographiert, wodurch 0.10 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (t, J=7Hz, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.40 (m, 2H).

BEISPIEL 60

MorpholinocarbonylPhe-O-BSer-nor-C-Sta-methylester (I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₂OCH₂C₆H₅; X=Cyclohexyl; W=CH=CHOH; und Z'=CO₂CH₃)

A. MorpholinocarbonylPhe-O-BSer-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.31 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 55 beschriebenen Standard-DCC-Reaktion an O-BSerOMe-HCl gekuppelt. Die rohe Verbindung wurde an SiO₂ (1:3 EtOAc:Hex) chromatographiert, wodurch 0.28 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H), 4.43 (m, 2H), 4.63 (m, 2H).

B. MorpholinocarbonylPhe-O-BSer

MorpholinocarbonylPhe-O-BSer-methylester (0.28 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift. Die rohe Säure (0.19 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.40 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhe-O-BSer-nor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPhe-O-BSer (0.19 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Nor-C-StaOMe-HCl (0.14 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde durch Chromatographie an SiO₂ (29:1 CH₂Cl₂:EtOH) gereinigt, wodurch 0.11 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (s, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.45 (AB, 2H).

BEISPIEL 61

MorpholinocarbonylPhe-O-BThrnor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=CH(CH₃)OCH₂C₆H₅; X=Cyclohexyl; W=CH//OH;

Z¹=CO₂CH₃)

A. MorpholinocarbonylPhe-O-BThr-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.30 g) und OBThrOMe-HCl (0.35 g) wurden unter Verwendung des Standard-DCC-Verfahrens (Beispiel 55) gekuppelt. Das rohe Material (0.62 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, J=6Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.38 (AB, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.64 (m, 1H).

B. Morpholinocarbonyl-OBThr

MorpholinocarbonylPhe-OBThr-methylester (0.62 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.41 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (d, J=6Hz, 3H), 4.43 (AB, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.70 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhe-OBThrnor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPhe-OBThr (99 mg) und Nor-C-StaOMe-HCl (14 mg) wurden unter Verwendung der Standard-DCC-Reaktion (Beispiel 55) gekuppelt. Das rohe Material wurde durch Chromatographie (29:1 CH₂Cl₂:EtOH) gereinigt, wodurch 97 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, J=6Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H).

BEISPIEL 62

MorpholinocarbonylPheNvanor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=
n-Propyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH₃)

A. MorpholinocarbonylPheNva-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.20 g) und NvaOMe-HCl (0.10 g) wurden unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens kondensiert. Das rohe Material wurde an SiO₂ chromatographiert (4:1 EtOAc:Hex), wodurch 0.22 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, J=7Hz, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.54 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheNva

MorpholinocarbonylPheNva-methylester (0.22 g) wurde nach dem Standardverfahren (Beispiel 55) verseift, wodurch 0.17 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J=7Hz, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.62 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheNvanor-C-Sta-methylester

MorpholinocarbonylPheNva (0.10 g) und Nor-C-StaOme-HCl (0.075 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens gekuppelt. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie (29:1 CH₂Cl₂:EtOH) gereinigt, wodurch 0.12 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J=7Hz, 3H), 3.72 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.53 (m, 1H).

BEISPIEL 63

MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Sta-n-propylamid
(I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=
n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CONH(CH₂)₂CH₃)

A. Boc-nor-C-Sta-n-propylamid

Zu einer Lösung von 100 mg Boc-nor-C-Sta und 21 mg n-Propylamin in 5 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden 54 mg HBT und 70 mg DEC zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 20 ml H₂O, 2 x 20 ml 0.1N HCl, 2 x 20 ml 0.1 NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 142 mg rohes Amid erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, J=7Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 3.85 (m, 1H), 4.04 (d, J=3Hz, 1H).

B. Nor-C-Sta-n-propylamid-hydrochlorid

Eine Mischung von 139 mg Boc-nor-C-StaNHnPr in 3 ml 4N HCl in Dioxan wurde 3 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde in Vakuum eingeeengt, wodurch 96 mg rohes Produkt erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (t, J=7Hz, 3H), 3.06 (m, 2H), 4.03 (d, J=3Hz, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Sta-n-propylamid

MorpholinocarbonylPhenNle (135 mg) wurde mit HCl-nor-C-StaNHnPr (96 mg) unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens gekuppelt. Das rohe Produkt wurde an SiO₂ (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) chromatographiert, wodurch 113 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, J=7Hz, 3H), 4.08 (d, J=7Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.80 (m, 1H).

BEISPIEL 64

MorpholinocarbonylPheNle-nor-C-Sta-i-propylamid
(I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=
n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; Z¹=CONHCH(CH₃)₂)

A. Boc-nor-C-Sta-i-propylamid

Isopropylamin (29 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Boc-nor-C-Sta (100 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde an SiO₂ (9:1 CH₂Cl₂) chromatographiert, wodurch 73 mg reines Amid erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, J=5Hz, 3H), 1.12 (d, J=5Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.82 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.03 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-i-propylamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaNH₂Pr (62 mg) wurde während 3 h durch Rühren in 2 ml 4N HCl-Dioxan von der Schutzgruppe befreit. Die Lösung wurde im Vakuum zu 52 mg eines weißen Feststoffs eingengt. Das rohe HCl-Salz wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (m, 6H), 3.92 (m, 1H), 3.98 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylamid

MorpholinocarbonylPheNle (48 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an HCl-nor-C-Sta-NH₂Pr (48 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde an SiO₂ (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) chromatographiert, wodurch 60 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, J=6Hz, 6H), 4.00 (m, 1H), 4.03 (m, 3H), 4.33 (m, 2H).

BEISPIEL 65

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-butylamid

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

Z¹=CONHCH₂CH(CH₃)₂)

A. Boc-nor-C-Sta-i-butylamid

Isobutylamin (49 ml) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Boc-nor-C-StaNH₂ (100 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde durch Chromatographie (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) gereinigt, wodurch 75 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (d, J=6Hz, 6H), 1.39 (s, 9H), 3.83 (m, 1H), 4.03 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-i-butylamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaNH₂ (173 mg) wurde wie in Beispiel 64 von der Schutzgruppe befreit wodurch 170 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85 (d, J=6Hz, 6H), 2.93 (m, 2H), 4.03 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-butylamid

MorpholinocarbonylPhenle (235 mg) wurde unter Verwendung des DCC-Verfahrens (Beispiel 55) an HCl-nor-C-StaNH₂ (160 mg) gekuppelt. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) gereinigt, wodurch 152 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (d, J=6Hz, 6H), 4.08 (d, J=3Hz, 1H), 4.32 (m, 2H).

BEISPIEL 66

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-methyl-N-i-propylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=CON(CH₃)CH(CH₃)₂)

A. Boc-nor-C-Sta-N-methyl-N-i-propylamid

N-Methyl-N-isopropylamin (44 mg) wurden unter Verwendung des DCC-Verfahrens (Beispiel 55) mit Boc-nor-C-Sta (120 mg) gekuppelt. Das rohe Produkt wurde chromatographiert (39:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 56 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9H), 2.89 (s, 3H), 4.74 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-N-methyl-N-i-propylamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaN(Me)iPr (56 mg) wurde wie in Beispiel 64 von der Schutzgruppe befreit, wodurch 52 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.00 (s, 3H), 4.30 (s, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-methyl-N-i-propylamid

MorpholinocarbonylPheNle (73 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an HCl-nor-C-Sta(Me)iPr (52 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde durch Chromatographie (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) gereinigt, wodurch 99 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.53 (m, 1H).

BEISPIEL 67

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-methyl-N-i-butylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino M=Phenyl;
 Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
 $Z^1 = \text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. Boc-nor-C-Sta-N-methyl-N-i-butylamid

N-Methyl-N-isobutylamin (56 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an Boc-nor-C-Sta (128 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 130 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 9H), 3.03 (s, 3H), 4.28 (m, 1H).

B Nor-C-Sta-N-methyl-N-i-butylamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaN(Me)iBu (123 mg) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, was 118 mg rohes Salz lieferte, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.67 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.61 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N-methyl-N-i-butylamid

MorpholinocarbonylPheNle (173 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 55 beschriebenen DCC-Verfahrens an HCl-nor-C-StaN(Me)iBu (118 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 184 mg reines Material erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.04 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.57 (m, 1H).

BEISPIEL 68

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-n-pentylamid

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CONH(CH₂)₄CH₃)

A. Boc-nor-C-Sta-n-pentylamid

N-Pentylamin (29 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 63 beschriebenen DEC-Verfahrens an Boc-nor-C-Sta (100 mg) gekuppelt. Das rohe Material (128 mg) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 3.25 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.05 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-n-pentylamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaNHnPh (128 mg) wurde wie in Beispiel 63 von der Schutzgruppe befreit, wodurch 108 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.09 (m, 2H), 4.00 (d, J=4Hz, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-n-pentylamid

MorpholinocarbonylPhenle (138 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens an HCl-nor-C-StaNHnPh (108 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 140 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.74 (m, 1H).

BEISPIEL 69

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N,N-bisethylenoxy-

amid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CON(CH₂CH₂)₂O)

A. Boc-nor-Sta-N,N-bisethylenoxyamid

Morpholin (43 mg) wurde unter Verwendung des Standard-DCC-

Verfahrens (Beispiel 55) an Boc-nor-C-Sta (100 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (4:1 EtOAc:Hex), wodurch 134 mg reines Produkt erhalten wurde, NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H), 4.06 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H), 4.22 (br, 1H).

B. Nor-C-Sta-N,N-bisethylenoxyamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaMr (122 mg) wurde durch das Standardverfahren (Beispiel 63) von der Schutzgruppe befreit, wodurch 125 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.34 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Sta-N,N-bisethylenoxyamid

MorpholinocarbonylPhenNle (142 mg) wurde unter Verwendung des Standard-DCC-Verfahrens (Beispiel 55) an HCl-nor-C-StaMr (101 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde durch Chromatographie gereinigt (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 72 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.16 (m, 1H), 4.25 (br, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.97 (m, 1H).

BEISPIEL 70

MorpholinocarbonylPhenNlenor-C-Sta-N,N-bisethylen-N'-methylazaamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und $\text{Z}^1=\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N-CH}_3$)

A. Bocnor-C-Sta-N,N-bisethylen-N'-methylazaamid

1-Methylpiperazin (50 mg) wurde unter Verwendung der Standard-DCC-Reaktion (Beispiel 55) an Boc-nor-C-Sta (100 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 118 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.24 (s, 1H).

B. Nor-C-Sta-N,N-bisethylen-N'-methylazaamid-hydrochlorid

Boc-nor-C-StaMePip (118 mg) wurde unter Verwendung der Standardbedingungen (Beispiel 63) von der Schutzgruppe befreit, wodurch 113 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (m, 2H).

C. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-N,N-bisethylen-N'-methylazaamid

MorpholinocarbonylPheNle (133 mg) wurde unter Verwendung der Standard-DCC-Reaktion (Beispiel 55) an HCl-nor-C-StaMePip (105 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 110 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.52 (m, 1H).

BEISPIEL 71

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-Propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. Nor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 100 mg Boc-nor-C-Sta in 2 ml wasserfreiem Isopropanol wurde mit wasserfreiem HCl gesättigt, und die resultierende Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch 98 mg rohes Salz erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (d, J=6Hz, 6H), 3.28 (m, 1H), 4.05 (d, J=5Hz, 1H), 4.92 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheNle (142 mg) wurde unter Verwendung der Standard-DCC-Reaktion (Beispiel 55) an HCl-nor-C-StaOiPr (92 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert

(9:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 60 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, J=7Hz, 6H), 4.06 (br, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 72

MorpholinocarbonylPheO-MeSer^{error}-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl;
Q=H; R₂=CH₃OCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH);
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPheOMeSer-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.5 g) wurde unter Verwendung der in
Beispiel 58 beschriebenen DEC-Reaktion an DL-O-MethylserinOMe

(0.34 g) gekuppelt. Das rohe Material (0.37 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (ein Isomeres) (300 MHz, CDCl_3) δ 3.42 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.65 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheO-MeSer

MorpholinocarbonylPheOMeSer (0.37 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.16 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (ein Isomeres) (300 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.73 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheO-MeSernor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheOMeSer (0.15 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-nor-C-StaOiPr (0.10 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (29:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 43 mg reines Produkt und 36 mg Serin-epimer erhalten wurden. NMR (Hauptisomeres) (300 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.96 (m, 2H).

BEISPIEL 73

MorpholinocarbonylPheO-EtSernor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

$\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und

$\text{Z}^1 = \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. BocO-EtSer

Zu einer Lösung von 0.94 g BocSer in 66 ml THF wurde eine Lösung von 1.47 g NaOMe in 2.6 ml MeOH zugesetzt, gefolgt von 11.7 g EtJ. Nach 15 Min. wurde weiteres NaOMe (0.49 g) und EtJ (2 ml) zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Weiteres NaOMe und EtJ wurden zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde während weiteren 6 Stunden gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum eingeeengt, in 25 ml H_2O gelöst und mit 2 x 25 ml Ether gewaschen. Die wäß-

rige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit 4 x 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zu 0.34 g rohem Produkt eingeeengt, das weiter behandelt wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.53 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.43 (m, 1H).

B. O-EtSer-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 0.51 g BocOEtSer in 25 ml wasserfreiem MeOH wurde mit wasserfreiem HCl gesättigt und 18 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und der feste Rückstand wurde umkristallisiert (EtOH/Ether), wodurch 0.31 g reines Salz erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.10 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.28 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylO-EtSer-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.36 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-OEtSerOMe (0.25 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 0.22 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3.41 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.62 (m, 2H).

D. MorpholinocarbonylPheO-EtSer

MorpholinocarbonylPheOEtSerOMe (0.22 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.15 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (2t, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.72 (m, 1H).

E. MorpholinocarbonylPheO-EtSernor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheOEtSer (75 mg) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-nor-C-StaOiPr (54 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 50 mg reines Produkt erhalten

wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3.44 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 5.04 (m, 1H).

BEISPIEL 74

MorpholinocarbonylPheTetramethylenGlynor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $R_2=-(\text{CH}_2)_4-$; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; $Z^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. TetramethylenGlycin-methylester-hydrochlorid

Eine Lösung von 2.5 g α -TetramethylenGly in 30 ml MeOH wurde mit wasserfreiem HCl gesättigt und 60 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde aus Ether/Ethanol umkristallisiert, wodurch 2.4 g reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.77 (s, 3H).

B. MorpholinocarbonylPheTMGly-methylester

MorpholinocarbonylPhe (0.50 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-TMGlyOMe (0.36 g) gekuppelt. Das rohe Material (0.48 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 3H), 4.57 (m, 2H), 5.51 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheTMGly

MorpholinocarbonylPheTMGlyOMe (0.48 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.43 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne Reinigung weiter bearbeitet wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.39 (m, 2H), 6.55 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

D. MorpholinocarbonylPheTMGlynor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheTMGly (0.11 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an HCl-nor-C-StaOiPr (0.10 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (3:1 EtOAc:Hex), wodurch 70 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.98 (m, 2H).

BEISPIEL 75

MorpholinocarbonylPhePGlynor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=CH₃(CH₂)₄-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. PGly-ethylester

Eine Lösung von 10 g GlyOEt-Benzophenon-imin, 8 g Jodpenta- und 14 g nBu₄NH-HSO₄ in 150 ml CH₂Cl₂ und 33 ml 10% NaOH wurde 16 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml THF und 50 ml 0.1N HCl gelöst und 24 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde zu einer wäßrigen Lösung eingeeengt und mit 3 x 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde basisch gestellt und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (1:1 EtOAc:Hex), wodurch 0.51 g reines Produkt erhalten wurde. Das entsprechende HCl-Salz wurde durch Behandlung des obigenamins mit wasserfreier HCl in Ether hergestellt. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (t, J=7Hz, 3H), 1.77 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.20 (m, 2H).

B. MorpholinocarbonylPhePGly-ethylester

MorpholinocarbonylPhe (0.40 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-PGlyOEt (0.33 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (1:3 EtOAc:Hex), wodurch 0.40 g des Produkts als Mischung der Diastereomeren am PGly erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.57 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPhePGly

MorpholinocarbonylPhePGlyOEt wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.33 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.93 (m, 1H).

D. MorpholinocarbonylPhePGlynor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPhePGly (0.16 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an HCl-nor-C-StaOiPr (0.10 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (1:1 EtOAc:Hex), wodurch 0.11 g des gewünschten L-Produkts und 0.078 g des D-Isomers erhalten wurden. NMR (Hauptisomer) (300 MHz, CDCl_3) δ 2.27 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 4.25 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.03 (m, 2H).

BEISPIEL 76

MorpholinocarbonylPheO-MeHSenor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

$\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und

$\text{Z}' = \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. Boc-O-Methylhomoserin

Boc-Homoserin (0.51 g) wurde wie in Beispiel 73 für Boc-Serin beschrieben methyliert. Dies lieferte 0.45 g rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung weiter behandelt wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.90 (m, 2H).

B. BocO-MeHSenor-C-Sta-i-propylester

BocOMHse (0.45 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens, mit Ausnahme, daß kein TEA verwendet wurde, an Nor-C-StaOiPr (0.5 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (1:1 EtOAc:Hex), wodurch 0.52 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 1.38 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.96 (m, 1H).

C. O-MeHSenor-C-Sta-i-propylester

BocOMeHse-nor-C-StaOiPr (0.52 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 63 beschriebenen Standard-HCL/Dioxan-Bedingungen von der Schutzgruppe befreit. Dies lieferte 0.66 g rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (d, $J=7$ Hz, 6H), 3.24 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.80 (m, 1H).

D. MorpholinocarbonylPheO-MeHSe-nor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPhe (0.19 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Verfahrens an HCl-OMeHSe-nor-C-StaOiPr (0.20 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (29:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.31 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (d, $J=7$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=7$ Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.04 (m, 1H).

BEISPIEL 77

MorpholinocarbonylPheHsenor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

$R_2=HO(CH_2)_2-$; X=Cyclohexyl; W= $CH=CH-OH$; und

$Z^1=CO_2CH(CH_3)_2$)

A. BocO-Benzylhomoserin

BocHse (0.51 g) wurde wie in Beispiel 73 für Ser beschrieben benzyliert. Dies lieferte 0.42 g rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (s, 9H), 4.10 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H).

B. BocO-Benzylhomoserinnor-C-Sta-i-propylester

BocO-BenzylHse (0.40 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Reaktion an Nor-C-StaOiPr (0.50 g) gekuppelt. Das rohe Produkt wurde chromatographiert (1:1 EtOAc:hex), wodurch 0.53 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (d, $J=7$ Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 4.10 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.96 (m, 1H).

C. O-Benzylhomoserinnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid

BocO-BenzylHse-nor-C-StaOiPr (0.53 g) wurde wie in Beispiel 76 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.54 g rohes Salz erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (d, J=7Hz, 3H), 1.18 (d, J=Hz, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.80 (m, 1H).

D. MorpholinocarbonylPheO-benzylhomoserinnor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPhe (0.53 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Reaktion an HCl-O-BenzylHse-nor-C-StaOiPr (0.54 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.40 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (d, J=7Hz, 3H), 1.27 (d, J=7Hz, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.48 (m, 2H), 5.04 (m, 1H).

E. MorpholinocarbonylPheHsenor-C-Sta-i-propylester

Eine Mischung von 0.39 g MorpholinocarbonylPheO-benzyl-Hse-nor-C-StaOiPr und 1.0 g 10 Pd/C in 40 ml MeOH wurde 7 h bei 50 psi hydriert. Die Mischung wurde filtriert und im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 91 mg reines Produkt zusammen mit etwas nichtumgesetztem Ausgangsmaterial erhalten wurden. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (d, J=7Hz, 3H), 1.19 (d, J=7Hz, 3H), 4.29 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.83 (m, 1H).

BEISPIEL 78

MorpholinocarbonylPheS-MeCys-oxidnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $R_2=CH_2SOCH_2-$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und $Z^1=CO_2CH(CH_3)_2$)

Eine Lösung von 84 mg MorpholinocarbonylPheSMeCys-nor-C-StaOiPr (Beispiel 17) und 24 mg m-CPBA in 10 ml CH_2Cl_2 wurde

30 Min. bei 0°C gerührt. Die Lösung wurde mit 30 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 15 ml 10%iger Na₂SO₃ und 1 x 15 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographiert (17:3 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 40 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (d, J=7Hz, 6H), 2.78 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 79

MorpholinocarbonylPheS-MeCysdioxidnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₂SO₂CH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH)-; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Eine Lösung von 20 mg MorpholinocarbonylPheSMeCys-nor-C-StaOiPr (Beispiel 17) und 16 mg m-CPBA in 3 ml CH₂Cl₂ wurde 30 Min. bei 0° gerührt. Die Reaktionsmischung wurde wie in Beispiel 78 aufgearbeitet, und der Rückstand wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 13 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, J=7Hz, 3H), 1.30 (d, J=7Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.06 (m, 1H).

BEISPIEL 80

MorpholinocarbonylPheSernor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=HOCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH)-; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPheO-succinimid

Zu einer Lösung von 25 g MorpholinocarbonylPhe und 15.5 g N-Hydroxysuccinimid in 800 ml CH₂Cl₂ wurden 19 g DEC zugesetzt. Nach Rühren während 20 h bei RT wurde die Lösung mit 2 x 200 ml gesättigtem NaHCO₃ gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Dies lieferte 29 g rohes

Produkt als weißen Feststoff. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.78 (m, 4H), 4.81 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 5.09 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheSer

Eine Lösung von 0.50 g MorpholinocarbonylPheOSuc in 5 ml THF wurde zu einer Lösung von 0.30 g Ser in 10 ml gesättigtem NaHCO_3 zugesetzt, und die erhaltene Mischung wurde während 15 Min. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml 0.1N NaOH verdünnt und mit 3 x 40 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und wurde mit 6 x 75 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.40 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.37 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheSernor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheSer (0.39 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Verfahrens an Nor-C-StaOiPr (0.33 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (24:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 0.23 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.80 (m, 1H).

BEISPIEL 81

MorpholinocarbonylPheAlanor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

$\text{R}_2=\text{CH}_3$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und

$\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. MorpholinocarbonylPheAla

Alanin (0.24 g) und MorpholinocarbonylPheOSuc (0.50 g) konnten wie in Beispiel 80 beschrieben reagieren, wodurch 0.15 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung ver-

wendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (d, J=7Hz, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.32 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheAlanor-C-Sta-i-propylester
MorpholinocarbonylPheAla (0.15 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 76 beschrieben mit Nor-C-StaOiPr (0.13 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (24:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 0.18 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, J=7Hz, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.96 (m, 1H).

BEISPIEL 82

MorpholinocarbonylPheGlnnor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=(CH₂)₂CONH₂; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPheGln
Glutamin (0.30 g) konnte wie in Beispiel 80 beschrieben mit MorpholinocarbonylPheOSuc (0.50 g) reagieren, wodurch 0.37 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.43 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 4.31 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheGlnnor-C-Sta-i-propylester
MorpholinocarbonylPheGln (0.37 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 76 beschrieben an Nor-C-StaOiPr (0.24 g) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 0.18 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (d, J=7Hz, 6H), 3.94 (m, 1H), 4.8 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.80 (m, 1H).

BEISPIEL 83

MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-3-methyl-2-propanolester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; Z¹=CO₂CH(CH₃)CH(CH₃)₂)

A. Nor-C-Sta-3-Methyl-2-propanolester-hydrochlorid

Eine Lösung von 100 mg Boc-nor-C-Sta in 5 ml 3-Methyl-2-propanol wurde mit wasserfreiem HCl gesättigt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch 89 mg rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17 (d, J=7Hz, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-3-methyl-2-propanolester

MorpholinocarbonylPheNle (113 mg, Beispiel 63) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an HCl-Nor-C-Sta-3-methyl-2-propanolester (89 mg) gekuppelt. Das rohe Produkt wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 79 mg reines Produkt als eine Mischung der Diastereomeren am Ester-methyl erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (d, J=6Hz, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.71 (m, 1H).

BEISPIEL 84

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-butylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CH₂CH(CH₃)₂)

A. Nor-PhenylSta-i-butylester

Eine Lösung von N-Boc-2(R)-hydroxy-3(S)-amino-4-phenylbutanitril (1.0 g) in 40 ml Isobutylalkohol wurde mit wasserfreier HCl gesättigt und wurde während 18 h bei RT gerührt. Die Lö-

sung wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde mit 100 ml 0.1N HCl verdünnt. Nach Rühren während 15 Minuten wurde die Lösung 2 x mit 100 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde basisch gestellt und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 0.43 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.93 (d, $J=6Hz$, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.07 (d, $J=3Hz$, 1H).

B. Nor-C-Sta-i-butylester

Eine Mischung von 95 mg Nor-PhStaOiBu und 190 mg 10% Rh/C in 5 ml MeOH wurde während 36 h bei 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml 0.1N HCl gelöst und mit 2 x 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde basisch gestellt und mit 2 x 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 74 mg rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (d, $J=6Hz$, 3H), 4.03 (m, 2H).

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-butylester

MorpholinocarbonylPheSMeCys (113 mg, Beispiel 58) wurde unter Verwendung des in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Verfahrens an Nor-C-StaOiBu (70 mg) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 127 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (d, $J=6Hz$, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.43 (m, 2H).

Beispiel 85

MorpholinocarbonylPheSMeCysnor-C-Sta-t-butylester (I, Z= Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃SOCH₂-; X= Cyclohexyl; W=CH//OH; Z¹=CO₂C(CH₃)₃)

A. Nor-PhenylSta-t-butylester

Das Verfahren zur Herstellung von NorPhStaOtBu (Beispiel 84) wurde benutzt mit 3.0 g Nitril in 200 ml t-Butanol. Dies lieferte nach der Aufarbeitung 184 mg rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (s, 9H), 3.64 (m, 1H), 3.83 (d, J=3Hz, 1H).

B. Nor-C-Sta-t-butylester

Nor-PheStaOtBu (75 mg) wurde wie in Beispiel 84 hydriert, wodurch nach der Aufarbeitung 64 mg rohes Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 9H), 3.47 (m, 1H), 3.18 (br, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-t-butylester

MorpholinocarbonylPheSMeCys (97 mg, Beispiel 58) wurde unter Verwendung des in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Verfahrens an 60 mg Nor-C-StaOtBu gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 50 mg reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.57 (m, 2H).

Beispiel 86

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-methylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $R_2=CH_3SCH_2$; X=Cyclohexyl; W=OH//OH; und $Z^1=CONHCH_3$)

A. Boc-nor-C-Sta-N-methylamid

Boc-nor-C-Sta (0.25 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 55 beschriebenen Standard-DCC-Reaktion an 57 mg Methylamin-HCl

gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (2:1 EtOAc:Hex), wodurch 0.16 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 2.82 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 3.85 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-N-methylamid

Boc-nor-C-StaNHMe (0.16 g) wurde unter Verwendung von HCl in Dioxan wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.13 g rohes Salz erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.62 (s, 3H), 3.97 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-methylamid

MorpholinocarbonylPheSMeCys (98 mg, Beispiel 58) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens an 73 mg HCl-nor-C-StaNHMe gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 52 mg Produkt als eine Mischung der SMCys-Epimeren erhalten wurden. NMR (ein Isomer) (300 MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 3H), 2.79 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.57 (m, 2H).

BEISPIEL 87

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-Ph-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $R_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2$; X=Phenyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; $Z^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. Nor-Phenyl-Sta-i-propylester

Nor-Ph-StaOiPr wurde aus 118 mg des Nitrils in analoger Weise wie der Isobutylester (Beispiel 84) hergestellt. Dies ergab 89 mg rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.10 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-phenyl-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylPheSMeCys (0.96 g, Beispiel 58) wurde unter Verwendung des in Beispiel 76 beschriebenen DEC-Verfahrens an 0.55 g Nor-PhStaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.91 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J=7Hz, 3H), 1.21 (d, J=7Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.41 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 88

MorpholinocarbonylO-MeTyrNlenor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Methoxyphenyl;
Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. BocO-MeTyr-methylester

Eine Lösung von 7.3 g BocTyr in 100 ml MeOH wurde mit einem großen Überschuß von Diazomethan in 250 ml Ether behandelt. Nach 24 h und 48 h wurde weiteres Diazomethan zugesetzt. Nach insgesamt 72 h wurde die Reaktion mit HOAc abgebrochen, die Reaktionsmischung eingeeengt, mit 100 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 50 ml gesättigtem NaHCO₃ gewaschen. die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (9:1 Hex:EtOAc), wodurch 6.4 g reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (m, 3H), 4.51 (m, 1H).

B. O-MeTyr-methylester-hydrochlorid.

BocO-MeTyrOMe (6.4 g) wurde unter Verwendung von HCl in Dioxan wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutzgruppe befreit. Dies lieferte 5.1 g rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.19 (m, 1H).

C. O-MeTyr-methylester-isocyanat

In eine Suspension von 5.1 g HCl-O-MeTyrOMe in 150 ml Toluol wurde Phosgen durchgeleitet, während die Temperatur langsam auf Rückflußtemperatur erhöht wurde. Nachdem sich alles Material aufgelöst hatte, wurde die Lösung gekühlt und im Vakuum zu 7.0 g rohem Isocyanat eingeeengt. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (s, 6H), 4.27 (m, 1H), 6.89 (d, J=8Hz, 2H), 7.14 (d, J=8Hz, 2H).

D. MorpholinocarbonylO-MeTyr-methylester

Zu einer Lösung von 5.0 g O-MeTyrOMe-isocyanat in 150 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° 2,4 g Morpholin zugesetzt. Nach Rühren während 15 Min. wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand wurde chromatographiert (EtOAc), wodurch 3.6 g reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.91 (d, J=8Hz, 1H).

E. MorpholinocarbonylO-MeTyr

MorpholinocarbonylO-MeTyrOMe (3.6 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 3.0 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (d, J=8Hz, 2H), 7.08 (d, J=8Hz, 2H).

F. MorpholinocarbonylO-MeTyrNle-benzylester

MorpholinocarbonylO-MeTyr (0.50 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.42 g HCl-NleOBn gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.77 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 3H), 4.50 (m, 2H), 5.13.

G. MorpholinocarbonylO-MeTyrNle

Eine Mischung von 0.77 g MorpholinocarbonylO-MeTyrNleOBn und 0.38 g 10% Pd/C in 60 ml EtOH wurde 3 h unter 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch 0.63 rohe Säure erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.63 (m, 1H).

H. MorpholinocarbonylO-MeTyrNlenor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylO-MeTyrNle (74 mg) wurde unter Verwendung der in Beispiel 55 beschriebenen Standard-DCC-Reaktion an 51 mg HCl-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 98 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 5.03 (m, 1H).

BEISPIEL 89

MorpholinocarbonylO-MeTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Methoxyphenyl; Q=H; R₂=CH₃SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylO-MeTyrS-MeCys-methylester

MorpholinocarbonylO-MeTyr (0.25 g, Beispiel 36) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion wie in Beispiel 58 beschrieben an 0.36 g HCl-S-MeCysOMe gekuppelt. Dies lieferte 0.32 g rohes Produkt, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.65 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylO-MeTyrS-MeCys.

MorpholinocarbonylO-MeCysOMe (0.32 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben verseift, wodurch 0.28 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.11 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 4.77 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylO-MeTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylO-MeCys (0.17 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an 0.10 g HCl-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 0.18 g reines Produkt

erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.08 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.39 (m, 3H), 5.01 (m, 1H).

BEISPIEL 90

MorpholinocarbonylO-MeTyrNlenor-C-Sta-methylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Methoxyphenyl;

Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

und $Z^1=\text{CO}_2\text{CH}_3$)

MorpholinocarbonylTyrNle (100 mg, Beispiel 88) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 65 mg HCl-nor-C-StaOMe (Beispiel 55) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 121 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.45 (m, 2H).

BEISPIEL 91

MorpholinocarbonylO-MeTyrNlenor-C-Sta-N-methylamid

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Methoxyphenyl;

Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;

und $Z^1=\text{CONHCH}_3$)

MorpholinocarbonylO-MeTyrNle (132 mg, Beispiel 88) wurde unter Verwendung der in Beispiel 55 beschriebenen Standard-DCC-Reaktion an 78 mg HCl-nor-C-StaNHMe (Beispiel 86) gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 155 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.79 (d, J=5Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.30 (m, 2H).

BEISPIEL 92

MorpholinocarbonylTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Hydroxy-
phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. BocS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

BocS-MeCys (1,1 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Bei-
spiel 76 beschrieben an 1.0 g Nor-C-StaOiPr gekuppelt, wo-
durch 1.8 g rohes Material erhalten wurde, das ohne weitere
Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (d,
J=6Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.43
(m, 1H), 4.98 (m, 1H).

B. S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid

BocS-MeCys-nor-C-StaOiPr (0.42 g) wurde unter Verwendung von
HCl in Dioxan wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutz-
gruppe befreit, wodurch 0.38 g rohes Salz erhalten wurde, das
ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-
d₆) δ 1.19 (d, J=6Hz, 3H), 1.20 (d, J=6Hz, 3H), 2.16 (s, 3H),
3.95 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.83 (m, 1H).

C. Morpholinocarbonyl-O-benzylTyr

Zu einer Lösung von 0.5 g O-BenzylTyr in 20 ml Dioxan und
5 ml 2N NaOH wurde 0.31 g Morpholinocarbonylchlorid zuge-
setzt, und die erhaltene Mischung wurde über Nacht bei RT ge-
rührt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand wurde mit
200 ml H₂O verdünnt und mit 2 x 200 ml Ether gewaschen. Die
wäßrige Phase wurde angesäuert und mit 2 x 200 ml CHCl₃ ex-
trahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrock-
net, filtriert und zu 0.18 g rohem Produkt eingeeengt, das
ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-
d₆) δ 4.13 (m, 1H), 5.04 (s, 2H).

D. MorpholinocarbonylTyr

Eine Mischung von 0.18 g MorpholinocarbonylO-benzylTyr und 0.18 g 10% Pd/C in 20 ml MeOH wurde 18 h unter 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 0.14 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.04 (m, 1H), 6.58 (d, J=8Hz, 2H), 6.95 (d, J=8Hz, 2H).

E. MorpholinocarbonylTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

MorpholinocarbonylTyr (0.13 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.27 g HCl-S-MeCysnor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Produkt wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.15 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, J=6Hz, 3H), 1.26 (d, J=6Hz, 3H), 4.41 (m, 3H), 5.02 (m, 1H).

BEISPIEL 93

Morpholinocarbonyl-o-TyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=o-Hydroxyphenyl; Q=H; R₂=CH₃SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. Boc-oTyr

Zu einer Mischung von 1.1 g o-Tyr in 15 ml THF und 15 ml 20%ige Na₂CO₃ wurden 2.0 g Boc₂O zugesetzt, und die resultierende Mischung wurde 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 30 ml H₂O verdünnt, angesäuert und mit 3 x 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Ether-Hexan umkristallisiert, wodurch 1.2 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.32 (s, 9H), 4.13 (m 1H).

B. Boc-O-Benzyl-o-Tyr-benzylester

Eine Mischung von 1.2 Boc-o-Tyr, 1.1 ml Benzylbromid und 1.3 g K_2CO_3 in 40 ml Aceton wurde während 20 h zum Rückfluß erhitzt. Zusätzliche Reagentien (Benzylbromid 0.25 ml, K_2CO_3 0.36 g) wurden zugesetzt und das Erhitzen wurde während 2 h fortgesetzt. Die gekühlte Mischung wurde mit 40 ml H_2O verdünnt und mit 3 x 75 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 3 x 50 ml H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Chromatographie (4:1 Hex:EtOAc) lieferte 1.25 reines Produkt. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (s, 9H), 4.58 (m, 1H), 5.06 (m, 4H).

C. O-Benzyl-o-Tyr-benzylester-hydrochlorid

BocO-Benzyl-o-Tyr-benzylester (1.25 g) wurde unter Verwendung von HCl in Dioxan wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 1.1 g rohes Salz erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 4.24 (m, 1H), 5.02 (AB, 2H), 5.12 (s, 2H).

D. MorpholinocarbonylO-benzyl-o-Tyr-benzylester

O-Benzyl-o-Tyr-benzylester (1.1 g) wurde in zum Rückfluß erhitztem Toluol wie in Beispiel 88 beschrieben mit Phosgen behandelt. Das rohe Isocyanat wurde in 15 ml CH_2Cl_2 gelöst, auf 0° gekühlt und mit 0.35 g Morpholin behandelt. Die Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und danach mit 50 ml EtOAc verdünnt und mit 15 ml 0.1N HCl und mit 2 x 15 ml gesättigtem $NaHCO_3$ gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (2:3 Hex:EtOAc), wodurch 0.60 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65 (m, 1H), 5.06 (AB, 2H), 5.07 (s, 2H).

E. MorpholinocarbonylO-benzyl-o-Tyr

Eine Mischung von 0.60 g Morpholinocarbonyl-O-benzyl-o-Tyr-benzylester und 2 g K_2CO_3 in 5 ml H_2O und 15 ml MeOH wurde 18 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde eingeengt, und der Rückstand wurde mit 30 ml H_2O verdünnt und mit 2 x 25 ml

Ether gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde angesäuert und mit 3 x 50 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.35 g rohe Säure erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.37 (m, 1H), 5.12 (s, 2H).

F. Morpholinocarbonylo-Tyr

Eine Mischung von 0.35 g Morpholinocarbonylo-benzyl-o-Tyr und 0.35 g 10% Pd/C in 30 ml MeOH wurde 18 h unter 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 0.33 g rohes Material erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.16 (m, 1H).

G. Morpholinocarbonyl-o-TyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Morpholinocarbonyl-o-Tyr (0.10 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 76 beschrieben an 0.12 g S-MeCys-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.13 g reines Produkt als eine Mischung an der o-Tyr-Position erhalten wurde. NMR (ein Isomeres) (300 MHz, CDCl_3) δ 1.98 (s, 3H), 4.36 (m, 3H), 4.97 (m, 1H).

BEISPIEL 94

Morpholinocarbonyl-p-ClTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=p-Chlorphenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$; $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. Morpholinocarbonyl-p-ChlorTyr

Zu einer Lösung von 0.5 g p-ChlorTyr in 5 ml 2N NaOH und 20 ml Dioxan wurde wie in Beispiel 92 beschrieben 0.36 g Morpholinocarbonylchlorid zugesetzt, wodurch 0.26 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.65 (m, 1H), 6.97 (d, J=8Hz, 2H), 7.19 (d, J=8Hz, 2H).

B. Morpholinocarbonyl-p-ClTyrS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Morpholinocarbonyl-p-ClTyr (70 mg) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 76 beschrieben an 82 mg S-MeCysnor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 118 mg reines Produkt als eine Mischung der Isomeren an der pCTyr-Position erhalten wurden. NMR (ein Isomeres) (300 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (s, 3H), 4.37 (m, 3H), 5.96 (m, 1H).

BEISPIEL 95

2-Morpholino-3-phenylpropionylNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. Ethyl-2-morpholino-3-phenylpropionat

Eine Lösung von 2.0 g Ethyl-2-brom-3-phenyl-propionat und 2.8 g Morpholin in 5 ml DMF wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit 75 ml 1%iger HCl verdünnt und mit 3 x 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde basisch gestellt und mit 3 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (35% EtOAc:Hex), wodurch 0.8 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (t, J=7Hz, 3H), 3.36 (m, 1H), 4.04 (m, 2H).

B. 2-Morpholino-3-phenylpropionsäure

Eine Lösung von 0.65 g Ethylester von Beispiel 95A in 3.7 ml 1N NaOH und 5 ml MeOH wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit wasserfreier HCl angesäuert und eingeeengt. Der Rückstand wurde vollständig im Vakuum getrocknet. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (br, 4H), 4.15 (m, 1H).

C. 2-Morpholino-3-phenylpropionylNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 95B (0.35 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 58 beschrieben mit 0.33 g NleObenzylester gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (39:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.45 g Produkt als eine Mischung der Isomeren an der MPP-Position erhalten wurde. NMR (ein Isomeres) (300 MHz, CDCl₃) δ 3.68 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 5.17 (AB, 2H).

D. 2-Morpholino-3-phenylpropionylNle

Das Produkt von Beispiel 95C (0.55 g) wurde durch Hydrierung (40 psi) während 2 h mit 0.28 g 10% Pd/C in 50 ml MeOH von der Schutzgruppe befreit. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeengt, wodurch 0.41 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (m, 4H), 4.38 (m, 1H).

E. 2-Morpholino-3-phenylpropionylNlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 95D (54 mg) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 58 beschrieben an 43 mg HCl-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 49 mg reines Produkt und 47 mg des MPP-Diastereomeren erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 96

2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=4-Methylpiperazino; M=Phenyl; X=Cyclohexyl; Q=H; R₂=n-Butyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. 2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylpropionsäure-ethylester

Ethyl-2-brom-3-phenylpropionat (1.95 g) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben mit 3.05 g N-Methylpiperazin behandelt, wo-

durch nach Chromatographie (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH) 0.30 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.00 (m, 2H).

B. 2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylpropionsäure

Eine Mischung von 0.56 g des Ethylesters von Beispiel 96A in 31 ml 1N NaOH und 20 ml EtOH wurde 16 h zum Rückfluß erhitzt. Wasserfreie HCl wurde durch die Mischung geleitet, und die Mischung wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in warmen iPrOH-MeOH (1:1) gelöst und filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt, wodurch 0.55 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.72 (s, 3H), 3.80 (m, 1H).

C. 2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylpropionylNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 96B (0.55 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens an 0.51 g NleOBn gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.42 g Produkt als Mischung von MPPP-Epimeren erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 4.54 (m, 1H).

D. 2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylpropionylNle

Das Produkt von Beispiel 96C (0.42 g) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.31 g der rohen Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.48 (s, 3H), 4.32 (m, 1H).

E. 2-(4-Methylpiperazino)-3-phenylpropionylNle-nor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 96D (76 mg) wurde unter Verwendung von DEC (Beispiel 58) an 60 mg HCl-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 30 mg und 33 mg der MPPP-Epimeren erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.01 (m, 1H).

BEISPIEL 97

2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionylNlenor-C-
Sta-i-propylester (I, Z=3,5-Dioxomorpholino;
M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl;
W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. 2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionsäure-
benzylester

Zu einer Lösung von 0.21 g HCl-PheO-benzylester und 0.10 ml TEA in 10 ml CH₂Cl₂ wurden 80 mg Glycolsäureanhydrid zugesetzt. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Die Mischung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt mit 2 x 20 ml 0.1N HCl, 20 ml H₂O und 20 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und zu 0.32 g rohem Produkt eingeeengt. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 5.13 (AB, 2H).

Eine Lösung der obigen rohen Säure und 76 mg Pyridin in 5 ml Ac₂O wurde 18 h auf 100°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zu 100 ml H₂O zugesetzt und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 20 ml 0.1N HCl, 20 ml 0.1N NaOH und 20 ml H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.23 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (2AB, 4H), 5.19 (AB, 2H), 5.53 (m, 1H).

B. 2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionsäure

Das Produkt von Beispiel 97A wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.15 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.32 (AB, 4H), 5.30 (m, 1H).

C. 2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionylNle-
benzylester

Das Produkt von Beispiel 97B (0.15 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an

0.16 g HCL-NleOBenzylester gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (4:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.14 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (AB, 4H), 4.63 (m, 1H), 5.16 (AB, 2H).

D. 2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionylNle

Das Produkt von Beispiel 97C (0.14 g) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.12 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.24 (AB, 4H), 4.62 (m, 1H), 5.17 (m, 1H).

E. 2-(3,5-Dioxomorpholino)-3-phenylpropionylNle-nor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 97D (0.12 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an HCL-Nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 88 mg reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (m, 1H), 4.32 (s, 4H), 4.48 (m, 1H), 5.02 (m, 1H).

BEISPIEL 98

2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionylNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=3-Oxomorpholino; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. N-Glycoloylphenylalanin-benzylester

Zu einer Lösung von 2.23 g des Acylierungsprodukts zwischen PheOBenzylester und Glycolsäureanhydrid (Beispiel 96) in 6.6 ml THF wurde bei 0° langsam 1.1 Äqu. BH₃-DMS zugesetzt, und die erhaltene Lösung wurde 5 h gerührt. H₂O (5 ml) wurde tropfenweise zugesetzt gefolgt von 5 ml 0.1N HCl. Die Mischung wurde mit 150 ml H₂O versetzt, angesäuert und mit 2 x 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2 x 30 ml 0.1N NaOH und 30 ml H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

Der Rückstand wurde chromatographiert (39:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.43 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.99 (AB, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.15 (AB, 2H).

B. N-(O-Mesyglycolyl)phenylalanin-benzylester

Zu einer Lösung von 0.41 g des obigen Alkohols und 0.41 g TEA in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° tropfenweise 0.11 ml Mesylchlorid zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 1 h bei 0° gerührt. Die Lösung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt und mit 30 ml 0.1N HCl und 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.25 g rohes Mesylat erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.92 (s, 3H), 4.29 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.13 (AB, 2H).

C. N-(Jodethoxyacetyl)phenylalanin-benzylester

Eine Mischung von 0.25 g des obigen Mesylats und 0.23 g NaJ in 20 ml Aceton wurde 6 h zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml H₂O gegossen und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 50 ml Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das rohe Material wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.35 g rohes Jodid erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.11 (AB, 2H).

D. 2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionsäure-benzylester

Zu einer Lösung von 0.16 g des obigen Jodids in 3 ml THF wurde bei -78° tropfenweise 1.1 Äqu. KNTMS₂ zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 5 h bei -78° gerührt. NH₄Cl (1m l) wurde langsam zugesetzt, und die Mischung wurde in 100 ml H₂O gegossen, angesäuert und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 20 ml Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (9:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 71 mg reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.10 (AB, 2H), 5.19 (AB, 2H), 5.27 (m, 1H).

E. 2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionsäure

Das Produkt von Beispiel 98C (96 mg) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 70 mg rohe Säure erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (AB, 2H), 5.04 (m, 1H).

F. 2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionylNle
benzylester

Das Produkt von Beispiel 98D (90 mg) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen Standard-DEC-Reaktion an 98 mg NleO-benzylester gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (39:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 127 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14 (s, 2H), 5.54 (m 1H), 5.16 (m, 2H), 5.32 (m, 1H).

G. 2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionylNle

Das Produkt von Beispiel 98E (127 mg) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 114 mg rohe Säure erhalten wurden, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.12 (br, 2H), 4.52 (br, 1H).

H. 2-(3-Oxomorpholino)-3-phenylpropionylNlenor-C-Sta-
i-propylester

Das Produkt von Beispiel 98F (114 mg) wurde unter Verwendung der DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 92 mg HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 13 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.42 (m, 2H), 5.02 (m, 2H).

BEISPIEL 99

3-OxomorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=3-Oxomorpholinocarbonylamino; Q=H;
M=Phenyl; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. 3-OxomorpholinocarbonylPhe-benzylester

Zu einer Suspension von 79 mg mit Pentan gewaschenem NaH in 5 ml THF wurde eine Lösung von 200 mg 3-Ketomorpholin in 10 ml THF zugesetzt. Die resultierende Mischung wurde 5 Min. bei RT gerührt und dann auf 0° gekühlt. Eine Lösung von 584 mg PheOBn-isocyanat in 15 ml THF wurde tropfenweise zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde bei 0° während 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml H₂O gegossen und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das rohe Material wurde chromatographiert (4:1 EtOAc: CH₂Cl₂), wodurch 132 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 5.18 (AB, 2H).

B. 3-OxomorpholinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 99A (0.64 g) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.44 g rohe Säure erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.22 (s, 2H), 4.51 (m, 1H).

C. 3-OxomorpholinocarbonylPheNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 99B (0.44 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.41 g NleOBn gekuppelt, wodurch 0.73 g rohes Material erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.25 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.16 (m, 2H).

D. 3-OxomorpholinocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 99C (0.72 g) wurde wie in Beispiel 95 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.56 g rohes Material erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.19 (m, 2H), 4.65 (m, 2H).

E. 3-OxomorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 99D (125 mg) wurde unter Verwendung von DEC (Beispiel 58) an 91 mg HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 73 mg Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.01 (m, 1H).

BEISPIEL 100

MethoxyethylaminocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=CH₃O(CH₂)₂NHCONH; M=Phenyl; Q=H;

X=Cyclohexyl; R₂=n-Butyl; W=CH₂OH; und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MethoxyethylaminocarbonylPhe-benzylester

Zu einer gerührten Lösung von 0.20 g PheOBn-isocyanat in 10 ml CH₂Cl₂ wurden 59 mg O-Me-ethanolamin zugesetzt, und die Lösung wurde 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 200 ml Ether verdünnt und mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.20 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 5.11 (m, 2H).

B. MethoxyethylaminocarbonylPhe

Eine Mischung von 0.20 g des obigen Benzylesters und 0.10 g 10% Pd/C in 50 ml MeOH wurde während 2 h unter 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 0.19 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.24 (s, 3H), 4.30 (m, 1H).

C. MethoxyethylaminocarbonylPheNle-benzylester

Das obige Phe-Derivat (0.19 g) wurde unter Verwendung des Standard-DEC-Verfahrens (Beispiel 58) an 0.14 g NleOBn gekuppelt. Dies lieferte 0.23 g rohes Material, das ohne Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.26 (s, 3H), 4.52 (m, 2H), 5.10 (m, 2H).

D. MethoxyethylaminocarbonylPheNle

Eine Mischung von 0.23 g der obigen Verbindung und 0.12 g 10% Pd/C in 50 ml EtOH wurde 2 h unter 50 psi hydriert. Die Mischung wurde filtriert und eingeeengt, wodurch 0.16 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.21 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.41 (m, 1H).

E. MethoxyethylaminocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester

Die obige Säure (0.17 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.13 g HCl-Nor-C-Sta-OiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.18 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.28 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.03 (m, 1H).

BEISPIEL 101

HydroxyethylaminocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester (I, $Z=\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCONH}$; $M=\text{Phenyl}$; $Q=\text{H}$; $R_2=n\text{-butyl}$; $X=\text{Cyclohexyl}$; $W=\text{CH}_2\text{OH}$; und $Z^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. HydroxyethylaminocarbonylPhe-benzylester

Zu einer Lösung von 0.50 g PheOBn-isocyanat in 10 ml CH_2Cl_2 wurde 0.12 g Ethanolamin zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 4 h gerührt. Die Mischung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt und mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.44 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (m, 1H), 4.12 (m, 2H).

B. t-ButyldimethylsilyloxyethylaminocarbonylPhe-
benzylester

Zu einer Lösung von 0.44 g des obigen Alkohols in 10 ml DMF wurde 0.24 g t-Butyldimethylsilylchlorid und 0.22 g Imidazol zugesetzt. Nach 18 h wurde die Lösung zu 150 ml H₂O zugesetzt und mit 2 x 150 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 30 ml H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (39:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.50 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (s, 9H), 4.98 (m, 1H), 5.13 (m, 2H).

C. t-ButyldimethylsilyloxyethylaminocarbonylPhe

Eine Mischung des obigen Benzylesters (0.18 g) und 0.09 g 10% Pd/C in 30 ml MeOH wurde 3 h bei 50 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und eingeeengt, wodurch 0.13 g rohes Material erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89 (s, 3H), 4.27 (m, 1H).

D. t-Butyldimethylsilyloxyethylaminocarbonyl-
PheNle-benzylester

Die obige Säure (0.13 g) wurde unter Verwendung des DEC-Verfahrens (Beispiel 58) an 96 mg NleOBn gekuppelt. Chromatographie (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.10 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (s, 9H), 4.50 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H).

E. t-ButyldimethylsilyloxyethylaminocarbonylPheNle

Das obige Produkt wurde durch Hydrierung wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 78 mg rohes Material erhalten wurden. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (s, 9H), 4.00 (m, 1H), 4.37 (m, 1H).

F. t-ButyldimethylsilyloxyethylaminocarbonylPheNle-
nor-C-Sta-i-propylester

Die obige Säure (73 mg) wurde an 45 mg HCl-Nor-C-StaOiPr (DEC, Beispiel 58) gekuppelt, wodurch 116 mg rohes Produkt

erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (s, 9H), 4.32 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.02 (m, 1H).

G. HydroxyethylaminocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-propylester

Das obige Material (116 mg) wurde durch Behandlung mit 1.5 Äqu. Bu_4NF in 5 ml THF während 2 h von der Schutzgruppe befreit. Die Lösung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt und wurde mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 63 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.07 (m, 1H).

BEISPIEL 102

MorpholinosulfonylPhenlenor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinosulfonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und

$\text{Z}^1 = \text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. MorpholinsulfonylPhenle-benzylester

Eine Lösung von 0.29 g PhenleOBn, 0.40 g Morpholinosulfonylchlorid und 0.36 g TEA in 10 ml CH_2Cl_2 wurde 16 h zum Rückfluß erhitzt. Zusätzliche Meßeinheiten der beiden letzteren Reagentien wurden zugesetzt, und das Erhitzen wurde während 8 h fortgesetzt. Die Lösung wurde mit 50 ml EtOAc verdünnt und mit 25 ml 0.1N HCl und 25 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand wurde chromatographiert (2:1 Hex:EtOAc), wodurch 0.36 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.15 (m, 2H).

B. MorpholinosulfonylPheNle

Das obige Material (0.36 g) wurde von der Schutzgruppe befreit (Beispiel 100), wodurch 0.30 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.95 (m, 1H), 4.10 (m, 1H).

C. MorpholinosulfonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 102B (0.29 g) wurde unter Verwendung von DEC (Beispiel 58) an 0.12 g HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt. Chromatographie (29:1 CH₂Cl₂:EtOH) lieferte 0.29 g reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 5.06 (m, 1H).

BEISPIEL 103

MorpholinomethylphosphinicoPheNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=MorpholinoP(OCH₃)(O)amino;
M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinomethylphosphinicoPheNle-benzylester

Eine Lösung von 0.30 g PheNleOBn, 0.30 g TEA und 0.44 g Morpholinomethylphosphinsäurechlorid in 10 ml CH₂Cl₂ wurde 60 h gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml EtOAc verdünnt und wurde mit 25 ml 0.1N HCl und 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:EtOH), wodurch 0.18 g Produkt als Mischung der Isomeren am Phosphor erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (d, J=10Hz, 3H), 4.50 (m, 1H), 5.09 (m, 2H).

B. MorpholinomethylphosphinicoPheNle

Das obige Material wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.10 g rohes Material erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.26 (d, J=10Hz, 3H), 3.96 (m, 1H).

C. MorpholinomethylphosphinicoPheNlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 103B (0.10 g) wurde unter Verwendung des DEC-Verfahrens (Beispiel 58) an 58 mg HCl-nor-C-StaOiPr gekuppelt. Chromatographie (19:1 CH₂Cl₂:EtOH) lieferte 28 mg reines Material. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (d, J=11Hz, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.99 (m, 1H).

BEISPIEL 104

ThiomorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=Thiomorpholinocarbonylamino; Q=H; M=Phenyl;
X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; Z'=CO₂CH(CH₃)₂)

A. ThiomorpholinocarbonylPhe-benzylester

Zu einer Lösung von 1.0 g PheOBn-isocyanat in 10 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° 0.85 g Thiomorpholin zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 1.5 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 25 ml 0.1N HCl gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 1.26 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (m, 2H), 5.15 (AB, 2H).

B. ThiomorpholinocarbonylPhe

Eine Mischung von 1.26 g des obigen Materials und 4.5 g K₂CO₃ in 15 ml H₂O und 70 ml MeOH wurde 60 h bei RT gerührt und dann 16 h zum Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde zu einer wäßrigen Lösung eingeeengt und mit 2 x 50 ml Ether gewaschen. Die wäßrige Phase wurde angesäuert und mit 3 x 50 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.01 (m, 2H), 4.26 (m, 1H).

C. ThiomorpholinocarbonylPheNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 104B (0.72 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.75 g NleOBn ge-

kuppelt, wodurch 1.1 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.47 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 5.12 (m, 2H).

D. ThiomorpholinocarbonylPhenle

Das Produkt von Beispiel 104C (1.1 g) wurde wie in Beispiel 104B beschrieben von der Schutzgruppe befreit. Dies lieferte 0.70 g rohes Produkt, das weiter verarbeitet wurde. NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.59 (m, 4H), 4.46 (m, 1H), 4.73 (m, 1H).

E. ThiomorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 104D (0.70 g) wurde unter Verwendung der DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.50 g HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt, und das rohe Material wurde chromatographiert (29:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 0.65 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 105

1-OxothiomorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-i-propyl-
ester (I, Z=Thiomorpholinocarbonylaminosulfoxid;
M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ;
 $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Zu einer Lösung von 0.10 g des Produkts von Beispiel 104E in 5 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0° 35 mg mCPBA zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 15 Min. gerührt. Die Lösung wurde mit 20 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 20 ml 10%ige Na_2CO_3 und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt, und der Rückstand wurde chromatographiert (9:1 CH_2Cl_2 :EtOH), wodurch 82 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.29 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.94 (m, 1H).

BEISPIEL 106

1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Thiomorpholinocarbonylamino-sulfon; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. 1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPhe-benzylestér

Zu einer Lösung von 0.64 g des Produkts von Beispiel 104A in 20 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° 1.0 g mCPBA zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 16 h gerührt. Die Lösung wurde mit 100 ml EtOAc verdünnt und mit 3 x 50 ml 10%iger Na₂SO₃ gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das rohe Material wurde chromatographiert (1:1 EtOAc-Hex), wodurch 0.47 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (m, 1H), 5.16 (AB, 2H).

B. 1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 106A (0.47 g) wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.30 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.05 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.15 (AB, 2H).

C. 1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPheNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 106B (0.30 g) wurde unter Verwendung der in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Reaktion an 0.29 g NleOBn gekuppelt, wodurch 0.46 g rohes Produkt erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (m, 2H), 5.12 (AB, 2H).

D. 1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 106C (0.46 g) wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.36 g

rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.97 (m, 1H), 4.32 (m, 1H).

E. 1,1-DioxothiomorpholinocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 106D (0.26 g) wurde unter Verwendung von DEC (Beispiel 58) an 0.18 g HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt, wodurch nach Reinigung durch Chromatographie (19:1 CH_2Cl_2 :EtOH) 0.31 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 5.02 (m, 1H).

BEISPIEL 107

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-benzylester
(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und $\text{Z}^1 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)

A. Bocnor-C-Sta-benzylester

Bocnor-C-Sta (0.10 g) wurde mit 0.11 g Benzylalkohol unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) mit 0.25 Äqu. DMAP verestert. Das rohe Material wurde chromatographiert (39:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.10 g reiner Ester erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H), 4.10 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 5.14 (AB, 2H).

B. Nor-C-Sta-benzylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 107A (0.10 g) wurde wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 96 mg rohes Salz erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.16 (m, 1H), 5.12 (m, 2H).

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-benzylester

Das Produkt von Beispiel 107B (0.12 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 84 mg HCl-Nor-C-

StaOBn gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 92 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.08 (s, 3H), 4.40 (m, 3H), 5.14 (AB, 2H).

BEISPIEL 108

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-cyclohexylmethylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=CO₂ CH₂ C₆ H₁₁)

A. Bocnor-C-Sta-cyclohexylmethylester

Bocnor-C-Sta (70 mg) wurde mit 80 mg Cyclohexylmethanol wie in Beispiel 107 beschrieben verestert, wodurch nach Reinigung durch Chromatographie (39:1 CH₂Cl₂:MeOH) 40 mg reines Material erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H), 3.39 (d, J=6Hz, 1H), 4.08 (m, 1H).

B. Nor-C-Sta-cyclohexylmethylester-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 108A (40 mg) wurde wie in Beispiel 63 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 37 mg rohes Salz erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.53 (s, 1H), 4.10 (m, 1H).

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-cyclohexylmethylester

MorpholinocarbonylPheS-MeCys (42 mg) wurde unter Verwendung der DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 34 mg des Produkts von Beispiel 108B gekuppelt. Chromatographie (19:1 CH₂Cl₂:MeOH) lieferte 50 mg reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (s, 3H), 4.42 (m, 3H).

BEISPIEL 109

2. (Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionylNlenor-
C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonyloxy;
M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH;
und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. 2-(Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionsäure-
methylester

Zu einer Lösung von 0.74 g Methyl-phenylacetat in 10 ml CH₂Cl₂ wurde 0.60 g Morpholinocarbonylchlorid und 1.1 g DMAP zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Zusätzliche 0.60 g Morpholinocarbonylchlorid wurde zugesetzt und das Rühren wurde während 2 Tagen fortgesetzt. Die Mischung wurde in 100 ml H₂O gegossen und mit 2 x 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen, wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 1.24 g rohes Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 5.19 (m, 1H).

B. 2-(Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionsäure

Das Produkt von Beispiel 109A (1.2 g) wurde wie in Beispiel 55 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 1.1 g rohe Säure erhalten wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.22 (m, 1H).

C. 2-(Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionylNle-
benzylester

Das Produkt von Beispiel 109B (0.12 g) wurde unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 58 beschrieben an 0.12 g NleOBn gekuppelt. Dies lieferte 0.20 g rohes Produkt, das weiter behandelt wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59 (m, 1H), 5.14 (AB, 2H), 5.37 (m, 1H).

D. 2-(Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionylNle

Das Produkt von Beispiel 109C (0.20 g) wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.16 g rohe Säure erhalten wurde, die weiter behandelt wurde. NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.15 (m, 1H), 5.09 (m, 1H).

E. 2-(Morpholinocarbonyloxy)-3-phenylpropionylNle-nor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 109D (0.15 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 58 beschriebenen DEC-Verfahrens an 0.11 g HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 0.16 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.28 (m, 1H).

BEISPIEL 110

O-Acetyl-morpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta_
i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=
Phenyl; Q=H; $R_2=CH_3SCH_2-$; $W=CH_2OC(=O)CH_3$; X=Cyclohexyl;
und $Z^1=CO_2CH(CH_3)_2$)

Zu einer Lösung von 0.10 g des Produkts von Beispiel 17 in 1 ml Pyridin wurden 26 mg Ac_2O zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 100 ml EtOAc verdünnt und mit 2 x 10 ml 0.1N HCl und 2 x 10 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das rohe Material wurde chromatographiert (19:1 CH_2Cl_2 :MeOH), wodurch 90 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.16 (s, 6H), 4.37 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.88 (d, $J=3Hz$, 1H), 4.96 (m, 1H).

BEISPIEL 111

MethylaminocarbonylPheNlenor-C-Sta-i-propylester
(I, Z=CH₃NHCONH; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl; X=cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MethylaminocarbonylPhe-benzylester

Zu einer Lösung von 0.30 g PheOBn-isocyanat in 20 ml CH₂Cl₂ wurde 0.51 ml einer 2.3M MeNH₂-Lösung in Benzol zugesetzt, und die resultierende Lösung wurde 4 h gerührt. Die Lösung wurde mit 200 ml EtOAc verdünnt und mit 20 ml 0.1N HCl und 20 ml 0.1N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch 0.30 g rohes Produkt erhalten wurde, das weiter behandelt wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.69 (d, J=5Hz, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.83 (m, 2H).

B. MethylaminocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 111A (0.30 g) wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.23 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.62 (s, 3H), 4.33 (m, 1H).

C. MethylaminocarbonylPheNle-benzylester

Das Produkt von Beispiel 111B (0.23 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an NleOBn gekuppelt, wodurch 0.38 g rohes Material erhalten wurde, das ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (br, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.14 (s, 2H).

D. MethylaminocarbonylPheNle

Das Produkt von Beispiel 111C (0.37 g) wurde wie in Beispiel 100 beschrieben von der Schutzgruppe befreit, wodurch 0.29 g rohe Säure erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (d, J=5Hz, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.46 (m, 1H).

E. MethlyaminocarbonylPhenylnor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 111D (0.15 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an 0.13 g HCl-Nor-C-StaOiPr gekuppelt, wodurch nach Chromatographie (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) 0.13 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.77 (d, J=5Hz, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.01 (m, 1H).

BEISPIEL 112

MorpholinocarbonylThalaS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=2-Thienyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylThala

Zu einer Lösung von 100 mg 2-Thienylalanin in 15 ml Dioxan:Wasser (2:1; V:V), mit Natriumhydroxid auf pH 11 eingestellt, wurden 96 mg Morpholinosulfonylchlorid zugesetzt, und die Reaktionsmischung konnte sich unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Der pH wurde abermals auf 11 eingestellt und zusätzliche 40 mg Sulfonylchlorid wurden zugesetzt. Nach Rühren während zwei Stunden wurde die wäßrige Lösung mit Methylenchlorid extrahiert, der pH auf etwa 2 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde entfernt, wodurch 66 mg des Zwischenproduktes erhalten wurden.

B. MorpholinocarbonylThalaS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 55 lieferten 100 mg des Produkts von Beispiel 92B, 66 mg des Produkts von Beispiel 112A, 48 mg DCC, 32 mg HBT und 20 mg N-Methylmorpholin 168 mg rohes Produkt. Chromatographie an Kieselgel ergab 59 mg reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13 (m, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.0-3.4 (m, 4H), 3.5-3.65 (m, 4H), und 6.85-7.15 (m, 3H).

Beispiel 113

MorpholinocarbonylNphalaS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=1-Naphthyl; Q=H; $R_2=CH_3SCH_2-$; X=Cyclohexyl; W=CH/// OH; und $Z^1=CO_2CH(CH_3)_2$)

A. MorpholinocarbonylNphala

Unter Verwendung des allgemeinen Verfahrens von Beispiel 112A ergaben 420 mg Morpholinosulfonylchlorid, 500 mg 1-Naphthyl-alanin, 3 ml 1N Natriumhydroxid und 200 mg Natriumbicarbonat in 5 ml 1:1 Tetrahydrofuran-Wasser 120 mg des gewünschten Zwischenprodukts.

B. MorpholinocarbonylNphalaS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Unter Verwendung des üblichen Kupplungsverfahrens ergaben 145 mg des Produkts von Beispiel 93B, 131 mg des obigen Produkts, 82 mg DCC, 55mg HBT und 45 μ l n-Methylmorpholin in 15 ml Methylenchlorid 253 mg des Produkts, das an Kieselgel unter Verwendung von 1-1.5 % Methanol in Chloroform chromatographiert 83 mg lieferte. NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.2 (d, J=5Hz, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), und 6.75-8.18 (m, 7H).

Beispiel 114

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-methylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; $R_2=CH_3SCH_2-$; Q=H; X=Cyclohexyl; W=CH/// OH; und $Z^1=CO_2CH_3$)

-146a-

Gemäß der allgemeinen Kupplungsverfahrensstufe ergaben 135 mg S-MeCysnor-C-Sta-methylester-hydrochlorid, 88.2 mg Morpki-nocarbonylPhe; 32.1 mg N-Methylmorpholin, 42.9 mg HBT und 65.4 mg DCC in 20 ml Methylenchlorid 212 mg des Produkts. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (99:1; V:V) lieferte 103 mg reines Produkt, identisch mit

jenem in Beispiel 58 hergestellten. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.1 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.0-3.4 (m, 4H), 3.5-3.84 (m, 4H) und 7.3 (s, 5H).

BEISPIEL 115

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-methylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; Q=H; M=Phenyl; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und $\text{Z}^1=\text{CONHCH}_3$)

Das Produkt von Beispiel 114 (45 mg) in 10 ml Methanol gelöst wurde bis zur Sättigung mit Methylamin behandelt, und die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrieben, 30 mg. Das Produkt war mit jenem von Beispiel 86 identisch. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.1 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.85 (d, J=5Hz, 2H) und 7.2 (s, 5H).

BEISPIEL 116

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-trifluorethylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; $\text{Z}^1=\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$)

A. Bocnor-C-Sta-N-trifluorethylamid

Unter Verwendung des allgemeinen Kupplungsverfahrens ergaben 33 mg Trifluorethylamin-hydrochlorid, 75.3 mg Bocnor-C-Sta, 25 mg N-Methylmorpholin, 33 mg HBT und 51.5 mg DCC in 20 ml Methylenchlorid 121 mg des gewünschten Zwischenprodukts als Schaum.

B. Nor-C-Sta-N-trifluorethylamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 116A wurde unter Verwendung von HCl-Dioxan (5 ml) während 90 Min. bei Raumtemperatur von der Schutzgruppe befreit. Entfernung des Lösungsmittels lieferte 87 mg des Produkts.

C. BocS-MeCysnor-C-Sta-N-trifluorethylamid

Unter Verwendung des allgemeinen Kupplungsverfahrens ergaben 87 mg des Produkts von Beispiel 116B, 58.8 mg BocS-MeCys, 25.3 mg N-Methylmorpholin, 33.8 mg HBT und 51.5 mg DCC in 20 ml Methylenchlorid 146 mg des gewünschten Zwischenprodukts.

D. S-MeCysnor-C-Sta-N-trifluorethylamid-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 116C (146 mg) wurde unter Verwendung von 5 ml Dioxan gesättigt mit HCl während 90 Min. bei Raumtemperatur von der Schutzgruppe befreit. Entfernung des Lösungsmittels lieferte 121 mg des Produkts.

E. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-trifluorethyl-amid

Abermals ergaben unter Verwendung des Kupplungsverfahrens 121 mg des Produkts von Beispiel 116D, 69.5 mg MorpholinocarbonylPhe, 25.3 mg N-Methylmorpholin, 33.8 mg HBT und 51.5 mg DCC in 20 ml Methylenchlorid 123 mg des Produkts. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol (99:1; V:V) lieferte 57 mg reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.1-3.5 (m, 4H), 3.5-3.8 (m, 4H) und 7.3 (s, 5H).

BEISPIEL 117

(2-Methoxycarbonylpyrrolid-1-yl)carbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=1-(2-Methoxycarbonylpyrrolidyl)carbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und $\text{Z}^1 = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$)

A. (2-Methoxycarbonylpyrrolid-1-yl)carbonyl-Phe-benzylester

Eine Lösung von 66 mg Prolinmethylester-hydrochlorid in 10 ml CH_2Cl_2 und 70 μl N,N-Diisopropylethylamin wurde bei 0°C mit 112 mg 1-Benzylloxycarbonyl-2-phenethyl-isocyanat behandelt,

und die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt. Die Aufarbeitung lieferte 153 mg des gewünschten Zwischenprodukts.

B. (2-Methoxycarbonylpyrrolid-1-yl)carbonylPhe

Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 18B wurde das Produkt von Beispiel 117A debenzyliert, wodurch 170 mg Zwischenprodukt erhalten wurden.

C. (2-Methoxycarbonylpyrrolid-1-yl)carbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Unter Verwendung des üblichen Kupplungsverfahrens ergaben das Produkt von Beispiel 92B (174 mg), das obige Zwischenprodukt (140 mg), 82 mg DCC, 55 mg HBT und 45 μ l N-Methylmorpholin in 10 ml CH_2Cl_2 230 mg rohes Produkt. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1-1.5% Methanol in Chloroform lieferte 102 mg des Produkts. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.65 (s, 3H) und 7.12-7.32 (m, 5H).

BEISPIEL 118

N-Methyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, $\text{Z}=\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}$; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. N-(Methoxycarbonylmethyl)-N-methylaminocarbonylPhebenzylester

Eine Reaktionsmischung umfassend L-Phenylalanin-benzylester (171 mg), 72 mg N-Methyl-N-chlorcarbonylglycin-methylester und 47 μ l N-Methylmorpholin in 15 ml CH_2Cl_2 wurde bei 0°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. 4-Dimethylaminopyridin (10 mg) wurde zugesetzt und das Rühren wurde während 3 h fortgesetzt. Zusätzliches Carbamylchlorid (40 mg) wurde zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde mehrere Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform chromato-

graphiert. Das reine Zwischenprodukt (105 mg) wurde in den Fraktionen 22-30 isoliert.

B. N-(Methoxycarbonylmethyl)-N-methylaminocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 118A wurde gemäß dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 18B debenzyliert, wodurch 129 mg rohes Zwischenprodukt erhalten wurden.

C. N-Methyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Unter Verwendung des vorher beschriebenen Kupplungsverfahrens ergaben 155 mg des Produkts von Beispiel 92B, 115 mg des obigen Produkts, 81 mg DCC, 53 mg HBT und 43 μ l N-Methylmorpholin in 10 ml CH_2Cl_2 251 mg des Produkts. Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 1-2% Methanol in Chloroform lieferte 70 mg des gewünschten Produkts. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.65 (s, 3H) und 7.1-7.28 (m, 5H).

BEISPIEL 119

N-Methyl-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonyl-PheNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z= $\text{CH}_3\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CONH}$; M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und Z'= $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. Nlenor-C-Sta-hydrochlorid

Unter Verwendung des üblichen Kupplungsverfahrens ergaben BocNle (78 mg), Nor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid, 69 mg DCC, 45 mg HBT und 37 μ l N-Methylmorpholin in 10 ml CH_2Cl_2 171 mg des Produkts.

Das Boc wurde aus dem Produkt durch Behandlung während 3 h mit 10 ml Dioxan gesättigt mit HCl entfernt. Die Aufarbeitung lieferte 155 mg des genannten Produkts.

B. N-Methyl-N-methoxycarbonylmethylamino-
carbonylPhenlenor-C-Sta-i-propylester

Abermals ergaben unter Verwendung des allgemeinen Kupplungsverfahrens 101 mg des Produkts von Beispiel 118B, 155 mg des obigen Produkts, 70 mg DCC, 46 mg HBT und 37 μ l N-Methylmorpholin 209 mg des Produkts, das durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 0.5-1% Methanol in Chloroform als Elutionsmittel gereinigt wurde, 51 mg. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J=5\text{Hz}$, 3H), 1.12 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.62 (s, 3H) und 7.1-7.29.

BEISPIEL 120

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N-2-methylbutylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R_2 =n-Butyl; X=Cyclohexyl; W= CH_2OH ; und Z^1 =
 $\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$)

A. Nor-C-Sta-N-2-methylbutylamid-hydrochlorid

Ausgehend von 80.6 mg Boc-nor-C-Sta und 22.3 mg 2-Methylbutylamin und unter Verwendung des DCC-Kupplungsverfahrens von Beispiel 64A gefolgt vom Verfahren zur Entfernung der Schutzgruppe von Beispiel 64B wurden 87 mg des genannten Produkts erhalten.

B. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-N-
2-methylbutylamid

MorpholinocarbonylPhenle (100 mg) wurde unter Verwendung des DCC-Verfahrens von Beispiel 55 an Nor-C-Sta-N-2-methylbutylamid gekuppelt. Das rohe Material wurde an Kieselgel (99:1 CHCl_3 :Methanol und nach 80 x 4 ml Fraktionen 97.5:2.5) chromatographiert, wodurch 80 mg des gewünschten Produkts erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.8-1.05 (m, 6H), 2.5 (d, $J=5\text{Hz}$, 2H), 3.0-3.4 (m, 4H), 3.4-3.84 (m, 4H), 5.35 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H) und 7.3 (s, 5H).

BEISPIEL 121

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-2,2-dimethyl-3-dimethylaminopropylamid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=CONHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)₂)

A. Nor-C-Sta-N-2,2-dimethyl-3-dimethylaminopropylamid-hydrochlorid

Ausgehend von 50 mg Boc-nor-C-Sta und 22 mg N,N,2,2-Tetramethyl-1,3-propandiamin und unter Verwendung des DCC-Kupplungsverfahrens von Beispiel 64A, gefolgt vom Verfahren zur Entfernung der Schutzgruppe von Beispiel 64B werden 98 mg des gewünschten Zwischenprodukt erhalten.

B. S-MeCysnor-C-Sta-2,2-dimethyl-3-dimethylaminopropylamid-hydrochlorid

Unter Verwendung von 98 mg des Produkts von Beispiel 121A und 60 mg Boc-S-MeCys und unter Benützung des DCC-Kupplungsverfahrens, gefolgt vom Verfahren zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe werden 120 mg des Produkts erhalten.

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-2,2-dimethyl-3-dimethylaminopropylamid

Das Produkt von Beispiel 121B (120 mg) und MorpholinocarbonylPhe (66 mg) wurden unter Verwendung des DCC-Verfahrens von Beispiel 55 gekuppelt, wodurch 116 mg erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl₃ + CH₃OD) δ 0.81 (s, 6H), 1.15 (s, 6H), 2.0 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 4H), 3.4-3.64 (m, 4H) und 7.06-7.15 (m, 5H).

BEISPIEL 122

MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-2-picolyl-
amid (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl; W=CH=CH OH; und
Z¹=CONHCH₂ C₆ H₄ N

A. Nor-C-Sta-N-2-picolylamid-hydrochlorid

Unter Verwendung des Kupplungsverfahrens von Beispiel 64A ergaben 60.2 mg Boc-nor-C-Sta und 21.6 mg 2-Aminomethylpyridin 108 mg Bocnor-C-Sta-N-2-picolylamid, das unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 64B von der Schutzgruppe befreit wurde, wodurch 83 mg des genannten Zwischenprodukts erhalten wurden.

B. S-MeCysnor-C-Sta-N-2-picolylamid-hydrochlorid

BocS-MeCys (47 mg) wurde unter Verwendung des DCC-Verfahrens von Beispiel 55 mit 83 mg des obigen Produkts gekuppelt, wodurch 126 mg des Produkts erhalten wurden, das dann mit Chlorwasserstoff in Dioxan von der Schutzgruppe befreit wurde, wodurch 78 mg des genannten Produkts erhalten wurden.

C. MorpholinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-N-2-picolylamid

Abermals ergaben unter Verwendung des DCC-Kupplungsverfahrens von Beispiel 55 78 mg des Produkts von Beispiel 122B und 44.9 mg MorpholinocarbonylPhe 113 mg des Produkts, das an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform-Methanol von 99:1 bis 95:5 als Elutionsmittel chromatographiert wurde, 22 mg. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H), 2.85 (J=5Hz, 2H), 3.0-3.4 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 4H) und 7.0-7.9 (m, 9H).

BEISPIEL 123

3-Hydroxypyrid-2-ylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-
i-propylester (I, Z=3-Hydroxypyrid-2-ylcarbonyl-
amino; M=Phenyl; Q=H; R₂=CH₃ SCH₂-; X=Cyclohexyl;
W=CH₂OH; und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Pro-
dukts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß 34 µl, 1.2 Äqu.
Triethylamin verwendet wurden, um das Aminhydrochlorid zu
neutralisieren, ergaben 110 mg des Produkts von Beispiel 39
und 28 mg 3-Hydroxypicolinsäure 78 mg farbloses Pulver, DC Rf
0.42 in 2:1 Ethylacetat-Hexan.

¹H NMR, CDCl₃, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.26 und 1.27
(d, 3H je), 2.11 (s, 3H), 2.60 und 2.85 (dd, 1H je), 3.26 (m,
3H), 4.09, 4.37, 4.45, 4.79 und 5.03 (m, 1H je), 6.5, 6.81
und 8.49 (d, 1H je), 8.08 (m, 1H).

BEISPIEL 124

MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-cyclohexylmethyl-
keton (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;
R₂=n-Butyl; X=Cyclohexyl; W=CH₂OH; und Z¹=
-COCH₂C₆H₁₁)

A. (S)-4-t-Butoxycarbonylamino-3(R)-benzyloxy-
1,5-dicyclohexyl-2-butanon

Eine Lösung von Cyclohexylmethylmagnesiumbromid (aus 0,78 ml
Cyclohexylmethylbromid und 0.14 g Magnesium in 3 ml Ether)
wurde bei 5°C während 2-3 Min. mit 1.00 g 3(S)-t-Butoxycarbo-
nylamino-2(R)-benzyloxy-4-cyclohexyl-butyraldehyd (Produkt
von Beispiel 5A, U.S. 4 668 769) behandelt. Nach 25 Min.
wurde die Mischung mit wäßrigem Ammoniumchlorid behandelt,
mit Ether extrahiert und mit 1N HCl und wäßrigem Bicarbonat
gewaschen, getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel unter Elu-
tion mit Ethylacetat/Hexane gereinigt, wodurch 278 mg einer
Mischung der zwei Alkohol-Isomeren erhalten wurden, DC Rf
0.48 und 0.41 in 1:3 Ethylacetat/Hexane. Dieses Produkt wurde

in 5 ml 1:2 Ether-Aceton gelöst und bei 0°C mit 1 ml Chromsäurelösung (Org. Syn. Coll.Bd. V, S. 310) behandelt. Nach 15 Min. wurde die Mischung mit Ether verdünnt und mit wäßriger NaOH gewaschen, getrocknet und an Kieselgel in Ethylacetat/Hexane chromatographiert, wodurch 201 mg eines gelben Öls erhalten wurden, DC Rf 0.59 in 1:3 Ethylacetat-Hexane.

B. 4(S)-Amino-3(R)-benzyloxy-1,5-dicyclohexyl-2-butanon-hydrochlorid

Das Produkt von Beispiel 124A (195 mg) wurde in 2 ml 4N HCl-Dioxan gelöst und 1 h bei 25°C gerührt, eingengt und getrocknet, wodurch 165 mg eines farblosen Pulvers erhalten wurden, DC Rf 0.56 im System C (mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution NH_3 ausgesetzt).

C. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-cyclohexyl-methyl-ke-ton-benzylester

Gemäß dem allgemeinen Verfahren zur Herstellung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß 1.3 Äqu. Triethylamin verwendet wurde, um das Aminsalz zu neutralisieren, ergaben 158 mg des Produkts von Beispiel 124B und 152 mg des Produkts von Beispiel 7C nach Reinigung an Kieselgel in Ethylacetat-Hexane 228 mg eines farblosen Schaums, DC Rf 0.29 im 2:1 System A.

D. MorpholinocarbonylPhenlenor-C-Sta-cyclohexylmethyl-ke-ton

Das Produkt von Beispiel 124C (220 mg) wurde in 20 ml 1:1 Methanol-Essigsäure gelöst und 22 h bei 25°C mit 250 mg 10% Pd/C unter 50 psi Wasserstoff geschüttelt, durch Supercel filtriert, eingengt, zusammen mit zugesetztem Toluol und Ether eingedampft und getrocknet, wodurch 179 mg eines bernsteinfarbigen Schaums erhalten wurden, der an Kieselgel in Ethylacetat-Hexane chromatographiert wurde, wodurch 131 mg farbloses Pulver erhalten wurde, DC Rf 0.44 in Ethylacetat.

^1H NMR, CDCl_3 , 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.87 (t, 3H), 2.40, 2.53, 3.05 und 3.12 (dd, 1H je), 3.28 (m), 3.62 (m, 4H), 4.07 (br, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 5.00, 6.23 und 6.51 (d, 1H je).

BEISPIEL 125

4-OxopiperidinocarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-äthylenketal (I, Z=4-Oxopiperidino-carbonylamino-äthylenketal; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Gemäß dem Verfahren zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 50 ergaben 150 mg des Produkts von Beispiel 39 und 32 μl 4-Piperidon-äthylenketal 60 mg eines farblosen Pulvers, DC Rf 0.30 in Äthylacetat, HPLC 2.76 und 3.09 Min. (ca. 2:1) in 80/20 Acetonitril-Wasser. Die Hauptkomponente wurde durch halbpräparative Umkehrphasen-HPLC an einer 9,8 x 250 mm Zorbax C-8-Kolonne in 70/30 Acetonitril-Wasser getrennt, wobei 60 mg der Mischung 28 mg der früher eluierenden Verbindung ergaben.

^1H NMR, CDCl_3 , 250 MHz, partiell, δ ppm: 0.92 (m), 1.26 und 1.28 (d, 3H je), 2.09 (s, 3H), 2.72, 2.93, 3.08 und 3.29 (dd, 1H je), 3.34 (m), 3.92 (s, 4H), 4.10 (br, 1H), 4.35-4.53 (m, 3H), 4.87 (d, 1H), 5.06 (Septett, 1H), 6.95 und 7.11 (d, 1H je), 7.18-7.38 (m, arom.).

BEISPIEL 126

N-BocPiperid-4-ylcarbonylPheS-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=N-Bocpiperid-4-ylcarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß 1.3 Äqu. Triethylamin verwendet wurde, um das Amin-hydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 230 mg des Produkts von Beispiel 39

und 97 mg N-Boc-piperidin-4-carbonsäure 241 mg eines farblosen Pulvers, DC Rf 0.49 in Ethylacetat.

^1H NMR, CDCl_3 , 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.28 (d, 6H), 1.46 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.62, 2.91, 3.05 und 3.15 (dd, 1H je), 2.70 (m), 3.39, 5.98, 6.53 und 6.75 (d, 1H je), 4.35 und 4.45 (m, 1H je), 5.04 (Septett, 1H), 7.13-7.37 (m, aromat.).

BEISPIEL 127

Piperid-4-ylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Piperid-4-ylcarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

Das Produkt von Beispiel 126 (175 mg) wurde in 4N HCl-Dioxan während 30 Min. bei 25°C gelöst, eingeeengt und getrocknet, wodurch 157 mg eines schwach gelben Pulvers erhalten wurden, DC Rf 0.20 im System C (die mit Fleck versehene Platte wurde vor der Elution Ammoniak ausgesetzt).

^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz, partiell, δ ppm: 1.28 und 1.29 (d, 3H je), 2.09 (s, 3H), 4.00, 4.21 und 4.45 (m, 1H je), 4.86 (Septett, 1H), 5.36, 7.69, 8.15 und 8.30 (d, 1H je).

BEISPIEL 128

4-OxopiperidinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, Z=4-Oxopiperidinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2-$; X=Cyclohexyl; W= $\text{CH}(\text{OH})$; und $\text{Z}^1=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. 4-OxopiperidinocarbonylPhe-benzylester

4-Piperidon-hydrochlorid (819 mg) wurde in 15 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 740 μl Triethylamin und 1.50 g des Produkts von Beispiel 7A (IsocyanatoPheOBn) behandelt. Nach 1.5 h wurde die Mischung in Ethylacetat gelöst, mit 1N HCl (3x), wäßriger NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingeeengt, in 10 ml heißem Ethylacetat-Hexane gelöst, gekühlt und filtriert, wodurch 0.6 g eines

Feststoffs entfernt wurde, DC Rf 0.53 im 1:1 System A. Die Mutterlaugen wurden an Kieselgel in 1:1 Ethylacetat-Hexane chromatographiert, wodurch 322 mg eines klaren Öls erhalten wurden, DC Rf 0.13 im System A, dessen NMR-Spektrum in Übereinstimmung mit der Titelstruktur war.

B. 4-OxopiperidinocarbonylPhe

Das Produkt von Beispiel 128A (297 mg) wurde in 15 ml 1:10 Essigsäure-Methanol gelöst und 30 Min. bei 25°C und unter 50 psi Wasserstoff mit 150 mg 10% Pd/C geschüttelt, filtriert, eingengt und zusammen mit zugesetztem Toluol eingedampft, wodurch 227 mg eines farblosen Schaums erhalten wurden, DC Rf 0.05 in Ethylacetat.

C. 4-OxopiperidinocarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Unter Verwendung des Verfahrens zur Herstellung und Reinigung des Produkts von Beispiel 38B, mit Ausnahme, daß Triethylamin verwendet wurde, um das Amin-hydrochlorid zu neutralisieren, ergaben 100 mg S-MeCysnor-C-Sta-isopropylester-hydrochlorid (Produkt von Beispiel 48D) und 73 mg des Produkts von Beispiel 128B 116 mg eines farblosen Feststoffs, DC Rf 0.29 in Ethylacetat.

BEISPIEL 129

CarboxylbutylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, $Z=HO_2C(CH_2)_4CONH-$; $M=Phenyl$; $Q=H$; $R_2=CH_3SCH_2$; $X=Cyclohexyl$; $W=CH_2OH$; und $Z^1=CO_2CH(CH_3)_2$)

A. $(CH_3)_3CO_2C(CH_2)_4COPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester$

Hexandicarbonsäure-mono-tert.-butylester (0.10 g) wurde mit 0.10 g Phe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid unter Verwendung von DEC wie in Beispiel 58 beschrieben kondensiert. Chromatographie an SiO_2 (1:19 MeOH: CH_2Cl_2) lieferte 95

mg reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 4.38 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.01 (m, 1H).

B. CarboxybutylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Eine Lösung von 90 mg des obigen Butylesters in 2 mg Tri-fluoressigsäure und 2 ml CH_2Cl_2 wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Standard-Säure-Base-Aufarbeitung wurde das rohe Material durch Chromatographie (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH) gereinigt, wodurch 52 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.08 (s, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.97 (m, 1H).

BEISPIEL 130

AminopentylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester (I, $\text{Z}=\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{CONH}-$; $\text{M}=\text{Phenyl}$; $\text{Q}=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{CH}_3\text{SCH}_2$; $\text{X}=\text{Cyclohexyl}$; $\text{W}=\text{CH}(\text{OH})_2$; und $\text{Z}'=\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

A. BocaminopentylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

N-Boc-6-aminohexansäure (59 mg) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 58) an Phe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid (133 mg) gekuppelt, wodurch 145 mg rohes Produkt erhalten wurden, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.03 (m, 1H).

C. AminopentylcarbonylPhe-S-MeCysnor-C-Sta-i-propylester

Eine Lösung von 140 mg des Produkts von Beispiel 130A in 3 ml 4N HCl in Dioxan wurde 45 Min. gerührt und eingeengt. Säure-Base-Aufarbeitung lieferte 100 mg reines Produkt. NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.07 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.98 (m, 1H).

BEISPIEL 131

MorpholinocarbonylPheAspnor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=HO₂CCH₂; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPhe-Asp-benzylester

Asparaginsäure-β-benzylester (0.4 g) wurde wie in Beispiel 80 beschrieben mit MorpholinocarbonylPhe-hydroxysuccinimid-ester behandelt, wodurch 0.42 g rohes Material erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.34 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.10 (s, 2H).

B. MorpholinocarbonylPhe-Asp(O-benzylester)nor-C-Sta-i-propylester

Das Produkt von Beispiel 131A (0.29 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 76) an 0.12 g Nor-C-Sta-i-propylester gekuppelt, wodurch 0.20 g rohes Material erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.09 (AB, 2H).

C. MorpholinocarbonylPhe-Aspnor-C-Sta-i-propylester

Eine Lösung von 0.20 g des obigen rohen Benzylesters und 0.4 g 10% Pd/C in 30 ml MeOH wurde 30 Min. unter 45 psi hydriert. Die Mischung wurde durch Celit filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert (23:1:1 CHCl₃:MeOH:AcOH), wodurch 81 mg reines Produkt erhalten wurden. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.17 (m 1H), 4.28 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.84 (m, 1H).

BEISPIEL 132

MorpholinocarbonylPhe-Asnnor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=H₂NCOCH₂; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPheAsn

Asparagin (0.5 g) wurde mit 1.0 g MorpholinocarbonylPhe-hydroxy-succinimid wie in Beispiel 80 beschrieben behandelt. Das rohe Material (0.80 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.53 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPhe-Asnnor-C-Sta-i-propylester

Das obige Produkt (0.18 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 76) an 0.10 g Nor-C-Sta-i-propylester gekuppelt, wodurch nach Chromatographie (9:1 CH₂Cl₂:MeOH) 0.17 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.39 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 5.01 (m 1H).

BEISPIEL 133

MorpholinocarbonylPheValnor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Phenyl; Q=H;

R₂=CH(CH₃)₂; X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und

Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

A. MorpholinocarbonylPheVal

Valin (0.40 g) wurde mit 0.60 g MorpholinocarbonylPhe-hydroxysuccinimid-ester wie in Beispiel 80 beschrieben behandelt. Das rohe Material (0.53 g) wurde ohne weitere Reinigung verwendet. NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 (d, J=7Hz, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.43 (m, 1H).

B. MorpholinocarbonylPheValnor-C-Sta-n-propylester

Das obige Produkt (0.17 g) wurde unter Verwendung der Standard-DEC-Reaktion (Beispiel 76) an 0.10 g Nor-C-Sta-i-propylester gekuppelt. Das rohe Material wurde chromatographiert (24:1 CH₂Cl₂:MeOH), wodurch 0.15 g reines Produkt erhalten wurde. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 (d, J=6Hz, 3H), 0.84 (d, J=7Hz, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.00 (m, 1H).

BEISPIEL 134

IsovalerylPhe-Nlenor-C-Sta-i-propylester

(I, Z=(CH₃)₂CHCH₂CONH; M=Phenyl; Q=H; R₂=n-Butyl;
X=Cyclohexyl; W=CH(OH); und Z¹=CO₂CH(CH₃)₂)

Unter Verwendung des vorerwähnten Kupplungsverfahrens von Beispiel 5B ergaben 107 mg IsovalerylPhe-Nle, 72 mg Nor-C-Sta-i-propylester, 68 mg HBT und 57 mg DEC in 1 ml CH₂Cl₂ nach Chromatographie an SiO₂ unter Verwendung von 1:1 Ethylacetat-Hexane als Elutionsmittel 121 mg des gewünschten Produkts. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.9 (m, 9H), 1.22 (d, 6H), 2.93-3.08 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.19, 4.40, 4.66 (m, 1H je), 4.98 (Septett, 1H), 6.09, 6.35, 6.52 (d, 1H je), und 7.1-7.24 (m, 5H).

BEISPIEL 135

MorpholinocarbonylhomophenNlenor-C-Sta-i-propylester (I, Z=Morpholinocarbonylamino; M=Benzyl;
R₂=n-Butyl; Q=H; X=Cyclohexyl; Z¹=CO₂CH(CH₃)₂;
und W=CH(OH))

Unter Verwendung des DCC-Verfahrens von Beispiel 5B ergaben 138 mg MorpholinocarbonylhomophenNle, 95 mg Nor-C-Sta-i-propylester-hydrochlorid, 70 mg DCC, 46 mg HBT und 38 μ l N-Methylmorpholin nach Chromatographie an SiO₂ unter Verwendung von 1-2% Methanol in Chloroform 62 mg des gewünschten Produkts. NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.2 (d, 5H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H) und 7.2 (s, 5H).