



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **323871**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023893	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.02.16 PCT/FR01/00463
(22)	Inng.dag	2002.08.16	(85)	Videreføringsdag	2002.08.16
(24)	Løpedag	2001.02.16	(30)	Prioritet	2000.02.17, FR, 0001937
(41)	Alm.tilgj	2002.08.16			
(45)	Meddelt	2007.07.16			
(73)	Innehaver	Institut National de la Sante et de la Recherche Médicale (Inserm), 101, rue de Tolbiac, 75654 PARIS CEDEX 13, FR			
(72)	Oppfinner	Les Laboratoires Servier, 12, place de la Défense, 92415 COURBEVOIE CEDEX, FR Marie-Claude Fournie-Zaluski, 16, avenue de Bouvines, F-75011 Paris, FR Caroline Bennejean, 139, rue de Paris, 94220 CHARENTON-LE-PONT, FR Pierre Renard, 3, avenue du Parc, 78150 LE CHESNAY, FR Elizabeth Scalbert, 15, rue de Rémusat, F-75016 Paris, FR Bernard-Pierre Roques, 38, rue Cabanis, F-75014 Paris, FR Nicolas Inguibert, 5, rue Camille Demoulins Bâtiment A, F-94230 Cachan, FR Hervé Poras, 49-51, rue Marcel Bourdarias, F-94140 Alfortville, FR			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Aminosyreforbindinger og deres anvendelse som NEP-, ACE- og ECE-inhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammen drag	

Forbindelser med formel (I)

Hvori: $0 \leq n \leq 3$,

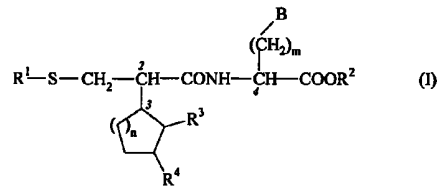
$0 \leq m \leq 6$,

R^3 og R^4 danner sammen en fenyrling,

B representerer en heteroarylgruppe,

R^1 og R^2 representerer et hydrogenatom eller grupper som definert i beskrivelsen.

Medikamenter.



Foreliggende oppfinnelse vedrører nye N-merkaptacyl-aminosyreforbindelser, en fremgangsmåte ved deres fremstilling og farmasøytiske sammensetninger inneholdende dem.

5 Tallrike patentsøknader beskriver aminosyreforbindelser for anvendelse som inhibitorer av nøytral endopeptidase (NEP) (EP 449 523), som inhibitorer av endotelinkonverterende enzym (ECE) (WO 97/32874), eller som blandede inhibitorer av NEP og angiotensin I-konverterende enzym (ACE).

Den farmakologiske rolle spilt av disse enzymer er:

- 10 - for ACE, å konvertere angiotensin I til angiotensin II og degradere bradykinin til inaktive peptider,
- for NEP, å degradere bradykinin og natriuretisk forkammerpeptid til inaktive peptider,
- for ECE, å konvertere stor-endotelin-1 til endotelin-1.

15 Angiotensin II, endotelin, bradykinin og natriuretisk forkammerpeptid er de viktigste peptider hittil implisert i regulering av vaskulær tone, kardiovaskulær omforming og hydroelektrolytisk homeostase. Deres metabolisme er i hovedsak kontrollert av disse tre enzymer. Hemmingen av ett
20 og/eller de andre av disse enzymer muliggjøre optimal peptidergisk balanse å bli gjenopprettet ved å favorisere vasodilatoriske, antitrofiske og natriuretiske peptider (bradykinin, natriuretisk forkammerpeptid) over vasokonstriktive, trofiske og anti-natriuretiske peptider (angiotensin II, endotelin-1), således den kardiovaskulære terapeutiske nytte.
25

De farmakologiske egenskaper av de blandede ACE/NEP-inhibitorer beskrevet i tidligere teknikk overser den viktige kardiovaskulære rolle til endotelinsystemet (Haynes W. G.
30 et al., Journal of Hypertension, 1998, 16 (8), s. 1081-1098) og den demonstrerte implikasjon av NEP i degra-

- "alkynyl" er forstått å bety en alkylgruppe inneholdende fra 2 til 6 karbonatomer og en eller flere trippelbindinger,
- "cykloalkyl" er forstått å bety en cyklisk alkylgruppe inneholdende fra 3 til 8 karbonatomer,
- "acyl" er forstått å bety en RCO-gruppe hvori R representerer en alkylgruppe som definert i det foregående,

det er mulig for gruppene "alkyl", "alkenyl" og "alkynyl" å være substituerte med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra hydroksy, alkoksy, polyhaloalkyl, amino og halogenatomer,

og det er mulig for gruppene "cykloalkyl" og "cykloalkylalkyl" å være substituerte på den cykliske enhet med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra hydroksy, alkoksy, polyhaloalkyl, amino og halogenatomer,

- "aryl" er forstått å bety en fenyl- eller naftylgruppe usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, hydroksy, alkyltio, merkpto, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, polyhaloalkyl, azido, karboksy, alkoksykarbonyl, amido, karbamoyl, formyl, acyl og halogenatomer,
- "heteroaryl" er forstått å bety enhver mono- eller polycyklisk aromatisk gruppe inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, disse grupper er usubstituerte eller substituerte med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, hydroksy, alkyltio, merkpto, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, polyhaloalkyl, azido, karboksy, alkoksykarbonyl, amido, karbamoyl, formyl, acyl og halogenatomer,

det er mulig for de polycykliske grupper å også være delvis eller fullstendig hydrogenerte på en av ringene,

deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

5 Blant de farmasøytisk akseptable syrer kan det nevnes de ikke-begrensede eksempler saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, fosfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumar-
10 tansulfonsyre, kamforsyre, oksalsyre, etc.

Blant de farmasøytisk akseptable baser kan det nevnes de ikke-begrensede eksempler natriumhydroksid, kaliumhydroksid, trietylamin, tert-butylamin, etc.

De foretrukne forbindelser av oppfinnelsen er forbindelsene
15 med formel (I) hvori R^1 representerer et hydrogenatom eller en acylgruppe.

Den foretrukne verdi for m og n er 1.

De foretrukne R^2 -grupper er hydrogenatomet og gruppene alkyl og arylalkyl.

20 Oppfinnelsen vedrører fordelaktig forbindelser med formel (I) hvori R^3 og R^4 sammen danner, med de to karbonatomer som bærer dem, en substituert fenylgruppe.

Mer fordelaktig vedrører oppfinnelsen forbindelser med for-
25 mel (I) hvori R^3 og R^4 sammen danner, med de to karbonatomer som bærer dem, en fenylgruppe substituert med et halogenatom og mer spesielt med et bromatom eller substituert med en alkoksy- eller alkyltiogruppe og mer spesielt med gruppene metoksy eller metyltio.

Enda mer fordelaktig vedrører oppfinnelsen forbindelser med formel (I) substituert i 2-stillingen med en indangruppe substituert i 5-stillingen med et halogenatom og mer spesielt med et bromatom eller med en alkoksygruppe og mer spesielt med en metoksygruppe.

De foretrukne B-grupper er heteroaryler inneholdende en NH-gruppe, slik som, for eksempel, gruppene indolyl, imidazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolokinolinyl, pyrrolyl og pyrrolopyrazinyl, mer spesielt gruppene indolyl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin og 1H-pyrrolo[3,2-h]kinolinyl.

Den foretrukne konfigurasjon av forbindelsene med formel (I) er 2S-3R, og mer spesielt 2S-3R-4S.

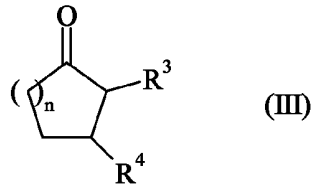
Enda mer fordelaktig vedrører oppfinnelsen:

- * N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan (2S-3R-4S),
- * N-[2-(5-klor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * N-[(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * N-[3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * N-[2-(5-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * N-[2-(4-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,

- * *N*-[2-(5-etoksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- * *N*-[2-(5-hidroksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- 5 * *N*-{2-[5-(metyltio)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-3-merkaptopropanoyl}tryptofan,
- * *N*-[2-(5-cyano-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan,
- 10 * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo-[2,3-*b*]pyridin-3-yl)alanin,
- * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo-[2,3-*b*]pyridin-3-yl)alanin (2*S*-3*R*-4*S*),
- 15 * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-1-metyl-tryptofan,
- * 3-(1-benzotiofen-3-yl)-*N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]alanin,
- * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(3-pyridinyl)-alanin,
- 20 * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(2-kinolinyl)-alanin,
- * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-metoksy-tryptofan (2*S*-3*R*-4*S*),
- 25 * *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-fluortryptofan (2*S*-3*R*-4*S*),

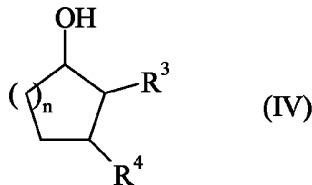
* *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]-kinolin-3-yl)alanin (2*S*-3*R*-4*S*).

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I), karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (III):



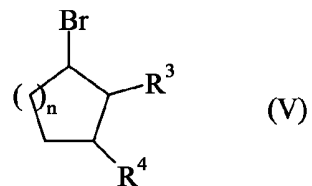
hvor R^3 , R^4 og n er som definert for formel (I),

som underkastes virkningen av et reduksjonsmiddel, slik som for eksempel NaBH_4 , for å erholde en forbindelse med formel (IV):



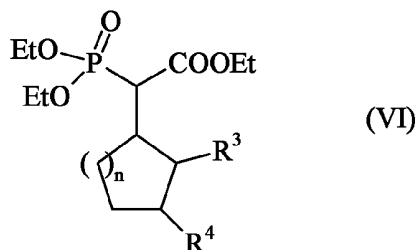
hvor n , R^3 og R^4 er som definert i det foregående,

hvilken omdannes med et halogeneringsmiddel, slik som for eksempel Me_3SiBr , til den tilsvarende halogenforbindelse med formel (V):



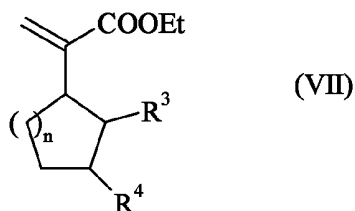
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres, i et basisk medium, med etyl 2-(dietoksyfosforyl)acetat for å gi en forbindelse med formel (VI):



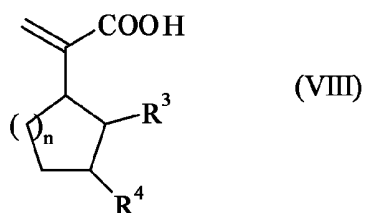
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

5 hvilken reageres med formaldehyd i et basisk medium for å erholde en forbindelse med formel (VII):



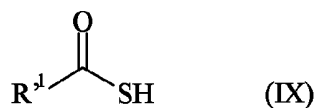
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken hydrolyseres i nærvær av natriumhydroksid til å gi en forbindelse med formel (VIII):



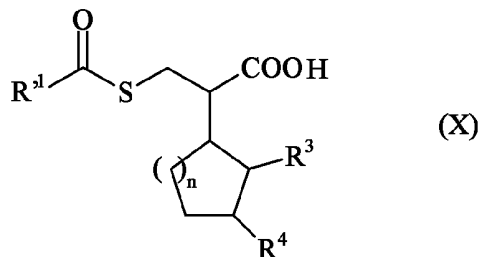
10 hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres med en forbindelse med formel (IX):



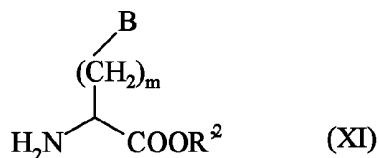
hvor R^1 representerer en alkyl-, aryl- eller cykloalkylgruppe,

for å erholde en forbindelse med formel (X):



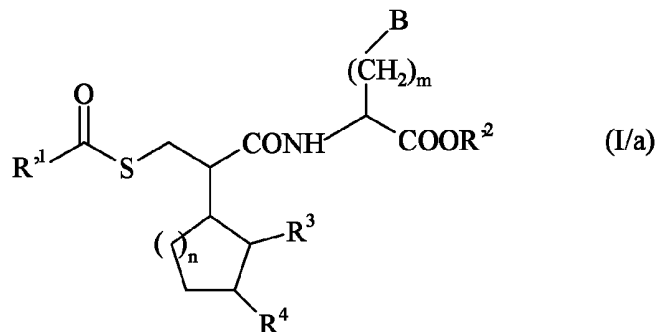
hvor R^3 , R^4 , R^1 og n er som definert i det foregående,

5 hvilken kondenseres, i nærvær av et koblingsmiddel, slik som for eksempel 1-(3-dimetyl-aminopropyl)-3-etylkarbodiimid, med en forbindelse med formel (XI):



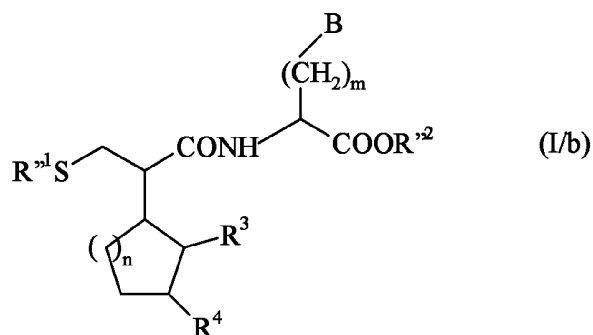
10 hvor B og m er som definert for formel (I), og R^2 representerer en alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aryl-, acyl-, arylalkyl- eller aroylgruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I/a), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):



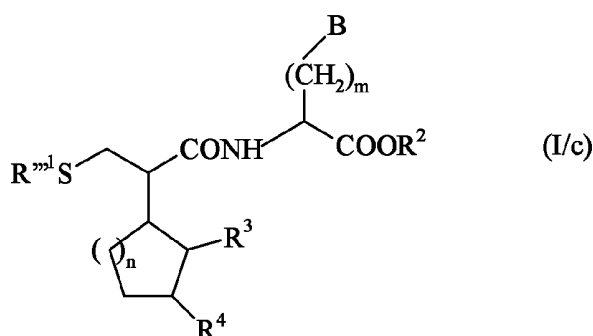
hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^2 , m , n og B er som definert i det foregående,

som kan bli delvis eller fullstendig hydrolysert i et basisk medium for å gi en forbindelse med formel (I/b), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):



5 hvori R^3 , R^4 , m , n og B er som definert i det foregående, R'^1 representerer en gruppe R^1 eller et hydrogenatom, og R''^2 representerer en gruppe R^2 eller et hydrogenatom, med det forbehold at minst en av gruppene R'^1 og R''^2 representerer et hydrogenatom,

10 forbindelsen med formel (I/b), når R'^1 representerer et hydrogenatom, kan plasseres i et oksiderende medium for å erholde en forbindelse med formel (I/c), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):

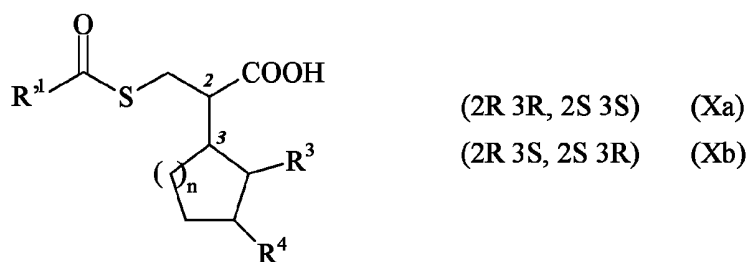


15 hvori R^2 , R^3 , R^4 , m , n og B er som definert i det foregående, og R''^1 representerer en gruppe med formel (II),

forbindelsene med formel (I/a) til (I/c) utgjør totaliteten av forbindelsene av oppfinnelsen, og kan renses i overensstemmelse med en konvensjonell separasjonsteknikk, omdan-

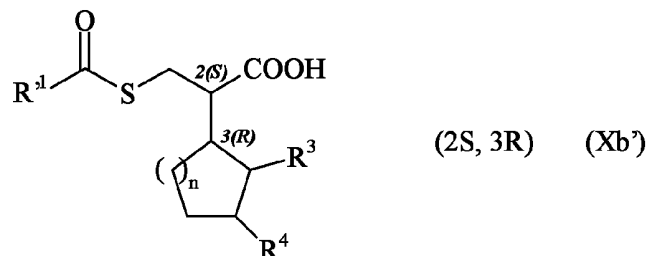
nes, hvis ønsket, til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, og hvilke separeres, hvor passende, til sine isomerer i overensstemmelse med en konvensjonell separasjonsteknikk.

- 5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I), karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (X) som definert i det foregående, hvis diastereoisomerer separeres ved kromatografi for å gi forbindelsene med formel (Xa) og (Xb):



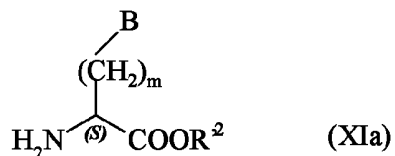
hvor R^1 , R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

- med hvilken forbindelse med formel (Xb) det er mulig å danne et salt med et kiralt amin, slik som (R)-(+)- α -metylbenzylamin for eksempel, for å gi, etter oppløsning ved
- 15 suksessive omkrystallisasjonsoperasjoner, en forbindelse med formel (Xb'):



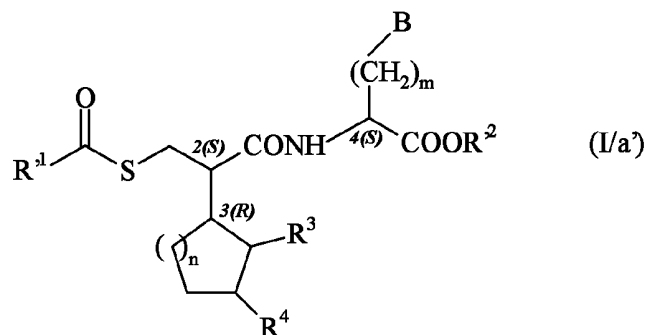
hvor R^1 , R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres, i nærvær av et koblingsmiddel slik som EDCI, med en forbindelse med formel (XIa):



hvor R^2 , m og B er som definert i det foregående,

for å erholde en forbindelse med formel (I/a'), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I/a):



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n og B er som definert i det foregående,

diastereoisomerene (2R, 3S), (2R, 3R) og (2S, 3R) erholdes analogt startende fra de tilsvarende forbindelser (Xa) og (Xb),

det er også mulig å erholde disse forbindelser ved å kondensere en forbindelse med formel (XIa) med en forbindelse med formel (Xa) eller (Xb) etterfulgt av separasjon ved kromatografi.

Forbindelsene med formel (III) er enten kommersielt tilgjengelige eller er lett tilgjengelig for fagmannen ved konvensjonelle kjemiske reaksjoner.

Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelse har svært verdifulle farmakologisk egenskaper siden de muliggjør samtidig hemming av:

- angiotensin I-konverterende enzym (ACE), som er ansvarlig for å konvertere angiotensin I til angiotensin II og for degradering av bradykinin til inaktive peptider,
- 5 - nøytral endopeptidase (NEP), som er ansvarlig for degradering av bradykinin og natriuretisk forkammerpeptid til inaktive peptider, og
- endotelinkonverterende enzym (ECE), som er ansvarlig for å konvertere stor- endotelin-1 til endotelin-1.

Disse enzymer spiller en avgjørende rolle i etableringen av
10 proporsjonene mellom vasodilatoriske, antitrofiske og natriuretiske peptider på den ene side (bradykinin, natriuretisk forkammerpeptid) og vasokonstriktive, trofiske og anti-natriuretiske peptider på den annen side (angiotensin II, endotelin 1).

15 Dessuten har det nylig blitt vist at nøytral endopeptidase er implisert i mekanismene for degradering av endotelin-1. Hemmingen av ett og/eller de andre av disse enzymer gjør det mulig å modulere den peptidergiske balanse.

20 De tallrike blandede ACE/NEP-inhibitorer beskrevet i litteraturen øker således proporsjonen av vasodilatoriske peptider over vasokonstriktive peptider. Ikke desto mindre overser denne tilnærming rollen spilt av endotelinsystemet, som er desto mer skadelig fordi disse blandede inhibitorer, ved å hemme NEP, øker nivåene av endotelin-1, som medfører
25 en reduksjon i den forventede terapeutiske gevinst.

Trippel hemming unngår akkumuleringen av endotelin-1, og resulterer således i vedvarende styrket terapeutisk virkning, og i en utvidelse av aktivitetsspektrumet til forbindelsene.

30 Disse egenskaper betyr at de kan anvendes terapeutisk i behandlingen av arteriell hypertensjon inklusive pulmonar

arteriell hypertensjon, myokardiskemi, angina pectoris, hjerteinsuffisiens, vaskulopatier inklusive diabetiske vaskulopatier, aterosklerose og post-angioplasti restenose, akutt eller kronisk renal insuffisiens, cerebrovaskulære sykdommer inklusive slag og sub-araknoidal blødning, perifer iskemi og toksisitet av cyklosporin.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende minst en forbindelse med formel (I) alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

Blant de farmasøytiske sammensetninger i henhold til oppfinnelsen, kan det nevnes mer spesielt de som er egnet for oral, parenteral, nasal, per- eller transkutan, rektal, perlingual, okulær eller respiratorisk administrasjon og, for eksempel, tabletter eller dragéer, sublinguale tabletter, småposer, småpakker, gelatinkapsler, glossetter, lozengere, suppositorier, kremer, salver, dermale geler og drikkbare eller injiserbare medisinkapsler.

Doseringen varierer i henhold til pasientens kjønn, alder og vekt, administrasjonsruten, den terapeutiske indikasjonens natur, og alle assosierte behandlinger og strekker seg fra 0,1 mg til 1 g per 24 timer i en eller flere administrasjoner.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen og begrenser den på ingen måte. De følgende fremstillinger gir forbindelser av oppfinnelsen eller synteseintermediater for anvendelse i fremstillingen av oppfinnelsen.

Fremstilling 1: 5-brom-1-indanon

Trinn A: 1-(4-bromfenyl)-3-klor-1-propanon

45,3 g aluminiumklorid omrøres ved romtemperatur i 80 ml CH_2Cl_2 . Under opprettholdelse av kraftig omrøring helles en

løsning av β -propionsyreklorid (38,09 g, 28,7 ml, 0,3 mol) langsomt i 20 ml CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 - AlCl_3 -syrekloridkomplekset dannes raskt og løsningen blir mørkerød. En løsning av brombenzen (47,1 g, 31,6 ml, 0,3 mol) introduseres deretter
5 dråpevis i 20 ml CH_2Cl_2 . Løsningen omrøres deretter i 15 timer ved romtemperatur. Blandingen hydrolyseres over 190 g is, til hvilken 7,6 ml konsentrert eddiksyre har blitt til-satt. Den organiske fase vaskes nøytral og løsningsmidlet fjernes ved inndampning under redusert trykk. En mørkerød
10 olje erholdes, fra hvilken tittelforbindelsen erholdes i form av et gulaktig fast stoff ved ekstraksjon mens det er varmt med petroleumseter.

Smeltepunkt: 60-61°C

Trinn B: 5-brom-1-indanon

15 En blanding av 448 g AlCl_3 (335,98 mmol) og 112 g NaCl bringes til 180°C i en reaktor. Blandingen omrøres mens forbindelsen erholdt i trinn A (44,77 g, 180,9 mmol) introduseres langsomt ved å anvende en spatel. Temperaturen holdes ved 180-220°C. Reaksjonen fortsetter i 30 minutter.
20 Hydrolyse over 4,5 kg is i nærvær av 135 ml eddiksyre gir et mørkebrunt presipitat, som filtreres fra, vaskes med vann og tørkes *in vacuo*. Tittelforbindelsen isoleres ved omkrystallisasjon fra metanol.

Smeltepunkt: 126-127°C

25 **Fremstilling 2: 1-okso-5-indankarbonitril**

En blanding av 5 g av forbindelsen erholdt i fremstilling 1 (23 mmol) og 2,65 g CuCN i 6 ml DMF reflukses under argon. Etter omrøring ved 120°C i 15 timer, tilsettes blandingen til en løsning av 11,2 g FeCl_3 i 35 ml vann og 6 ml
30 konsentrert saltsyre. Blandingen holdes ved 60-71°C i 15 minutter. Blandingen ekstraheres med 3 x 20 ml 10% NaHCO_3 ,

tørkes over Na_2SO_4 og konsentres *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen i form av et svakt gult fast stoff.

Smeltepunkt: 129-130°C

Fremstilling 3: 5-(metyltio)-1-indanon

5 1,27 g CH_3SNa (18,13 mmol; 1,2 ekv.) plasseres i 30 ml DMF ved 0°C. Forbindelsen erholdt i fremstilling 1 (3,19 g; 15,11 mmol) introduseres og blandingen omrøres ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen helles deretter i 150 ml vann og ekstraheres med AcOEt. Den organiske fase
10 tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen i form av et brunaktig krystallinsk produkt.

Smeltepunkt: 99-102°C

Fremstilling 4: 5-hydroksy-1-indanon

15 5 g 5-metoksy-1-indanon (30,9 mmol) tilsettes under argon til en suspensjon av 10,31 g aluminiumklorid i 150 ml vannfri toluen. Suspensjonen omrøres kraftig mens den bringes til reflux. Etter reaksjon i 30 minutter etterlates blandingen for å returnere til romtemperatur og 30 g is
20 tilsettes. Den organiske fase separeres fra. Den vandige fase vaskes med 2 x 30 ml etylacetat. De organiske faser kombineres, vaskes med 4 x 50 ml vann, tørkes over Na_2SO_4 og konsentrert *in vacuo* for å gi tittelforbindelsen i form av en svakt brunt fast stoff.

25 Smeltepunkt: 183°C

Fremstilling 5: 5-etoksy-1-indanon

3 g av forbindelsen erholdt i fremstilling 4 (20,2 mmol), 5 ml etyljodid og 8,4 g kaliumkarbonat i 200 ml aceton
reflukseres med omrøring. Etter reaksjon i tre timer, fil-

treres suspensjonen, og presipitatet vaskes med aceton. Acetonen elimineres under redusert trykk. Det faste residu tas opp i 25 ml kloroform, vaskes med 2 x 10 ml vann, pretørkes med en mettet natriumkloridløsning, filtreres over Na_2SO_4 , og konsentrert *in vacuo*. Tittelforbindelsen erholdes i form av et svakt orange fast stoff.

Smeltepunkt: 82-83°C

Fremstilling 6: 5-klor-1-indanon

Prosedyren er som for fremstilling 1 startende fra klorbenzen.

Fremstilling 7: 5-(dimetylamino)-1-indanon

Trinn A: N-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acetamid

En blanding av 70 ml eddikanhydrid og 15 g natriumacetat tilsettes dråpevis, med omrøring, til 50 g 5-aminoindan. Ved slutten av den eksoterme reaksjon varmes løsningen ved 100°C i en time. Løsningen helles deretter i 500 g is; et presipitat observeres å bli dannet, hvilket samles ved filtrering og tas opp i 400 ml etylacetat. Løsningen vaskes med 2 x 250 ml vann, 2 x 200 ml av en 20% natriumhydrogenkarbonatløsning, tørkes over Na_2SO_4 og konsentreres *in vacuo*. Tittelforbindelsen erholdes i form av et gult fast stoff.

Smeltepunkt: 105-106°C

Trinn B: N-(1-okso-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)acetamid

En løsning av 50 g kromtrioksid løst i en blanding av 35 ml vann og 150 ml eddiksyre tilsettes dråpevis, med omrøring, til 62 g av forbindelsen erholdt i trinn A i en blanding av 175 ml eddiksyre og 50 ml eddikanhydrid på en slik måte at reaksjonsblandingen forblir ved en temperature under 10°C.

Etter en natt ved romtemperatur, helles løsningen i 1 liter iskalddt vann. Et presipitat observeres å bli dannet, hvilket samles ved filtrering. Presipitatet vaskes med vann inntil nøytralt og tørkes deretter i en dessikator for å gi
5 tittelforbindelsen i form av et gult fast stoff.

Smeltepunkt: 172°C

Trinn C: 5-amino-1-indanon

47 g av forbindelsen erholdt i trinn B løst i 700 ml 1,5 N saltsyre bringes til reflux. Etter reaksjon i en time, har
10 startmaterialet gått fullstendig i løsning, løsningen etterlates for å returnere til romtemperatur. Reaksjonsblandingen helles i 800 ml av en 2 M natriumhydroksidløsning. Presipitatet filtreres fra og vaskes med vann inntil nøytralt for å gi tittelforbindelsen i form av et
15 gult fast stoff.

Smeltepunkt: 184°C

Trinn D: 5-(dimetylamino)-1-indanon

5 g av forbindelsen erholdt i trinn C (20,2 mmol), 8,1 ml metyljodid og 7,2 g natriumkarbonat i 30 ml aceton bringes
20 til reflux med omrøring. Etter en natt fjernes løsningsmidlet *in vacuo*, og gir et fast stoff som tas opp i en blanding av 100 ml etylacetat og 50 ml vann. Den organiske fase separeres fra, vaskes med 4 x 50 ml vann, og deretter med 50 ml av en mettett natriumkloridløsning, tørkes over
25 Na₂SO₄ og konsentreres *in vacuo*. Et svakt orange krystallinsk produkt erholdes, hvilket renses ved kromatografi over nøytral alumina.

Smeltepunkt: 116°C

EKSEMPEL 1: Metyl 2-([3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Trinn A: 5-brom-1-indanol

5 Forbindelsen erholdt i fremstilling 1 (72,99 mmol) suspenderes i 380 ml MeOH, og natriumborhydrid (145,97 mmol, 5,54 g) tilsettes i porsjoner ved romtemperatur. Så snart den svært eksoterme reaksjon har begynt, kontrolleres temperaturen ved å anvende et isbad ($T < 40^{\circ}\text{C}$). Reaksjons-

10 blandingen omrøres deretter i 4 timer ved romtemperatur, 60 ml vann tilsettes, og konsentrering under redusert trykk utføres. 100 ml vann tilsettes til den resulterende olje, som ekstraheres med 1 x 200 ml AcOEt. Den organiske fase separeres fra, vaskes med mettet NaCl, tørkes over Na_2SO_4

15 og konsentreres deretter under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen i form av en olje som krystalliserer.

Smeltepunkt: 79-80°C

Trinn B: 1,5-dibromindan

Forbindelsen erholdt i trinn A (70,19 mmol) bringes i

20 løsning i 420 ml CHCl_3 , og bromtrimetylsilan (13,90 ml, 105,28 mmol, 1,5 ekv.) tilsettes ved romtemperatur. Reaksjonsblandingens omrøres natten over ved romtemperatur. Løsningsmidlet og overskudd bromtrimetylsilan fjernes ved inndampning under redusert trykk. Oljen tas opp i 150 ml

25 CHCl_3 , vaskes med 2 x 80 ml vann og 3 x 100 ml mettet NaCl og tørkes over Na_2SO_4 . Den organiske fase konsentreres deretter under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen i form av en brun olje.

Trinn C: Etyl 2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(dietoksyfosforyl)-acetat

30

Trietylfosfonoacetat (15,47 g, 13,63 ml, 69,06 mmol) brin-

ges i løsning, ved 0°C under argon, i 345 ml degasset DMF, og deretter tilsettes 60% NaH (3,04 g, 75,97 mmol, 1,1 ekv.) i små mengder. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved romtemperatur og forbindelsen erholdt i trinn B (69,06 mmol) tilsettes alt på en gang. Blandingen omrøres 5 natt over ved romtemperatur. Løsningsmidlet dampes inn under redusert trykk og residuet tas opp i 150 ml vann og ekstraheres med 2 x 200 ml AcOEt. Den organiske fase vaskes med vann (2 x 100 ml), mettet NaCl (2 x 150 ml), tørkes 10 over Na₂SO₄ og konsentreres deretter under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen i form av en olje.

Trinn D: *Etyl 2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-akrylat*

Forbindelsen erholdt i trinn C (76,18 mmol), paraformaldehyd (4,60 g, 152,36 mmol, 2 ekv.) og K₂CO₃ (20,98 g, 2 ekv.) reflukses i 350 ml THF i 15 timer. Blandingen konsentreres til trefjerdedeler, 100 ml vann tilsettes og blandingen ekstraheres med eter. Den organiske fase vaskes med vann, med mettet NaCl, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres 20 deretter under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen i form av en olje.

Trinn E: *2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)akrylsyre*

Esteren erholdt i trinn D (76,18 mmol) og 57,1 ml 2 N natriumhydroksid (114,27 mmol, 1,5 ekv.) omrøres i 240 ml 25 aceton ved romtemperatur i 24 timer. Løsningsmidlene fjernes ved inndampning og residuet tas opp i vann. Den vandige fase ekstraheres med eter og gjøres deretter sur med 3 N HCl og ekstraheres til sist med eter. Den organiske fase 30 vaskes med vann, med mettet NaCl, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres deretter under redusert trykk for å gi tittelsyren.

Trinn F: 3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propansyre

Etylenforbindelsen erholdt i trinn E (48.83 mmol) løses i 100 ml CHCl₃ og tioeddiksyre (170,89 mmol, 3,5 ekv.) tilsettes. Blandingen omrøres ved reflux i 16 timer. Løsningsmidlet og overskudd tioeddiksyre fjernes ved inndampning under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen i form av fire stereoisomerer som kan separeres i to enantiomerpar:

- ved HPLC-kromatografi:

HPLC Kromasil C18 5μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40

R_t (2S-3S/2R-3R) = 11,44 min

R_t (2S-3R/2R-3S) = 12,05 min

ESI masse: 343-345 (MH⁺)

- ved oppløsning med et kiralt amin:

8,36 g (24,37 mmol) av den resulterende blanding bringes i løsning i 50 ml Et₂O og deretter tilsettes R(+)-(α)-metylbenzylamin (1,05 ekv., 25,59 mmol, 3,30 ml). Blandingen plasseres i et kaldt kammer ved 4°C i 7 dager. Presipitatet samles i suspensjon i eter og 2 N HCl tilsettes inntil en pH på 1 erholdes. Den organiske fase vaskes med vann og tørkes deretter over Na₂SO₄, for å erholde (2S-3R)-isomeren.

Trinn G: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Generell prosedyre anvendelig på blandingen av de fire diastereoisomerer eller på enantiomerpar:

Forbindelsen erholdt i trinn F (blanding eller enantiomerpar) (100 mg) løses i 2 ml av en THF-CHCl₃-blanding, 1-1.

Til denne løsning tilsettes det 1,5 ekv. EDCI, 1,5 ekv. HOBT, 1,5 ekv. Et₃N og 1,5 ekv. (L)-tryptofan-metylesterhydroklorid. Den resulterende blanding omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Løsningsmidlene fjernes under redusert trykk. Residuet tas opp i 15 ml etylacetat, og den organiske fase vaskes med 3 x 10 ml av en 10% natriumhydrogenkarbonatløsning, med 3 x 10 ml av en 10% sitronsyreløsning, og med 3 x 10 ml av en mettett natriumkloridløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres *in vacuo*.

10 Eksempel 1a) 2S-3 }
Eksempel 1b) 2R-3 } olje, isolert ved HPLC-kromatografi

Eksempel 1c) 2S-3 }
Eksempel 1d) 2R-3 } olje, isolert ved HPLC-kromatografi

15 **EKSEMPEL 2:** Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra forbindelsen erholdt i fremstilling 2. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

20 Olje.

EKSEMPEL 3: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-metyltio-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Trinn A: 5-Metyltio-1-indanol

25 Prosedyren er som for trinn A i eksempel 1 startende fra forbindelsen erholdt i fremstilling 3.

Trinn B: Etyl 2-(5-metyltio-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(dietoksyfosforyl)-acetat

22 mmol bromtrimetylsilan tilsettes, med omrøring under argon, til en løsning av 20 mmol av forbindelsen erholdt i trinn A i 50 ml vannfri THF ved -78°C . Temperaturen i blandingen etterlates for å stige til -20°C . Denne løsning
 5 tilsettes til en løsning av trietylfosfonoacetatanionet fremstilt ved virkningen av natriumhydrid (20 mmol) på trietylfosfonoacetat (22 mmol). Etter en natt ved romtemperatur, fjernes løsningsmidlet og residuet renses ved kromatografi over silika. Tittelforbindelsen erholdes i
 10 form av en olje.

Trinn C: Metyl 2- $\{[3-(\text{acetyltio})-2-(5\text{-metyltio}-2,3\text{-dihydro-1H-inden-1-yl})\text{-propanoyl}]\text{amino}\}$ -3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for trinn D, E, F og G i eksempel 1. Det
 15 siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 4: Metyl 2- $\{[3-(\text{acetyltio})-2-(5\text{-metoksy}-2,3\text{-dihydro-1H-inden-1-yl})\text{-propanoyl}]\text{amino}\}$ -3-(1H-indol-3-yl)propanoat
 20

Prosedyren er som for eksempel 3 startende fra 5-metoksy-1-indanon. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 5: Metyl 2- $\{[3-(\text{acetyltio})-2-(4\text{-metoksy}-2,3\text{-dihydro-1H-inden-1-yl})\text{-propanoyl}]\text{amino}\}$ -3-(1H-indol-3-yl)propanoat
 25

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra 4-metoksy-1-indanon. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire
 30 diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 6: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(6-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

5 Prosedyren er som for eksempel 3 startende fra 6-metoksy-1-indanon. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 7: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Trinn A: 3-(acetyltio)-2-(5-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propansyre

Forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 (blanding av de
15 fire diastereoisomerer) (0,4 g, 1,4 mmol) løses i 3 ml
CH₂Cl₂ og den resulterende løsning avkjøles til 0°C. 1,3 ml
av en 1 M løsning av borontribromid i CH₂Cl₂ tilsettes til
blanding. Etter omrøring i 15 minutter ved romtemperatur,
holdes blandingen ved 40°C i 30 minutter. Løsningen hydro-
20 lyseres deretter med 6 ml vann, og gjøres deretter sur med
2 ml 1 N HCl. Løsningen ekstraheres med 2 x 15 ml eter. De
organiske faser kombineres, vaskes to ganger med 20 ml vann
og pretørkes deretter med 15 ml av en mettet natriumklorid-
løsning, og tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres deretter *in*
25 *vacuo*, for å erholde en olje, som renses ved semipreparativ
HPLC.

Trinn B: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for trinn G i eksempel 1. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 8: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-etoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 3 startende fra forbindelsen erholdt i fremstilling 5. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

10 Olje.

EKSEMPEL 9: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-klor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

15 Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra forbindelsen erholdt i fremstilling 6. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 10: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-dimetylamino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 3 startende fra forbindelsen erholdt i fremstilling 7. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 11: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]-amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra indanon. Det siste trinn utføres på blandingen av de fire diastereoiso-

merer.

Olje.

5 **EKSEMPEL 12: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl)-propanoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoat**

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra 3,4-dihydro-1(2H)-naftalenon. Det siste trinn utføres på blandingen av

10 de fire diastereoisomerer.

Olje.

EKSEMPEL 13: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Forbindelsen erholdt i eksempel 1 løses i 2 ml degasset

15 metanol. Etter 10 minutter omrøring ved romtemperatur, tilsettes 6 ekv. av en degasset 1 M natriumhydroksidløsning til løsningen. Den resulterende løsning omrøres ved romtemperatur under argon. Reaksjonens utvikling overvåkes med HPLC. Når reaksjonen er fullført, gjøres løsningen sur til

20 pH = 1 med 1 N saltsyre. Metanolen fjernes *in vacuo*, 10 ml vann tilsettes til residuet og ekstraksjon utføres med 10 ml kloroform. Den organiske fase tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres *in vacuo*.

Eksempel 13a): 2S-3S-4S $[\alpha]_D^{15} = +8,80$
Smeltepunkt (deko_n¹⁵ponering) = 163-165°C

Eksempel 13b): 2R-3R-4S $[\alpha]_D^{15} = -27,20$
25 Smeltepunkt (deko_n¹⁵ponering) = 135-136°C

Eksempel 13c): 2S-3R-4S $[\alpha]_D^{15} = +20,80$
Smeltepunkt (deko_n¹⁵ponering) = 126-128°C

Eksempel 13d): 2R-3S-4S $[\alpha]_D^{15} = -66,80$
Smeltepunkt (dekomponering) = 130-132°C

Eksempel 14 til 24 erholdes ved å gå frem som i eksempel 13 startende fra de passende forbindelser.

5 **EKSEMPEL 14:** N-[2-(5-cyano-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 2

Fast stoff.

ESI masse: 434 (MH^+)

10 **EKSEMPEL 15:** N-[2-(5-metyltio-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkapto-propanoyl]tryptofan

Startmateriale: Eksempel 3

Fast stoff.

ESI masse: 455 (MH^+)

15 **EKSEMPEL 16:** N-[2-(5-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 4

Fast stoff.

ESI masse: 439 (MH^+)

20 **EKSEMPEL 17:** N-[2-(4-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 5

Fast stoff.

ESI masse: 439 (MH^+)

EKSEMPEL 18: N-[2-(6-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 6

Fast stoff.

5 *ESI masse: 439 (MH⁺)*

EKSEMPEL 19: N-[2-(5-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 7

Fast stoff.

10 *ESI masse: 425 (MH⁺)*

EKSEMPEL 20: N-[2-(5-etoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 8

Fast stoff.

15 *ESI masse: 453 (MH⁺)*

EKSEMPEL 21: N-[2-(5-klor-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

Startmateriale: Eksempel 9

Fast stoff.

20 *ESI masse: 443-445 (MH⁺)*

EKSEMPEL 22: N-[2-(5-dimetylamino-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan

Startmateriale: Eksempel 10

Fast stoff.

ESI masse: 452 (MH^+)

EKSEMPEL 23: N-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

5 Startmateriale: Eksempel 11

Fast stoff.

ESI masse: 409 (MH^+)

EKSEMPEL 24: N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenyl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan

10 Startmateriale: Eksempel 12

Fast stoff.

ESI masse: 423 (MH^+)

EKSEMPEL 25: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(2-kinol-yl)propanoat

15

Forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 (blanding av de fire diastereoisomerer) (100 mg) løses i 2 ml av en THF-CHCl₃-blanding, 1-1. Til denne løsning tilsettes det 1,5 ekv. EDCI, 1,5 ekv. HOBT, 1,5 ekv. Et₃N og 1,5 ekv. metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat. Den resulterende blanding omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Løsningsmidlene fjernes under redusert trykk. Residuet tas opp i 15 ml etylacetat, og den organiske fase vaskes med 3 x 10 ml av en 10% natriumhydrogenkarbonatløsning, med 3 x 10 ml av en 10% sitronsyreløsning, og med 3 x 10 ml av en mett

20 (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat. Den resulterende blanding omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Løsningsmidlene fjernes under redusert trykk. Residuet tas opp i 15 ml etylacetat, og den organiske fase vaskes med 3 x 10 ml av en 10% natriumhydrogenkarbonatløsning, med 3 x 10 ml av en 10% sitronsyreløsning, og med 3 x 10 ml av en mett

25 natriumkloridløsning, tørkes over Na₂SO₄ og konsentreres *in vacuo*. Tittelforbindelsen erholdes ved HPLC-kromatografi.

Olje.

EKSEMPEL 26: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat

5 Prosedyren er som for eksempel 25, ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)-propanoat med metyl (S)-2-amino-3-(1-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat.

Olje.

EKSEMPEL 27: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)propanoat

15 Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2R-3S)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05 %TFA) 40-60.

Eksempel 27a) 2R-3S-4S: $R_t = 9,71$ min - olje

Eksempel 27b) 2R-3S-4R: $R_t = 12,47$ min - olje

EKSEMPEL 28: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1-benzotien-3-yl)propanoat

25 Prosedyren er som for eksempel 25, ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)-propanoat med metyl (S)-2-amino-3-(1-benzotien-3-yl)propanoat.

Olje.

EKSEMPEL 29: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat

5 Prosedyren er som for eksempel 25, ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)-propanoat med metyl (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoat.

EKSEMPEL 30: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(3-pyridinyl)propanoat

10 Prosedyren er som for eksempel 25, ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)-propanoat med metyl (S)-2-amino-3-(3-pyridinyl)propanoat.

EKSEMPEL 31: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(2-kinolyl)alanin

15 Forbindelsen erholdt i eksempel 25 løses i 2 ml degasset metanol. Etter 10 minutter omrøring ved romtemperatur, tilsettes 6 ekv. av en degasset 1 M natriumhydroksidløsning til løsningen. Den resulterende løsning omrøres ved romtemperatur under argon. Reaksjonens utvikling overvåkes med
20 HPLC. Når reaksjonen er fullført, gjøres løsningen sur til pH = 1 med 1 N saltsyre. Metanolen fjernes *in vacuo*, 10 ml vann tilsettes til residuet og ekstraksjon utføres med 10 ml kloroform. Den organiske fase separeres fra, tørkes over Na₂SO₄, konsentreres *in vacuo*, og renses ved HPLC-kromato-
25 grafi.

Fast stoff.

ESI masse: = 499-501 (MH⁺)

Eksempel 32 til 36 erholdes ved å gå frem som i eksempel 31 startende fra det passende substrat.

EKSEMPEL 32: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-1-metyltryptofan

Startmateriale: Eksempel 26

Fast stoff.

5 *ESI masse: 501-503 (MH⁺)*

EKSEMPEL 33: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)alanin

Startmateriale: Eksempel 27a) eller Eksempel 27b)

10 Fast stoff.

ESI masse: 488-490 (MH⁺)

Eksempel 33a) 2S-3R-4S: $R_t = 4,99$ min

Eksempel 33b) 2S-3R-4R: $R_t = 5,49$ min

15 **EKSEMPEL 34:** 3-(1-benzotien-3-yl)-N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]alanin

Startmateriale: Eksempel 28

Fast stoff.

ESI masse: 500-502 (MH⁺)

20 **EKSEMPEL 35:** N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-histidin

Startmateriale: Eksempel 29

Fast stoff.

ESI masse: 438-440 (MH⁺)

25 **EKSEMPEL 36:** N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(3-pyridinyl)alanin

Startmateriale: Eksempel 30

Fast stoff.

ESI masse: 448-450 (MH^+)

**EKSEMPEL 37: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-
1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1-trityl-1H-
imidazol-4-yl)propanoat**

Forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 (300 mg) løses i 8 ml av en THF- $CHCl_3$ -blanding, 1-1. Til denne løsning tilsettes det 1,5 ekv. EDCI, 1,5 ekv. HOBT, 1,5 ekv. Et_3N og 1,5 ekv. metyl (S)-2-amino-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoat. Den resulterende blanding omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Løsningsmidlene fjernes under redusert trykk. Residuet tas opp i 15 ml etylacetat, og den organiske fase vaskes med 3 x 20 ml av en 10% natriumhydrogenkarbonatløsning, med 3 x 20 ml av en 10% sitronsyreløsning, og med 3 x 20 ml av en mettett natriumklorid-løsning, tørkes over Na_2SO_4 , konsentreres *in vacuo* og renses ved HPLC-kromatografi.

Olje.

EKSEMPEL 38: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-1-tritylhistidin

Forbindelsen erholdt i eksempel 37 løses i 5 ml degasset metanol. Etter 10 minutter omrøring ved romtemperatur, tilsettes 4 ekv. av en degasset 1 M natriumhydroksidløsning til denne løsning. Den resulterende løsning omrøres ved romtemperatur under argon i 5 timer. Reaksjonens utvikling overvåkes med HPLC. Når reaksjonen er fullført, gjøres løsningen sur til pH = 1 med 1 N saltsyre. Metanolen fjernes *in vacuo*, 10 ml vann tilsettes til residuet og ekstraksjon utføres med 10 ml kloroform. Den organiske fase separeres fra, tørkes over Na_2SO_4 , konsentreres *in vacuo* og renses ved HPLC-kromatografi.

Fast stoff.

Merk: Forbindelsen i eksempel 35 kan erholdes startende fra forbindelsen i eksempel 38 i henhold til den følgende protokoll:

5 Forbindelsen erholdt i eksempel 38 løses i 10 ml av en 95/2,5/2,5 blanding av TFA/H₂O/etanditiol. Etter 30 minutter omrøring ved romtemperatur under argon, fjernes løsningsmidlene *in vacuo*. Produktet renses ved HPLC.

EKSEMPEL 39: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(7-metoksy-1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 2-amino-3-(7-metoksy-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

20 Eksempel 39a) (1. diastereoisomer): R_t = 11,72 min - olje

Eksempel 39b) (2. diastereoisomer): R_t = 12,28 min - olje

EKSEMPEL 40: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(5-hydroksey-1H-indol-3-yl)propanoat

25 Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 2-amino-3-(5-hydroksey-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte
30 diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC

Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
60-40.

Eksempel 40a) (1. diastereoisomer): R_t = 9,20 min - olje

Eksempel 40b) (2. diastereoisomer): R_t = 9,29 min - olje

5 **EKSEMPEL 41: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(5-metoksy-1H-indol-3-yl)propanoat**

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i
10 eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(5-metoksy-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
15 70-30.

Eksempel 41a) (1. diastereoisomer): R_t = 9,54 min - olje

Eksempel 41b) (2. diastereoisomer): R_t = 10,11 min - olje

20 **EKSEMPEL 42: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propanoat**

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i
eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(5-brom-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte
25 diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

Eksempel 42a) (1. diastereoisomer): $R_t = 16,36$ min - olje

Eksempel 42b) (2. diastereoisomer): $R_t = 16,83$ min - olje

EKSEMPEL 43: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(5-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(5-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

Eksempel 43a) (1. diastereoisomer): $R_t = 14,10$ min - olje

15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Eksempel 43b) (2. diastereoisomer): $R_t = 14,53$ min - olje

EKSEMPEL 44: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(6-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat

20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500
505
510
515
520
525
530
535
540
545
550
555
560
565
570
575
580
585
590
595
600
605
610
615
620
625
630
635
640
645
650
655
660
665
670
675
680
685
690
695
700
705
710
715
720
725
730
735
740
745
750
755
760
765
770
775
780
785
790
795
800
805
810
815
820
825
830
835
840
845
850
855
860
865
870
875
880
885
890
895
900
905
910
915
920
925
930
935
940
945
950
955
960
965
970
975
980
985
990
995

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(6-metyl-1H-indol-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

Eksempel 44a) (1. diastereoisomer): $R_t = 14,00$ min - olje

Eksempel 44b) (2. diastereoisomer): $R_t = 14,54$ min - olje

EKSEMPEL 45: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(6-fluor-1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede
 5 (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i
 eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-
 kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(6-fluor-1H-indol-3-
 yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte
 diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC
 10 Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
 60-40.

Eksempel 45a) (1. diastereoisomer): R_t = 11,09 min - olje

Eksempel 45b) (2. diastereoisomer): R_t = 11,90 min - olje

EKSEMPEL 46: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede
 (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i
 eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-
 20 kinolyl)propanoat med metyl 2-amino-3-(5-fluor-1H-indol-3-
 yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte
 diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC
 Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
 70-30.

25 Eksempel 46a) (1. diastereoisomer): R_t = 11,13 min - olje

Eksempel 46b) (2. diastereoisomer): R_t = 11,77 min - olje

EKSEMPEL 47: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1H-indazol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 2-amino-3-(1H-indazol-3-yl)propanoat (racemisk blanding).

R_t blanding (HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30) = 7,87 min Olje

EKSEMPEL 48: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 2-amino-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 50-50.

Eksempel 48a) (1. diastereoisomer): R_t = 4,70 min - olje

Eksempel 48b) (2. diastereoisomer): R_t = 5,62 min - olje

EKSEMPEL 49: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(9-acridinyl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og ved å erstatte metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 3-(9-acridinyl)-2-amino-propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 50-50.

Eksempel 49a) (1. diastereoisomer): $R_t = 6,48$ min - olje

Eksempel 49b) (2. diastereoisomer): $R_t = 7,00$ min - olje

EKSEMPEL 50: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(1H-pyrrolo[3,2-h]kinolin-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 25 startende fra den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F i eksempel 1 og metyl (S)-2-amino-3-(2-kinoly)propanoat med metyl 2-amino-3-(1H-pyrrolo[3,2-h]kinolin-3-yl)propanoat (racemisk blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

Eksempel 50a) (1. diastereoisomer): $R_t = 3,30$ min - olje

Eksempel 50b) (2. diastereoisomer): $R_t = 3,87$ min - olje

EKSEMPEL 51: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-propanoyl]amino}-3-(5-hydroksy-1H-indol-3-yl)propanoat

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra 5-metoksy-1-indanon og, i trinn G, og kondensere 5-hydroksytryptofan-metylester-hydroklorid med den rensede (2S-3R)-diastereoisomer av forbindelsen erholdt i trinn F. De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40.

Eksempel 51a) (1. diastereoisomer): $R_t = 5,80$ min - olje

Eksempel 51b) (2. diastereoisomer): $R_t = 6,10$ min - olje

EKSEMPEL 52: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-7-metoksytryptofan

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 39 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
5 70-30.

Eksempel 52a) (1. diastereoisomer): R_t = 6,57 min - fast stoff

Eksempel 52b) (2. diastereoisomer): R_t = 6,16 min - fast stoff

10 *ESI masse: 517-519 (MH⁺)*

EKSEMPEL 53: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-hydroksytryptofan

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 40a):

15 Eksempel 53a) (2S-3R-4S): R_t = 3,91 min
(HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O
(0,05% TFA) 70-30)

Fast stoff - *ESI masse: 503-505 (MH⁺)*

20 **EKSEMPEL 54: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-metoksytryptofan**

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 41 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
25 70-30.

Eksempel 54a) (2S-3R-4S): R_t = 5,55 min - fast stoff -
ESI masse: 517-519 (MH⁺)

Eksempel 54b) (2S-3R-4R): $R_t = 5,77$ min - fast stoff -
ESI masse: 517-519 (MH⁺)

EKSEMPEL 55: 5-brom-N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan

5 Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 42 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

10 Eksempel 55a) (1. diastereoisomer): $R_t = 7,94$ min - fast stoff
- *ESI masse: 565-567-569 (MH⁺)*

Eksempel 55b) (2. diastereoisomer): $R_t = 8,63$ min - fast stoff
- *ESI masse: 565-567-569 (MH⁺)*

15 **EKSEMPEL 56: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-metyltryptofan**

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 43 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA)
20 70-30.

Eksempel 56a) (1. diastereoisomer): $R_t = 6,94$ min - fast stoff - *ESI masse: 501-503 (MH⁺)*

Eksempel 56b) (2. diastereoisomer): $R_t = 7,42$ min - fast stoff - *ESI masse: 501-503 (MH⁺)*

25 **EKSEMPEL 57: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-6-metyltryptofan**

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 44 (blanding). De to erholdte

diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

5 Eksempel 57a) (1. diastereoisomer): $R_t = 7,13$ min - fast stoff - *ESI masse: 501-503 (MH⁺)*

Eksempel 57b) (2. diastereoisomer): $R_t = 7,67$ min - fast stoff - *ESI masse: 501-503 (MH⁺)*

EKSEMPEL 58: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-6-fluortryptofan

10 Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 45 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

15 Eksempel 58a) (1. diastereoisomer): $R_t = 6,10$ min - fast stoff - *ESI masse: 505-507 (MH⁺)*

Eksempel 58b) (2. diastereoisomer): $R_t = 6,40$ min - fast stoff - *ESI masse: 505-507 (MH⁺)*

EKSEMPEL 59: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-fluortryptofan

20 Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 46 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 70-30.

25 Eksempel 59a) (2S-3R-4S): $R_t = 6,09$ min - fast stoff - *ESI masse: 505-507 (MH⁺)*

Eksempel 59b) (2S-3R-4R): $R_t = 5,99$ min - fast stoff -
ESI masse: 505-507 (MH⁺)

**EKSEMPEL 60: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-
merkaptopropanoyl]-3-(1H-indazol-3-yl)alanin**

5 Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 47 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40.

10 Eksempel 60a) (2S-3R-4S): $R_t = 7,22$ min - fast stoff -
ESI masse: 488-490 (MH⁺)

Eksempel 60b) (2S-3R-4R): $R_t = 7,75$ min - fast stoff -
ESI masse: 488-490 (MH⁺)

15 **EKSEMPEL 61: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-
merkaptopropanoyl]-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-
3-yl)alanin**

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 48 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC
20 Kromasil C18 5 μ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 50-50.

Eksempel 61a) (1. diastereoisomer): $R_t = 3,35$ min - fast stoff - *ESI masse: 488-490 (MH⁺)*

25 Eksempel 61b) (2. diastereoisomer): $R_t = 3,62$ min - fast stoff - *ESI masse: 488-490 (MH⁺)*

EKSEMPEL 62: 3-(9-akridinyl)-N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]alanin

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 49 (blanding).

R_t blanding (HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 50-50) = 4,02 min Fast stoff - ESI masse: 546-548
5 (MH⁺)

EKSEMPEL 63: N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1H-pyrrolo[3,2-h]kinolin-3-yl)alanin

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 50 (blanding). De to erholdte diastereoisomerer separeres ved HPLC-kromatografi: HPLC
10 Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40.

Eksempel 63a) (2S-3R-4S): R_t = 3,50 min - fast stoff -
15 ESI masse: 538-540 (MH⁺)

Eksempel 63b) (2S-3R-4R): R_t = 3,19 min - fast stoff -
ESI masse: 538-540 (MH⁺)

EKSEMPEL 64: 5-hydroksy-N-[3-merkpto-2-(5-metoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]tryptofan

20 Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 51 (blanding).

R_t blanding (HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40) = 4,00 min Fast stoff.

EKSEMPEL 65: Metyl 2-{[3-(acetyltio)-2-(5,6-dimetoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)propanoyl]amino}-3-(5-hydroksy-1H-indol-3-yl)propanoat
25

Prosedyren er som for eksempel 1 startende fra 5,6-dimetoksy-1-indanon og, i trinn G, og kondensere 5-hydrok-

sytryptofan-metylester-hydroklorid med forbindelsen erholdt i trinn F (blanding).

Olje.

EKSEMPEL 66: N-[2-(5,6-dimetoksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-hydroksytryptofan

Prosedyren er som for eksempel 13 startende fra forbindelsen erholdt i eksempel 65 (blanding).

R_t blanding (HPLC Kromasil C18 5µ 100A, 250 x 4,6 mm, CH₃CN-H₂O (0,05% TFA) 60-40) = 5,16 min Fast stoff

10 **FARMAKOLOGISK STUDIE**

EKSEMPEL A: Hemming av nøytral endopeptidase

Nøytral endopeptidase renses fra kaninnyre i henhold til prosedyren beskrevet av Aubry et al. (Biochem. Cell Biol., 1987, 65, s. 1037-1042).

15 Enzymaktiviteten måles ved å anvende fluorescenssubstratet, Dansyl-Gly-(p-NO₂)Phe-β-Ala-(DGNPA), K_m = 37 µM (Goudreau N. et al., Anal. Biochem., 1994, 219, s. 87-95).

Forbindelsene av oppfinnelsen demonstrerer en utmerket kapasitet for hemming av nøytral endopeptidase med Ki-verdier fra 2 til 50 nM.

Eksempelvis har forbindelsene i eksempel 33 (2S-3R-4S), 13 (2S-3R-4S) og 63 (2S-3R-4S) Ki-verdier på henholdsvis 2,91 ± 0,67 nM, 3,28 ± 0,35 nM og 10,2 ± 0,3 nM.

EKSEMPEL B: Hemming av angiotensin I-konverterende enzym

ACE renses fra rottetestikkel i henhold til prosedyren beskrevet av Pantaliano *et al.* (Biochemistry, 1984, 23, s. 1037-1042).

5 Enzymaktiviteten måles ved å anvende det syntetiske substrat N-Cbz-Phe-His-Leu,

Km = 50 mM (Piquilloud Y. *et al.*, Biochem. Biophys. Acta, 1970, 206, s. 136-142).

10 Forbindelsene av oppfinnelsen demonstrerer en utmerket kapasitet for hemming av angiotensin I-konverterende enzym med Ki-verdier fra 2 til 50 nM.

Eksempelvis har forbindelsene i eksempel 33 (2S-3R-4S), 13 (2S-3R-4S) og 63 (2S-3R-4S) Ki-verdier på henholdsvis $1,32 \pm 0,17$ nM, $4,09 \pm 0,49$ nM og $3,7 \pm 0,38$ nM.

15 **EKSEMPEL C: Hemming av endotelin (ET)-konverterende enzym**

cDNA av ECE-1c (membranform av enzymet, Biochem. J., 1997, 328, s. 871-877) ble satt inn i en pcDNA3 eukaryot ekspressjonsvektor og deretter transfektert ved elektroporasjon og uttrykket i Cos-7-celler.

20 For å måle ECE-aktiviteten homogeniseres cellene og membranfraksjonen gjenvinnes. Enzymet ekstraheres ved oppløsning i β -oktylglukose (1%).

a) Syntese av substratet

25 Peptidet BigET-1 (19-35) ble fremstilt ved fastfase-syntese i Fmoc-kjemi og renses ved semipreparative HPLC. Propionyleringen av peptidet ble utført ved virkningen av N-succinimidyl-[2,3-³H]-propionat på peptidet BigET-1 (19-35)

og det radiomerkede produkt ble renset ved HPLC. Substratets spesifikke aktivitet er 97 Ci/mmol.

b) Enzymassay

ECE-1c (10 μ l av en løsning fortynnet til 1/10) løses i 400
5 μ l Trismaleat 50 mM, pH 6,5, i nærvær av 250 mM NaCl.
Reaksjonen initieres ved tilsetningen av 10 μ l av det
radioaktive substrat (sluttkonsentrasjon 1×10^{-9} M). Etter
inkubering i 1 time ved 37°C, stoppes reaksjonen ved til-
setningen av 600 μ l etylacetat. Metabolittene separeres fra
10 det intakte substrat ved væske-væske ekstraksjon.
Metabolittens radioaktivitet bestemmes ved væskescintil-
lasjon. De kinetiske konstanter til substratet er:

$K_m = 17,1 \pm 0,6 \mu\text{M}$ og $V_{\text{max}} = 2,98 \pm 0,24 \text{ nmol/mg.}$
prot./min.

15 For å bestemme K_i -verdiene av inhibitorene, preinkuberes de
sistnevnte i 10 minutter ved 37°C ved forskjellige
konsentrasjoner (fra 10^{-4} til 10^{-10} M) før tilsetningen av
substratet. Kontrollene på 0% og 100% degradering erholdes,
henholdsvis, ved inkubering av substratet med det
20 inaktiverte enzym og med det naturlige enzym i fravær av
inhibitorer.

Forbindelsene av oppfinnelsen demonstrerer en utmerket
kapasitet for hemming av stor-endotelinkonverterende enzym
med K_i -verdier fra 2 til 50 nM.

25 Eksempelvis har forbindelsene i eksempel 33 (2S-3R-4S), 13
(2S-3R-4S) og 63 (2S-3R-4S) K_i -verdier på henholdsvis 23,3
 $\pm 3,2$ nM, 24,4 $\pm 1,4$ nM og 21,2 $\pm 2,5$ nM.

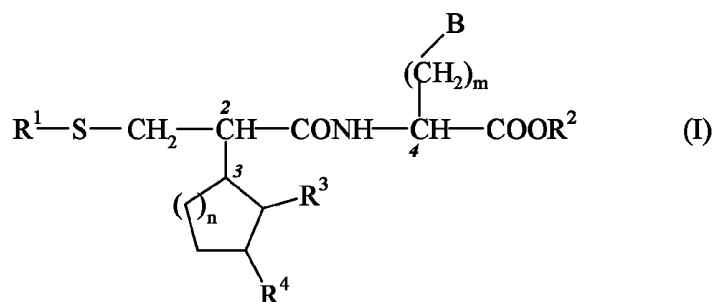
EKSEMPEL D: Farmasøytisk sammensetning

1.000 tabletter inneholdende en dose på 5 mg N-[2-(5-brom-
30 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan

(2S-3R-4S) (Eksempel 13c)	5 g
Hvetestivelse	20 g
Maisstivelse	20 g
Laktose	30 g
5 Magnesiumstearat	2 g
Silika	1 g
Hydroksypropylcellulose	2 g

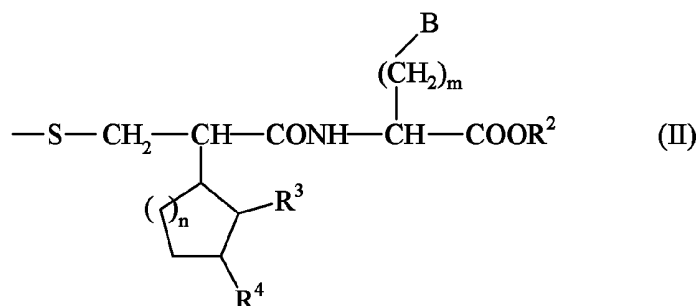
P a t e n t k r a v

1. Forbindelser med formel (I):



hvor:

- n representerer et heltall hvori $0 \leq n \leq 3$,
- 5 - m representerer et heltall hvori $0 \leq m \leq 6$,
- R^3 og R^4 danner sammen, med de to karbonatomer som bærer dem, en fenylgruppe som er usubstituert eller substituert med fra 1 til 3 identiske eller forskjellige grupper valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, hydrok-
- 10 - sy, alkyltio, merkpto, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, polyhaloalkyl, azido, karboksy, alkoksykarbonyl, amido, karbamoyl, formyl, acyl, aryl, heteroaryl og halogenatomer,
- B representerer en heteroarylgruppe,
- 15 - R^2 representerer et hydrogenatom eller en alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, acyl-, aryl-, arylalkyl- eller aroylgruppe,
- R^1 representerer et hydrogenatom, en acyl-, aroyl- eller cykloalkylkarbonylgruppe eller en gruppe med formel
- 20 (II):



hvor m , n , R^2 , R^3 , R^4 og B er som definert i det foregående,

det er forstått at:

- 5 - "alkyl" er forstått å bety en alkylgruppe som har en lineær eller forgrenet kjede inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer,
- "alkenyl" er forstått å bety en alkylgruppe inneholdende fra 2 til 6 karbonatomer og en eller flere dobbeltbindinger,
- 10 - "alkynyl" er forstått å bety en alkylgruppe inneholdende fra 2 til 6 karbonatomer og en eller flere trippelbindinger,
- "cykloalkyl" er forstått å bety en cyklisk alkylgruppe inneholdende fra 3 til 8 karbonatomer,
- 15 - "acyl" er forstått å bety en RCO-gruppe hvori R representerer en alkylgruppe som definert i det foregående,

det er mulig for gruppene "alkyl", "alkenyl" og "alkynyl" å være substituerte med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra hydroksy, alkoksy, polyhaloalkyl, amino og halogenatomer,

og det er mulig for gruppene "cykloalkyl" og "cykloalkylalkyl" å være substituerte på den cyklisk enhet med en

eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra hydroksy, alkoksy, polyhaloalkyl, amino og halogenatomer,

- 5 - "aryl" er forstått å bety en fenyl- eller naftylgruppe usubstituert eller substituert med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt fra alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, hydroksy, alkyltio, merkaptog, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, polyhaloalkyl, azido, karboksy, alkoksykarbonyl, amido, karbamoyl, formyl, acyl og halogenatomer,
- 10 - "heteroaryl" er forstått å bety enhver mono- eller polycyklisk aromatisk gruppe inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen, disse grupper er usubstituerte eller substituerte med en eller flere identiske eller forskjellige grupper valgt
15 fra alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoksy, hydroksy, alkyltio, merkaptog, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, polyhaloalkyl, azido, karboksy, alkoksykarbonyl, amido, karbamoyl, formyl, acyl og halogenatomer,

20 det er mulig for de polycyklisk grupper å også være delvis eller fullstendig hydrogenerte på en av ringene,

deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

2. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^1 representerer et hydrogenatom, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
25

3. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^1 representerer en acylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
30

4. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^2 representerer et hydrogenatom, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 5 5. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^2 representerer en alkylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 10 6. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^3 og R^4 sammen danner en substituert fenylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 15 7. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori R^3 og R^4 sammen danner en fenylgruppe substituert med et halogenatom eller med en metoksygruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 20 8. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori n er 1, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 25 9. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori m er 1, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 30 10. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori B representerer en heteroarylgruppe inneholdende en NH-gruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

11. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori B representerer en indolylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 5 12. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori B representerer en pyrrolo-pyridinylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 10 13. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, hvori B representerer en pyrrolo-kinolinylgruppe, deres enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 15 14. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, med konfigurasjon 2S-3R, deres diastereoisomerer og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 15 15. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, med konfigurasjon 2S-3R-4S og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 20 16. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan, dens enantiomerer og diastereo-isomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 25 17. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er N-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-tryptofan (2S-3R-4S) og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.
- 30 18. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er N-[2-(5-metyltio-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan, dens enantiomerer og diastereoisomerer,

og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

19. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-metoksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]tryptofan, dens enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

20. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)alanin, dens enantiomerer og diastereoisomerer, og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

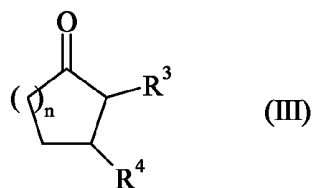
21. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)alanin (2*S*-3*R*-4*S*) og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

22. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-metoksytryptofan (2*S*-3*R*-4*S*) og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

23. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-5-fluortryptofan (2*S*-3*R*-4*S*) og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

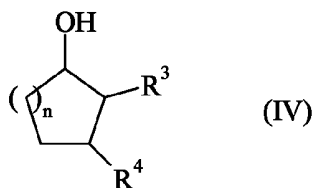
24. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, som er *N*-[2-(5-brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-merkaptopropanoyl]-3-(1*H*-pyrrolo[3,2-*h*]kinolin-3-yl)alanin (2*S*-3*R*-4*S*) og addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base.

25. Fremgangsmåte ved fremstillingen av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (III):



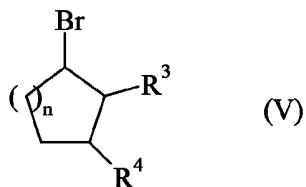
5 hvori R^3 , R^4 og n er som definert for formel (I),

som underkastes virkningen av et reduksjonsmiddel, slik som for eksempel NaBH_4 , for å erholde en forbindelse med formel (IV):



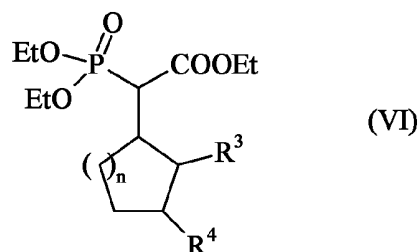
hvori n , R^3 og R^4 er som definert i det foregående,

10 hvilken omdannes med et halogeneringsmiddel, slik som for eksempel Me_3SiBr , til den tilsvarende halogenforbindelse med formel (V):



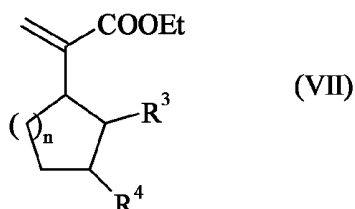
hvori R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

15 hvilken kondenseres, i et basisk medium, med etyl 2-(dietoksyfosforyl)acetat for å gi en forbindelse med formel (VI):



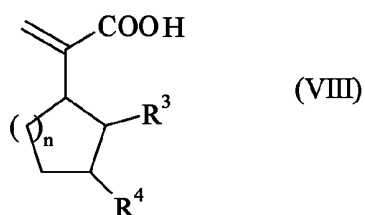
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken reageres med formaldehyd i et basisk medium for å erholde en forbindelse med formel (VII):



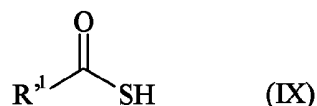
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

5 hvilken hydrolyseres i nærvær av natriumhydroksid for å gi en forbindelse med formel (VIII):



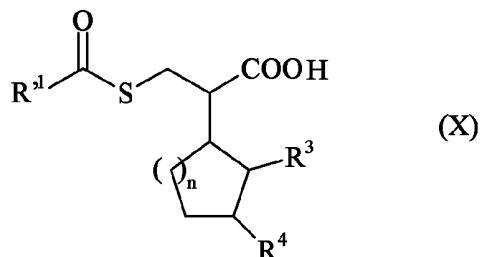
hvor R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres med en forbindelse med formel (IX):



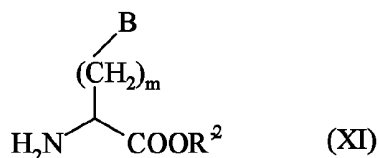
10 hvor R^{1} representerer en alkyl-, aryl- eller cykloalkylgruppe,

for å erholde en forbindelse med formel (X):



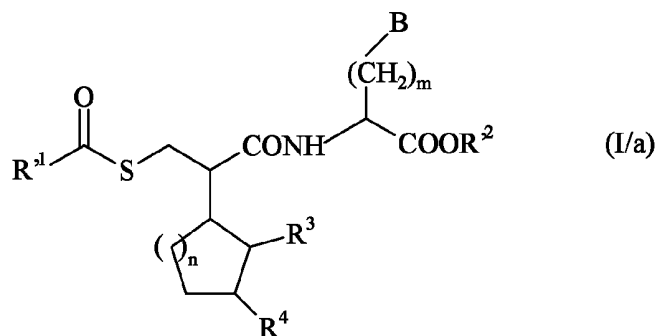
hvor R^3 , R^4 , R^1 og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres, i nærvær av et koblingsmiddel, slik som for eksempel 1-(3-dimetyl-amino-propyl)-3-etylkarbodiimid, med en forbindelse med formel (XI):



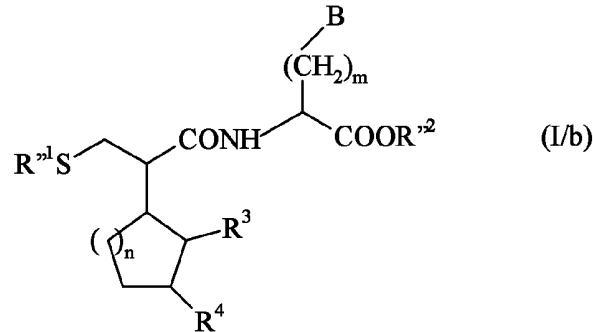
5 hvor B og m er som definert for formel (I), og R^2 representerer en alkyl-, alkenyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aryl-, acyl-, arylalkyl- eller aroylgruppe,

for å gi en forbindelse med formel (I/a), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):



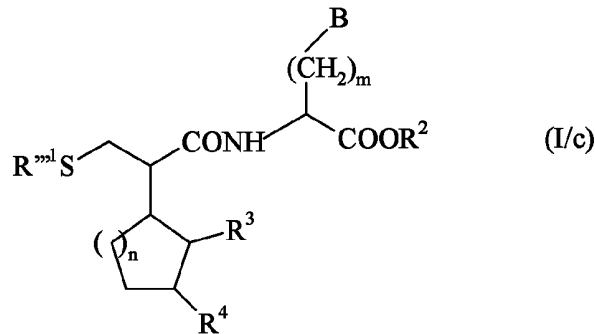
10 hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^2 , m , n og B er som definert i det foregående,

som kan bli delvis eller fullstendig hydrolysert i et basisk medium for å gi en forbindelse med formel (I/b), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):



hvor R^3 , R^4 , m , n og B er som definert i det foregående, R''^1 representerer en gruppe R^1 eller et hydrogenatom, og R''^2 representerer en gruppe R^2 eller et hydrogenatom, med det forbehold at minst en av gruppene R''^1 og R''^2 representerer et hydrogenatom,

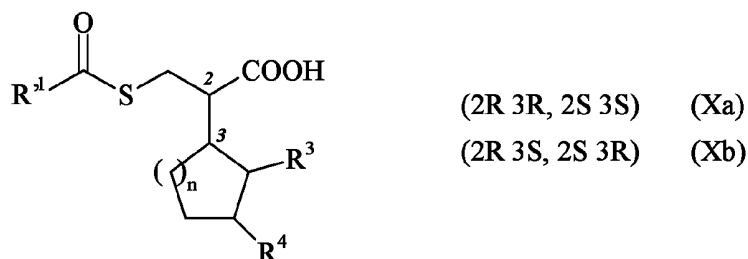
forbindelsen med formel (I/b), når R''^1 representerer et hydrogenatom, kan plasseres i et oksiderende medium for å erholde en forbindelse med formel (I/c), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I):



hvor R^2 , R^3 , R^4 , m , n og B er som definert i det foregående, og R''^1 representerer en gruppe med formel (II),

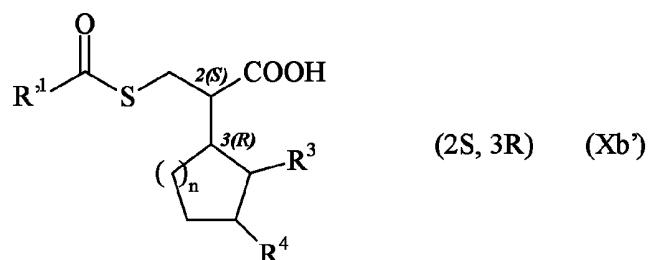
forbindelsene med formel (I/a) til (I/c) utgjør totaliteten av forbindelsene av oppfinnelsen, og kan renses i overensstemmelse med en konvensjonell separasjonsteknikk, omdannes, hvis ønsket, til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, og hvilke separeres, hvor passende, til sine isomerer i overensstemmelse med en konvensjonell separasjonsteknikk.

26. Fremgangsmåte ifølge krav 25 for fremstillingen av forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det anvendes som startmateriale en forbindelse med formel (X) som definert i det foregående, hvis diastereoisomerer separeres ved kromatografi for å gi forbindelsene med formel (Xa) og (Xb):



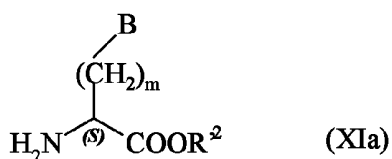
hvor i R¹, R³, R⁴ og n er som definert i det foregående,

med hvilken forbindelse med formel (Xb) det er mulig å danne et salt med et kiralt amin, slik som (R)-(+)- α -metylbenzylamin for eksempel, for å gi, etter oppløsning ved suksessive omkrystallisasjonsoperasjoner, en forbindelse med formel (Xb'):



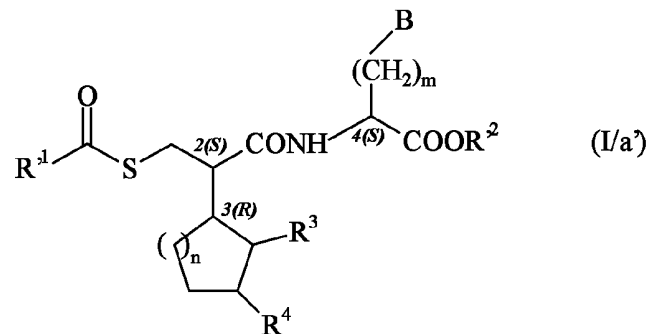
hvor i R¹, R³, R⁴ og n er som definert i det foregående,

hvilken kondenseres, i nærvær av et koblingsmiddel, slik som EDCI, med en forbindelse med formel (XIa):



hvor i R², m og B er som definert i det foregående,

for å erholde en forbindelse med formel (I/a'), et spesielt tilfelle av forbindelsene med formel (I/a):



hvori R¹, R², R³, R⁴, m, n og B er som definert i det foregående,

5 diastereoisomerene (2R, 3S), (2R, 3R) og (2S, 3R) erholdes analogt startende fra de tilsvarende forbindelser (Xa) og (Xb),

det er også mulig å erholde disse forbindelser ved å kondensere en forbindelse med formel (XIa) med en forbindelse
10 med formel (Xa) eller (Xb) etterfulgt av separasjon ved kromatografi.

27. Farmasøytiske sammensetninger omfattende som aktiv ingrediens minst en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 24 eller et addisjons-
15 salt derav med en farmasøytisk akseptabel syre eller base, alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

28. Farmasøytiske sammensetninger ifølge krav 27 for anvendelse i fremstillingen av et medikament i behandlingen
20 av arteriell hypertensjon inklusive pulmonar arteriell hypertensjon, myokardiskemi, angina pectoris, hjerte insuffisiens, vaskulopatier inklusive diabetiske vaskulopatier, aterosklerose og angioplasti restenose, akutt eller kronisk renal insuffisiens, cerebrovaskulære

sykdommer inklusive slag og sub-araknoidal blødning, perifer iskemi, og toksisitet av cyklosporin.