



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 179902

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 323/52, 311/06, C 07 D 333/34,
A 61 K 31/19

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	924953	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	18.06.91, PCT/GB91/00980
(22) Inng. dag	21.12.92	(85) Videreføringsdag	21.12.92
(24) Løpedag	18.06.91	(30) Prioritet	22.06.90, GB, 9013994
(41) Alm. tilgj.	12.02.93		02.10.90, GB, 9021411
(44) Utlegningsdato	30.09.96		06.04.91, GB, 9107237

(71) Søker	Fisons plc, Fison House, Princes Street, Ipswich, Suffolk IP1 1QH, England, GB
(72) Oppfinner	Andrew John Gilby Baxter, Nottingham, England, GB Premji Meghani, Loughborough, Leicestershire, England, GB
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive angiotensinkonverterende enzymhemmere**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Forbindelse med formel (I): $Z(CH_2)_nCHR_1COCH_2COOH$, der Z er $-SR_3$, $-COCH_2NECOR_5$, (a) eller $-NHCH_2COOH$; R_4 , R_5 , R_6 og R_7 , som kan være like eller forskjellige, er hver fenyl eller alkylfenyl C_{7-12} ; R_1 er hydrogen, alkyl C_{1-6} , NER_8 eller $(CH_2)_pR_9$; R_2 er $(CH_2)_mXR_{10}$, alkyl C_{1-6} , valgfri substituert med en mettet 5- eller 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring, alkylhalogen C_{1-6} , alkylcyano C_{1-6} , eller alkylfenyl C_{7-12} , fenyl er valgfritt substituert med NO_2 eller NH_2 , X er O, $S(O)_q$, C=O eller NR_{11} , og R_{10} er alkyl C_{1-6} , alkylhalogen C_{1-6} , alkoksy C_{1-6} , alkoksy C_{1-6} substituert med halogen, alkanoyl C_{1-6} , $S(O)_rR_{12}$, $NR_{13}R_{14}$, fenyl, alkylfenyl C_{7-12} , naftalenyl eller en 5-leddet umettet heterocyklisk ring; n er et helt tall fra 0 til 6; m og p, som kan være like eller forskjellige, er hver et helt tall fra 1 til 6; R_9 er hydrogen, SR_{15} eller fenyl valgfritt substituert med OR_{16} ; R_3 og R_{15} , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkanoyl C_{1-6} ; R_8 er hydrogen eller $COOR_{17}$; q og r, som kan være like eller forskjellige, er hver 0, 1 eller 2, og R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{16} og R_{17} , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkyl C_{1-6} ; og farmasøytisk aksepterbare salter derav med visse forbehold. Det ble også beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene, farmasøytiske sammensetninger som inneholder disse og fremgangsmåter for behandling som innbefatter anvendelser av disse.

Oppfinnelsen angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser.

En lang rekke hemmere av angiotensinkonverterende enzym (ACE) er kjent, f.eks. fra britisk patent nr. 2001963B.

Ifølge foreliggende oppfinnelse skaffes det således til veie en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel I,



der Z er $-\text{SR}_3$, $-\text{COCHR}_4\text{NHCOR}_5$, $-\text{OP}(\text{OH})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}_6$ eller $-\text{NHCHR}_7\text{COOH}$,

R_4 , R_5 , R_6 og R_7 , som kan være like eller forskjellige, er hver fenyl eller alkylfenyl C_{7-12} ,

R_1 er hydrogen, alkyl C_{1-6} , NHR_8 eller $(\text{CH}_2)_p\text{R}_9$,

R_2 er $(\text{CH}_2)_m\text{XR}_{10}$, alkyl C_{1-6} , valgfri substituert med en mettet 5- eller 6-leddet karbocyklisk eller heterocyklisk ring, alkylhalogen C_{1-6} , alkylcyano C_{1-6} , eller alkylfenyl C_{7-12} , fenylingen er valgfritt substituert med NO_2 eller NH_2 ,

X er O, $\text{S}(\text{O})_q$, $\text{C}=\text{O}$ eller NR_{11} , og

R_{10} er alkyl C_{1-6} , alkylhalogen C_{1-6} , alkoksy C_{1-6} , C_{3-6} cykloalkylring, alkoksy C_{1-6} substituert med halogen, alkanoyl C_{1-6} , $\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, fenyl, alkylfenyl C_{7-12} , naftalønyl eller en tienylring,

n er et helt tall fra 0 til 6,

m og p, som kan være like eller forskjellige, er hver et helt tall fra 1 til 6,

R₉ er hydrogen, SR₁₅ eller fenyl valgfritt substituert med OR₁₆.

R₃ og R₁₅, som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkanoyl C₁₋₆.

R₈ er hydrogen eller COOR₁₇.

q og r, som kan være like eller forskjellige, er hver 0, 1 eller 2, og

R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₆ og R₁₇, som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkyl C₁₋₆.

R₁₂ er hydrogen, alkyl C₁₋₆ eller fenyl,

forutsatt at når Z er SR₃, er n lik 1 og R₁ er hydrogen eller alkyl C₁₋₆, da er R₂ ikke alkyl C₁₋₆ eller alkylfenyl C₇₋₁₂,

og farmasøytisk aksepterbare salter av disse, der fremgangsmåten er kjennetegnet ved at den omfatter

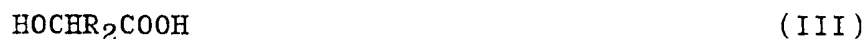
a) reaksjon av en forbindelse med formel II eller et salt eller ester derav,



der Z, R₁ og n er som definert over, og

L_a er en god avspaltbar gruppe, som eventuelt inneholder en beskyttende gruppe,

med en forbindelse med formel III, eller et salt eller ester derav,



der R_2 er som definert over, og eventuelt

b) fjerner en beskyttende gruppe fra en forbindelse med formel I der en eller flere av de funksjonelle gruppene er beskyttet,

og der det er ønskelig eller nødvendig, omdanning av en forbindelse med formel I eller et annet salt derav, til et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller vice versa.

I fremgangsmåte a) kan den gode avspaltbare gruppen L_2 f.eks. være halogen og reaksjonen kan bli gjennomført i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. diklormetan ved en temperatur fra ca. 0 til 100°C. Når L_2 er halogen, kan reaksjonen bli gjennomført i nærvær av en base, f.eks. pyridin.

Reaksjonen kan omfatte dannelsen av eventuelt in situ, et aktivert derivat av en syre, f.eks. et anhydrid, et dicykloheksylkarbodiimid eller et karbodiimidazolderivat. Reaksjonen kan bli gjennomført i et oppløsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene, f.eks. diklormetan eller etylacetat, ved en temperatur fra -10°C til kokepunktet for oppløsningsmidlet, fortrinnsvis fra 0 til 30°C. Reaksjonen kan bli gjennomført i nærvær av en base, f.eks. trietylamin. Når reaksjonen innbefatter dicykloheksylkarbodiimid, kan den bli gjennomført i nærvær av et aktiveringsmiddel, f.eks. hydroksybenzotriazol eller 4-(dimetylamino)pyridin.

Reaksjonen vil naturligvis variere med det spesielle aktiverte derivatet som blir anvendt.

I fremgangsmåte b) kan den funksjonelle gruppen som er beskyttet være en amino, tiol eller karboksylsyregruppe. Den beskyttende gruppen kan være en hvilken som helst hensiktsmessig beskyttende gruppe som konvensjonelt blir anvendt i peptidsyntese og kan bli fjernet ved å anvende teknikker som konvensjonelt blir anvendt innenfor peptidsyntese. Således

kan de beskyttende gruppene som blir anvendt være alkoksy C_{1-6} , som kan være rettkjedet eller forgrenet alkoksy, f.eks. 2-propenyloksy eller t-butyloksy; fenylalkoksy C_{7-12} , f.eks. benzyloksy; eller alkanoyl C_{2-7} , f.eks. acetyl. Disse gruppene kan bli fjernet ved hydrolyse, f.eks. basisk hydrolyse f.eks. ved å anvende vandig metanolisk natrium eller kaliumhydroksid eller vandig ammoniakopløsning; eller kløyving ved f.eks. å anvende trifluoreddiksyre; eller ved hydrogenering f.eks. ved å anvende palladium på trekull. Aminobeskyttende grupper som kan nevnes innbefatter alkyl-oksokarbonyl C_{2-7} , f.eks. t-butyloksokarbonyl, eller fehylalkyloksokarbonyl C_{8-13} , f.eks. benzyloksokarbonyl.

Salter av forbindelser med formel I kan bli dannet ved å reagere den frie syre, eller et salt derav, eller den frie base eller et salt eller derivat derav med en eller flere ekvivalenter av passende base eller syre. Reaksjonen kan bli gjennomført i et oppløsningsmiddel eller medium der saltet er uoppløselig eller i et oppløsningsmiddel der saltet er oppløselig, f.eks. etanol, tetrahydrofuran eller dietyleter som kan bli fjernet i vakuum, eller ved frysetørring. Reaksjonen kan også være en metatetisk prosess eller den kan bli gjennomført på en ionebytterharpiks.

Farmasøytisk aksepterbare salter av forbindelsene med formel I inkluderer ammoniumsalter, alkalimetallsalter, eller natrium- eller kaliumsalter; jordalkalimetallsalter f.eks. kalsium- og magnesiumsalter; salter med organiske baser f.eks. N-metyl-D-glukamin; og salter med aminosyrer, f.eks. med arginin, lysin etc. Når molekylet inneholder en basisk gruppe, innbefattes også salter med organiske eller uorganiske syrer f.eks. med HCl, HBr, H_2SO_4 , metansulfonsyre, toluensulfonsyre, maleinsyre, fumarsyre eller kamfersulfonsyre. Ikke-toksisk fysiologisk aksepterbare salter er foretrukket, selv om andre salter også er nyttige, f.eks. ved isolering eller rensing av produktet.

Foretrukkede organiske baser inkluderer dicykloheksylamin og adamantanamin.

Foretrukkede organiske syrer inkluderer trifluoreddiksyre.

5 Forbindelsene med formel II og III er enten kjente eller kan bli laget ved konvensjonelle prosesser som er kjent i seg selv, f.eks. som beskrevet i US-patenter nr. 4.053.651 og 4.105.776.

10 Utgangsmaterialene for alle av de ovenfor nevnte prosessene er enten kjente, eller de kan bli laget fra forbindelser ved å anvende konvensjonelle prosesser som er kjent i seg selv.

15 Forbindelsene med formel I og mellomproduktene av disse kan bli isolert fra deres reaksjonsblandinger ved å anvende konvensjonelle teknikker som er kjent i seg selv.

20 Fremgangsmåtene som er beskrevet over kan fremstille forbindelsen med formel I eller et derivat derav. Det er også innenfor rekkevidden til foreliggende oppfinnelse å behandle et hvilket som helst derivat som blir fremstilt slik for å frigjøre den frie forbindelsen med formel I, eller omdanne et derivat til et annet.

25 I tillegg til fremgangsmåter som er beskrevet over kan forbindelser med formel I bli laget med en lang rekke fremgangsmåter som er analoge til de som er kjent for fremstilling av strukturelt lignende forbindelser.

30 Med begrepet alkyl menes rette, forgrenete eller cyklisk mettede eller umettede alkylgrupper.

35 Forbindelser med formel I kan inneholde en eller flere asymmetriske karbonatomer og kan derfor utvise optisk og/eller diastereoisomerisme. Diastereoisomere kan bli separert ved å anvende konvensjonelle teknikker, f.eks.,

kromatografi eller fraksjonell krystallisering. De forskjellige optisk isomere kan bli isolert ved separasjon av en racemisk eller annen blanding av forbindelser ved å anvende konvensjonelle teknikker, f.eks. fraksjonell krystallisasjon eller HPLC-teknikker. Alternativt kan de ønskede optiske isomerene bli laget ved reaksjon av passende optiske aktive utgangsmaterialer under betingelser som ikke vil forårsake racemisering.

Forbindelsene med formel I der COOH-gruppen er beskyttet er også nyttig som mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med formel I.

Det er foretrukket med forbindelser med formel I der R_1 er metyl.

Det er foretrukket med forbindelser der R_2 er $(CH_2)_mXR_{10}$.

X er fortrinnsvis S eller O.

R_{10} er fortrinnsvis alkyl, særlig metyl, etyl, i-propyl eller t-butyl.

R_3 er fortrinnsvis acetyl eller mer å foretrekke hydrogen.

Det foretrekkes forbindelser der n er 1.

Det foretrekkes forbindelser der m er 1.

Forbindelsene som blir fremstilt i oppfinnelsen er fordelaktig ved at de er mer effektive, medfører færre sideeffekter, virker raskere, blir raskere absorbert, er mindre toksiske og fordeles i legemesvevet på en ulik måte eller har andre fordelaktige egenskaper sammenlignet med forbindelser av tilsvarende struktur.

Forbindelsene som blir fremstilt i oppfinnelsen er nyttige på grunn av at de innehar farmakologiske egenskaper. Særlig hemmer de angiotensinkonverterende enzym og blokkerer således omdanning av decapeptidet angiotensin I til angiotensin II (se eksempel X). Angiotensin II er en potent vasokonstriktor i pattedyr. Angiotensin II stimulerer aldosteronfrigjøring og dette resulterer i salt og fluidretensjon, som er pro-arrytmisk og forverrer skade som skyldes myokardial infarkt. Hemmere av angiotensinkonverterende enzym er således effektive vasodilatorer i en lang rekke dyremodeller (se eksempel Y) og kan benyttes i klinisk anvendelse, f.eks. i pasienter med akutt myokardialsk infarkt, akutt hjertefeil eller hypertensjon. Se f.eks. D.W. Cushman et al, Biochemistry, 1977, 16, 5484; E.W. Petrillo og M.A. Ondetti, Med. Res. Rev., 2, 93; eller H.M. McAlpine, J.J. Morton, B. Leckie og H.J. Dargie, J. Cardiavas. Pharmacol., 1987, 9 (Suppl. 2), S25-S30.

Forbindelsene som blir fremstilt i oppfinnelsen er således nyttige som vasodilatorer i å behandle hjertefeil, renalfeil, hypertensjon, angina pectoris og ischemisk hjertesykdom i pattedyr, inkludert menneske og de kan bli utnyttet for å oppnå vasodilasjon, f.eks. i formuleringer som inneholder passende farmasøytisk aksepterbare eksipienter, fortynningsmidler eller bærere.

Forbindelsene som blir fremstilt i oppfinnelsen kan bli gitt i kombinasjon med andre farmasøytisk aktive forbindelser, f.eks. diuretika, trombolytika eller antihypertensiva. Doseringen av andre farmasøytisk aktive forbindelser kan være slik de konvensjonelt blir anvendt når forbindelsen blir administrert alene, men er fortrinnsvis noe lavere. For å illustrere disse kombinasjonene kan en av vasodilatorene i oppfinnelsen bli kombinert ved høyere nivåer som er i området fra 1 mg til 60 g pr. dag med følgende antihypertensiva og diuretika i doser i området pr. dag som indikert:

hydroklortiazid (15-200 mg), klortiazid (125-2000 mg),
etakrynsyre (15-200 mg), amilorid (5-20 mg), furosemid (5-600
mg), atenolol (5-100 mg), propranolol (20-640 mg), verapamil
(120-480 mg) og metyldopa (65-2000 mg). I tillegg kan trippel
5 medikamentkombinasjoner av hydroklortiazid (15-200 mg) pluss
amilorid (5-20 mg) pluss konverterende enzymhemmer i
oppfinnelsen (1 mg-60 g) eller hydroklortiazid (10-200 mg)
pluss timolol (5-50 mg), pluss konverterende enzymhemmer fra
oppfinnelsen (1 mg-60 g) være omfattet. Følgende forbindelser
10 kan også bli kombinert; inotroper, f.eks. amrinon (5 µg-600
mg; enosksimon (5 µg-600 mg); vasodilatorer, f.eks. nitro-
glyserin (1-15 mg), isosorbid (1-150 mg), natriumnitroprussid
(1-600 mg); inotropiske vasodilatorer f.eks. dopamin (1-50
mg), dobutamin (1-50 mg), dopeksamin (1-1000 mg); osmotiske
15 diuretika, f.eks. mannitol (50-200 mg); antiarytmika f.eks.
prokainamid (1-1000 mg); trombolytika, f.eks. streptokinase
(100 000-600 000 IU); opioid analgetika, f.eks. butorfanol,
kodein, diamorfin (1-5 mg), metadon; antibiotika, f.eks.
sulfonamid, tetracykliner, penicilliner; analgetika, f.eks.
20 aspirin (1-1000 mg), elektrolyter, f.eks. natrium, kalium,
magnesium; syrer og baser, f.eks. natriumbikarbonat,
ammoniumklorid, sitronsyre, natriumcitrat.

Doseringsområdene over kan bli justert på en enhetsbase slik
25 det er nødvendig for å muliggjøre oppdelte daglige doser.
Dosen kan også variere avhengig av sykdommens alvorlighet,
vekt av pasient og andre faktorer som en person innenfor
fagområdet vil kunne bestemme.

30 Forbindelsene som blir fremstilt i oppfinnelsen kan således
bli anbrakt som en tablett, kapsel, drasje, suppositorie,
suspensjon, oppløsning, injeksjon, f.eks. intravenøst,
intramuskulært eller intraperitonealt, implantert, topisk,
f.eks. transdermal, preparat slik som gel, krem, salve,
35 aerosol eller et polymersystem eller en inhaleringsform,
f.eks. en aerosol eller en pulverformulering.

Det foretrekkes sammensetninger som er utformet slik at de blir tatt intravenøst som en kontinuerlig infusjon eller bolusinjeksjon. Det foretrekkes således en oppløsning som f.eks. kan være laget ved oppløsning av en forbindelse i en passende bærer, f.eks. en isoton glykose eller dekstrose-oppløsning.

Visse av forbindelsene med formel I kan danne hydrater eller solvater, f.eks. med en alkohol slik som etanol.

Oppfinnelsen vil nå bli illustrert ved å følge eksemplene der temperaturen er i grader celsius.

Eksempel 1

2(R)-(3-merkapto-2-(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-(metyltio)propansyre

Natriummetantiolat (0,67 g, 9,57 mmol) ble tilsatt ved 25°C til en oppløsning (R)-3-klor-2-hydroksypropansyre (0,3 g, 2,41 mmol) i metanol (20 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 8 timer, deretter avkjølt til romtemperatur. Presipitatet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble inndampet. Resten ble surgjort til pH 2 med fortynnet saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet for å gi undertittelforbindelsen (0,32 g).

nmr δ (CDCl₃) 2,19 (3H, s), 2,90 (1H, dd), 3,05 (1H, dd), 4,47 (1H, dd);
m/z 280 (M⁺ for DiTMS)

b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansyre

(S)-3-(acetyltio)-2-metylpropansyre (0,38 g, 2,35 mmol) og
5 1,1'-karbonyldiimidazol (0,38 g, 2,35 mmol) ble omrørt under
nitrogen i tetrahydrofuran (10 ml). Etter 30 min ble en
oppløsning med (R)-2-hydroksey-3-(metyltio)propansyre (0,32 g,
2,35 mmol), trietylamin (0,33 ml, 2,35 mmol) og tetrahydro-
furan (10 ml) dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble
10 omrørt ved 25°C i 18 timer før inndamping av oppløsnings-
midlet. Resten ble surgjort med fortdynnet saltsyre og
ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene tørket
(Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på
silika med diklormetan/etylacetat som elueringsmiddel ga
15 undertittelforbindelsen (0,1 g).

nmr δ (CDCl₃) 1,3 (3H, d), 2,21 (3H, s), 2,34 (3H, s), 5,32
(1H, dd);

m/z 279 ((M-1)⁺).

20

c) 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

Produktet fra 1b) (0,1 g, 0,357 mmol) ble omrørt i en
25 oppløsning med ammoniakk (1,5 ml av 0,88) og vann (1,5 ml) i
45 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C og surgjort
med konsentrert saltsyre (pH 1). Oppløsningen ble ekstrahert
med etylacetat, tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet
inndampet. Kromatografi på silika med diklormetan/etylacetat
30 som elueringsmiddel etterfulgt av saltdannelse med adamantan-
amin ga tittelsaltet (0,036 g), smp. 205-206°C.

Eksempel 2

35 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-(fenyltio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1a).

nmr δ (CDCl₃) 3,25 & 3,50 (2H, dd), 4,42 (1H, dd), 7,25 (3H,
5 m), 7,46 (2H, d).

b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenyl-
tio)propansyre

10 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 1,25 (3H, d), 2,35 (3H, s), 5,25 (1H, dd);
m/z 414 (M⁺ TMS).

c) 2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 192-193°C.

20 Eksempel 3

 α (S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-nitro-
benzenpropansyre-1-adamantanaminsalta) α (S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-nitro-
benzenpropansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b) for å gi
undertittelforbindelsen som en klar olje, (0,20 g, 25%).

30 nmr δ (CDCl₃) 8,19 (2H, d, Ph), 7,45 (2H, d, Ph), 5,33 (1H,
q, CH), 3,80 (1H, br s, CO₂H), 3,30 (2H, m, CH₂), 3,05 (2H,
m, CH₂), 2,72 (1H, m, CH), 2,30 (3H, s, CH₃CO), 1,24 (3H, d,
CH₃).

b) α (S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-nitro-
benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c) og gir tittel-saltet som et hvitt fast stoff (0,09 g, 39%), smp. 239-240°C.

Eksempel 4

5 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propansyre

10 (S)-2-amino-3-(fenylmetoksy)propansyre (5,0 g, 25,6 mmol) ble oppløst i saltsyre (26 ml av 1N og blandingen ble avkjølt til 0°C. Svovelsyre (39 ml 10%) ble tilsatt, blandingen avkjølt til 0°C og en frisk fremstilt oppløsning natriumnitrat (3,90 g, 55,5 mmol) i vann (30 ml) ble dråpevis tilsatt ved 0°C i
15 løpet av 2 timer. Blandingens ble omrørt ved romtemperatur over natten, ekstrahert med etylacetat, de organiske ekstraktene tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og det ble igjen en klar olje (2,38 g). Kromatografi på silika med diklormetan/etylacetat som elueringsmiddel ga under-
20 tittelsyren (0,78 g).

nmr δ (CDCl₃) 7,33 (5H, m, Ph), 4,61 (2H, d), OCH₂Ph), 4,40 (1H, t, CH), 3,82 (2H, 2xddd, OCH₂);
m/z 196 (M⁺), 91 (100%).

25 b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre

30 (S)-3-(acetyltio)-2(S)-metylpropansyre (1,00 g, 6,12 mmol) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen med 1,1'-karbonyldiimidazol (1,00 g, 6,12 mmol) i tørr tetrahydrofuran (10 ml) i 1 time. Produktet fra trinn a) (1,09 g, 5,56 mmol) og trietylammin (0,62 g, 6,12 mmol) i tørr tetrahydrofuran (10 ml) ble dråpevis tilsatt den forhåndsformede blandingen.

35 Blandingens ble omrørt ved romtemperatur over natten, oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat og vasket med saltsyre (2N). De organiske ekstraktene ble tørket

(Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ble igjen en klar olje (2,00 g). Kromatografi på silika med diklormetan/etylacetat (4:1) som elueringsmiddel, ga undertittelforbindelsen som en klar olje (0,29 g).

5

nmr δ (CDCl₃) 7,33 (5H, m, Ph), 5,31 (1H, q, CH), 4,63 (2H, q, OCH₂), 3,95 (1H, dd, CH₂), 3,83 (1H, dd, CH₂), 3,10 (2H, dd, CH₂), 2,87 (1H, m, CH), 2,33 (3H, s, CH₃CO), 1,31 (3H, d, CH₃);

10

m/z 341 ((M+1)⁺), 91 (100%).

c) 2(S)(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre-1-adamantaminsalt

15 Produktet fra trinn b) (0,28 g, 0,81 mmol), ammoniakk (2 ml av 0,88) og vann (2 ml) ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 3 timer. Blandingen ble deretter avkjølt på is/etanolbad, surgjort med saltsyre (2N og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og
20 oppløsningsmidlet inndampet og det ble igjen en klar olje (0,18 g). HPLC på silika med diklormetan/etylacetat som elueringsmiddel ga en klar olje, (0,08 g, 0,264 mmol). Oljen ble oppløst i tørr diklormetan under nitrogen og adamantanamin (0,04 g, 0,264 mol) ble tilsatt. Oppløsningsmidlet ble
25 inndampet og triturerert med dietyleter ga tittelsaltet som et hvitt faststoff, (0,10 g, 27%), smp. 205-206°C.

Eksempel 5

2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-metoksypropansyre-1-adamantanaminsalt

30

a) (S)-2-hydroksy-3-metoksypropansyre

35 Natriummetoksid (6,60 g, 0,121 mol) ble tilsatt (R)-3-klor-2-hydroksypropansyre (0,50 g, 4,0 mmol) i metanol (100 ml) og reaksjonen oppvarmet ved tilbakestrømming i 48 timer. Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten oppløst i vann/-

etylacetat. Det vandige laget ble surgjort med saltsyre (2N) og mettet med natriumklorid. Det vandige laget ble ekstrahert med etylacetat (x6), de kombinerte ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet inndampet og ga undertittelforbindelsen (0,5 g).

nmr δ (CDCl_3) 4,40 (1H, t), 3,73 (2H, m), 3,40 (3H, s);
m/z 264 (M^+ for DiTMS).

b) (S)-2-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-metoksypropansyre

(S)-3-(acetyltio)-2-metylpropansyre (0,81 g, 5 mmol) og 1,1'-karbonyldiimidazol (0,81 g, 5 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble omrørt i 45 min og deretter ble en oppløsning med produktet fra trinn a) (0,58 g, 4,85 mmol) og trietylamin (0,51 g, 5 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) dråpevis tilsatt. Etter omrøring i 1 dag ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat/saltsyre (2N). Det organiske laget ble separert, tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. Revers fase HPLC med vann/metanol/trifluoreddiksyreblandinger som elueringsmiddel ga undertittelforbindelsen (0,17 g).

nmr δ (CDCl_3) 5,29 (1H, q), 3,43 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,31 (3H, d);
m/z 265 ($(\text{M}+1)^+$).

c) 2(S)-2-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-metoksypropansyre-1-adamantanaminsalt

Produktet fra trinn b) (0,17 g, 0,64 mmol) ble omrørt i 3 timer under nitrogen i ammoniakk (2 ml av 0,88) og vann (2 ml). Blandingen ble avkjølt til 0°C, surgjort med saltsyre (2N) og ekstrahert med etylacetat (x2). Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. HPLC på silika med diklormetan/etylacetatblandinger som

elueringsmiddel ga den frie syren (0,1 g). Denne ble omdannet til tittelsaltet med 1-adamantanamin (0,0685 g) i diklormetan. Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten tritureert med eter og det ga tittelsaltet (0,15 g), smp. 215-216°C.

5

Eksempel 6

2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-(metyltio)-butandioinsyre-1-adamantanaminsalt

10 a) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-(metyltio)butandioinsyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b) ved å anvende racemisk 2-hydroksy-4-(metyltio)butandioinsyre og separering av diastereomerene ved normalfase HPLC, den nødvendige diastereomeren blir eluert først.

15

nmr δ (CDCl₃) 5,22 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,30 (3H, d);

20 m/z 294 (M⁺).

b) 2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-(metyltio)-butandioinsyre-1-adamantanaminsalt

25 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 222-223°C.

Eksempel 7

3-etoksy-2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

30

a) (S)-3-etoksy-2-hydroksypropansyre

(R)-2-brom-3-hydroksypropansyre (2,0 g, 11,8 mmol) i etanol (10 ml) ble tilsatt til en oppløsning med natrium (10 g, 435 mmol) i etanol (300 ml). Blandingen ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 48 timer og oppløsningsmidlet inndampet.

35

Resten ble oppløst i vann, surgjort med saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet inndampet og dette ga tittel-forbindelsen (0,85 g) kontaminert med 2-etoksy-3-hydrokso-propansyre.

nmr δ (CDCl_3) 4,34 (1H, t), 3,73 (2H, m), 3,53 (2H, m), 1,22 (3H, m);
m/z 278 (M^+ for DiTMS).

b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-3-etoksy-propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b) og isomerene separert ved reversfase HPLC.

m/z 350 (M^+ TMS).

c) 3-etoksy-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 198-199°C.

Eksempel 8

2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-3-(1-metyl-etoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-2-hydrokso-3-(1-metyletoksy)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 7a).

nmr δ (CDCl_3) 4,32 (1H, t), 3,80 (2H, dd);
m/z 292 (M^+ for DiTMS).

b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-3-(1-metyletoksy)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,29 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,33 (3H, d), 1,19 (6H, 2xd).

5 c) 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-metyl-etoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i
10 1c), smp. 212-213°C.

Eksempel 9

2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-fenoksypropan-
syre-1-adamantanaminsalt

15 a) (S)-2-hydroksy-3-fenoksypropansyre

Platinaoksid (1,0 g) i eddiksyre (20 ml) ble hydrogenert ved
1 atmosfære 1,5 time. Platina ble filtrert av, vasket med
20 vann og tilsatt en oppløsning med (R)-3-fenoksy-1,2-pro-
pandiol (1,0 g, 6 mmol) og natriumbikarbonat (0,5 g) i vann
(120 ml). Luft ble blåst gjennom den kraftig omrørte
blandingen over natten. Blandingen ble filtrert, den vandige
fasen surgjort med saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De
25 organiske ekstraktene ble tørket (Na₂SO₄) og oppløsnings-
midlet inndampet og ga under-tittelsyren (0,9 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,20 (1H, m), 4,00 (2H, m);
m/z 326 (M⁺ for DiTMS).

30 b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-etoksy-
propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

35 nmr δ (CDCl₃) 7,30 (2H, t), 6,95 (1H, t), 6,92 (2H, d), 5,50
(1H, dd), 2,32 (3H, s), 1,30 (3H, d);

m/z 398 (M^+ TMS).

c) 2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-fenoksy-propansyre-1-adamantanaminsalt

5

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 195-196°C.

Eksempel 10

10

3-(1,1-dimetyletoksy)-2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-3-(1,1-diemetyletoksy)-2-hydroksypropansyre

15

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 4a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,28 (1H, t), 1,23 (9H, s).

b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1,1-dimetyletoksy)propansyre

20

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ ($CDCl_3$) 5,24 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,32 (3H, d), 1,20 (9H, s).

25

c) 3-(1,1-dimetyletoksy)-2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

30

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 247-248°C.

Eksempel 11

2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylsulfonfyl)propansyre-1-adamantanaminsalt

35

a) (R)-2-hydroksy-3-(fenylsulfonfyl)propansyre

(R)-2-hydroksy-3-(fenyltio)propansyre (0,27 g, 1,4 mmol) ble tilsatt en omrørt oppløsning med okson (1,25 g, 4,2 mmol) i vann (5 ml). Oppløsningen ble omrørt i 30 minutter og deretter ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble tørket og oppløsningsmidlet inndampet og dette ga undertittelforbindelsen (0,3 g).

nmr δ (CDCl₃) 7,80 (5H, m), 4,72 (1H, dd), 3,73 (1H, dd).

b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylsulfonfyl)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,56 (1H, t), 3,74 (2H, d), 2,34 (3H, s), 1,16 (3H, d);
m/z 375 (M+1)⁺.

c) 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylsulfonfyl)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 184-185°C.

Eksempel 123-(etyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalta) (R)-3-(etyltio)-2-hydroksypropansyre

Natrium (0,57 g, 25 mmol) i etanol (25 ml) ble dråpevis tilsatt en omrørt oppløsning med (R)-2-brom-3-hydroksypropansyre (2,11 g, 12,5 mmol) under nitrogen ved -30°C. Etter 30 minutter fikk blandingen anledning til å oppvarmes til romtemperatur og omrørt i ytterligere 1 time. En oppløsning

etantiol (1,85 ml, 25 mmol) i natriumetoksid/etanol (0,57 g, 25 mmol natrium i 25 ml etanol) ble tilsatt og blandigen omrørt over natten. Etanol ble inndampet og resten oppløst i vann. Oppløsningen ble surgjort med saltsyre og ekstrahert med etylacetat, de organiske ekstraktene ble tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på silika med toluen/eddiksyre som elueringsmiddel ga under-tittelsyren (0,79 g).

nmr δ (CDCl_3) 4,10 (1H, m), 2,55 (2H, q), 1,16 (3H, t);
m/z 294 (M^+ for DiTMS).

b) (R)-(3-(acetyltio)-2-hydroksypropansyre-2-propenylester

Klortrimetylsilan (1,9 ml, 15 mmol) ble tilsatt en omrørt oppløsning med produktet fra trinn a) (0,75 g, 5 mmol) i 2-propen-1-ol (5 ml). Etter 2 timer ble oppløsningsmidlet inndampet og dette ga under-tittellesteren (0,95 g).

nmr δ (CDCl_3) 4,70 (2H, d), 1,62 (2H, q), 1,27 (3H, t);
m/z 262 (M^+ TMS).

c) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(etyltio)propansyre-2-propenylester

Dicykloheksylkarbodiimid (1,13 g, 5,5 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt en omrørt oppløsning med produktet fra trinn b) (0,95 g, 5 mmol) (S)-3-(acetyltio)-2-metylpropansyre (0,81 g, 5 mmol) og 4-(dimetylamino)pyridin (0,06 g, 0,5 mmol) i diklormetan (30 ml). Blandingen ble omrørt over natten, filtrert og oppløsningsmidlet inndampet. Resten ble oppløst i etylacetat, filtrert og vasket med kaliumhydrogensulfatoppløsning, natriumbikarbonatoppløsning og saltvann og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på silika med etylacetat/petroleumeter som elueringsmiddel ga under-tittelforbindelsen (1,1 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,66 (2H, d), 2,63 (2H, q), 2,33 (3H, s), 1,30 (2x3H, t og d).

d) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(etyltio)-propansyre

Produktet fra trinn c) (1,05 g, 3,1 mmol) og tris-(trifenylfosfin)rhodiumklorid (325 mg tilsatt i løpet av 6 dager) i etanol (10 ml) som inneholder vann (2 dråper) ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 6 dager. Oppløsningsmidlet ble inndampet og kromatografi på silika med toluen/eddiksyre som elueringsmiddel ga under-tittelforbindelsen (0,43 g).

nmr δ (CDCl₃) 5,08 (1H, dd), 2,6 (2H, q), 2,3 (3H, s), 1,18 (2x3H, t og d);
m/z 366 (M⁺ for TMS).

e) 3-(etyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 207-208°C.

Eksempel 13

2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-butandioinsyre-4-metylester-1-adamantanaminsalt

a) (S)-2-hydroksybutandioinsyre-1-(2-propenyl)ester

Trifluoreddikanhydrid (74,35 g, 0,35 mol) ble tilsatt (S)-2-hydroksybutandioinsyre (20 g, 0,149 mol) ved 0°C. Etter 2 1/4 time ble oppløsningsmidlet inndampet ved 0°C og 2-propen-1-ol (100 ml) tilsatt ved 0°C. Blandingen fikk anledning til å oppvarmes til romtemperatur og omrørt i ytterligere 3½ time. Oppløsningsmidlet ble inndampet og kromatografi på silika med diklormetan/etylacetat som elueringsmiddel ga under-tittelen (10,93 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,71 (2H, d), 4,50 (1H, d).

b) 2(S)-2-hydroksybutandioinsyre-4-metyl-1-(2-propenyl)ester

5 Jodmetan (0,9 g, 6,3 mmol) ble tilsatt en omrørt blanding av produktet fra trinn a) (1,0 g, 5,7 mmol) og kaliumkarbonat (0,87 g, 6,3 mmol) i dimetylformami (10 ml). Etter 3 timer ble vann og etylacetat tilsatt og det vandige laget ekstrahert med etylacetat. De organiske ekstraktene ble vasket
10 med saltvann, tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-titteldiesteren (0,7 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,71 (2H, d), 3,72 (3H, s).

15 c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-butandioinsyre-4-metyl-1-(2-propenyl)ester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 12c).

20 nmr δ (CDCl₃) 4,65 (2H, d), 3,73 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,30 (3H, d);
m/z 332 (M⁺).

25 d) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-butandioinsyre-4-metylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

30 nmr δ (CDCl₃) 3,75 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,29 (3H, d);
m/z 364 (M⁺ for TMS).

e) 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-metylester-1-adamantanaminsalt

35 2-aminoetanetiol (0,146 g, 1,9 mmol) ble tilsatt en omrørt oppløsning og produktet fra trinn d) (0,25 g, 0,87 mmol) i acetonitril (4 ml) under nitrogen. Etter 2 timer ble

oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat/-saltsyre. Det organiske laget ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. HPLC på silika med diklormetan/etylacetat som elueringsmiddel ga tittelforbindelsen som fri syre (0,09 g). Denne ble omdannet til 1-adamantanaminsaltet som ble triturerert med eter og ga tittelforbindelsen som et fargeløst faststoff (0,14 g), smp. 197-198°C.

Eksempel 14

10 2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylmetyl)-tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-((fenylmetyl)tio)propansyre

15 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a).

nmr δ (CDCl_3) 3,78 (2H, s), 2,70 og 2,60 (2x1H, 2xdd);
m/z 356 (M^+ for DiTMS).

20 b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylmetyl)tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

25 nmr δ (CDCl_3) 5,25 (1H, q), 3,80 (2H, s), 2,33 (3H, s), 1,32 (3H, d);
m/z 441 ($\text{M}+\text{Rb}^+$).

30 c) 2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylmetyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 176-177°C.

35 Eksempel 15

2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((metylsulfonfyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-3-amino-2-hydroksypropansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12b).

5 nmr δ (DMSO) 4,58 (2H, d), 4,36 (1H, q);
m/z 219 ((M+1)⁺ for TMS).

b) (S)-2-hydroksy-3-((metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

10

Metansulfonylchlorid (0,74 ml, 8,8 mmol) i acetonitril (30 ml) ble tilsatt en omrørt oppløsning av produktet fra trinn a) (1,6 g, 8,8 mmol) og trietylamin (2,5 ml, 17,6 mmol) i acetonitril (30 ml) ved 0°C. Etter omrøring over natten ble
15 oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat/-vann. Det organiske ekstraktet ble tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittelforbindelsen (1,55 g).

20 nmr δ (CDCl₃) 4,72 (2H, d), 4,37 (1H, q), 2,99 (3H, s);
m/z 367 (M⁺ for DiTMS).

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

25

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 12c).

nmr δ (CDCl₃) 4,67 (2H, d), 3,00 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,30 (3H, d);

30 m/z 368 ((M+1)⁺).

d) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((metylsulfonyl)amino)propansyre

35 Morfolin (0,42 ml, 4,9 mmol) ble tilsatt en omrørt oppløsning ved 0°C av produktet fra trinn c) (1,8 g, 4,9 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,23 g) i tetrahydro-

furan (50 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 4 timer ble etylacetat/saltsyre tilsatt. Det organiske laget ble tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi ga under-tittelforbindelsen som en fargeløs olje (1,08 g).

5
nmr δ (CDCl_3) 3,03 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,30 (3H, d);
m/z 328 ($(\text{M}+1)^+$).

10 e) 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy-3-((metylsulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 202-203°C.

15 Eksempel 16

2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

20 a) (R)-2-hydroksy-3-((1-metyletyl)tio)propansyre

20 Natrium (7,09 g, 308 mmol) i metanol (100 ml) ble tilsatt i løpet av 35 min. til en omrørt oppløsning med (R)-2-brom-3-hydroksypropansyre (25,5 g, 151 mmol) i metanol (200 ml) ved -25°C. Temperaturen fikk anledning til å nå 10°C og blandingen ble omrørt i ytterligere 2 timer. 2-propanetiol (11,4 ml, 240 mmol) i natriummetoksidoppløsning, fremstilt fra natrium (5,68 g, 247 mmol) og metanol (100 ml) ble tilsatt denne suspensjonen (240 ml, 120 mmol) ved -5°C. Etter 16 timer ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet inndampet og resten
25 oppløst i vann/eter/kons. saltsyre til en endelig pH på tilnærmet 1. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert på nytt med eter (x2). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmiddel inndampet og det ga under-tittelforbindelsen (18,56
30 g).
35

nmr δ (CDCl_3) 4,44 (1H, dd), 1,28 (6H, d);

m/z 308 (M^+ for DiTMS).

b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)tio)propansyre

5 Karbonyldiimidazol (2,23 g, 13,8 mmol) ble tilsatt en omrøring med (S)-3-(acetyltio)-2-metylpropansyre (2,23 g, 13,8 mmol) i tetrahydrofuran (30 ml). Etter 40 min. ble en oppløsning av produktet fra trinn a) (2,23 g, 13,8 mmol) og
10 trietylamin (1,95 ml, 13,8 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatt. Etter omrøring i 5 dager ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat/saltsyre (2N). Det organiske laget ble separert, tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittelforbindelsen (3,6 g).

15 nmr δ ($CDCl_3$) 5,26 (1H, dd), 1,32 (3H, d), 1,31 (6H, d);
m/z 393 ($(M+1)^+$).

c) 2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

20 Vandig ammoniakk (5 ml av 0,88 og 10 ml vann) ble tilsatt produktet fra trinn b) (1,14 g) ved 0°C. Etter 1,75 time ble reaksjonen surgjort til pH 1 med konsentrert saltsyre. Den
25 vandige oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat og det organiske ekstraktet tørket (Na_2SO_4). Inndamping av oppløsningsmidlet etterfulgt av kromatografi på silika med toluen/eddiksyreblandinger som elueringsmiddel ga under-tittelforbindelsen som den frie syren (0,2 g), som ble
30 omdannet til 1-adamantanaminsalt, smp. 218-219°C.

Eksempel 17

3-(acetylamino)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-3-(acetylamino)-2-hydroksypropansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15b).

nmr δ (CDCl₃) 4,66 (2H, m), 1,99 (3H, s).

5 b) 3-(acetylamino)-2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

10 nmr δ (CDCl₃) 4,64 (2H, d), 2,35 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,26 (3H, d);
m/z 332 ((M+1)⁺).

15 c) 3-(acetylamino)-2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 15d).

20 nmr δ (CDCl₃) 2,35 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,28 (3H, d);
m/z 332 ((M+1)⁺).

d) 3-(acetylamino)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

25 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 192-193°C.

Eksempel 18

30 4-amino-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-oksobutandioinsyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-4-amino-2-hydroksy-4-oksobutandioinsyre-2-propenylester

35 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12b).

nmr δ (CDCl₃) 5,90 (1H, m), 5,35 (2H, m), 2,80 (2H, m);

m/z 174 ((M+1)⁺).

b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-amino-4-oksobutandioinsyre-2-propenylester

5

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 4,67 (2H, dd), 2,34 (3H, s), 1,28 (3H, d);

m/z 318 ((M+1)⁺).

10

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-amino-4-oksobutandioinsyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 15d).

15

nmr δ (CDCl₃) 4,67 (2H, dd), 2,34 (3H, s), 1,28 (3H, d);

m/z 278 ((M+1)⁺).

d) 4-amino-2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-oksobutandioinsyre-1-adamantanaminsalt

20

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 177-178°C.

25

Eksempel 19

3-((1,1-dimetyletyl)tio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-3-((1,1-dimetyletyl)tio)-2-hydroksypropansyre

30

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a).

nmr δ (CDCl₃) 4,45 (1H, dd), 1,34 (9H, s);

m/z 179 ((M+1)⁺).

35

b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy-3-((1-dimetyletyl)tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,25 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,34 (9H, s), 1,30 (3H, d);

5 m/z 407 ((M+Rb)⁺).

c) 3-((1-dimetyletyl)tio-2(R)-(3-merkaptio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

10 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel i 1c), smp. 232-233°C.

Eksempel 20

15 3-klor-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-klorpropansyre

20 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,45 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,33 (3H, d);
m/z 269 ((M+1)⁺).

25 b) 3-klor-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13e), smp. 190-190,5°C.

30

Eksempel 21

α (S)-(2(S)-(merkaptometyl)-4-(4-metoksyfenyl-1-okso-butoksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

35 a) α (S)-(2-((acetyltio)metyl)-4-(4-metoksyfenyl)-1-okso-butoksy)benzenpropansyre-2-propenylolester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c) ved å anvende racemisk α -((acetyltio)metyl)-4-metoksybenzenbutandioinsyre og isolering av diastereomerblandingen.

5 nmr δ (CDCl₃) 3,80 (3H, 2xs), 2,30 (3H, 2xs);
m/z 470 (M⁺).

b) α (S)-(2(S)-((acetyltiometyl)-4-(4-metoksyfenyl)-1-oksobu-
toksy)benzenpropansyre

10

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d) og separering av diastereomerene ved kromatografi på silika.

15 nmr δ (CDCl₃) 5,30 (1H, m), 3,80 (3H, s), 2,30 (3H, s);
m/z 430 (M⁺).

c) α (S)-(2(S)-(merkaptometyl)-4-(4-metoksyfenyl)-1-oksobu-
toksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

20 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 169-170°C.

Eksempel 22

25 α (S)-(3-merkpto-2-(merkaptometyl)-1-oksopropoksy-benzenpro-
pansyre-1-adamantanaminsalt

a) α (S)-(3-(acetyltio)-2-((acetyltio)metyl)-1-oksopropoksy)-
benzenpropansyre

30 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,30 (1H, dd), 2,32 (3H, s), 2,31 (3H, s);
m/z 456 (M⁺ for TMS).

35 b) α (S)-(3-merkpto-2-(merkaptometyl)-1-oksopropoksy)-
benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 198-199°C.

Eksempel 23

5 α (S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-1,3-ditiolan-2-
propansyre-1-adamantanaminsalt

a) α (S)-acetoksy-1,3-ditiolan-2-propansyreetyler

10 Bortrifluorideterat (1,15 g, 81 mmol) ble tilsatt en omrørt
oppløsning med 1,2-etanditiol (0,34 g, 3,65 mmol) og (S)-2-
acetoksy-4-oksobutandioinsyreetyler (0,46 g, 2,4 mmol) i
klormetan (20 ml) ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved
15 romtemperatur over natten og is/vann tilsatt. Det organiske
laget ble separert, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet
inndampet og ga under-tittelforbindelsen (0,92 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,22 (2H, q), 2,30 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,28
(3H, t);

20 m/z 219 (M-OEt)⁺.

b) α (S)-hydroksy-1,3-ditiolan-2-propansyre

25 Kaliumhydroksid (11,5 ml av 1N i vann) ble tilsatt produktet
fra trinn a) (0,92 g, 3,5 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml).
Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen surgjort med saltsyre
(2N) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske ekstraktet
ble tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga
under-tittelsyren.

30 nmr δ (CDCl₃) 4,77 (1H, q), 4,40 (1H, dd), 3,28 (4H, m);
m/z 323 (M⁺ for DiTMS).

35 α (S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-1,3-
ditiolan-2-propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,22 (1H, q), 4,60 (1H, q), 2,34 (3H, s), 1,30 (3H, d).

5 d) α (S)-(3-merkapt-2(S)-metyl-1-oksopropoksy-1,3-ditiolan-2-propansyre-1-adamantaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 223-224°C.

10 Eksempel 24

2(S)-(3-merkapt-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-naftalenylio)propansyre-1-adamantanaminsalt

15 a) (R)-2-hydroksey-3-(1-naftalenylio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 12a).

nmr δ (CDCl₃) 4,20 (1H, dd), 3,28 (1H, dd);
m/z 392 (M⁺ for DiTMS).

20 b) 2(R)-(3-acetylio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-naftalenylio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

25 nmr δ (CDCl₃) 5,22 (1H, q), 2,90 (2H, dd), 2,32 (3H, s), 1,18 (3H, d);
m/z 464 (M⁺ for TMS).

30 c) 2(R)-(3-merkapt-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-naftalenylio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 199-200°C.

Eksempel 252(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)cykloheksan-
propansyre-1-adamantanaminsalt5 a) α (S)-hydroksyvcykloheksanpropansyre

α (S)-hydroksybenzenpropansyre (4,99 g, 30 mmol) ble hydroge-
nert ved 4 bar i etanol (175 ml) og eddiksyre (10 ml) ved å
anvende platinaoksid (0,5 g) som katalysator. Etter filtre-
ring ga inndamping av oppløsningsmidlet under-tittelsyren
10 (4,92 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,33 (1H, dd);
m/z 316 (M⁺ for DiTMS).

15

b) α (S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)cykloheksan-
propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

20

nmr δ (CDCl₃) 5,10 (1H, dd), 2,34 (3H, s);
m/z 388 (M⁺ for TMS).

25 c) α (S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)cykloheksan-
propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 230-232°C.

30 Eksempel 263-cyano-2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-
propansyre-1-adamantanaminsalt35 a) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-cyanopro-
pansyre-2-propenylester

Trikloracetylklorid (0,3 g, 1,7 mmol) i diklormetan (20 ml) ble tilsatt ved 0-5°C til en omrørt oppløsning av 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-amino-4-oksobutandioinsyre-2-propenylester (0,48 g, 1,5 mmol) og trietylamin (0,31 g, 3 mmol) i diklormetan (50 ml). Blandingen ble omrørt over natten, den organiske oppløsningen vasket med vann, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga undertittelesteren (0,49 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,69 (2H, dd), 2,35 (3H, s), 1,33 (3H, d);
m/z 299 (Mm⁺).

b) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-cyano-propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15b).

nmr δ (CDCl₃) 5,38 (1H, t), 3,18 (2H, dd), 3,00 (2H, d), 2,35 (3H, s), 1,29 (3H, d);

c) 3-cyano-2(S)-(3-merkaptio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 194-195°C.

Eksempel 27

2(S)-(3-merkaptio-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

a) 2(S)-(3-acetyltio)-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)-propansyre

3-(acetyltio)propanoylklorid (0,26 g, 1,56 mmol) og (S)-2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propansyre (0,3 g, 1,53 mmol) ble oppvarmet ved 60°C i 1 time. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble rensert ved kromatografi på silika med diklormetan/eddik-

syreblanding som elueringsmiddel og ga under-tittelsyren (0,25 g).

m/z 325 (M⁺).

5

b) 2(S)-(3-merkaptio-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)-propansyre-1-adamantanaminsalt

10

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13e), smp. 179-180°C.

Eksempel 28

2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylsulfonfyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

15

a) (S)-2-hydroksy-3-((fenylsulfonfyl)amino)propansyre-2-propenylester

20

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 15b).

nmr δ (CDCl₃) 5,85 (1H, m), 5,00 (1H, t), 4,30 (1H, t);
m/z 286 (M+1)⁺.

25

b) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylsulfonfyl)amino)propansyre

30

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 5,14 (1H, t), 5,08 (1H, q), 2,35 (3H, s), 1,22 (3H, d);
m/z 430 ((M+1)⁺).

35

c) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylsulfonfyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

nmr δ (CDCl₃) 5,12 (1H, t), 3,49 (1H, t), 1,25 (3H, d);
m/z 390 ((M+1)⁺).

5 d) 2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylsul-
fonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 195-196°C.

10 Eksempel 29

2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2-tienyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

15 a) (R)-2-hydroksy-3-(2-tienyltio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge krav 1a).

nmr δ (CDCl₃) 4,40 (1H, dd), 3,28 (1H, dd), 3,10 (1H, dd);
m/z 348 (M⁺ for DiTMS).

20 b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2-
tienyltio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

25 nmr δ (CDCl₃) 5,22 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,27 (3H, d);
m/z 348 (M⁺).

30 c) 2(R)-a(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2-
tienyltio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 192-193°C.

35 Eksempel 30

2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-
(metylsulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (S)-2-hydroksy-3-(metyl(metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

(S)-2-hydroksy-3-((metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester (0,9 g, 4,04 mmol), jodmetan (9 ml) og kaliumkarbonat (0,64 g) i aceton (50 ml) ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 20 timer. Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten oppløst i vann/etylacetat. Det organiske laget ble separert, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittlesteren (0,83 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,71 (2H, t), 2,99 (3H, s), 2,89 (3H, s);
m/z 238 ((M+1)⁺).

b) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl(metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 4,66 (2H, d), 2,99 (3H, s), 2,86 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,27 (3H, d);
m/z 382 ((M+1)⁺).

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl(metylsulfonyl)amino)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

nmr δ (CDCl₃) 5,30 (1H, q), 2,99 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,32 (3H, d);
m/z 392 (M⁺ for TMS).

d) 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl(metylsulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 204-205°C.

Eksempel 312(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-fenoksybutan-
dioinsyre-1-adamantanaminsalt5 a) (S)-2-acetoksy-4-fenoksybutandioinsyreetylever

Dietylazodikarboksyilat (1,37 g, 7,9 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) ble tilsatt en omrørt blanding av (S)-2-acetoksy-4-hydroksybutandioinsyreetylever (1,0 g, 5,3 mmol), fenol (0,74 g, 7,9 mmol) og trifenylfosfin (2,07 g, 7,9 mmol) i 10 tetrahydrofuran (16 ml). Etter 4 dager ble oppløsningsmidlet inndampet og resten rensset ved kromatografi på silika med etylacetat/petroleumeter (60-80°C) blandinger som elueringsmiddel, og dette ga under-tittelforbindelsen (1,4 g).

15

nmr δ (CDCl₃) 7,28 (2H, dd), 5,23 (1H, dd), 4,24 (2H, q), 2,10 (3H, s), 1,27 (3H, t);
m/z 266 (M⁺).

20 b) (S)-2-hydroksy-4-fenoksybutandioinsyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 23b).

25

nmr δ (CDCl₃) 7,29 (2H, m), 6,96 (3H, m), 4,54 (1H, dd), 4,21 (2H, t);
m/z 340 (M⁺ for DiTMS).

30

c) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-fenoksy-
butandioinsyre

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 27a).

35

nmr δ (CDCl₃) 7,28 (2H, d), 5,35 (1H, q), 3,08 (2H, d), 2,25 (3H, s), 1,28 (3H, d);
m/z 412 (M⁺ for TMS).

d) 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-fenoksy-
butandioinsyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
5 smp. 189-190°C.

Eksempel 32

2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-((1-metyletyl)-
tio)butandioinsyre-1-adamantanaminsalt

10 a) (S)-2-acetoksy-4-(((4-metylphenyl)sulfonyl)oksy)-butan-
diinsyreetyleter

(S)-2-acetoksy-4-hydroksybutandioinsyreetyleter (0,5 g, 2,6
15 mmol) i pyridin (1 ml) ble tilsatt en oppløsning med (4-
metylphenyl)sulfonylchlorid (0,53 g, 2,76 mmol) i pyridin (1
ml) ved 5°C. Etter 16 timer ved 5°C ble etylacetat og vann
tilsatt, det organiske laget ble separert, vasket med
saltsyre (2N), tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet
20 og ga under-tittlesteren (0,8 g).

nmr δ (CDCl₃) 5,03 (1H, dd), 2,46 (3H, s), 2,04 (3H, s),
1,26 (3H, t);
m/z 344 (M⁺).

25 b) (S)-2-hydroksy-4-((1-metyletyl)tio)butandioinsyre

Produktet fra trinn a) (0,78 g, 2,26 mmol) ble tilsatt en
oppløsning ved 2-propanetriol (0,72 g, 9,6 mmol) og natrium
30 (0,11 g, 4,8 mmol) i etanol (6 ml). Etter omrøring i 22 timer
ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etyl-
acetat/vann. Det vandige laget ble separert, surgjort med
saltsyre (2N) og ekstrahert med etylacetat. Det organiske
laget ble tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga
35 under-tittelsyren (0,3 g).

nmr δ (CDCl₃) 4,44 (1H, dd), 1,28 (6H, d);

m/z 322 (M^+ for DiTMS).

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-((1-metyletyl)tio)butandioinsyre

5

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 27a).

m/z 322 (M^+).

10

d) 2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-((1-metyletyl)tio)butandioinsyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 197-198°C.

15

Eksempel 33

2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2-metylpropyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

20

a) (R)-2-hydroksy-3-((2-metylpropyl)tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,43 (1H, dd), 3,03 (1H, dd), 2,90 (1H, dd),
2,49 (2H, d);

25

m/z 307 (M^+ for DiTMS-15).

b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2-metylpropyl)tio)propansyre

30

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

nmr δ ($CDCl_3$) 2,50 (2H, d), 2,33 (3H, s), 1,30 (3H, d), 0,99
(6H, d);

35

m/z 379 (M^+ for TMS-15).

c) 2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2-metylpropyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
5 smp. 201-202°C.

Eksempel 34

3-(cyklopentylmetoksy)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

10 a) (S)-4-((cyklopentylmetoksy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan

Natriumhydrid (0,63 g, 26,3 mmol) og cyklopentanmetanol (2,8
15 ml, 25,9 mmol) i dimetylformamid ble oppvarmet ved 50°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 20°C og (R)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-metanol-4-metylbenzensulfonat (5,0 g, 17,5 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 50°C i 30 minutter og fikk stå ved 20°C i 18
20 timer. Eter og saltvann ble tilsatt, det organiske laget tørket (Na₂SO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittleteren (3,0 g).

25 nmr δ (CDCl₃) 4,26 (1H, q), 4,05 (1H, dd), 3,78 (1H, dd), 1,45 (3H, s), 1,38 (3H, s);
m/z 214 (M⁺).

b) (R)-3-(cyklopentylmetoksy)-1,2-propandiol

30 Produktet fra trinn a) (3,0 g, 13,9 mmol) ble oppvarmet ved 90°C i 30 minutter i aceton (3,2 ml) og saltsyre (1N, 8,7 ml). Aceton ble inndampet og etylacetat/vann tilsatt. Det organiske laget ble separert, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-titteldiolet (1,6 g).

35 nmr δ (CDCl₃) 3,90 (1H, m), 3,70 (2H, m), 3,55 (2H, m), 2,10 (1H, m);

m/z 303 (M^+ for DiTMS-15).

c) (S)-3-(cyklopentylmetoksy)-2-hydroksypropansyre

5 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 9a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,37 (1H, t), 3,80 (2H, m), 3,40 (2H, m);

m/z 332 (M^+ for DiTMS).

10 d) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(cyklo-
pentylmetoksy)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

15 nmr δ ($CDCl_3$) 5,30 (1H, m), 2,36 (1H, s), 1,30 (3H, d);

m/z 404 (M^+ for TMS).

e) 3-(cyklopentylmetoksy-2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

20

Tittelsalt fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp.
196-197°C.

Eksempel 35

25 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2,2,2-
trifluoretyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-((2,2,2-trifluoretyl)tio)propansyre

30 Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 12a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,52 (1H, q), 3,30 (2H, q);

m/z 204 (M^+).

35 b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2,2,2-
trifluoretyl)tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

nmr δ (CDCl₃) 5,35 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,30 (3H, d);
m/z 405 (M⁺ for TMS-15).

5

c) 2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2,2,2-trifluoretyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 208-209°C.

10

Eksempel 36

2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-(1-metyletyl)ester-1-adamantanaminsalt

15

a) (S)-2-hydroksybutandioinsyre-4-(1-metyletyl)-1-(2-propenyl)ester

Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 13b).

20

nmr δ (CDCl₃) 4,70 (2H, d), 4,51 (1H, t), 1,24 (6H, d);
m/z 231 (M⁺ for TMS-45).

b) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-(metyletyl)-1-(2-propenyl)ester

25

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 5,51 (1H, t), 2,88 (2H, d), 2,33 (3H, s), 1,29
(3H, d);
m/z 360 (M⁺).

30

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-(1-metyletyl)ester

35

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

nmr δ (CDCl₃) 5,52 (1H, t), 2,91 (2H, d), 2,33 (3H, s);
m/z 392 (M⁺ for monoTMS).

5 d) 2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-(1-metyletyl)ester-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 177-178°C.

10 Eksempel 37

2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1,1-dimetylpropyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

15 a) (R)-3-((1,1-dimetylpropyl)tio)-2-hydroksypropansyre

2-metyl-2-butantiol (5,5 ml, 40 mmol) og kaliumhydroksid (2,47 g, 40 mmol) i metanol (40 ml) ble tilsatt en suspensjon av (S)-oksirankarbonsyrekaliumsalt (2,52 g, 20 mmol) i metanol (20 ml) ved 0°C. Etter omrøring 1 dag ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i vann (15 ml) og saltsyre (6N) og dette ga pH på 1,5. Produktet ble ekstrahert med etylacetat, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittelforbindelsen (3,31 g).

25 nmr δ (CDCl₃) 4,45 (1H, q), 1,58 (2H, q), 0,95 (3H, t);
m/z 336 (M⁺ for DiTMS).

b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1,1-dimetylpropyl)tio)propansyre

30 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

nmr δ (CDCl₃) 5,22 (1H, q), 2,34 (3H, s), 1,58 (2H, q), 0,95 (3H, t);

35 c) 2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1,1-dimetylpropyl)tio)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 227-228°C.

Eksempel 38

5 2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-4-
(2,2,2-trifluoretyl)ester-1-adamantanaminsalt

a) (S)-2-hydroksybutandioinsyre-4-(2,2,2-trifluoretyl)ester

10 Fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 12b).

nmr δ (CDCl₃) 4,57 (3H, m), 2,97 (2H, m);

m/z 273 (M⁺ for TMS-15).

15 b) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioin-
syre-4-(2,2,2-trifluoretyl)ester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

20 nmr δ (CDCl₃) 5,57 (1H, dd), 2,36 (3H, s), 1,29 (3H, d);

c) 2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandioinsyre-
4-(2,2,2-trifluoretyl)ester-1-adamantanaminsalt

25 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel
13e), smp. 142-143°C.

Eksempel 39

30 2(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(3-tienyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-(3-tienyltio)propansyre

35 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a) ved å anvende
litium-3-tienyltiolat.

nmr δ (CDCl₃) 4,44 (1H, dd), 3,38 (1H, dd), 3,18 (1H, dd);

m/z 348 (M^+ for DiTMS).

b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(3-tienyltio)propansyre

5

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

nmr δ ($CDCl_3$) 5,23 (1H, dd), 3,36 (1H, dd), 3,25 (1H, dd),
2,36 (3H, s), 1,27 (3H, d);

10

m/z 420 (M^+ for TMS).

c) 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(3-tienyltio)propansyre-1-adamantanaminsalt

15

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 189-190°C.

Eksempel 40

3-(etyl(metylsulfonyl)amino)-2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

20

a) (S)-3-(etyl(metylsulfonyl)amino)-2-hydroksypropansyre-2-propenylester

25

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 30a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,71 (2H, t), 4,40 (1H, m), 2,95 (3H, s), 1,27
(3H, t).

30

b) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(etyl(metylsulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

35

m/z 352 (M^+ -COCH₃).

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(etyl-(metylsulfonyl)aminopropansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

5 nmr δ (CDCl₃) 5,30 (1H, t), 3,78 (2H, d), 2,90 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,35 (3H, d), 1,25 (3H, t).
m/z 366 (m⁺ for TMS).

10 d) 3-(etyl(metylsulfonyl)amino)-2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 1c), smp. 195-196°C.

15 Eksempel 41

2(S)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

20 a) (S)-2-hydroksy-3-(((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15b).

25 nmr δ (CDCl₃) 5,00 (1H, t), 4,17 (1H, t), 1,16 (6H, d).

b) (S)-2-hydroksy-3-(metyl((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

30 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 30a).

m/z 322 (M⁺ for TMS-15).

35 c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 2,99 (3H, s), 2,34 (3H, s).

d) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre

5

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

nmr δ (CDCl₃) 5,28 (1H, q), 3,00 (3H, s), 2,34 (3H, s);
m/z 426 (m⁺ for TMS-15).

10

e) 2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 1c), smp. 203-204°C.

15

Eksempel 42

2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)-(metylsulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

20

a) (S)-2-hydroksy-3-((1-metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre-2-propenylester

2-propanon (0,22 g, 3,7 mmol) ble tilsatt en oppløsning med (S)-3-amino-2-hydroksypropanonsyre-2-propenylesterhydroklorid (0,45 g, 2,5 mmol) og trietylamin (0,25 g, 2,5 mmol) i etanol (2,5 ml). Etter 2 timer ble oppløsningen avkjølt til 0°C og natriumborhydrid (0,15 g, 3,9 mmol) ble tilsatt. Etter 20 minutter ble vann (0,4 ml) og diklormetan tilsatt. Blandingen ble filtrert og filtratet inndampet. Resten ble oppløst i eter/vann, det organiske laget tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet og dette ga under-tittlesteren (0,15 g).

30

nmr δ (CDCl₃) 4,70 (2H, dd), 1,10 (6H, 2xd);
m/z 331 (M⁺ for DiTMS).

35

b) (S)-2-hydroksy-3-((1-metyletyl)(metylsulfonyl)amino)propanoinsyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15b).

5

nmr δ (CDCl₃) 4,38 (1H, t), 2,96 (3H, s), 1,30 (6H, d);
m/z 322 (M⁺ for TMS-15).

c) (S)-(3-(acetyltio)-2(S)-(metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)(metylsulfonyl)amino)propansyre

10

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

15

nmr δ (CDCl₃) 4,65 (2H, d), 2,91 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,32 (3H, d).

d) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)(metylsulfonyl)amino)propansyre

20

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

nmr δ (CDCl₃) 5,35 (1H, dd), 2,93 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,33 (3H, d);
m/z 370 ((M+1)⁺).

25

e) 2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)(metylsulfonyl)amino)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), smp. 189-190°C.

30

Eksempel 43

3-(cyklopentyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

35

a) (R)-3-(cyklopentyltio)-2-hydroksypropansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 37a).

nmr δ (CDCl₃) 4,45 (1H, q), 3,00 (2x1H, dd);
m/z 319 (M⁺ for DiTMS-15).

5
b) 2(R)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(cyklo-
pentyltio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

10
nmr δ (CDCl₃) 5,30 (1H, dd), 2,35 (3H, s), 1,32 (3H, d);
m/z 391 (M⁺ for TMS-15).

15
c) 3-(cyklopentyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopro-
poksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåten ifølge
eksempel 1c), smp. 218-219°C.

20 Eksempel 44

3-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy)-2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

25
a) (S)-2,3-dihydroksypropansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12b).

nmr δ (CDCl₃) 4,72 (2H, dd), 4,30 (1H, t);
m/z 290 (M⁺ for DiTMS).

30
b) (S)-3-(((1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl)oksy)-2-hydroksypro-
pansyre-2-propenylester

35
Produktet fra trinn a) (3,5 g, 24 mmol), klor(1,1-dimetyl-
etyl)metylsilan (3,58 g, 24 mmol), trietylamin (4,9 ml, 24
mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (0,115 g) i diklormetan (80
ml) ble omrørt 2 dager. Reaksjonsblandingen ble vasket med

vann og ammoniumkloridoppløsning, tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på silika med diklormetan som elueringsmiddel ga under-tittelalkoholen (1,45 g).

5 nmr δ (CDCl_3) 4,62 (2H, dd), 0,80 (9H, s), 0,05 (6H, d);
m/z 317 (M^+ for TMS-15).

c) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-(metyl-1-oksopropoksy)-3-(((1,1-dimetyletyl)dimetylsilyl)oksy)propansyre-2-propenylester

10

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl_3) 5,09 (1H, q), 2,27 (3H, s), 1,27 (3H, d), 0,82 (9H, s), 0,05 (6H, d);
15 m/z 389 (M^+ -15).

d) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-hydroksypropansyre-2-propenylester

20 Produktet fra trinn c) (1,4 g, 34,6 mmol) og pyridinium(4-metylfenyl)sulfonat (0,512 g) i etanol (25 ml) ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 20 timer. Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten oppløst i etylacetat/saltvann. Det organiske ekstraktet ble vasket med vann, tørket (MgSO_4) og
25 oppløsningsmidlet inndampet og ga under-tittelalkoholen (0,99 g).

nmr δ (CDCl_3) 5,19 (1H, q), 4,69 (2H, d), 2,34 (3H, s), 1,29 (3H, d);
30 m/z 362 (M^+ for TMS).

e) 2(S)-(3-(acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy)propansyre-2-propenylester

35 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 32a).

nmr δ (CDCl₃) 3,11 (2H, d), 2,79 (1H, q), 2,33 (3H, s), 1,32 (3H, d), 1,25 (9H, s);
m/z 374 (M⁺).

5. f) 2(S)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

10 nmr δ (CDCl₃) 5,37 (1H, q), 2,79 (1H, q), 2,33 (3H, s), 1,31 (3H, d), 1,20 (9H, s).

g) 3-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy)-2(S)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

15

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13e), smp. 185-186°C.

Eksempel 45

20 3-((1-etylpropyl)tio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-3-((1-etylpropyl)tio)-2-hydroksypropansyre

25 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 37a).

nmr δ (CDCl₃) 4,41 (1H, q), 3,03 (1H, dd), 2,90 (1H, dd), 2,61 (1H, quin)
m/z 336 (M⁺ for DiTMS).

30

b) 2(R)-(3-acetyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-etylpropyl)tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b).

35

nmr δ (CDCl₃) 5,25 (1H, q), 2,34 (3H, s), 1,31 (3H, d), 0,98 (6H, t);

m/z 393 (M^+ for TMS-15).

c) 3-((1-etylpropyl)tio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

5

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c),
smp. 212-213°C.

Eksempel 46

10 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(propyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

a) (R)-2-hydroksy-3-(propyltio)propansyre

15 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,44 (1H, dd), 3,06 (1H, dd), 2,95 (1H, dd);
m/z 308 (M^+ for DiTMS).

20 b) 2(R)-(3-(acetlyltio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(propyl-
tio)propansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

25 nmr δ ($CDCl_3$) 5,27 (1H, dd), 3,03 (1H, dd), 2,97 (1H, dd),
2,60 (2H, t), 2,34 (3H, s), 1,31 (3H, d), 0,98 (3H, t).

c) 2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(propyltio)-
propansyre-1-adamantanaminsalt

30

Tittelsaltet ble fremstilt ved framgangsmåten i eksempel 1c).

nmr δ ($CDCl_3$) 4,98 (1H, dd), 3,03 (1H, dd), 1,24 (3H, d),
0,98 (3H, t);

35 m/z 418 ($M+1$ for salt).

Eksempel 47

3-(cyklopropyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

5 a) Cyklopropanetiollitiumsalt

Bromcyklopropan (7,16 g, 59 mmol) i eter (20 ml) ble tilsatt en omrørt blanding av litiumtråd (0,82 g, 119 mmol) i eter (20 ml), ved 0°C under nitrogen. Reaksjonen ble startet ved 10 tilsetning av jod (1 krystall) og var fullstendig i løpet av 2 timer. Svovel (1,9 g, 59 mmol) ble tilsatt og etter 30 min ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet inndampet og ga undertittelsaltet.

15 b) (R)-3-(cyklopropyltio)-2-hydroksypropansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12a) ved å anvende litiumsaltet fra trinn a).

20 nmr δ (CDCl₃) 4,49 (1H, q), 3,14 (1H, dd), 2,97 (1H, dd);
m/z 162 (M⁺).

c) 2(R)-(3-(acetylvtio)-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(cyklopropyltio)propansyre

25

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 27a).

nmr δ (CDCl₃) 5,36 (1H, dd), 2,34 (3H, s), 1,32 (3H, d);
m/z 378 (M⁺ for TMS).

30

d) 3-(cyklopropyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)propansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c).

35 nmr δ (CD₃OD) 5,11 (1H, dd), 3,16 (1H, dd), 2,90 (1H, dd),
1,25 (3H, d), 0,87 (2H, m), 0,50 (2H, m);
m/z 263 ((M-1)⁺).

Eksempel 48

α (S)-(2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)karbonyl)amino)-3-merkpto-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

5 a) N-((1,1-dimetyletoksy)karbonyl)-D-cvsteinacetatester

Dietylazodiakrboksyilat (6,3 ml, 40 mmol) ble tilsatt en omrørt oppløsning med trifenylfosfin (10,49 g, 40 mmol) i acetonitril (200 ml) og tetrahydrofuran (100 ml) ved -45°C .

10 Etter 30 min ble en oppløsning med N-((1,1-dimetyletoksy)-karbonyl)-D-serin (8,2 g, 40 mmol) i acetonitril (100 ml) tilsatt i løpet av 45 min. Etter omrøring i 2 timer ved -25°C og 1 time ved romtemperatur, ble oppløsningen avkjølt til -40°C og en oppløsning med cesiumkarbonat (6,5 g, 40 mmol) og 15 etantionsyre (3,04 g, 40 mmol) i dimetylformamid (50 ml) tilsatt. Etter 1 time ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i etylacetat og vann. Det vandige laget ble separert, surgjort til pH 4 med kaliumhydrogensulfatoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Det organiske 20 ekstraktet ble tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på silika med etylacetat/diklormetanblanding som elueringsmiddel ga undertittelforbindelsen (3,8 g).

nmr δ (CDCl_3) 2,37 (3H, s), 1,45 (9H, s);

25 m/z 408 ($(\text{M}+1)^+$ for DiTMS).

b) α (S)-hydroksybenzenpropansyre-2-propenylester

30 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13b) ved å anvende 3-brom-1-propen og cesiumkarbonat.

nmr δ (CDCl_3) 4,48 (1H, q), 3,14 (1H, dd), 2,98 (1H, dd);

m/z 263 (M^+ for TMS-15).

35 c) α (S)-(3-(acetyltio)-2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)-karbonyl)-amino)-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 4,60 (2H, d), 2,31 (3H, s), 1,43 (9H, s);
m/z 452 ((M+1)⁺).

5 d) α (S)-(3-(acetyltio)-2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)-karbonyl)-amino)-1-oksopropoksy)benzenpropansyre

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 15d).

10 nmr δ (CDCl₃) 4,50 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,42 (9H, s);
m/z 412 ((M+1)⁺).

e) α (S)-(2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)karbonyl)amino-3-merkpto-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

15 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13e), smp. 190°C dekomponerer.

Eksempel 49

20 α (S)-(2(S)-amino-3-merkpto-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

25 α (S)-(2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)karbonyl)amino)-3-merkpto-1-oksopropoksy)benzenpropansyre (0,3 g) ble omrørt i 1 time i diklormetan (5 ml) og trifluoreddiksyre (5 ml). Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten triturerert med eter/diklormetan/metanol og filtrert og ga tittelsaltet (0,13 g), smp. 165-166°C.

30 Eksempel 50

α (S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

35 a) α (S)-(5-(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-benzenpropansyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 5,27 (1H, q), 5,14 (2H, 2xq), 5,0 (1H, quin);
m/z 564 ((M+1)⁺).

b) α (S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
5 benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

Produktet fra trinn a) (0,26 g, 0,46 mmol) i dioksan (35 ml)
ble hydrogenert ved 4 bar over 10% palladium på trekull i 1
dag. Katalysatoren ble filtrert av og oppløsningsmidlet
10 inndampet. Resten ble oppløst i etylacetat (5 ml), og 1-
adamantanamin (0,07 g, 0,46 mmol) i etylacetat (5 ml) ble
tilsatt. Det resulterende faste stoffet ble filtrert av og ga
tittelsaltet (0,2 g), smp. 172-174°C.

15 Eksempel 51

2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-
metylpentansyre-1-adamantanaminsalt

a) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
20 4-metylpentansyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12 c).

nmr δ (CDCl₃) 2,70 (2H, t), 0,91 (6H, t);
25 n/z 530 ((M+1)⁺).

b) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-
metylpentansyre-1-adamantanaminsalt

30 Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel
50b), smp. 157-159°C.

Eksempel 52

α (S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
35 cykloheksanpropansyre-1-adamantanaminsalt

a) α (S)-hydroksycykloheksanpropansyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13b).

nmr δ (CDCl₃) 5,20 (2H, s), 2,72 (1H, d), 1,80 (1H, d);
m/z 319 (M⁺ for TMS-15).

5

b) α (S)-(5-(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
cykloheksanpropansyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

10

nmr δ (CDCl₃) 3,30 (1H, dd), 3,15 (1H, dd), 2,70 (1H, t);
m/z 570 ((M+1)⁺).

15

c) α (S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
cykloheksanpropansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 51b), smp. 173-175°C.

20

Eksempel 53

α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-
nitrobenzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

25

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1b),
med en reaksjonstid på 24 timer ved tilbakestrømmingstempera-
tur, smp. 162-163°C.

Eksempel 54

30

α (S)-((2-(1(S)-karboksy-2-fenyletoksy)-1(S)-metyl-2-okso-
etyl)amino)benzenbutandioinsyre

a) 4(S)-metyl-2,5-diokso- α (S)-(2-fenyletyl)oksazolidin-
eddiksyrefenylmetylester

35

Bis-(triklormetyl)karbonat (0,87 g, 2,9 mmol) ble satt til en
omrørt blanding av α (S)-((1(S)-karboksyetyl)amino)benzen-
butandioinsyrefenylmetylester (2,5 g, 7,3 mmol) i diklormetan

(100 ml). Etter oppvarming ved tilbakestrømming i 20 timer ble oppløsningsmidlet inndampet og ga undertittelforbindelsen.

5 nmr δ (CDCl₃) 5,19 (2H, s), 4,40 (1H, q), 4,30 (1H, q), 1,48 (3H, d);
m/z 368 ((M+1)⁺).

10 b) α (S)-((1(S)-metyl-2-okso-2-(2-okso-2-(fenylmetoksy)-1(S)-(fenylmetyl)etoksy)etyl)amino)benzenbutandioinsyrefenylmetyl-ester

15 Produktet fra trinn a) (0,5 g, 1,36 mmol) og α (S)-hydroksybenzenpropansyrefenylmetylester (0,53 g, 2,07 mmol) ble oppvarmet ved tilbakestrømming i 20 timer i toluen (40 ml) som inneholder 4-(dimetyl-amino)pyridin (katalytisk). Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten kromatografert på silika med etylacetat som elueringsmiddel og ga undertittelforbindelsen (0,56 g).

20 nmr δ (CDCl₃) 5,33 (1H, q), 3,40 (1H, q), 3,28 (1H, t), 1,25 (3H, d);
m/z 580 ((M+1)⁺).

25 c) α (S)-((2-(1(S)-karboksy-2-fenyletoksy)-1(S)-metyl-2-oksoetyl)amino)benzenbutandioinsyre

30 Produktet fra trinn b) (0,5 g) i etylacetat (30 ml) og trifluoreddiksyre (2 ml) ble hydrogenert ved 1 bar over 10% palladium på trekull 1 dag. Katalysatoren ble filtrert av, oppløsningsmidlet inndampet og resten renset ved reversfase HPLC med vann/metanolblandinger som elueringsmiddel, og ga tittelsyren (0,14 g), smp. 199-200°C.

35 Eksempel 55

2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre

a) (S)-2-hydroksy-3-(fenylmetoksy)propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13b).

nmr δ (CDCl₃) 4,70 (2H, dd), 4,60 (2H, q), 4,33 (1H, t), 3,80 (2H, t);

m/z 236 (M⁺).

b) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre-2-propenylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

m/z 544 ((M+1)⁺).

c) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre

Tittelsyren ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12d),
smp. 144-145°C.

Eksempel 562(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
heksanoinsyre-1-adamantanaminsalta) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
heksanoinsyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 5,18 (2H, q), 2,70 (2H, t), 0,86 (3H, t);

m/z 530 ((M+1)⁺).

b) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
heksanoinsyre-1-adamantanaminsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 50b), smp. 156-158°C.

Eksempel 57

4-amino- α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-
5 benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

a) α (S)-hydroksy-4-nitrobenzenpropansyre-fenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13b).

10 nmr δ (CDCl₃) 8,06 (2H, d), 4,54 (1H, q), 3,23 (1H, dd),
3,08 (1H, dd);
m/z 373 (M⁺ for TMS).

15 b) α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-
nitrobenzenpropansyre-fenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

20 nmr δ (CDCl₃) 8,05 (2H, dd), 6,70 (1H, dd), 5,34 (1H, q),
5,16 (1H, dd), 5,10 (1H, dd);
m/z 609 ((M+1)⁺).

25 c) 4-amino- α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyl-
oksy)benzenpropansyre-1-adamantanaminsalt

Tittelforbindelsen ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 54c) som fri syre, og omdannet til 1-adamantanamin-tittelsalt, smp. 166-167°C.

30 Eksempel 58

2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-
(dimetylamino)propansyre-trifluoracetatsalt

35 a) (S)-3-(dimetylamino)-2-hydroksypropansyre

Formaldehyd (2 ml av 38% vandig oppløsning) ble tilsatt en omrørt blanding (S)-3-amino-2-hydroksypropansyre (0,419 g, 3,99 mmol), konsentrert saltsyre (0,59 ml) og vann (10 ml) ved 0°C. Etter 10 minutter ble natriumborhydrid (1,308 g, 34,6 mmol) tilsatt i løpet av 50 minutter. Videre ble formaldehyd (2 ml av 38% vandig oppløsning) tilsatt i løpet av 35 minutter etterfulgt av konsentrert saltsyre i løpet av 25 minutter. Etter 1,75 timer ved 0-10°C ble pH justert til 6-7 med natriumhydroksid (2N). Vann ble inndampet og resten behandlet med etanol. Oppløsningen ble filtrert og etanol inndampet tre ganger og ga under-tittelforbindelsen.

nmr δ (D_2O) 4,23 (1H, dd), 3,24 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 2,77 (6H, s);

m/z 134 ((M+1)⁺).

b) (S)-3-(dimetylamino)-2-hydroksypropansyrefenylmetylester-hydrokloridsalt

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12b).

nmr δ (d_6 -DMSO) 5,19 (2H, s), 2,78 (6H, s).

c) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(dimetylamino)propansyrefenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ ($CDCl_3$) 5,19 (2H, 2xd), 2,36 (6H, s);

m/z 531 ((M+1)⁺).

d) 2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(dimetylamino)propansyretrifluoracetatsalt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel

51b) og rensset ved HPLC, smp. 93-94°C.

Eksempel 59

α (S)-(2(S)-((hydroksy-4-fenylbutyl)fosfinyl)oksy)-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-di-(1-adamantanamin)salt

5 a) α (S)-hydroksybenzenpropansyre-difenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 13b).

nmr δ (CDCl₃) 6,94 (1H, s), 4,57 (1H, t), 2,70 (1H, s).

10

b) α (S)-(2(S)-(2,2-dikloracetyloksy)-1-oksopropoksy)-benzenpropansyre-difenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

15

nmr δ (CDCl₃) 6,87 (1H, s), 5,95 (1H, s), 5,48 (1H, q), 5,21 (1H, q), 1,48 (3H, d);
m/z 515 ((M+1)⁺).

20 c) α (S)-(2(S)-hydroksy-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-difenylmetylester

Produktet fra trinn b) (0,556 g, 1,08 mmol) og litiumhydroksidmonohydrat (0,041 g, 1,08 mmol) ble omrørt ved 0°C i 1 time i dioksan (10 ml) og vann (3 ml). Etylacetat og natriumbikarbonatoppløsning ble tilsatt og det organiske laget separert, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet. Kromatografi på silika med etylacetat/petroleumeter (60-80°C) som elueringsmiddel ga under-tittelforbindelsen (0,3 g).

30

nmr δ (CDCl₃) 6,89 (1H, s), 2,57 (1H, d), 1,25 (3H, d); m/z 489 ((M+Rb)⁺).

35 d) α (S)-(1-okso-2(S)-(((4-fenylbutyl)fosfinyl)oksy)propoksy)-benzenpropansyre-difenylmetylester

Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 12c).

nmr δ (CDCl₃) 6,87 (1H, s), 5,43 (1H, q);
m/z 585 ((M+1)⁺).

5 e) α (S)-(2(S)-((hydroksy(4-fenylbutyl)fosfinyl)oksy)-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-difenylmetylester

Natriumperiodat (0,223 g, 1,03 mmol) i vann (4 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter til en omrørt suspensjon av produktet fra trinn d) (0,55 g, 0,94 mmol) i dioksan (10 ml). Etter omrøring i 20 timer ble vann og etylacetat tilsatt. Det organiske laget ble separert, vasket med kaliumhydrogensulfatoppløsning, tørket (MgSO₄) og oppløsningsmidlet inndampet. Triturering med eter ga under-
15 tittelforbindelsen (0,17 g).

nmr δ (CDCl₃) 6,79 (1H, s), 5,43 (1H, m), 1,29 (3H, d).

20 f) α (S)-(2(S)-((hydroksy(4-fenylbutyl)fosfinyl)oksy)-1-oksopropoksy)benzenpropansyre-di-(1-adamantanamin)salt

Tittelsaltet ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 51b), ved atmosfærisk trykk, smp. 177-180°C.

25 Eksempel 60

2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansvrenatriumsalt

Den frie syren ble fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), (0,63 g) ble tilsatt vann (150 ml) som inneholder natriumhydrogenkarbonat (0,222 g). Den resulterende oppløsningen ble fryse-tørket og ga tittelsaltet som et fargeløst faststoff.
30

35 nmr δ (D₂O) 5,05 (1H, dd), 2,20 (3H, s), 1,30 (3H, d);
m/z 261 ((M+Na+1)⁺).

Eksempel 612(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansyrekaliumsalt

5 Den frie syren, fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c) (0,24 g) ble oppløst i metanol (10 ml) og kalsiumacetat (0,079 g) ble tilsatt. Etter oppvarming ved tilbakestrømming i 45 minutter ble oppløsningsmidlet inndampet og resten
10 acetropbehandlet med toluen gjentatte ganger for å fjerne eddiksyre. Triturering med eter/diklormetan ga tittelsaltet som et fargeløst faststoff, smp. 169-178°C.

Eksempel 622(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansyremagnesiumsalt

15 Fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 61a) ved å anvende fri syre (0,31 g) og magnesiumacetattetrahydrat (0,14 g), og ga tittelsaltet, smp. 198-203°C.

Eksempel 632(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansyre-L-lysinsalt

25 Den frie syren, fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c), (0,23 g) ble oppløst i metanol (10 ml) og L-lysin (0,14 g) ble tilsatt. Etter omrøring i 1 time, ble oppløsningsmidlet inndampet. Triturering med eter/diklormetan ga tittelsaltet, smp. 125-133°C.

Eksempel 642(R)-(3-merkaptto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyltio)propansyre-L-argininsalt

35 Den frie syren, fremstilt ved fremgangsmåten i eksempel 1c) (0,25 g) ble oppløst i metanol (10 ml) og L-arginin (0,18 g) ble tilsatt. Etter sonikering for å gi en klar oppløsning,

ble oppløsningsmidlet inndampet og resten tritureert med eter/diklormetan og ga tittelsaltet som et fargeløst faststoff, smp. 80-95°C.

5 Eksempel X

In vitro analyse av hemmere av angiotensinkonverterende enzym

Fremgangsmåten er basert på den til Cushman og Cheung (1971) men anvender et radioaktivt substrat [glycin-1-¹⁴C] hippuryl-L-histidyl-L-leucin (HHL) hvis hydrolyse kan bli bestemt ved
10 væskescintillasjonstilling av frigjort [¹⁴C]hippursyre. Hydrolyse av 2 mM HHL av et ekstrakt av kaninlungeacetopulver (Sigma) i løpet av en 30 minutters inkubasjonsperiode ved 37°C blir etterfulgt av surgjøring av reaksjonsblandingen og
15 ekstraksjon av [¹⁴C]hippurat med etylacetat.

Potensielle hemmere blir undersøkt til å begynne med ved 0,01 mM og hvis de blir funnet reaktive blir undersøkt på nytt ved
20 lave konsentrasjoner for å bestemme en IC₅₀. Dimetylsulfoksid ved 1% endelig konsentrasjon kan bli anvendt som en oppløselighetshjelp uten å påvirke enzymaktivitet. Forbindelser med spesiell interesse blir undersøkt i et område med substrat og hemmerkonsentrasjoner for å bestemme hemmingstype og de ble
25 også undersøkt mot andre enzymer, f.eks. karboksypeptidase A for å fastslå deres spesifisitet for ACE.

Eksempel Y

Effekt og varighet av virkning ble undersøkt i uretan-anesteserte rotter av Sprague-Dawley-stammen. Prosent-
30 endringer i pressorrespons til intravenøs bolus administrering av angiotensin I (100-600 ng/kg) ble registrert og sammenlignet med fordosekontrollverdier.

Eksempel Z

35 Hastigheten for startvirkningen av forbindelsene ble undersøkt ved hjelp av hydrolysehastigheten i humant blod. Hydrolyse ble fulgt ved måling av syre produsert etter

inkubering med humant blod. Forbindelsen (20 μ M) ble inkubert med humant blod ved 37°C og prøver ble tatt ved velegnede tidsintervaller. Videre hydrolyse ble stoppet og blodet denaturert ved tilsetning av 11 volumer kald metanol. Protein ble fjernet ved sentrifugering og produktene analysert ved HPLC. I det tilfellet med tiolinneholdende estere ble en prøve av supernatanten tatt for derivatisering av tiolgruppen ved N-pyrenmaleimid, etter fremgangsmåten til Pereira et al, J. Chromatog., 1988, 425, 208-213. De derivatiserte produktene ble anbrakt på AASP C18 kassetter og produktene analysert ved reversfase HPLC. Produktene ble kvantifisert ved å sammenligne et sett av standarder som hadde blitt anbrakt i denaturert humant blod og behandlet som over.

15 In vitro analyse av hemmere av angiotensinomdannende enzym

Potentheten til forbindelsene som er fremstilt i foreliggende fremgangsmåte som hemmere av angiotensinomdannende enzym (ACE) ble målt in vitro.

20 Testfremgangsmåten som ble fulgt er basert på D.W. Cushman og H.S. Cheung, Spectrophotometric Assay and Properties of the Angiotensin converting Enzyme of Rabbit Lung, Biochem. Pharmacol., 1971, 20, 1637-1648, men det ble anvendt radioaktivt substrat [glycin-1-¹⁴] hippuryl-L-histidyl-L-leucin.

30 Resultatene er rapportert som potenthet IC₅₀, og det innebærer større potenthet av testforbindelsen dess lavere konsentrasjon som er nødvendig for å gi 50% hemming, dvs. lavere IC₅₀-tall.

RESULTATER

	EKSEMPEL NR.	IC ₅₀ nM
5	1	5,73
	2	1,44
	3	1,81
	5	5,98
10	6	13,50
	8	5,11
	9	1,33
	14	3,24
15	15	13,40
	20	18,00
	24	12,90
	26	8,88
20	30	1,10
	31	6,53
	35	2,54
	38	3,17
25	41	6,24
	44	1,82
	45	2,35
	48	2,69
30	55	2,28

P a t e n t k r a v

1.

5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel I



10 der Z er $-\text{SR}_3$, $-\text{COCHR}_4\text{NHCOR}_5$, $-\text{OP}(\text{OH})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}_6$ eller $-\text{NHCHR}_7\text{COOH}$,

R_4 , R_5 , R_6 og R_7 , som kan være like eller forskjellige, er hver fenyl eller alkylfenyl C_{7-12} ,

15 R_1 er hydrogen, alkyl C_{1-6} , NHR_8 eller $(\text{CH}_2)_p\text{R}_9$,

R_2 er $(\text{CH}_2)_m\text{XR}_{10}$, alkyl C_{1-6} , valgfri substituert med en mettet 5- eller 6-leddet karbocyklisk ring eller ditiolan, alkylhalogen C_{1-6} , alkylcyano C_{1-6} , eller alkylfenyl C_{7-12} ,
20 fenylingen er valgfritt substituert med NO_2 eller NH_2 ,

X er O, $\text{S}(\text{O})_q$, $\text{C}=\text{O}$ eller NR_{11} , og

25 R_{10} er alkyl C_{1-6} , alkylhalogen C_{1-6} , alkoksy C_{1-6} , $\text{C}_3\text{-C}_6$ cykloalkylring, alkoksy C_{1-6} substituert med halogen, alkanoyl C_{1-6} , $\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{12}$, $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, fenyl, alkylfenyl C_{7-12} , naftalenyl eller en tienylring,

30 n er et helt tall fra 0 til 6,

m og p, som kan være like eller forskjellige, er hver et helt tall fra 1 til 6,

35 R_9 er hydrogen, SR_{15} eller fenyl valgfritt substituert med OR_{16} ,

R_3 og R_{15} , som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkanoyl C_{1-6} ,

R₈ er hydrogen eller COOR₁₇,

q og r, som kan være like eller forskjellige, er hver 0, 1 eller 2,

5

R₁₁, R₁₃, R₁₄, R₁₆ og R₁₇, som kan være like eller forskjellige, er hver hydrogen eller alkyl C₁₋₆,

R₁₂ er hydrogen, alkyl C₁₋₆ eller fenyl,

10

forutsatt at når Z er SR₃, n er lik 1 og R₁ er hydrogen eller alkyl C₁₋₆ eller alkylfenyl C₇₋₁₂, da er R₂ ikke alkyl C₁₋₆ eller alkylfenyl C₇₋₁₂,

og farmasøytisk aksepterbare salter derav, k a r a k - t e r i s e r t v e d at den omfatter

15

a) reaksjon av en forbindelse med formel II eller et salt eller ester derav,



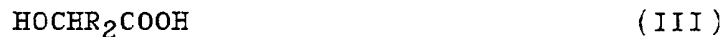
20

der Z, R₁ og n er som definert over, og

L_a er en god avspaltbar gruppe, som eventuelt inneholder en beskyttende gruppe

25

med en forbindelse med formel III eller et salt eller ester derav,



30

der R₂ er som definert over, og eventuelt

fjerning av en beskyttende gruppe fra en forbindelse med formel I der en eller flere av de funksjonelle gruppene er beskyttet,

35

og der det er ønskelig eller nødvendig omdanning av en

forbindelse med formel I, eller et annet salt derav til et farmasøytisk aksepterbart salt derav eller vise versa.

2.

5 Fremgangsmåte ifølge krav 1 der Z er $-SR_3$, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende
utgangsmaterialer.

3.

10 Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 der R_2 er $(CH_2)_mXR_{10}$,
k a r a k t e r i s e r t v e d at man går ut fra
tilsvarende utgangsmaterialer.

4.

15 Fremgangsmåte ifølge krav 3 der X er S eller O, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende
utgangsmaterialer.

5.

20 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående
krav der R_1 er metyl, k a r a k t e r i s e r t v e d at
man går ut fra tilsvarende utgangsmaterialer.

6.

25 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående
krav der R_{10} er alkyl C_{1-6} , k a r a k t e r i s e r t
v e d at man går ut fra tilsvarende utgangsmaterialer.

7.

30 Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenyltio)-
propansyre,
 α (S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-nitrobenzen-
propansyre,
35 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)-
propansyre,

- 2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-(metyltio)-
butansyre,
3-etoksy-2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-
propansyre,
5 2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-metyl-
etoksy)propansyre,
2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-fenoksy-
propansyre,
3(1,1-dimetyletoksy)-2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-okso-
propoksy)propansyre,
10 2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(fenylsul-
fonyl)propansyre,
3-(etyltio)-2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-
propansyre,
15 2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)butandionsyre-4-
metylester,
2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenylmetyl)-
tio)propansyre,
2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((metyl-
20 sulfonyl)amino)propansyre,
3(acetylamino)-2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-
propansyre,
4-amino-2(S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-
oksobutansyre,
25 3-((1,1-dimetyletyl)tio)-2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre,
3-klor-2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)propansyre,
 α (S)-(2(S)-(merkaptometyl)-4-(4-metoksyfenyl)-1-oksobutoksy)-
benzenpropansyre,
30 α (S)-(3-merkapto-2-(merkaptometyl)-1-oksopropoksy)-
benzenpropansyre,
 α (S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-1,3-ditiolan-2-
propansyre,
2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(1-naftalenyl-
35 tio)propansyre,
 α (S)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)cykloheksanpropan-
syre,

3-cyano-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-
propansyre,
2(S)-(3-merkpto-1-oksopropoksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre,
2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((fenyl-
5 sulfonyl)amino)propansyre,
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(2-tienyltio)-
propansyre,
2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-
(metylsulfonyl)amino)propansyre,
10 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-fenoksybutan-
syre,
2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-4-((1-metyletyl)-
tio)butansyre,
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2-metyl-
15 propyl)tio)propansyre,
3-(cyklopentylmetoksy)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre,
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((2,2,2-
trifluoretyl)tio)propansyre,
20 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-butandionsyre-4-
(metyletyl)ester,
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1,1-dimetyl-
propyl)tio)propansyre,
2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-butandionsyre-4-
25 (2,2,2-trifluoretyl)ester,
2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(3-tienyltio)-
propansyre,
3-(etyl(metylsulfonyl)amino)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre,
30 2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-(metyl-((1-
metyletyl)sulfonyl)amino)propansyre,
2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyl-
etyl)(metylsulfonyl)amino)propansyre,
3-(cyklopentyltio)-2(R)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-oksopro-
35 poksy)propansyre,
3-(2,2-dimetyl-1-oksopropoksy)-2(S)-(3-merkpto-2(S)-metyl-1-
oksopropoksy)propansyre,

3-((1-etylpropyl)tio-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)propansyre,

2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-3-(propyltio)-propansyre,

5 3-(cyklopropyltio)-2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)propansyre),

α (S)-(2(S)-(((1,1-dimetyletoksy)karbonyl)amino-3-merkaptio-1-okso-propoksy)benzenpropansyre,

α (S)-(2(S)-amino-3-merkaptio-1-okso-propoksy)benzenpropansyre,

10 α (S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-benzenpropansyre,

2(S)-(5(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-metylpentansyre,

α (S)-(5-(S)-benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-cykloheksanpropansyre,

15 α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-4-nitrobenzenpropansyre,

α (S)-((2-(1(S)-karboksy-2-fenyletoksy)-1(S)-metyl-2-okso-etyl)amino)benzenbutansyre,

20 2(S)-(5-(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(fenylmetoksy)propansyre,

2(S)-(5-(S)-(benzoylamino-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-heksansyre,

25 4-amino- α (S)-(5-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-benzenpropansyre,

2(S)-(5-(S)-(benzoylamino)-1,4-diokso-6-fenylheksyloksy)-3-(dimetylamino)propansyre,

α (S)-(2(S)-(hydroksy(4-fenylbutyl)fosfinyl)oksy)-1-okso-propoksy)benzenpropansyre,

30 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, k a r a k - t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende utgangsmaterialer.

8.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av

2(R)-(3-merkaptio-2(S)-metyl-1-okso-propoksy)-3-(metyltio)-propansyre,

2(S)-2-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-metoksy-
propansyre

2(R)-(3-merkapto-2(S)-metyl-1-oksopropoksy)-3-((1-metyletyl)-
propansyre,

5 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at man går ut fra tilsvarende
utgangsmaterialer.

10

15

20

25

30

35