



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 311224

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 K 5/065, A 61 K 38/05, A 61 P 9/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19944364	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1994.11.15	(85) Videreføringssdag	1993.11.16, US. 153395
(24) Løpedag	1994.11.15	(30) Prioritet	1994.06.22, US. 263859
(41) Alm. tilgj.	1995.05.18		
(45) Meddelt dato	2001.10.29		

(71) Patenthaver	Novartis AG, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Cynthia Anne Fink, Lebanon, NJ, US
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) Benevnelse Nye cykliske aminosyrederivater, farmasøytisk sammensetning som inneholder slike, samt fremgangsmåte for fremstilling av slike

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelse med formel (I)



der

R representerer hydrogen, laverealkyl, karbocyklisk eller heterocyklisk aryl-laverealkyl eller cykloalkyl-laverealkyl;

R₁ representerer hydrogen, laverealkyl, cykloalkyl, karbocyklisk aryl eller heterocyklisk aryl, eller biaryl;

R₃ representerer hydrogen eller acyl;

R₄ representerer hydrogen, laverealkyl, karbocyklisk eller heterocyklisk aryl, karbocyklisk eller heterocyklisk aryl-laverealkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-laverealkyl, biaryl eller biaryl-laverealkyl;

R₅ representerer hydrogen eller laverealkyl; eller R₄ og R₅ sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden eller benzo-sammensmeltet cykloalkyliden;

A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 3- til 10-leddet cykloalkyliden eller 5- til 10-leddet cykloalkenylidenradikal som kan være substituert med laverealkyl eller aryl-laverealkyl eller kan være sammensmeltet til en mettet eller umettet karbocyklisk 5- til 7-leddet ring; eller A sammen med karbonet som det er festet til representerer 5- eller 6-leddet oksacykloalkyliden, tiacykloalkyliden eller azacykloalkyliden eventuelt substituert med laverealkyl eller aryl-laverealkyl; eller A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 2,2-norbonyliden;

m er 0, 1, 2 eller 3; og

COOR₂ representerer karboksyl eller karboksyl derivatisert i form av en farmasøytisk aksepterbare ester;

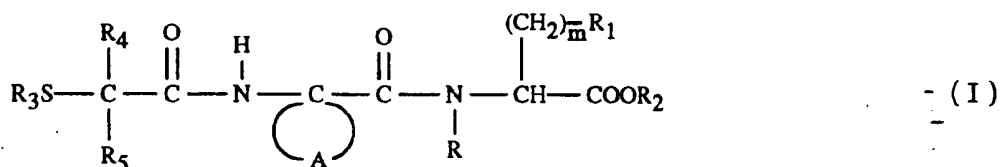
disulfidderivater avledet fra nevnte forbindelser der R₃ er hydrogen; og farmasøytisk aksepterbare salter derav;

farmasøytiske sammensetninger som omfatter nevnte forbindelser; fremgangsmåter for fremstilling av nevnte

forbindelser; mellomprodukter; og fremgangsmåter for å behandle forstyrrelser i pattedyr som er responsive til

ACE- og NEP-hemming ved administrering av nevnte forbindelser til pattedyr som har behov for slik behandling.

Foreliggende oppfinnelse angår cykliske aminosyrederivater med følgende formel I:



der

R representerer hydrogen;

R₁ representerer fenyl eventuelt mono- eller disubstituert med hydroksey, laverealkylkarbonyl, halogen, laverealkyloksy, fenyl, benzyloksy, tienylkarbonyloksy, laverealkyloksykarbonyl laverealkylkarbonyloksy, laverealkylkarbonyloksy, laverealkylkarbonyltio laverealkylkarbonyloksy, pyridinylkarbonyloksy, laverealkyloksy laverealkylkarbonyloksy eller laverealkyloksykarbonyloksy, eller tienyl, pyridinyl, indolyl eller indolyl substituert med hydroksey;

R₃ representerer hydrogen, laverealkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, morfolino laverealkylkarbonyl, laverealkyloksylaverealkylkarbonyl, piperidino laverealkylkarbonyl, dilaverealkylamino laverealkylkarbonyl eller pyridinylkarbonyl;

R₄ representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

R₅ representerer hydrogen eller laverealkyl; eller R₄ og R₅ sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden;

A sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden, indanyl eller pyranyl; eller A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 2,2-norbornyliden;

m er 0, 1, 2 eller 3; og

R₂ representerer hydrogen eller laverealkyl, allyl, cykloalkyl laverealkylfenyl eller laverealkylpyridyl;

5 der hvor i hvert tilfelle laverealkyl betyr et mettet, lineært eller forgrenet, hydrokarbon med 1-7 karbonatomer; cykloalkyl(iden) betyr et mettet, syklisk hydrokarbon med 3-7 karbonatomer;

10 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

Foreliggende oppfinnelse er også rettet mot farmasøytiske sammensetninger som omfatter nevnte forbindelser; fremgangsmåter for fremstilling av nevnte forbindelser; og anvendelse
15 av nevnte forbindelser til fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser som omfatter hypertensjon, ødem, saltretensjon og kongestiv hjertesvikt.

20 Farmasøytisk aksepterbare estere er fortrinnsvis promedikament-esterderivater, slike som kan omdannes ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser til frie karboksylsyrer med formel I.

25 Omfattet i foreliggende oppfinnelse er hvilke som helst promedikamentderivater av forbindelser av oppfinnelsen som har en fri karboksyl, sulfhydryl eller hydroksygruppe, nevnte promedikamentderivater kan omdannes ved solvolyse eller under fysiologiske betingelser til å være frie karboksyl, sulf-
30 hydryl og/eller hydroksyforbindelser. Promedikamentderivater er f.eks. estere av frie karboksylsyrer og S-acyl eller O-acylderivater av tioler, alkoholer eller fenoler, der acyl har betydning som her definert.

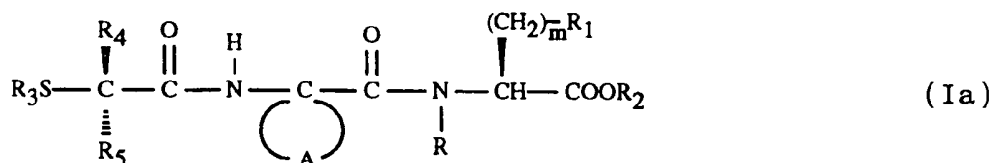
35 Farmasøytisk aksepterbare promedikamentestere er fortrinnsvis f.eks. laverealkylestere, cykloalkylestere, laverealkenylestere, aryl-laverealkylestere, α -(laverealkanoyloksy)-

laverealkylestere slik som pivaloyloksy-metylester og α -(laverealkoksykarbonyl- eller di-laverealkylaminokarbonyl-)-laverealkylestere.

Særlig foretrukkede farmasøytisk aksepterbare promedikament-estere av frie karboksylsyrer er f.eks. laverealkylestere, C₅-C₇-cykloalkylestere, laverealkenylestere, fenyl-laverealkylestere, slik som benzylestere eller pyridyl-laverealkylestere slik som pyridylmetylestere.

Farmasøytisk aksepterbare salter er salter avledet fra farmasøytisk aksepterbare baser for enhver sur forbindelse i oppfinnelsen, f.eks. de der COOR₂ representerer karboksyl. Disse er f.eks. alkalimetallsalter (f.eks. natrium, kaliumsalter), jordalkalimetallsalter (f.eks. magnesium, kalsiumsalter), aminsalter (f.eks. trometaminsalter).

Forbindelser med formel I, avhengig av egenskapene til substituentene, innehar to eller flere asymmetriske karbonatomer. De resulterende diastereomerer og optiske antipoder er omfattet av foreliggende oppfinnelse. Foretrukket konfigurasjon er som angitt i formel Ia



der asymmetriske karboner med substituentene $-(\text{CH}_2)_m \text{R}_1$ og $-\text{R}_4$ generelt har S-konfigurasjon, og der R, R₁-R₅, m og A har betydning som definert over.

Særlig foretrukket er nevnte forbindelser med formel I og forbindelser med S,S-konfigurasjon med formel Ia der

R₁ representerer fenyl som er substituert med hydroksy, laverealkoksy, halogen, laverealkoksykarbonyloksy, tienyl-

karbonyloksy, pyridylkarbonyloksy, laverealkanoyloksy eller med laverealkanoyloksy som er substituert med laverealkoksy eller med laverealkoksykarbonyl, eller representerer tienyl, pyridyl, indolyl som er substituert med hydroksy;

COOR_2 representerer karboksyl, laverealkoksykarbonyl, laverealkenyloksykarbonyl, fenyl-laverealkoksykarbonyl, pyridyl-laverealkoksykarbonyl eller $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cykloalkyloksykarbonyl;

R_3 representerer hydrogen, laverealkanoyl, laverealkanoyl som er substituert med laverealkoksy, morfolino, piperidino eller med di-laverealkylamino, eller representerer $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cykloalkylkarbonyl eller pyridylkarbonyl;

R_4 representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

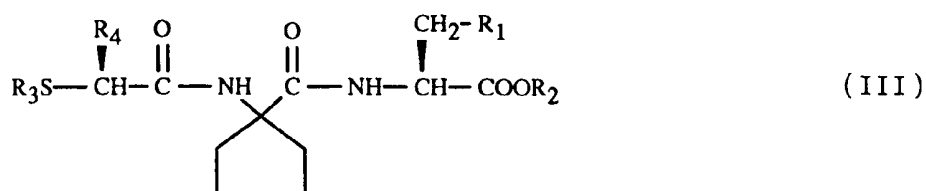
R_5 representerer hydrogen; eller

R_4 og R_5 sammen med karbonatomet som de er festet til representerer $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cykloalkyliden;

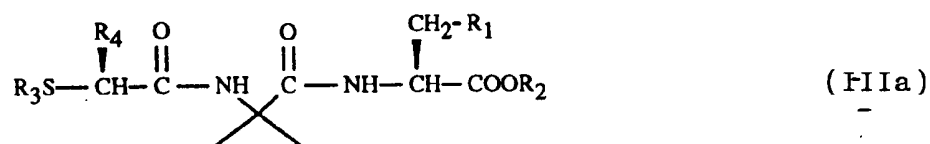
A representerer sammen med karbonatomet som de er festet til cykloalkyliden, indanyl eller pyranyl; eller A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 2,2-norbornyliden;

m representerer 1 eller 2; og farmasøytisk aksepterbare salter derav.

Spesielt foretrukket er nevnte forbindelser med S,S-konfigurasjon med formel III



og med formel IIIa



der

R_1 representerer fenyl, fenyl substituert med hydroksy, laverealkylkarbonyloksy, laverealkoksy eller med halogen; eller R_1 representerer bifenylyl, pyridyl, tienyl eller indolyl;

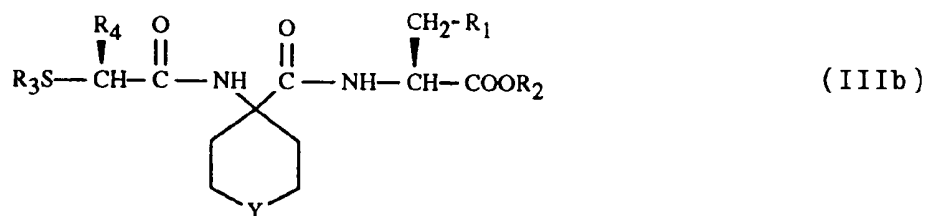
R_3 representerer hydrogen, laverealkanoyl, metoksy-laverealkanoyl eller pyridylkarbonyl;

R_4 representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

COOR_2 representerer karboksyl, laverealkoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller pyridylmetoksykarbonyl;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen angår sammen-setningene med S,S-konfigurasjon med formel IIIb



der

Y representerer CH_2 eller O;

R_1 representerer fenyl, fenyl substituert med hydroksy, laverealkylkarbonyloksy, laverealkoksy eller med halogen;

eller R_1 representerer bifenylyl, pyridyl, tienyl eller indolyl;

R_3 representerer hydrogen, laverealkanoyl, metoksy-lavere-
5 alkanoyl eller pyridylkarbonyl;

R_4 representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

$COOR_2$ representerer karboksyl, laverealkoksykarbonyl,
10 benzyloksykarbonyl eller pyridylmetoksykarbonyl;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

En spesielt foretrukket utførelsesform angår forbindelser av
15 enhver av de ovenfor nevnte formlene der R_1 er 4-hydroksy-
fenyl eller 4-metoksyfenyl; R_3 er hydrogen, metoksyacetyl
eller laverealkanoyl; R_4 er isopropyl; og $COOR_2$ er karboksyl
eller laverealkoksykarbonyl.

20 Av spesiell interesse er nevnte forbindelser der R_1 represen-
terer 4-hydroksyfenyl, 4-metoksyfenyl, 4-(laverealkoksy-
acetyloksy)fenyl eller 4-laverealkanoyloksyfenyl; R_3
representerer laverealkanoyl eller metoksyacetyl; R_4
representerer isopropyl; og $COOR_2$ representerer lavere-
25 alkoksykarbonyl.

Spesielt foretrukket er nevnte forbindelser med formlene III,
IIIa og IIIb der R_1 representerer 4-hydroksyfenyl eller
4-metoksyfenyl; R_3 representerer hydrogen; R_4 representerer
30 isopropyl; $COOR_2$ representerer karboksyl; ester, S-acyl- og
O-acyl-promedikamentderivater derav; og farmasøytisk
aksepterbare salter derav.

Definisjonene slik de er eller i kombinasjon slik de her blir
35 anvendt, dersom annet ikke er angitt, får samme betydninger
innenfor rekkevidden av foreliggende oppfinnelse.

Begrepet "lavere" som her refereres til i forbindelse med organiske radikaler eller forbindelser definerer henholdsvis slike med opp til og inkludert 7, fortrinnsvis opp til og inkludert 4 og fortrinnsvis et eller to karbonatomer. Slike
5 kan være rettkjedede eller forgrenede.

En laverealkylgruppe inneholder fortrinnsvis 1-4 karbonatomer og representerer f.eks. etyl, propyl, butyl eller fortrinnsvis metyl.

10 En laverealkoksygruppe inneholder fortrinnsvis 1-4 karbonatomer og representerer f.eks. metoksy, propoksy, isopropoksy eller fortrinnsvis etoksy.

15 Cykloalkyl representerer et mettet cyklisk hydrokarbonradikal som fortrinnsvis inneholder 5 til 7 ringkarboner, fortrinnsvis cyklopentyl eller cykloheksyl.

Begrepet cykloalkyl(lavere)alkyl representerer fortrinnsvis
20 1- eller 2-(cyklopentyl eller cykloheksyl)etyl, 1-, 2- eller 3-(cyklopentyl eller cykloheksyl)propyl, eller 1-, 2-, 3- eller 4-(cyklopentyl eller cykloheksyl)-butyl.

25 En laverealkoksykarbonylgruppe inneholder fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer i alkoksydelen og representerer f.eks. metoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl og fortrinnsvis etoksykarbonyl.

30 Cykloalkyliden er 3- til 10-leddet, fortrinnsvis 3-, 5- eller 6-leddet og representerer en cykloalkan-bindende gruppe f.eks. cyklopropyliden, cyklopentyliden, cykloheksyliden, cykloheptyliden eller cyklooktyliden, der de to tilknyttede gruppen er festet til samme karbon i cykloalkanringen.

35 Cykloalkenyliden er 5- til 10-leddet, fortrinnsvis 5- eller 6-leddet, og representerer en cykloalkan-sammenbindende

gruppe der de to tilknyttede gruppene er festet til samme karbonatom i cykloalkenringen.

5 Cykloalkyliden sammensmeltet til en mettet karbocyklisk ring representerer f.eks. perhydronaftylden.

Cykloalkyliden sammensmeltet til en umettet karbocyklisk ring representerer f.eks. 1,1- eller 2,2-tetralinylden eller 1,1- eller 2,2-indanylden.

10 5- eller 6-leddet oksacykloalkyliden representerer fortrinnsvis en tetrahydrofuran- eller tetrahydropyran-sammenbindende gruppe, f.eks. tetrahydrofuranylden eller tetrahydropyranylden, der de to sammenknyttede gruppene er festet til samme karbonatom av respektive ringer, f.eks. ved 3- eller 4-
15 posisjon.

5- eller 6-leddet tiacykloalkyliden representerer fortrinnsvis en tetrahydrotiofen- eller tetrahydrotiopyran-sammenbindende gruppe der de to tilknyttede gruppene er festet til samme karbonatom på respektive ringer, f.eks. ved 3- eller
20 4-posisjon.

5- eller 6-leddet azacykloalkyliden representerer fortrinnsvis en pyrrolidin- eller piperidin-sammenbindende gruppe der de to tilknyttede gruppene er festet til samme karbonatom på respektive ringer, f.eks. ved 3- eller 4-posisjon, og nitrogenet kan være substituert med laverealkyl, f.eks. metyl, eller med aryl-laverealkyl, f.eks. benzyl.

30 Halogen (halo) representerer fortrinnsvis fluor eller klor, men kan også være brom eller jod.

Acyl er avledet fra en karboksylsyre og representerer fortrinnsvis eventuell substituert laverealkanoyl, cykloalkylkarbonyl, karbocyklisk aryl-laverealkanoyl, aroyl, laverealkoksykarbonyl eller aryl-laverealkoksykarbonyl,
35

fortrinnsvis eventuell substituert laverealkanoyl eller aroyl.

Laverealkanoyl er fortrinnsvis acetyl, propionyl, butyryl eller pivaloyl.

De nye forbindelsene i oppfinnelsen er angiotensin-omdannende enzym (ACE)-hemmere som hemmer omdanning av angiotensin I til pressorsubstans-angiotensin II og på den måte senker blodtrykk i pattedyr. Forbindelsen i oppfinnelsen viser videre hemming av nøytral endopeptidase (NEP) og potensiører således kardiovaskulære effekter (diuretiske og natriuretiske) av atriøle natriuretiske faktorer (ANF). Den kombinerte effekten er fordelaktig for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser i pattedyr, særlig hypertensjon og hjertetilstander slik som kongestiv hjertesvikt.

Ovenfor siterte egenskaper kan demonstreres i in vitro- og in vivo-tester, ved å anvende fordelaktige pattedyr, f.eks. mus, rotter, hunder, apekatter eller isolerte organer, vev og preparater av disse. Nevnte forbindelser kan anvendes in vitro i form av oppløsninger, f.eks. fortrinnsvis vandige oppløsninger og in vivo enten enteralt, parenteralt, fortrinnsvis oralt eller intravenøst, f.eks. som en suspensjon eller i vandig oppløsning. Doseringen in vitro kan være i området mellom 10^{-6} molare og 10^{-9} molare konsentrasjoner. Doseringen in vivo kan være avhengig av administreringsvei, mellom ca. 0,01 og 50 mg/kg, fortrinnsvis mellom ca. 0,1 og 25 mg/kg.

In vitro-testing kan anvendes mest for fri karboksylsyrer i oppfinnelsen. Testforbindelsen ble oppløst i dimetyl-sulfoksyd, etanol eller 0,25M natriumbikarbonatoppløsning, og oppløsningen blir fortynnet med buffer til ønsket konsentrasjon.

In vitro-hemming av angiotensin-omdannende enzym (ACE) ved forbindelsen i oppfinnelsen kan bli demonstrert ved en fremgangsmåte som er analog til den som er gitt i Biochem. Pharmacol. 20:1637, 1971. Bufferen for ACE-analysen er 300 mM NaCl, 100 mM KH_2PO_4 (pH 8,3). Reaksjonen blir startet ved tilsetning av 100 μl hippuryl-histidyl-leucin (2 mg/ml)-til rør som inneholder enzym og medikament i et volum på 150 μl og rørene blir inkubert i 30 minutter ved 37°C. Reaksjonen blir stoppet ved tilsetning av 0,75 ml 0,6N NaOH. 100 μl av ferskt fremstilt O-ftaldehydoppløsning (2 mg/ml i metanol) ble tilsatt rørene, innholdet ble blandet og får anledning til å stå ved romtemperatur. Etter 10 minutter blir 100 μl 6N HCl tilsatt. Rørene blir sentrifugert og supernatantens optiske tetthet blir avlest ved 360 nm. Resultatene blir plottet mot medikamentkonsentrasjon for å bestemme IC_{50} , dvs. medikamentkonsentrasjon som gir halve aktiviteten av kontrollprøven som ikke inneholder noe medikament.

Som illustrasjon på oppfinnelsen viser forbindelsene fra eksempel 2a og eksempel 2i en IC_{50} på henholdsvis 7 nM og ca. 19 nM i ACE in vitro-analyse.

Hemming av angiotensin-omdannende enzym kan bli demonstrert in vivo med oral eller intravenøs administrering ved måling av hemming av angiotensin I induert pressorrespons i normotensive rotter.

In vivo-testen for intravenøs administrert forbindelser blir gjennomført med hannlige, normotensive rotter som er anestetisert med natriumetofan. En femoral arterie og femorale vene blir kanylerert henholdsvis for direkte blodtrykksmåling på i.v.-administrering av angiotensin I og i.v.- eller p.o.-administrering av en forbindelse fra oppfinnelsen. Etter at det basale blodtrykket er stabilisert, blir pressorresponsen til 3 utfordringer av 300 ng/kg angiotensin I i.v. ved 15 minutters intervaller oppnådd. Slike trykkresponsen blir vanligvis igjen oppnådd ved 15, 30, 60 og 90

minutter, og deretter hver time opp til 6 timer etter i.v., eller p.o.-administrering av forbindelsen som blir undersøkt, og sammenlignet med initielle responser. Enhver observert nedgang av nevnte pressorrespons er indikasjon på angiotensin I-omdannende enzymhemming.

Som illustrasjon på oppfinnelsen hemmer forbindelsen fra eksempel 1(b) angiotensin I-indusert pressorrespons i 6 timer ved en dose på 10 mg/kg p.o.

In vitro-hemming av nøytral endopeptidase (NEP, EC 3.4.24.11) kan bli bestemt som følger:

Nøytral endopeptidase 3.4.24.11 aktivitet ble bestemt ved hydrolyse av substratet glutaryl-Ala-Ala-Phe-2-naftylamid (GAAP)—ved å anvende en modifisert prosedyre fra Orłowski og Wilk (1981). Inkubasjonsblandingen (totalvolum 125 μ l) inneholder 4,2 μ g protein (rottenyre-cortex-membraner fremstilt etter metoden til Maeda et al., 1983), 50 mM tris-buffer, pH 7,4 ved 25°C, 500 μ M substrat (sluttkonsentrasjon) og leucinaminopeptidase M (2,5 μ g). Blandingen ble inkubert i 10 minutter ved 25°C og 100 μ l hurtiggarnet ("fast garnet") (150 μ g hurtiggarnet/ml av 10% Tween 20 i 1M natriumacetat, pH 4,2) blir tilsatt. Enzymaktivitet ble målt spektrofotometrisk ved 540 nm. En enhet NEP 24.11-aktivitet er definert som 1 nmol 2-naftylamin frigjort pr. minutt ved 25°C ved pH 7,4. IC₅₀-verdier blir bestemt, dvs. konsentrasjon av testforbindelse som er nødvendig for 50% hemming av frigjøring av 2-naftylamin.

Nøytral endopeptidase-aktivitet kan også bli bestemt ved å anvende ANF som et substrat. Atriell natriuretisk faktor som bryter ned aktivitet blir bestemt ved å måle bortfall av rotte-ANF (r-ANF) ved å anvende en 3 minutters reversfase-HPLC-separasjon. En prøve av enzymet i 50 mM Tris-HCl-buffer, pH 7,4, blir forinkubert ved 37°C i 2 minutter og reaksjonen blir initiert ved tilsetning av 4 nmol r-ANF i et totalvolum

på 50 µl. Reaksjonen blir avsluttet etter 4 minutter med tilsetning av 30 µl 0,27% trifluoreddiksyre (TFA). En aktivitetseenhet er definert som hydrolyse av 1 nmol r-ANF pr. minutt ved 37°C ved pH 7,4. IC₅₀-verdier blir bestemt, dvs. konsentrasjon av testforbindelse som er nødvendig for å hemme 50% hemming av hydrolyse av ANF.

Som illustrasjon på oppfinnelsen viser forbindelsene fra eksempel 2a og eksempel 2i en IC₅₀ på henholdsvis ca. 2 nM og ca. 2,2 nM, i GAAP in vitro-analyse.

Effekten av forbindelsene i oppfinnelsen på rotteplasma-ANF-konsentrasjon kan bestemmes som følger:

Hannlige Sprague-Dawley-rotter (275-390 g) blir anestetisert med ketamin (150 mg/kg)/acepromazin (10%) og instrumentert med katetere i femoral arterie og vene for å oppnå henholdsvis blodprøver og infusere ANF. Rottene ble tjoret med en virvelsystem og fikk anledning til å komme til seg selv i 24 timer før de ble studert ved bevissthet i uhindret tilstand.

I analysen blir plasma-ANF-nivåer bestemt i nærvær og fravær av NEP-hemming. På den dagen man studerte ble alle rottene infusert kontinuerlig med ANF ved 450 ng/kg/min. i.v. i løpet av hele 5 timers eksperimentet. 60 minutter etter begynnelsen av infusjon, blir blodprøver for basislinje ANF-målinger oppnådd (tid 0) og rottene ble deretter tilfeldig delt i grupper behandlet med testforbindelse eller bærer. Ytterligere blodprøver ble tatt 30, 60, 120, 1280 og 240 minutter administrering av testforbindelsen.

Plasma-ANF-konsentrasjoner blir bestemt ved en spesifikk radioimmunoanalyse. Plasma blir fortynnet (x 12,5, x 25 og x 50) i buffer inneholdende: 50 mM Tris (pH 6,8), 154 mM NaCl, 0,3% bovint serumalbumin, 0,01% EDTA. 100 µl standarder [rANF (99-126)] eller prøver blir tilsatt 100 µl kanin-anti-

rANF-serum og inkubert ved 4°C i 16 timer. 10 000 cpm av [¹²⁵I]rANF blir deretter tilsatt reaksjonsblandingen som inkubert ved 4°C i ytterligere 24 timer. Geit-anti-kanin-IgG-serum koblet med paramagnetiske partikler blir tilsatt reaksjonsblandingen og bundet [¹²⁵I]rANF blir pelletisert ved å eksponere blandingen til et tiltrekkende magnetisk system. Supernatanten blir dekantert og pellet talt i en gamma-teller. Alle bestemmelser blir gjennomført i doble paralleller. Plasma-ANF-nivåer blir uttrykk som en prosent av de som er målt i bære-behandlede dyr som mottok ANF alene (450 ng/kg/min. i.v.).

Antihypertensiv aktivitet kan bli bestemt f.eks. i spontane hypertensive rotter og DOCA-salt hypertensiv rotte, f.eks. ifølge Trapani et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 14, 419-424 (1989).

Antihypertensiv effekt kan bli bestemt i deoksykortikosteronacetat (DOCA)-salt hypertensive rotter som følger:

DOCA-salt hypertensive rotter (280-380 g) blir fremstilt ved standardmetode. Rotter gjennomgikk en unilateral nefrektomi og en uke senere ble implantert med silastiske pellet inneholdende 100 mg/kg DOCA. Rottene ble opprettholdt på 1% NaCl/0,2% KCl drikkevann i 3 til 5 uker inntil man har oppnådd vedvarende hypertensjon. Den antihypertensive aktiviteten ble evaluert på dette tidspunkt.

To dager før eksperiment, blir rottene anestetisert med metoksyfluran og instrumentert med katetere i femoral arterie for å måle arterieblodtrykk. 48 timer senere, blir basisarteriestrykk og hjertehastighet registrert i løpet av en 1 times periode. Testforbindelse eller bærer blir deretter administrert og samme kardiovaskulære parametere blir registrert i ytterligere 5 timer.

Antihypertensiv effekt kan også bli bestemt i spontane hypertensive rotter ved indirekte måling av systolisk trykk. Rotter som er ved bevissthet ble plassert individuelt i bur med et svakt oppvarmet kammer. En gummipulssensor blir
5 plassert distalt til en oppblåsbar lukkende mansjett på rottens hale. Mansjetten blir periodisk blåst opp for å stenge igjen halearterien, og det systoliske trykket blir registrert på det punktet der første fremkommende puls kommer sammen med den kalibrerte trykkkurven. Etter å oppnå kontroll-
10 verdier for blodtrykk og hjertehastighet, blir testforbindelser administrert oralt en gang pr. dag i 4 etterfølgende dager. Ytterligere blodtrykksmålinger blir vanligvis gjort ved 2,0, 4,0 og 23,5 timer etter hver daglig dosering, og responsen blir sammenlignet med de i rotter dosert med
15 behandlingsbærer.

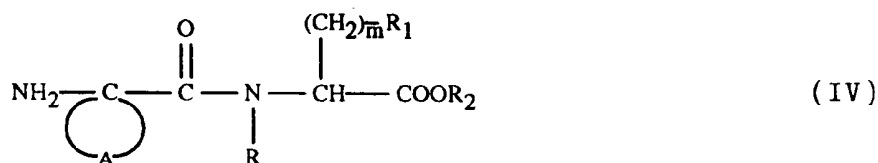
Diuretisk (saluretisk) aktivitet kan bli bestemt i standard diuretiske screeninger, f.eks. som beskrevet i "New Anti-hypertensive Drugs", Spectrum Publications, 1976, sidene 307-
20 321, eller ved å måle potensiering av atriell natriuretisk faktor-indusert natriurese og diurese i rotter.

Potensiering av den natriuretiske effekten av ANF kan bli bestemt som følger:

25 Hannlige Sprague-Dawley-rotter (280-360 g) ble anestetisert med Inactin (100 mg/kg i.p.) og instrumentert med katetere i femoral arterie, femoral vene og urinblære for å måle henholdsvis arteriestrykk, administrere ANF og samle urin. En
30 kontinuerlig infusjon av normalt saltvann (33 µl/min.) blir opprettholdt under eksperimentet for å fremme diurese og natriumekskresjon. Den eksperimentelle protokollen bestod av en initiell 15 minutters oppsamlingperiode (betegnet som pre-kontroll) etterfulgt av tre ytterligere oppsamlingsperioder.
35 Umiddelbart etter fullføring av for-kontrollperioden, blir testforbindelse eller bærer administrert; ingenting ble gjort i de neste 45 minutter. Deretter blir blodtrykk og renale

målinger oppnådd under andre oppsamlingsperiode (betegnet kontroll; 15 minutter). Ved avslutning av denne perioden, blir ANF administrert (1 µg/kg i.v. bolus) til alle dyrene og arterietrykk og renale parametere blir bestemt under to
 5 etterfølgende 15 minutters oppsamlingsperioder. Gjennomsnittlig arterietrykk, urinstrøm og urin-natriumekskresjon blir bestemt for alle oppsamlingsperioder. Blodtrykk blir målt med en Gould p50 trykktransduser, urinstrøm blir bestemt gravimetrisk, natriumkonsentrasjon blir målt ved flammefotometri, og urinnatriumekskresjon blir beregnet som produkt av
 10 urinstrøm og urinnatriumkonsentrasjon.

Forbindelsene med formel (I) i oppfinnelsen kan fremstilles ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen som omfatter at man
 15 (a) kondenserer en forbindelse med formel IV

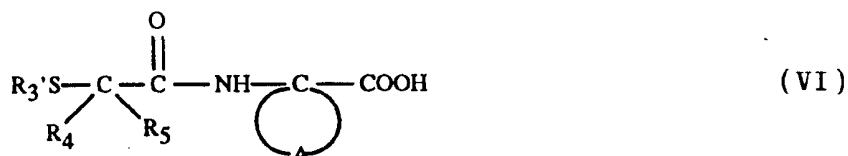


der symbolene m, A, R og R₁ har samme betydninger som definert over for forbindelsen med formel (I) og COOR₂ representerer forestret karboksyl, med en karboksylsyre med formel V



eller et reaktivt funksjonelt derivat derav, der R₄ og R₅ har betydninger som definert over, R₃' representerer en labil S-beskyttende gruppe, f.eks. acyl, t-butyl eller eventuell substituert benzyl; eller

(b) kondenserer en forbindelse med formel VI

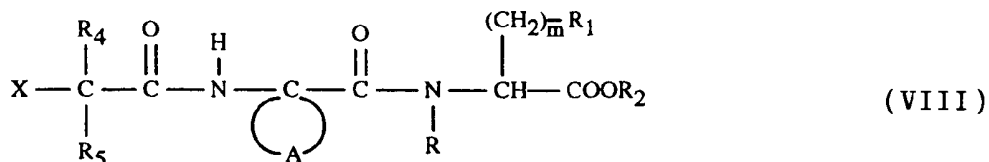


eller et reaktivt funksjonelt derivat derav, der symbolene A, R₃', R₄ og R₅ har betydninger som definert over, med en aminosyreester med formel VII



der m , R og R_1 har betydninger som definert over og $COOR_2$ representerer forestret karboksyl; eller

(c) kondenserer under basiske betingelser en forbindelse med formel



der symbolene A, R, R₁, R₂, R₄, R₅ og m har betydninger som defineret over og X repræsenterer en reaktiv forestret hydroksylgruppe som en utgående gruppe, med en forbindelse med formel



der R₃' representerer en labil S-beskyttende gruppe, og omdanner et resulterende produkt der R₃' eventuelt er substituert benzyl til en forbindelse med formel I der R₃ er hydrogen; og i ovenfor nevnte prosess, hvis man midlertidig beskytter interfererende reaktive gruppe(r), fjerne nevnte

beskyttende gruppe(r) og deretter isolerer man den resulterende forbindelsen i oppfinnelsen; og, om ønskelig, omdanne enhver resulterende forbindelse i oppfinnelsen til en annen forbindelse i oppfinnelsen; og/eller, om ønskelig, omdanne en
5 fri karboksylsyrefunksjon til et farmasøytisk aksepterbart esterderivat, eller omdanne en resulterende ester til -fri syre eller til et annet esterderivat; og/eller, om ønskelig, omdanne en resulterende fri forbindelse til et salt eller et resulterende salt til fri forbindelse eller til et annet
10 salt, og/eller om ønskelig separere en blanding av isomerer eller racemater som er oppnådd i enkle isomerer eller racemater, og/eller, om ønskelig, oppløser et oppløst racemat til de optiske antipodene.

15 I utgangsforbindelsene og mellomproduktene som blir omdannet til forbindelsene i oppfinnelsen på en måte som her er beskrevet, kan funksjonelle grupper som er til stede, slik som tiol, karboksyl, amino og hydroksygrupper, eventuelt beskyttet med konvensjonell beskyttelsesgrupper som er vanlig
20 innenfor preparativ organisk kjemi. Beskyttet tiol, karboksyl, amino og hydroksygrupper er de som kan bli omdanne under milde betingelser til fri tiol, karboksyl, amino og hydroksygrupper uten andre uønskede sidereaksjoner som foregår.

25 Formålet med å innføre beskyttende grupper er å innføre beskyttende grupper er å beskytte de funksjonelle gruppene fra uønskede reaksjoner med reaksjonskomponenter og under betingelser som blir anvendt for å gjennomføre en ønsket kjemisk transformasjon. Behov for valg av beskyttelsesgrupper
30 for en spesiell reaksjon er kjent for personer med kunnskap innenfor fagområdet og avhenger av egenskapene til den funksjonelle gruppen som blir beskyttet (tiol, karboksyl, aminogruppe, etc.), struktur og stabilitet av molekylet som substituenten er en del av, og reaksjonsbetingelser.

35 Velkjente beskyttelsesgrupper som tilfredsstiller disse betingelser og deres innføring og fjerning er beskrevet

f.eks. i J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, N.Y. 1973, T.W. Greene og P.G.M. Woots, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N.Y. 1991, og også i "The Peptides", vol. I, Schroeder og Luebke, Academic Press, London, N.Y., 1965.

Fremstilling av forbindelser i oppfinnelsen ifølge fremgangsmåte (a) involverer kondensasjon av et amin med formel IV og syre med formel V eller et funksjonelt reaktivt derivat derav, blir gjennomført ved metodologien som er velkjent innenfor peptidsyntese.

Kondensasjon ifølge prosess (a) av en aminosyreester med formel IV med en fri karboksylsyre med formel V blir gjennomført fordelaktig i nærvær av et kondensasjonsmiddel slik som dicykloheksylkarbodiimid eller N-(3-dimetylamino-propyl)-N'-etylkarbodiimid og hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol, klordimetoksytriazin eller benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluor-fosfat (BOP-reagens), og trietylamin eller N-metylmorfolin i et inert, polart oppløsningsmiddel slik som dimetylformamid av metylenklorid, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Kondensasjon av en aminoester med formel IV med et reaktivt, funksjonelt derivat av en syre med formel V i form av et syrehalogenid, fortrinnsvis et syreklorid eller blandet anhydrid, blir gjennomført i et inert oppløsningsmiddel slik som toluen eller metylenklorid, fortrinnsvis i nærvær av en base, f.eks. en uorganisk base slik som kaliumkarbonat eller en organisk base slik som trietylamin, N-metylmorfolin eller pyridin, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Reaktive funksjonelle derivater av karboksylsyrer med formel V er fortrinnsvis syrehalogenider (f.eks. syreklorid) og blandede anhydrid, slik som pivaloyl eller isobutyl-oksylkarbonylanhydrid, eller aktiverte estere slik som benzotriazol, 7-azabenzotriazol eller heksafluorfenylester.

Utgangsmaterialet med formel IV kan bli fremstilt ifølge metoder som er beskrevet her og illustrert i eksemplene.

- 5 Fremstilling av et utgangsmateriale med formel IV involverer acylering av en ester med aminosyren med formel X



10

der m, R og R₁ har betydninger som definert over og COOR₂ representerer forestret karboksyl (f.eks. der R₂ er laverealkyl eller benzyl) med en passende N-beskyttet cyklisk aminosyre (eller et reaktivt funksjonelt derivat) med formel XI

15



20

der A har betydninger som definert over og R₇ er en labil aminobeskyttende gruppe, f.eks. t-butoksykarbonyl, for å oppnå tilsvarende N-beskyttet forbindelse med formel IV.

25

Kondensasjon av en forbindelse med formel X med en forbindelse med formel XI blir gjennomført ved metodologien som er velkjent innenfor peptidsyntese, f.eks. som beskrevet over for kondensasjon av en forbindelse med formel IV med en forbindelse med formel V. Den N-beskyttende gruppen blir fjernet i henhold til metoder som er velkjent innenfor fagområdet, f.eks. t-butoksykarbonyl blir fjernet med vannfri syre slik som trifluorediksyre.

30

- 35 Utgangsaminosyrene og estrene av forbindelser med formel X og XI er enten kjente innenfor fagområdet eller hvis de er nye, kan bli fremstilt i henhold til metoder som er velkjente

innenfor fagområdet, f.eks. fra tilsvarende aldehyd eller keton. Aminosyrene med formel X blir fortrinnsvis oppnådd som -S-enantiomerer.

- 5 Utgangsmaterialene med formel V er kjente eller hvis de er nye, kan bli fremstilt i henhold til konvensjonelle metoder. Utgangsmaterialene blir fremstilt f.eks. fra tilsvarende racemiske eller optiske aktive α -aminosyrer, ved omdanning av disse til α -bromderivat etterfulgt av erstatning med passende
- 10 tiosyrer eller eventuell substituert benzyliol, under basiske betingelser, f.eks. som illustrert i europeisk patentsøknad nr. 524.553, publisert 27. januar 1993. S-debenzylering av resulterende sluttprodukter ble gjennomført ved reduktiv kløyving, f.eks. med Raney-nikkel i etanol.
- 15 S-deacylering blir gjennomført f.eks. ved basekatalysert hydrolyse med fortynnet, vandig natriumhydroksyd, eller natriumhydroksyd i metanol. Cykliske utgangsmaterialer med formel V kan bli fremstilt ved behandling av cyklisk karboksylsyre (f.eks. cyklopentankarboksylsyre) med svovel i
- 20 nærvar av en sterk base slik som litiumdietylamid.

- Fremstilling av forbindelsene i oppfinnelsen ifølge prosess (b) involverer kondensasjon av en syre med formel VI med en aminosyreester med formel VII som blir gjennomført på
- 25 tilsvarende måte som prosess (a). Tilsvarende blir utgangsmaterialene med formel VI fremstilt ved kondensasjon av en syre med formel V med en ester som tilsvarende cyklisk aminosyre med formel XI (der R_7 nå er hydrogen) under tilsvarende betingelser som de som er beskrevet over,
- 30 etterfulgt av fjerning av karboksylbeskyttende gruppe.

- Fremstilling av forbindelsene i oppfinnelsen ifølge prosess (c) involverer erstatning av en utgående gruppe X i en forbindelse med formel VIII med et sulfhydrylderivat R_3' -SH å
- 35 bli gjennomført i henhold til metoder som er velkjent innenfor fagområdet.

En reaktiv forestret hydroksylgruppe, representert ved X, er en hydroksylgruppe forestret med en sterk uorganisk eller organisk syre. Tilsvarende X grupper er særlig haløgen, f.eks. klor, brom eller jod, også sulfonyloksygrupper slik som laverealkyl- eller arylsulfonyloksygrupper, f.eks. (metan-, etan-, benzen- eller toluen-)sulfonyloksygrupper, også trifluormetylsulfonyloksygruppen.

Utsiftingen blir gjennomført i et inert oppløsningsmiddel, slik som dimetylformamid eller metylenklorid i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin og lignende ved romtemperatur eller forhøyet temperatur.

På tilsvarende måte kan utgangsmaterialene med formel VIII bli fremstilt ved å reagere dipeptidderivatet med formel IV med en syre med formel



der R_4 og R_5 og X har betydning som definert over, under betingelser som er beskrevet for prosess (a).

Visse forbindelser fra oppfinnelsen og mellomprodukter kan bli omdannet til hverandre i henhold til generelle reaksjoner som er velkjente innenfor fagområdet.

Frie merkaptaner kan bli omdannet til S-acylderivater ved reaksjon med et reaktivt derivat av en karboksylsyre (som tilsvarer at R_3 er acyl i formel I), slik som et syreanhydrid eller nevnte klorid, fortrinnsvis i nærvær av koboltklorid (CoCl_2) i et inert oppløsningsmiddel slik som acetonitril eller metylenklorid.

Frie alkoholer og fenoler kan bli omdannet til tilsvarende

acylderivater f.eks. ved reaksjon med et tilsvarende syreklorid i nærvær av en base slik som trietylamin.

5 Frie merkaptaner, der R_3 representerer hydrogen kan bli oksydert til tilsvarende disulfider, f.eks. ved luftoksydasjon eller ved anvendelse av milde oksyderingsmidler slik-som jod i alkoholisk oppløsning. Omvendt kan disulfider bli redusert til tilsvarende merkaptaner, f.eks. med reduksjonsmidler slik som natriumborhydrid, sink og eddiksyre
10 eller tributylfosfin.

Karboksylsyreestere kan bli fremstilt fra en karboksylsyre ved kondensasjon med f.eks. et halogenid som tilsvarer R_2-OH i nærvær av en base, eller med et overskudd alkohol i nærvær
15 av en syrekatalysator i henhold til metoder som er velkjente innenfor fagområdet.

Karboksylsyreestere og S-acylderivater kan bli hydrolysert f.eks. med vandig alkali slik som alkalimetallkarbonater
20 eller hydroksyder.

I det tilfellet med blandinger av stereoisomerer (f.eks. diastereomerer) blir oppnådd, kan disse bli separert ved kjente fremgangsmåter slik som fraksjonell krystallisasjon og
25 kromatografi (f.eks. tynnsjikt-, kolonne-, flammekromatografi). Racemiske frie syrer kan bli løst i optiske antipoder ved fraksjonell krystallisasjon av d- eller l-(α -metylbenzylamin, cinkonidin, cinkonin, kinin, kinidin, dehydroabietylamin, brucin eller stryknin) salter og lignende.
30 Racemiske produkter, hvis de ikke er diastereoisomere, kan først bli omdannet til diastereoisomerer med optisk aktive reagenser (slik som optisk aktive alkoholer for å danne estere) som deretter kan bli separert som beskrevet over, og f.eks. hydrolysert til individuelle enantiomerer. Racemiske
35 produkter kan også bli oppløst ved kiral kromatografi, f.eks. høytrykksvæskeskromatografi ved å anvende en kiral adsorbent; også en enzymatisk oppløsning, f.eks. av estere med alkalase.

De ovenfor nevnte reaksjoner blir gjennomført i henhold til standard metoder, i nærvær eller fravær av fortynningsmidler, fortrinnsvis slike som er inerte til reagensene og er
5 oppløsningsmidler av disse, av katalysatorer, alkaliske eller sure kondenserings- eller nevnte andre midler henholdsvis og/eller inerte atmosfærer, ved lave temperaturer, romtemperatur eller forhøyede temperaturer, fortrinnsvis nær kokepunktet til de anvendte oppløsningsmidlene, ved atmosfærisk eller superatmosfærisk trykk.
10

Foreliggende oppfinnelse angår i tillegg anvendelse av forbindelsen i oppfinnelsen og deres farmasøytisk aksepterbare, ikke-toksiske syreaddisjonssalter eller farmasøytiske
15 sammensetninger for fremstilling av medikamenter for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser slik som hypertensjon, ødem, saltretensjon og kongestiv hjertesvikt.

Oppfinnelsen omfatter også en farmasøytisk sammensetning for
20 behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, som er kjennetegnet ved at den omfatter en effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen er de
25 som er egnet for enteral slik som oral eller rektal, transdermal og parenteral administrering til pattedyr, innbefattet mennesket, for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser, slik som hypertensjon, og omfatter en effektiv
30 mengde av en farmakologisk aktiv forbindelse fra oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, alene eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk aksepterbare bærere.

35 Farmakologisk aktive forbindelser i oppfinnelsen er nyttige i fremstilling av farmasøytiske sammensetninger og omfatter en effektiv mengde av disse i forbindelse eller blanding med

eksipienter eller bærere som er egnet for enten enteral eller parenteral anvendelse. Det er foretrukket tabletter og gelatinkapsler som omfatter den aktive ingrediensen sammen med a) fortynningsmidler, f.eks. laktose, dekstrose, sukrose, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glycin; b) smøremidler, f.eks. silika, talkum, stearinsyre, dens magnesium- eller kalsiumsalter og/eller polyetylenglykol; for tabletter også c) bindemidler, f.eks. magnesiumaluminiumsilikat, stivelsespasta, gelatin, tragakant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon; om ønskelig, d) disintegreringsmidler, f.eks. stivelser, agar, algininsyre eller dens natriumsalt, eller brusende blandinger; og/eller e) absorbenter, farger, aromaer og søtningsmidler. Injiserbare sammensetninger er fortrinnsvis vandige isotonoppløsninger eller -suspensjoner, og suppositorier blir fortrinnsvis fremstilt fra fettemulsjoner eller suspensjoner. Nevnte sammensetninger kan bli sterilisert og/eller inneholde adjuvanter slik som conservering, stabilisering, fuktning eller emulgeringsmidler, oppløsningsfremmere, salter for regulering av osmotisk trykk og/eller buffere. I tillegg kan sammensetningene også inneholde andre terapeutisk verdifulle substanser. Nevnte sammensetninger blir fremstilt i henhold til konvensjonell blanding, granulering eller beleggingsmetoder, og inneholder ca. 0,1 til 75%, fortrinnsvis 1 til 50% av aktiv ingrediens.

Velegnede formuleringer for transdermal anvendelse innbefatter en effektiv mengde av en forbindelse av oppfinnelsen med bærer. Fordelaktige bærere innbefatter absorberbare farmakologisk aksepterbare oppløsningsmidler som hjelper til i passering gjennom vertens hud. Karakteristisk er transdermal innretning i form av en bandasje som omfatter et baklag, et reservoar som inneholder forbindelsen, eventuelt med bærer, eventuelt en hastighetskontrollerende barriere som avleverer forbindelsen til huden hos verten ved en kontrollert og forhåndsbestemt hastighet over en lengere

tidsperiode, og anordninger som fester innretningen til huden.

En enhetsdose for et pattedyr på ca. 50 til 70 kg kan inneholde mellom ca. 1 og 50 mg aktiv ingrediens. Dosering av aktiv forbindelse er avhengig av arten av varmblodige-dyr (pattedyr), kroppsvekt, alder og individuell tilstand og administreringsform.

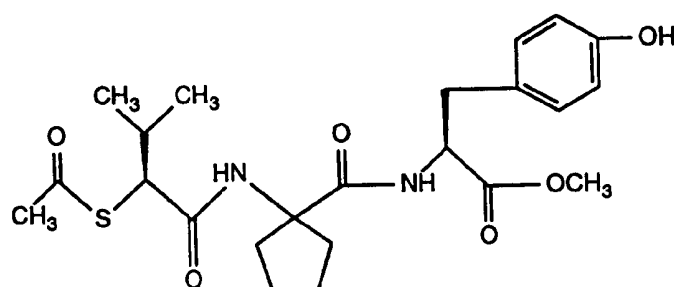
Følgende eksempler har til hensikt å illustrere oppfinnelsen og må ikke betraktes å være begrensende. Temperatur er gitt i °C. Hvis annet ikke er nevnt, blir alle inndampinger gjennomført under redusert trykk, fortrinnsvis mellom 15 og 100 mm Hg. Optiske rotasjoner blir målt ved romtemperatur ved 589 nm (D-linjen til natrium) eller andre bølgelengder som spesifisert i eksemplene.

Prefiksene R og S ble anvendt og disse angir absolutt konfigurasjon ved hvert asymmetrisk senter. L-aminosyrer som her blir anvendt tilsvarer S-konfigurasjon.

Eksempel 1

(a) Til en oppløsning av N-[[[1-amino(1-cyklopentyl)-karbonyl]-L-tyrosin-metylesterhydroklorid (1,36 g, 3,97 mmol) i diklormetan (50 ml) blir det tilsatt trietylamin (0,55 ml, 3,97 mmol). Blandingen blir omrørt i 5 minutter og deretter blir (S)-2-acetyltio-3-metylbutansyre (0,70 g, 3,97 mmol), 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (0,82 g, 3,97 mmol) og 1-hydrok-sy-7-azabenzotriazol (0,54 g, 3,97 mmol) tilsatt. Blandingen blir omrørt i 16 timer og deretter blir den faste utfellingen filtrert av, den organiske fasen blir vasket med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat (30 ml), saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi et hvitt skum. Skummet ble rensset ved flammekromatografi på silikagel, eluert med heksan-etylacetat (1:1). Den rene fraksjonene ble konsentrert og resulterende skum blir krystallisert fra etylacetat-heksan og ga N-[[1-[(2(S)-

acetylmerkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]-
 karbonyl]-L-tyrosin-metylester som et hvitt fast stoff, smp.
 157,158°C, forbindelsen med formel III der R₁ er 4-hydrokso-
 fenyl, R₂ er metyl, R₃ er acetyl og R₄ er isopropyl.



Utgangsmaterialet blir fremstilt som følger:

Til en omrørt oppløsning av 1-amino-cyklopentankarboksylsyre
 (8,50 g, 65,8 mmol) i dioksan (50 ml) og 1N NaOH (65,8 ml,
 65,8 mmol) blir tilsatt di-tert-butyldikarbonat (14,34 g,
 65,8 mmol). Blandingen blir omrørt i 5 timer og deretter
 konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i vann
 (50 ml) og vasket med etylacetat (2 x 15 ml). Den vandige
 fasen blir surgjort til pH 2 med 1N HCl og deretter ekstra-
 hert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte, organiske
 fasene blir vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert
 og oppløsningsmidlet blir fjernet for å gi 1-[N-[(1,1-
 dimetyletoksy)karbonyl]amino]cyklopentankarboksylsyre som et
 hvitt skum.

Til en omrørt oppløsning av L-tyrosin-metylesterhydroklorid
 (5,84 g, 25,3 mmol) og N-[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]-
 cyklopentankarboksylsyre (5,80 g, 25,3 mmol) i diklormetan
 (100 ml) og trietylamin (3,52 ml, 25,3 mmol) blir tilsatt
 1,3-dicykloheksylkarbodiimid, og 1-hydroksobenzotriazol (3,42
 g, 25,3 mmol). Blandingen blir omrørt i 16 timer og deretter
 blir det faste stoffet filtrert vekk. Den organiske fasen
 blir vasket med en mettet oppløsning av natriumbikarbonat (30
 ml), saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert

under redusert trykk og ga et hvitt skum. Skum ble rensset ved flammekromatografi på silikagel, eluert med heksan-etylacetat (1:1). De rene fraksjonene blir konsentrert og det resulterende skummet blir krystallisert fra etylacetat-heksan og
5 ga N-[[[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosin-metylester, smp. 170-171°C, -
[α]_D = +6,45° (metanol, c 7,41).

Til en oppløsning av N-[[[(1-[[[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]-amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-metylester (3,50 g,
10 8,6 mmol) i diklormetan (60 ml) og etylacetat (10 ml) blir det boblet tørr HCl-gass i 15 minutter. Oppløsningsmidlet blir deretter fjernet under redusert trykk og ga som et skum, N-[[1-amino(1-cyklopentyl)]karbonyl]-L-tyrosin-metylester-
15 hydroklorid.

(b) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er etyl, R₃ er acetyl og R₄ er isopropyl; smp. 148-149°C;

20

(c) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er benzyl, R₃ er acetyl og R₄ er isopropyl; smp. 66-67°C;

25

(d) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-acetoksyfenyl, R₂ er etyl, R₃ er acetyl og R₄ er isopropyl; smp. 94-95°C;

30

(e) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-(4-benzoyloksy)fenyl, R₂ er etyl, R₃ er acetyl og R₄ er isopropyl; smp. 121-122°C;

35

(f) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er etyl, R₃ er acetyl og R₄ er benzyl; smp. 137-138°C;

(g) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-fluorfenyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 123-124°C;

5 (h) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 2-tienyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 123-124°C;

10 (i) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er hydrogen; smp. 91-92°C (dek.);

15 (j) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-tienyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 110-112°C;

20 (k) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel IIIa fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er 2,2-dimetylpropanoyl og R_4 er isopropyl; smp. 132-133°C;

(l) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er 2,2-dimetylpropanoyl og R_4 er isopropyl; smp. 150-151°C;

25 (m) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel II fremstilt der n er 5, R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 172-173°C;

30 (n) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 104-105°C;

35 (o) På tilsvarende måde blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 119-120°C;

(p) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-bifenylyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 128-129°C;

5 (q) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel IIIb fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl, R_4 er isopropyl og Y er O; smp. 74-77°C;

10 (r) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-propyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 119-120°C;

15 (s) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er isopropyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 155-156°C;

(t) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er isobutyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 148-149°C;

20 (u) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er isopentyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 94-95°C;

25 (v) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 112-113°C;

30 (w) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er n-butyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 111-112°C;

35 (x) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-heksyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 65-66°C;

(y) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er benzyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 101-103°C;

5 (z) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-pyridyl, R_2 er metyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 122-124°C;

10 (aa) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 5-hydroksy-3-indolyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 189-190°C;

15 (bb) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 114-115°C;

(cc) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3,4-dihydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 79°C (dek.);

20

(dd) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-tienyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 114,5-116°C;

25

(ee) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-tienyl, R_2 er n-butyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 108,8-109,6°C;

30

(ff) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er allyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 119-120°C;

35

(gg) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er n-butanoyl og R_4 er isopropyl; smp. 105°C;

(hh) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 103-104°C;

5 (ii) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er cyklopentyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 133-135°C;

10 (jj) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er benzyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 151-152°C;

(kk) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er etyl, R_3 er propionyl og
15 R_4 er isopropyl;

—
(ll) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er benzyl, R_2 er n-butyl, R_3 er acetyl og R_4
20 er isopropyl; smp. 82,3-83,1°C;

(mm) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er benzyl, R_2 er benzyl, R_3 er acetyl og R_4
er isopropyl; smp. 145,7-146,3°C;

25 (nn) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er 3-pyridylmetyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 94-96°C;

(oo) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III
30 fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er 3-pyridylmetyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 107-109°C;

(pp) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er benzyl, R_2 er 3-pyridylmetyl, R_3 er
35 acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 128-129°C;

(qq) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er benzyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 110-111°C; og

5 (rr) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 105-106°C.

Eksempel 2

10 (a) Til en omrørt, avgasset oppløsning av N-[[1-[2(S)-acetylmerkapt-3-metyl-1-okso-butyl)amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosin-metylester (0,55 g, 1,19 mmol) i metanol (30 ml) under nitrogen ved romtemperatur blir det tilsatt avgasset 1N NaOH (4,74 ml, 4,74 mmol). Oppløsningen ble
15 omrørt i 6 timer og deretter konsentrert i vakuum. Vann (25 ml) ble tilsatt resten og det vandige laget ble vasket med etylacetat (3 x 10 ml). Den vandige fasen ble surgjort til pH 1 med 1N HCl og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De kombinerte, organiske fasene ble vasket med saltvann, tørket
20 over $MgSO_4$, filtrert og deretter konsentrert under redusert trykk for å gi et hvitt skum (0,38 g). Produktet ble krystallisert fra etylacetat (5 ml) og tørket under vakuum ved 40°C i 16 timer og ga N-[[1-[2-(S)-merkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin, smp. 209-
25 210°C; $[\alpha]_D -51,69^\circ$ (metanol, c 1,07), forbindelsen med formel III der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er hydrogen, R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl.

(b) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III
30 fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er hydrogen, R_3 er hydrogen og R_4 er benzyl; smp. 187-189°C;

(c) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er hydrogen, R_3 er
35 hydrogen og R_4 er hydrogen; smp. 118-119°C;

(d) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-fluorfenyl, R_2 er hydrogen, R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 168-169°C;

5 (e) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 2-tienyl, R_2 er hydrogen, R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 175-176°C (dek.);

10 (f) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel II fremstilt der n er 5, R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er hydrogen, R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 112-114°C;

15 (g) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-tienyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 182-184°C;

(h) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel IIIa fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 91-92°C;

20 (i) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 171-172°C;

25 (j) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 145-146°C;

30 (k) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-bifenylyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 180-181°C;

35 (l) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel IIIb fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 og R_3 er hydrogen, Y er 0 og R_4 er isopropyl; smp. 221°C (dek.);

(m) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er benzyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 203-204°C;

5 (n) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 2-pyridyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 175-176°C;

10 (o) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-pyridyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 218-219°C; og

(p) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 5-hydroksy-3-indolyl, R_2 og R_3 er hydrogen og R_4 er isopropyl; smp. 105°C (dek.).

Eksempel 3

(a) Til en oppløsning av N-[[1-[2(S)acetylmerkaptio-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-
20 etylester (0,11 g, 0,23 mmol) i 5 ml metylenklorid ble det tilsatt trietylamin (0,032 ml, 0,23 mmol) etterfulgt av 2-tiofenkarbonylklorid (0,034 g, 0,23 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Vann ble tilsatt, metylenkloridlaget ble separert, vasket med vann,
25 tørket over $MgSO_4$ og inndampet til tørrhet. Det resulterende faste stoffet ble krystallisert på nytt fra eter og ga forbindelsen med formel III der R_1 er 4-(2-tienylkarbonyloksy)-fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 125-126°C.

30

(b) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-[2-(etoksykarbonyl)-acetyloksy]fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 71-72°C;

35 (c) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-[2-metylpropionyloksy]fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 118-119°C;

(d) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-[2-(acetyltio)-acetyloksy]fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er hydrogen; smp. 65-67°C;

(e) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-(4-pyridylkarbonyloksy)fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 85-86°C;

(f) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-(2-metoksyacetyloksy)fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 80-81°C;

(g) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-(etoksykarbonyloksy)fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 94-95°C;

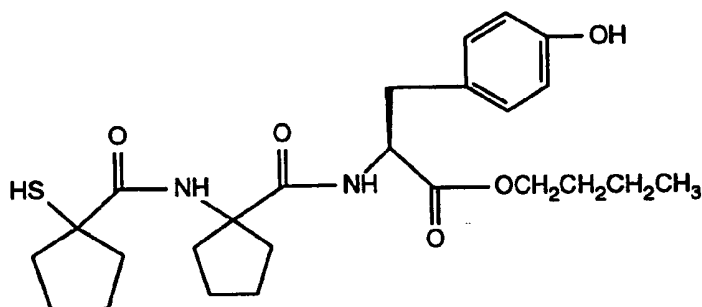
(h) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-(propionylloksy)fenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 102-103°C; og

(i) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-nikotinoyloksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er acetyl og R_4 er isopropyl; smp. 67-68°C.

Eksempel 4

Til en omrørt oppløsning av 1-merkaptto-1-cyklopentan-karboksylsyre (1,74 g, 4,54 mmol) i diklormetan (50 ml) og trietylamin (0,63 ml) ble tilsatt [(1-amino-(1-cyklopentyl)-karbonyl]-L-tyrosin-butylesterhydroklorid (0,66 g). Til denne oppløsningen ble det tilsatt 1-hydroksy-7-azabenzotriazol (0,68 g, 4,55 mmol) og 1,3-dicykloheksylkarbodiimid (1,03 g, 4,99 mmol). Blandingen ble omrørt i 14 timer og deretter blir den faste utfellingen fjernet ved filtrering. Den organiske fasen blir vasket med en mettet oppløsning av natriumbi-karbonat (10 ml), saltvann (10 ml), tørket over magnesium-sulfat og oppløsningsmidlet fjernet for å gi en klar olje.

Oljen ble rensset ved flammekromatografi (SiO₂, heksan/etyl-
acetat , 6:4) for å gi et klart skum. Skummet ble krystalli-
sert fra etyleter og ga N-[[1-[[[(1-merkpto-1-cyklopentyl)-
karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-butylester,
5 smp. 106-107°C.



Eksempel 5

Til en omrørt oppløsning av N-[[1-[[[(1-merkpto-1-cyklo-
pentyl)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-
butylester (0,47 g, 0,99 mmol) i avgasset metanol blir
20 tilsatt 1N natriumhydroksyd (3,00 ml, 3,00 mmol). Blandingen
blir omrørt i 17 timer. Oppløsningsmidlet blir fjernet i
vakuum og vann (30 ml) ble tilsatt resten. Den vandige fasen
ble vasket med etylacetat (10 ml) og deretter surgjort til pH
1 med 1N saltsyre. Den vandige fasen ble ekstrahert med
25 etylacetat (3 x 50 ml), vasket med saltvann og tørket over
magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet i vakuum og ga
et skum som ble krystallisert fra heksan/etylacetat og ga N-
[[1-[[[(1-merkpto-1-cyklopentyl)karbonyl]amino]-1-cyklo-
30 pentyl]karbonyl]-L-tyrosin, smp. 90°C.

Eksempel 6

Til en avgasset oppløsning av N-[[1-[(2-(S)-acetylmerkpto-3-
metyl-1-oksobutyl)-amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosin-
n-butylester (2,4 g, 4,74 mmol) i metanol ved 0°C ble det
35 dråpevis tilsatt 1N natriumhydroksyd (4,74 ml, 4,74 mmol).
Blandingen ble omrørt i 30 minutter, nøytralisert til pH 3

med 1N saltsyre og konsentrert til tørrhet. Resten ble oppløst i en blanding av vann og etylacetat. Den organiske fasen ble separert, vasket med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet og dette ga N-[[1-
5 [(2-(S)-merkaptto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosin-n-butylester, smp. 182-183°C. -

På tilsvarende måte blir det f.eks. fremstilt tilsvarende etyl-, pentyl- og benzylestere.

Eksempel 7

(a) En blanding av N-[[1-[(2-(S)-merkaptto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-etyler (0,32 g, 0,73 mmol), cyklopentankarboksylsyre (0,083 g, 0,73
15 mmol), dicykloheksylkarbodiimid (0,15 g, 0,73 mmol), 1-hydroksy-7-azabenzotriazol (0,10 g, 0,73 mmol) og trietylamin (0,10 ml, 0,73 mmol) i metylenklorid (30 ml) ble omrørt over natten ved romtemperatur. Den resulterende blanding blir filtrert, vasket med natriumbikarbonatoppløsning, deretter
20 med saltvann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Resten ble rensert ved flammekromatografi på silikagel eluert med heksanetylacetat. De rene fraksjonene blir konsentrert og resten krystallisert fra dietyleter og ga N-[[1-[(2-(S)-cyklopentylkarbonylmerkaptto-3-metyl-1-okso-
25 butyl)amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosin-etyler, smp. 130-131°C, forbindelsen med formel III der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er etyl, R₃ er cyklopentylkarbonyl og R₄ er isopropyl.

30 (b) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er n-butyl, R₃ er cyklopentylkarbonyl, R₄ er isopropyl; smp. 140°C;

(c) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III
35 fremstilt der R₁ er 4-hydroksyfenyl, R₂ er n-butyl, R₃ er cykloheksylkarbonyl, R₄ er isopropyl; smp. 110°C;

(d) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er propionyl, R_4 er propionyl; smp. 102°C;

5 (e) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er etyl, R_3 er morfolinoacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 165-168°C;

10 (f) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-pentyl, R_3 er 2-metylpropionyl, R_4 er isopropyl; smp. 116°C;

15 (g) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 3-indolyl, R_2 er etyl, R_3 er 2-metoksyacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 93-95°C;

— —
(h) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er 2-metoksyacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 95-100°C;

20 (i) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-metoksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er propionyl, R_4 er isopropyl; smp. 99-102°C;

25 (j) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er 2-metylpropanoyl, R_4 er isopropyl; smp. 125°C;

30 (k) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er morfolinoacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 143-144°C;

35 (l) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er piperidinoacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 130-131°C;

(m) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er n-butyl, R_3 er metoksyacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 110-111°C;

5 (n) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er morfolinoacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 147-148°C;

10 (o) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er metoksyacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 129-130°C;

15 (p) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er dimetylaminoacetyl, R_4 er isopropyl; smp. 136-137°C; og

(q) På tilsvarende måte blir forbindelsen med formel III fremstilt der R_1 er 4-hydroksyfenyl, R_2 er etyl, R_3 er 2-pyridylkarbonyl, R_4 er isopropyl; smp. 154-155°C.

20

Eksempel 8

På tilsvarende måte som metodene i tidligere eksempler blir det fremstilt:

25 (a) N-[[2-[(2-(S)-acetylmerkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-2-indanyl]karbonyl]-L-tyrosin-etyler, smp. 145-146°C;

(b) N-[[2-[(2-(S)-merkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-2-indanyl]karbonyl]-L-tyrosin, smp. 186-187°C;

30

(c) N-[[2-[(2-(S)-acetylmerkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-2-norbonyl]karbonyl]-L-tyrosin-metyler, smp. 74-77°C;

(d) N-[[2-[(2-(S)-merkapt-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-2-norbonyl]karbonyl]-L-tyrosin, smp. 105°C dek.;

35

(e) N-[[1-[(2-(S)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-D-tyrosin-n-butylester; smp. 134-135°C;

5 (f) N-[[1-[(2-(R)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-D-tyrosin-n-butylester; smp. 102-103°C;

10 (g) N-[[1-[(2-(R)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-L-tyrosin-n-butylester; smp. 139-140°C; og

15 (h) N-[[1-[(2-(R)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-etylester, smp. 97-98°C.

Eksempel 9

(a) N-[[1-[(2(S)-brom-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester (0,141 g, 0,268 mmol) blir oppløst i tetrahydrofuran (2,0 ml). Til dette ble det tilsatt ved romtemperatur tioeddiksyre (38,0 mg, 0,480 mmol), etterfulgt av vannfri pulverformet kaliumkarbonat (325 mesh, 40,0 mg, 0,290 mmol) under en atmosfære av nitrogen. Etter 2 timer ved omgivelsestemperatur ble blandingen filtrert og filtratet fortynnet med etylacetat og vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning, 1N saltsyre, 50% saltvann og saltvann, tørket over vannfri magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum (40 Torr) for å oppnå råproduktet. Dette kan bli krystallisert fra etanol/vann for å oppnå hvite nåler av N-[[1-[2-(S)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester, forbindelsen fra eksempel 1(bb).

Utgangsmaterialet ble fremstilt som følger:

35 N-[[1-[[1,1-dimetyletoksy)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester (1,96 g, 4,24 mmol)

ble suspendert i etylacetat (20 ml). I denne blanding ble det innført vannfri hydrogenklorid inntil det forelå en metning (~3 minutter). Etter henstand ved romtemperatur i 1,5 timer blir reaksjonen fullført og oppløsningsmidlet fjernet i vakuu for å oppnå rå N-[(1-amino-1-cyklopentyl)karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester-monohydroklorid som et gummi fast stoff. Dette rå faste stoffet blir anvendte i neste trinn som det er.

Diisopropylaminsaltet av (R)-2-brom-3-metylsmørsyre (230 mg, 0,635 mmol) blir suspendert i tetrahydrofuran (5,0 ml) og blandingen blir avkjølt til -9°C. Til dette blir det tilsatt klordimetoksytriazin (112 mg, 0,625 mmol) som et fast stoff. Suspensjonen blir omrørt ved >-5°C i 4 timer og på dette tidspunkt blir en oppløsning av N-[(1-amino-1-cyklopentyl)karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester-monohydroklorid (244 mg, 0,606 mmol) i tetrahydrofuran (2,0 ml) inneholdende N-metylmorfolin (65,0 mg, 0,640 mmol) tilsatt dråpevis. Denne blanding ble omrørt ved -5°C i flere timer og får deretter anledning til å oppvarmes til romtemperatur over natten. Til dette ble det tilsatt etylacetat (15 ml) og vann (8 ml). Lagene ble separert og det organiske laget ble vasket med mettet natriumbikarbonatoppløsning, 1N saltsyre, vann og saltvann og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Etter separasjon av faste stoffer ved filtrering blir filtratet inndampet i vakuu for å gi råproduktet som et hvitt fast stoff som kan bli krystallisert på nytt fra metanol/vann for å oppnå ren N-[[1-[2(S)-brom-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-n-butylester, smp. 126-127°C.

N-[[1-[1,1-dimetyletoksy)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-butylester blir fremstilt tilsvarende til etylesteren som beskrevet under.

L-tyrosin (1,00 kg, 5,52 mmol) ble suspendert i 2B vannfri etanol (5,0 l). Vannfri hydrogenklorid ble innført i denne

suspensjonen til å begynne med ved romtemperatur i 2,5 timer og på dette tidspunkt stiger temperaturen til 56°C. Den resulterende klare oppløsningen ble tilbakestrømmet i 5 timer med fortsatt innføring av en langsom strøm av hydrogenklorid. 5 Oppløsningen får anledning til å avkjøles over natten og fullføring av utfelling av produktet blir indusert ved tilsetning av t-butylmetyler (12,0 l). Krystallene blir samlet ved filtrering og filtratet blir vasket med mer t-butylmetyler (2 x 500 ml). Det faste stoffet blir først 10 lufttørket og deretter vakuumtørket i 36 timer (40°C, 3 Torr) for å gi L-tyrosin-etylestemonohydroklorid, smp. 165-166°C.

Til en suspensjon av 1-aminocyklopentankarboksylsyre (cyklOLEUCIN, 85%, 600 g, 3,95 mol) i vann (1,8 l) ble 15 tilsatt fast natriumhydroksyd (166 g, 4,15 mol) ved omgivelsestemperatur. Nøytraliseringsreaksjonen er eksoterm og etter 5 minutter stiger temperaturen til 39°C og fullstendig reaksjon blir oppnådd. Den resulterende gule oppløsningen blir fortynnet med tetrahydrofuran (4,3 l) og deretter 20 oppvarmet til 55°C. Til denne oppløsningen blir det tilsatt en oppløsning av di-t-butylidikarbonat (1,32 kg, 5,93 mol) oppløst i tetrahydrofuran (500 ml) i løpet av en periode på 1,5 timer. Etter oppvarming ved denne temperaturen i 18,5 timer blir blandingen fortynnet med vann (1,4 l) og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum (40 Torr). Resterende vandig 25 oppløsning blir først vasket med t-butylmetyler (1 x 500 ml), deretter blandet med etylacetat (750 ml). Tofaseblandingen blir surgjort forsiktig med en ammoniumbisulfatoppløsning (4,6N, 955 ml) til pH 3. Lagene blir separert og det 30 vandige laget blir videreekstrahert med etylacetat (2 x 750 ml). De kombinerte, organiske lagene blir vasket med kaliumbisulfatoppløsning (1,0N, 1 x 500 ml), vann (1 x 500 ml) og saltvann (2 x 300 ml) og tørket over vannfri magnesiumsulfat (60 g). Etter filtrering blir oppløsningen 35 konsentrert i vakuum (40 Torr) nesten til tørrhet. Resten blir tømt i heptan (2,0 l) med omrøring og deretter fortynnet med ytterligere heptan (2,0 l). Etter henstand ved 5°C over

natten blir produktet filtrert og vasket med heptan (1,0 l). Etter tørking over natten (40°C, 2 Torr) blir det oppnådd N-[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]-cyklOLEUCIN, smp. 128-130°C.

5 N-[(1,1-dimetyletoksy)karbonyl]cyklOLEUCIN (100 g, 0,436 mol) ble oppløst i tetrahydrofuran (1,0 l) og oppløsningen ble avkjølt i et is/saltbad til -9°C. Til dette ble det tilsatt trietylamin (44,0 g, 0,436 mol) dråpevis i løpet av en periode på 10 minutter. Dette ble etterfulgt av tilsetning av
10 isobutyrylchlorformat (59,6 g, 0,436 mol) i løpet av en 15 minutters periode og på dette tidspunktet stiger temperaturen til -5°C. Etter omrøring i 30 minutter faller temperaturen til -13°C og på det tidspunkt blir pulverisert L-tyrosinetylestemonohydroklorid (107 g, 0,436 mol) tilsatt som et
15 fast stoff i porsjoner. Til denne suspensjonen blir det tilsatt ytterligere trietylamin (44,0 g, 0,436 mol) i løpet av en periode på 15 minutter og temperaturen stiger -3°C. Blandingen får deretter anledning til omrøres over natten ved romtemperatur. Blandingen blir deretter filtrert og filter-
20 kaken vasket med tetrahydrofuran (1 x 150 ml). Filtratet blir deretter konsentrert i vakuum (50°C, 40 Torr) til tilnærmet 410 g og dette blir tilsatt tetrahydrofuran (150 ml) for overføringshensikter. Til denne konsentrerte oppløsningen blir tilsatt heptan (800 ml) og blandingen blir omrørt over
25 natten ved omgivelsestemperatur og oppsamlet ved filtrering. Filterkaken blir vasket med t-butyl-metyleter (1 x 450 ml) og tørket ved omgivelsestemperatur i vakuum (2 Torr) for å oppnå N-[[1-[[1,1-dimetyletoksy)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosinetylester, smp. 162-165°C.

30

N-[[1-[[1,1-dimetyletoksy)karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]-karbonyl]-L-tyrosinetylester (2,00 g, 4,76 mmol) blir suspendert i aceton (20 ml) og til dette blir det tilsatt vannfri, pulverformet kaliumkarbonat (325 mesh, 1,31 g, 9,52
35 mmol). Suspensjonen blir omrørt ved omgivelsestemperatur i 15 minutter og deretter blir dimetylsulfat (0,600 g, 4,76 mmol) dråpevis tilsatt. Suspensjonen blir tilbakestrømmet i 5

timer, avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filterkaken blir vasket med diklormetan (5 ml) og de kombinerte filtratene blir inndampet og resten lagt i lag mellom diklormetan og vann. Lagene blir separert og det organiske laget
 5 blir vasket med vann og saltvann, tørket over vannfri magnesiumsulfat, filtrert og filtratet inndampet i vakuum og ga råmaterialet som blir krystallisert fra etylacetat/heptan (1:1, 20 ml) for å oppnå N-[[1-[[1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-
 10 etylester som et hvitt, krystallinsk faststoff, smp. 143-146°C.

(b) På tilsvarende måte blir det fremstilt N-[[1-[(2-(S)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]-
 15 karbonyl-O-metyl-L-tyrosin-etylester, forbindelsen fra eksempel 1(hh), ved å starte fra N-[[1-[[1,1-dimetyletoksy)-karbonyl]amino]-1-cyklopentyl]karbonyl]-O-metyl-L-tyrosin-etylester beskrevet over.

20 Eksempel 10

Fremstilling av 3000 kapsler som hver inneholder 10 mg aktiv ingrediens, f.eks. N-[[1-[(2-(S)-acetylmerkapto-3-metyl-1-oksobutyl)amino]-1-cyklopentyl]karbonyl-O-metyl-L-tyrosin-
 25 etylester.

25	Aktiv ingrediens	30,00 g
	Laktose	750,00 g
	Mikrokrystallinsk cellulose	300,00 g
	Polyvinylpyrrolidon	30,00 g
30	Renset vann	q.s.
	Magnesiumstearat	9,0 g

Den aktive ingrediensen blir ført gjennom en nr. 30 håndsikt.

35 Aktiv ingrediens, laktose, cellulose og polyvinylpyrrolidon blir blandet i 15 minutter i en blander. Blandingen blir

granulert med tilstrekkelig vann (ca. 500 ml), tørket i en
ovn ved 35°C over natten og ført gjennom en nr. 20 sikt.

5 Magnesiumstearat blir ført gjennom en nr. 20 sikt, tilsatt
granuleringsblandingen, og blandingen blir blandet i 5
minutter i en blander. Blandingen blir innkapslet i nr. 0
hardgelatinkapsler som hver inneholder en mengde av blandingen
ekvivalent til 10 mg aktiv ingrediens.

10

15

— —

20

25

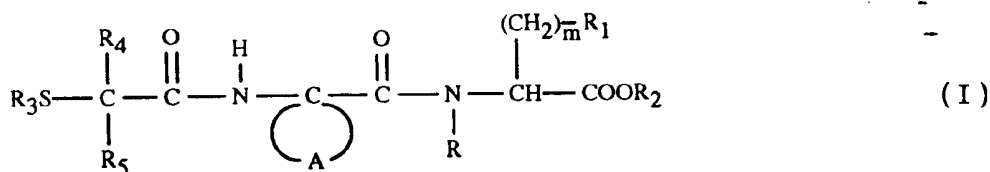
30

35

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l (I)



der

R representerer hydrogen;

R₁ representerer fenyl eventuelt mono- eller disubstitueret med hydroksy, laverealkylkarbonyl, halogen, laverealkyloksy, fenyl, benzyloksy, tienylkarbonyloksy, laverealkyloksykarbonyl laverealkylkarbonyloksy, laverealkylkarbonyloksy, laverealkylkarbonyltio laverealkylkarbonyloksy, pyridinylkarbonyloksy, laverealkyloksy laverealkylkarbonyloksy eller laverealkyloksykarbonyloksy, eller tienyl, pyridinyl, indolyl eller indolyl substitueret med hydroksy;

R₃ representerer hydrogen, laverealkylkarbonyl, cykloalkylkarbonyl, morfolino laverealkylkarbonyl, laverealkyloksylaverealkylkarbonyl, piperidino laverealkylkarbonyl, dilaverealkylamino laverealkylkarbonyl eller pyridinylkarbonyl;

R₄ representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

R₅ representerer hydrogen eller laverealkyl; eller R₄ og R₅ sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden;

A sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden, indanyl eller pyranyl; eller A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 2,2-norbornyliden;

m er 0, 1, 2 eller 3; og

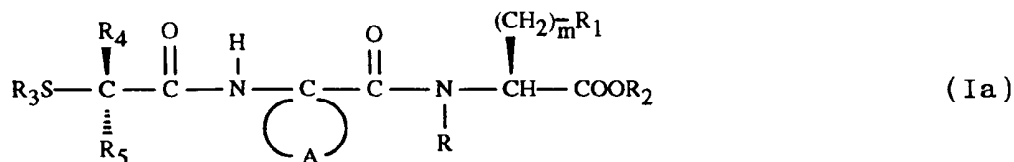
R₂ representerer hydrogen eller laverealkyl, allyl, cyklo-
alkyl laverealkylfenyl eller laverealkylpyridyl;

der hvor i hvert tilfelle laverealkyl betyr et mettet,
lineært eller forgrenet, hydrokarbon med 1-7 karbonatomer;
cykloalkyl(iden) betyr et mettet, syklisk hydrokarbon med 3-7
karbonatomer;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

2.

Forbindelse ifølge krav 1 med S,S-konfigurasjon med formel
(Ia) —



der m, R, R₁-R₅ og A har samme betydning som definert i krav
1.

3.

Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t m er 1, og der R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A og
R har betydningene som definert i krav 1,
eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

4.

Forbindelse ifølge krav 2 med S,S-konfigurasjon med formel
(Ia), k a r a k t e r i s e r t v e d a t
R₁ representerer fenyl som er substituert med hydroksy,
laverealkoksy, halogen, laverealkoksykarbonyloksy, tienyl-
karbonyloksy, pyridylkarbonyloksy, laverealkanoyloksy eller

5

10

15

5.

30



karakterisert ved at R_1 representerer fenyl, fenyl substituert med hydroksy, laverealkylkarbonyloksy, laverealkoksy eller med halogen;

eller R_1 representerer bifenylyl, pyridyl, tienyl eller indolyl;

R_3 representerer hydrogen, laverealkanoyl, metoksy-lavere-alkanoyl eller pyridylkarbonyl;

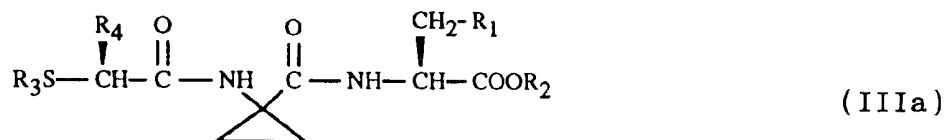
R_4 representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

$COOR_2$ representerer karboksyl, laverealkoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl eller pyridylmetoksykarbonyl;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

6.

Forbindelse ifølge krav 4 med S,S-konfigurasjon med formel (IIIa) —



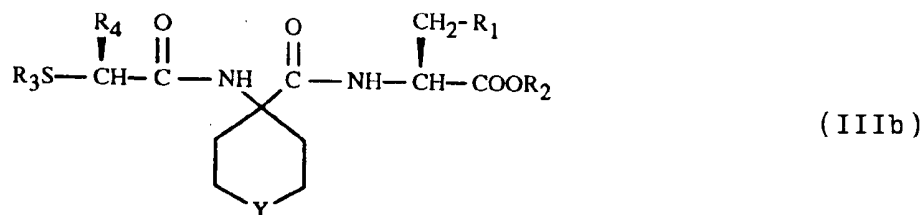
der

R_1 , $COOR_2$, R_3 og R_4 har betydningene som definert i krav 5.

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav.

7.

Forbindelse ifølge krav 4 med S,S-konfigurasjon med formel (IIIb)



karakterisert ved at

Y representerer CH_2 eller 0;

R_1 , COOR_2 , R_3 og R_4 har betydningene som definert i krav 5.

8.

5 Forbindelse ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t
v e d at R_1 er 4-hydroksyfenyl, 4-laverealkylkarbonyl-
oksyfenyl, 4-fluorfenyl eller 4-metoksyfenyl; R_3 represen-
terer hydrogen, metoksyacetyl eller laverealkanoyl; R_4
representerer isopropyl; og COOR_2 representerer karboksyl
10 eller laverealkoksykarbonyl; eller et farmasøytisk aksepter-
bart salt derav.

9.

Forbindelse ifølge krav 1 med formel (I), k a r a k t e r i-
15 s e r t v e d at R_1 representerer en fenylgruppe, m er 2,
 R_2 er etyl, R_3 er acetyl, R_4 er isopropyl, R_5 er hydrogen, og
A sammen med karbonatomet hvortil det er bundet representerer
cyklopentyl.

20 10.

Forbindelse ifølge krav 1 med formel (I), k a r a k t e r i-
s e r t v e d at R_1 representerer en indolylgruppe, m er
1, R_2 er etyl, R_3 er acetyl substituert med metoksy, R_4 er
isopropyl, R_5 er hydrogen, og A sammen med karbonatomet
25 hvortil det er bundet representerer cyklopentyl.

11.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller
et farmasøytisk aksepterbart salt derav for anvendelse i
30 behandling av kardiovaskulære forstyrrelser som omfatter
hypertensjon, ødem, saltretensjon og kongestiv hjertesvikt.

12.

Farmasøytisk sammensetning for behandling av kardiovaskulære
35 forstyrrelser, k a r a k t e r i s e r t v e d at den
omfatter en effektiv mengde av en forbindelse ifølge et

hvilket som helst av kravene 1-10 i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk aksepterbare bærere.

13.

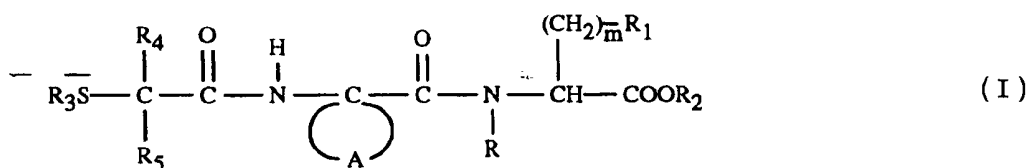
- 5 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av kardiovaskulære forstyrrelser som omfatter hypertensjon, ødem, saltretensjon og kongestiv hjertesvikt.

10

14.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)

15



20

karakterisert ved at
R representerer hydrogen;

25

R₁ representerer fenyl eventuelt mono- eller disubstituert med hydroksy, lavere alkylkarbonyl, halogen, lavere alkyl-
oksy, fenyl, benzyloksy, tienylkarbonyloksy, lavere alkyl-
oksykarbonyl lavere alkyl karbonyloksy, lavere alkyl
karbonyloksy, lavere alkyl karbonyltio lavere alkylkarbonyl-
oksy, pyridinylkarbonyloksy, lavere alkyloksy lavere
alkylkarbonyloksy eller lavere alkyloksy karbonyloksy, eller
30 tienyl, pyridinyl, indolyl eller indolyl substituert med
hydroksy;

35

R₃ representerer hydrogen, lavere alkylkarbonyl, sykloalkyl-
karbonyl, morfolino lavere alkyl karbonyl, lavere alkyl oksy
lavere alkyl karbonyl, piperidino lavere alkyl karbonyl, di-
lavere alkyl amino lavere alkyl karbonyl eller pyridinyl-
karbonyl;

R_4 representerer hydrogen, laverealkyl eller benzyl;

R_5 representerer hydrogen eller laverealkyl; eller R_4 og R_5
 5 tatt sammen med karbonatomet som de er festet til representerer cykloalkyliden;

A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer
 3- til 10-leddet cykloalkyliden, indanoyl eller pyranyl,
 10 eller A sammen med karbonatomet som det er festet til representerer 2,2-norbonyliden;

m er 0, 1, 2 eller 3; og

15 R_2 representerer hydrogen eller laverealkyl, allyl, sykloalkyl laverealkylfenyl eller laverealkylpyridyl;

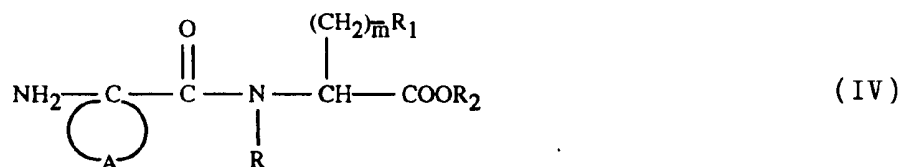
der hvor i hvert tilfelle laverealkyl betyr et mettet,
 lineært eller forgrenet, hydrokarbon med 1-7 karbonatomer;
 20 sykloalkyl(iden) betyr et mettet, syklisk hydrokarbon med 3-7 karbonatomer;

eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav, omfatter at
 man

25

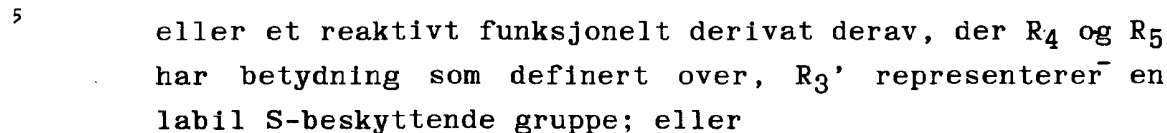
(a) kondenserer en forbindelse med formel (IV)

30



35

der symbolene m, A, R og R_1 har samme betydninger som
 definert over og COOR_2 representerer forestret karboksyl,
 med en karboksylsyre med formel (V)



10



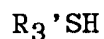
20



30



der symbolene A, R, R₁, R₂, R₄, R₅ og m har betydning som defineret over og X repræsenterer en reaktiv forestret hydroksylgruppe som en utgående gruppe, med en forbindelse med formel



(IX)

der R_3' representerer en labil S-beskyttende gruppe;

5

10

15

20

25

30

35

og omdanner et resulterende produkt der R_3' eventuelt er substituert benzyl til en forbindelse med formel (I) der R_3 er hydrogen; og i ovenfor nevnte prosess, dersom man midlertidig beskytter noe interfererende reaktive grupper, fjernes nevnte beskyttende grupper, og deretter isolerer man den resulterende forbindelsen i oppfinnelsen; og, hvis ønskelig, omdanner en hvilken som helst resulterende forbindelse i oppfinnelsen til en annen forbindelse i oppfinnelsen; og/eller, om ønskelig, omdanner en fri karboksylsyrefunksjon til et farmasøytisk aksepterbart esterderivat, eller omdanner en resulterende ester til fri syre eller til et annet esterderivat; og/eller, om ønskelig, omdanner en resulterende fri forbindelse til et salt eller et resulterende salt til fri forbindelse eller til et annet salt, og/eller, dersom det er ønskelig, separerer en blanding av isomerer eller racemater som er oppnådd til de enkle isomerer eller racemater, og/eller, dersom ønskelig, oppløser et oppnådd racemat til de optiske antipodene.