



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2357/87

(51) Int.Cl.6

C 07 K 5/037

(22) Indleveringsdag: 08 maj 1987

(41) Alm. tilgængelig: 10 nov 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 14 okt 1996

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 maj 1986 JP 107394/86 03 jul 1986 JP 156693/86 26 jan 1987 JP 16361/87

(73) Patenthaver: *Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.; 25, Doshomachi 3-chome; Higashi-ku; Osaka, JP

(72) Opfinder: Tadahiro *Sawayama; JP, Matatoshi *Tsukamoto; JP, Takashi *Sasagawa; JP, Kazuya *Nishimura; JP, Kanoo *Hosoki; JP, Kunihiro *Takayama; JP

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

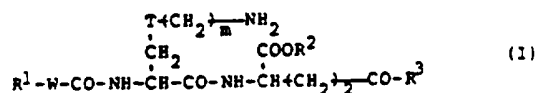
(54) Tripeptidderivater, fremgangsmåde til deres fremstilling og farmaceutiske præparater deraf, især et anti-hypertensivt middel

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2357 - 87

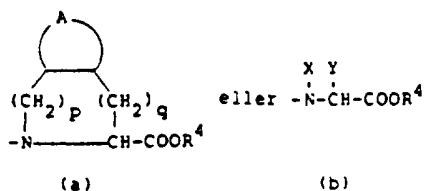
Tripeptidderivater med formlen



hvor R^1 betyder en alkylgruppe, en cycloalkyl- eller cycloalkyl-alkylgruppe, en phenyl- eller phenyl-alkylgruppe, hvori benzenringen eventuelt kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, alkyl, alkoxy, phenyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, dialkylamino og hydroxy, en naphthyl- eller naphthyl-alkylgruppe, hvori naphthalenringen eventuelt kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, alkyl, alkoxy og hydroxy, en heterocyclyl- eller heterocyclyl-alkylgruppe, hvori den heterocycliske gruppe er en mættet eller umættet 5- eller 6-leddet ring indeholdende et nitrogen-, oxygen- eller svovlatom som heteroatom, og eventuelt kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, alkyl, alkoxy, amino, dialkylamino, hydroxy, oxo og en mættet 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heterocyclisk gruppe,

fortsættes

og yderligere eventuelt kan være kondenseret til en benzenring, eller en imidazolylvinylgruppe; R^2 betyder et hydrogenatom, en alkylgruppe eller en benzylgruppe, R^3 betyder en gruppe med formelen



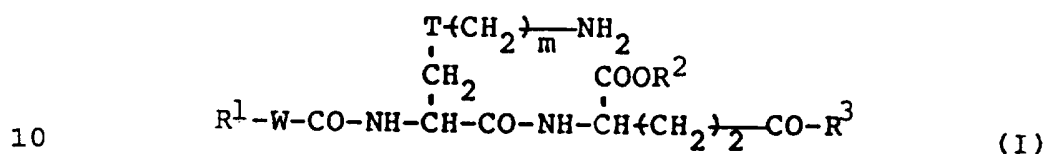
hvor  betyder en benzen-, cyclopentan- eller cyclo-

hexanring, R^4 betyder et hydrogenatom, en alkylgruppe eller en benzylgruppe, p er 0 eller 1, q er 1, 2 eller 3, og X betyder en phenylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med en substituent valgt blandt halogen, alkoxy og hydroxy, en cycloalkylgruppe eller en cycloalkylgruppe, som er kondenseret til en benzenring, og Y betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe, eller X og Y sammen med nitrogen- og carbonatomerne, hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet heterocyclisk ring, som kan indeholde et nitrogen-, oxygen- eller svovl-atom; W betyder en enkeltbinding, -O- eller -NH-, T betyder en enkeltbinding -S- eller -S-, og

 m er 2 eller 3, eller salte deraf, der fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, er anvendelige til behandling af forhøjet blodtryk.

Den foreliggende opfindelse angår tripeptidderivater, fremgangsmåder til deres fremstilling og farmaceutiske præparater deraf, især et antihypertensivt middel.

Den foreliggende opfindelse angår nærmere bestemt
 5 tripeptidderivater med den almene formel



hvori

- 15 R^1 betyder en C_{1-10} -alkylgruppe, en C_{4-7} -cycloalkyl- eller C_{5-7} -cycloalkyl-lavere alkylgruppe, en phenyl- eller phenyl-lavere alkylgruppe, hvori benzenringen eventuelt kan være substitueret med 1-4 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, phenyl, methylendioxy, ethylen-
- 20 dioxy, amino, di-(lavere alkyl)-amino og hydroxy, en naphthyl- eller naphthyl-lavere alkylgruppe, hvori naphthalenringen eventuelt kan være substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy og hydroxy, en heterocyclisk eller heterocyclisk-lavere alkylgruppe,
- 25 hvori den heterocycliske gruppe er en mættet eller umættet 5- eller 6-leddet ring indeholdende 1-3 heteroatomer valgt blandt nitrogen-, oxygen- eller svovlatomer, og eventuelt kan være substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, amino, di-(lavere
- 30 alkyl)-amino, hydroxy, oxo og en mættet 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heterocyclisk gruppe, og yderligere eventuelt kan være kondenseret til en benzenring, eller en imidazolyl-vinylgruppe; R^2 betyder et hydrogenatom, en C_{1-10} -alkylgruppe eller en benzylgruppe, R^3 betyder en 2(S)-carboxy-indolin-1-
- 35 yl- eller 2-carboxy-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-1-yl-gruppe, W betyder en enkeltbinding eller -O-,

T betyder en enkeltbinding, -S- eller -S-, og



m er 2 eller 3, forudsat, at α -carbonatomet i den basiske
 5 aminosyredel har L-konfiguration, medens α -carbonatomet i
 glutaminsyredelen har D-konfiguration,
 eller salte deraf med syrer eller baser.

Som forbindelser, der strukturelt ligner tripeptid-
 derivaterne med formlen I ovenfor, beskriver G.M. Ksander
 10 et al. 1-(L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxyl-
 syre og 1-(N²,N⁶-dibenzoyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre som inhibitorer af angio-
 tensin-omdannende enzym (ACE) (Journal of Medicinal Che-
 mistry, 1985, vol. 28, No. 11, pp. 1606-1611). Denne publi-
 15 kation anfører, at disse kendte forbindelser viser in vitro-
 inhibering af ACE. Egne undersøgelser har imidlertid vist,
 at disse forbindelser i et in vivo-forsøg med rotter ikke
 viser nogen væsentlig antihypertensiv virkning efter oral
 indgivelse.

20 Tripeptidderivaterne med formlen I tilvejebragt ifølge
 opfindelsen er hidtil ukendte forbindelser, som er struk-
 turelt forskellige fra de ovennævnte kendte forbindelser
 ved, at aminogruppen ved N²-stillingen af den basiske amino-
 syredel er mono-substitueret med en specifik substituent,
 25 og aminogruppen ved sidekæden er usubstitueret. Desuden
 er det ganske uventet ud fra de ovennævnte kendte forbin-
 delser, at tripeptidderivaterne med formlen I eller salte
 deraf tilvejebragt ifølge den foreliggende opfindelse ikke
 kun har ACE-inhiberende virkning men også fremragende anti-
 30 hypertensiv virkning ved oral anvendelse i modsætning til
 de kendte forbindelser. Følgelig kan tripeptidderivaterne
 med formlen I og salte deraf i overensstemmelse med den
 foreliggende opfindelse anvendes som lægemidler, især
 antihypertensive midler.

0

Udtrykket "lavere", som er anvendt i den foreliggende beskrivelse og i kravene til betegnelse af en gruppe eller en forbindelse, betyder, at den nævnte gruppe eller forbindelse ikke har mere end 5, fortrinsvis ikke mere end 3 carbonatomer.

5

Alkylgruppen kan være ligekædet eller forgrenet.

"C₁₋₁₀-Alkylgruppen" omfatter methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, tert.butyl, isobutyl, n-hexyl, n-octyl og n-decyl. Methyl og ethyl foretrækkes som den "lavere alkylgruppe". Eksempler på den "lavere alkoxygruppe" omfatter methoxy, ethoxy, tert.butoxy og n-pentyloxy.

10

"C₄₋₇-Cycloalkylgruppen" omfatter cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl og cycloheptyl. Eksempler på en "C₅₋₇-cycloalkyl-lavere alkylgruppe" er cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl og cycloheptylmethyl.

15

"Halogen" omfatter fluor, chlor, brom og iod, og chlor og fluor foretrækkes. Specifikke eksempler på "di(lavere alkyl)amino" er dimethylamino, diethylamino og methylethylamino.

20

Eksempler på en "phenyl-lavere alkylgruppe" er benzyl og phenethyl. Benzenringen i "phenyl"- og "phenyl-lavere alkyl"-grupperne kan eventuelt være substitueret med 1-4, fortrinsvis 1-3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, phenyl, methylendioxy, ethylendioxy, amino, di(lavere alkyl)amino og hydroxy. Eksempler på substituerede phenyl- og phenyl-lavere alkylgrupper omfatter 4-chlorphenyl, 4-fluorphenyl, 4-methylphenyl, 2-methylphenyl, 4-isopropylphenyl, 2-methyl-6-hydroxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 3-methoxy-4-hydroxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl, 4-phenylphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3-amino-4-hydroxyphenyl, 4-dimethylaminophenyl, 4-hydroxyphenyl, 2-hydroxyphenyl, 4-chlorbenzyl, 2-fluorbenzyl, 2-chlorbenzyl, 4-methylbenzyl, 2-methylbenzyl, 4-methoxyphenethyl, 4-phenylbenzyl, 3,4-methylendioxybenzyl og 4-hydroxyphenethyl.

30

35

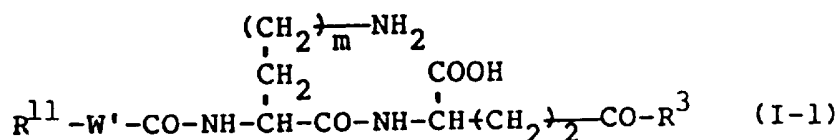
Eksempler på en "naphthyl-lavere alkylgruppe" er α -naphthylmethyl og α -naphthylethyl, og naphthalenringen i "naphthylgruppen" og en "naphthyl-lavere alkylgruppe" kan eventuelt være substitueret med 1-3, fortrinsvis 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy og hydroxy. Eksempler på de substituerede "naphthyl"- og "naphthyl-lavere alkyl"-grupper er 3-hydroxynaphthalen-2-yl, 6-hydroxynaphthalen-2-yl, 3-methylnaphthalen-1-yl-methyl og 6-methoxynaphthalen-1-yl-ethyl.

Eksempler på den "mættede eller umættede 5- eller 6-leddede heterocycliske gruppe indeholdende 1-3 heteroatomer valgt blandt nitrogen-, oxygen- eller svovlatomer" omfatter 2-furyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyridyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl og 2-pyrazinyl. Eksempler på den "heterocycliske-lavere alkylgruppe" omfatter 2-pyridylethyl, 3-pyridylmethyl og morpholinoethyl.

Den heterocycliske ring i disse "heterocycliske" og "heterocycliske-lavere alkyl"-grupper kan eventuelt være substitueret med 1-3, fortrinsvis 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, amino, di(lavere alkyl)amino, hydroxy, oxo og en mættet 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heterocyclisk gruppe (eksempler på denne nitrogenholdige heterocycliske gruppe er 1-pyrrolidinyl og morpholino). Eksempler på sådanne substituerede heterocycliske eller heterocycliske-lavere alkylgrupper omfatter 2-chlorpyridin-5-yl, 2-chlorpyridin-3-yl, 2-methylpyridin-5-yl, 2-methoxypyridin-5-yl, 2-ethoxypyridin-5-yl, 2-n-propyloxypyridin-5-yl, 2-isopropoxypyridin-5-yl, 2-aminopyridin-5-yl, 2-dimethylaminopyridin-5-yl, 2-hydroxypyridin-5-yl, 2-pyrrolidon-5-yl, 2-pyrrolidinylpyridin-5-yl, 2-morpholinopyridin-5-yl, 3-hydroxypyridin-2-ylmethyl, 3-methoxypyridin-2-ylmethyl, 2-chlorpyridin-6-ylmethyl og 2-methylpyridin-6-ylmethyl. En benzenring kan eventuelt være kondenseret til den ovennævnte heterocycliske gruppe. Eksempler på sådan en kondenseret ring er quinolin-3-yl, indolin-2-yl, thianaphthen-2-yl, quinoxalin-2-yl og isoquinolin-1-yl.

I den almene formel I betyder T fortrinsvis en enkeltbinding, og R² betyder fortrinsvis hydrogen.

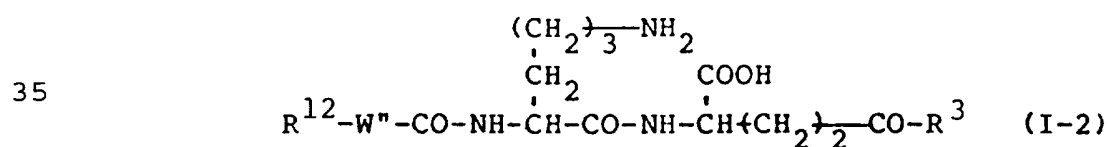
En foretrukken gruppe af tripeptidderivaterne med formelen I tilvejebragt ifølge opfindelsen har den følgende
5 formel



hvor

10 R¹¹-W'- betyder en C₄₋₇-cycloalkyl-, C₄₋₇-cycloalkyloxy-, cyclohexylmethyloxy- eller cyclohexylethyloxygruppe, en phenylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med 1-4 substituent (fortrinsvis 1 substituent) valgt blandt lavere alkoxy, halogen og hydroxy, en benzyloxy- eller phen-
15 ethyloxygruppe, hvori benzenringen eventuelt kan være substitueret med 1-4 substituent (fortrinsvis 1 substituent) valgt blandt lavere alkoxy, methyendioxy og hydroxy, en pyridylgruppe, som eventuelt kan være substitueret, fortrinsvis ved 2- eller 6-stillingen, med en substituent
20 valgt blandt halogen, lavere alkoxy, methyl og dimethylamino, en pyridylmethyloxy- eller pyridylethyloxygruppe, hvori pyridinringen eventuelt kan være substitueret, fortrinsvis ved 3- eller 6-stillingen, med en substituent valgt blandt methoxy og hydroxy, en 2-indolinylnyl-, 2-pyrrolidinyl-, 2-
25 -pyrazinyl-, 2-furyl-, 2-thienyl- eller 3-quinolyylgruppe, eller en 4-imidazolylvinylgruppe, og R³, m og konfigurationerne ved α-carbonatomerne i den basiske aminosyredel og glutaminsyredelen har den samme betydning som ovenfor.

30 En mere foretrukken gruppe af tripeptidderivaterne med formelen I tilvejebragt ifølge opfindelsen har den følgende formel



hvor
 R^{12} -W"- betyder en cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclobutyl-
oxy- eller cyclopentyloxygruppe, en phenylgruppe, som even-
tuelst kan være substitueret ved 2- eller 4-stillingen med
5 en substituent valgt blandt lavere alkoxy (især methoxy)
og hydroxy, en phenethyloxygruppe, som eventuelt kan være
substitueret med hydroxy ved 4-stillingen af benzenringen,
eller en pyridylgruppe, som eventuelt kan være substitueret,
fortrinsvis ved 2- eller 6-stillingen, med halogen (fortrin-
10 vis chlor) eller lavere alkoxy,
og R^3 og konfigurationerne ved α -carbonatomerne i lysindelen
og glutaminsyredelen har den samme betydning som ovenfor.

Tripeptidderivaterne med formlen I ifølge opfindelsen
har en aminogruppe og mindst én carboxylgruppe. Følgelig
15 danner de salte med forskellige syrer, f.eks. uorganiske
syrer, såsom saltsyre og svovlsyre, og organiske syrer,
såsom trifluoreddikesyre og eddikesyre, eller kan eksistere
i form af salte, såsom natrium-, kalium-, calcium- og am-
moniumsalte eller basiske aminosyresalte. Farmaceutisk accep-
20 table salte foretrækkes.

Tripeptidderivaterne med formlen I ifølge opfindelsen
kan også eksistere i form af hydrater eller solvater, såsom
et solvat med dioxan, og det bør forstås, at tripeptidderi-
vaterne ifølge opfindelsen også omfatter sådanne hydrater
25 og solvater.

De følgende forbindelser er særligt foretrukne blandt
tripeptidderivaterne med formlen I.

1-[N^2 -cyclobutylcarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-
-indolin-2(S)-carboxylsyre,
30 (2S,3aS,7aS)-1-[N^2 -cyclobutylcarbonyl-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
(2S,3aS,7aS)-1-[N^2 -cyclopentylcarbonyl-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
1-[N^2 -cyclobutyloxy carbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
35 myl]-indolin-2(S)-carboxylsyre,
(2S,3aS,7aS)-1-[N^2 -cyclobutyloxy carbonyl-L-lysyl-

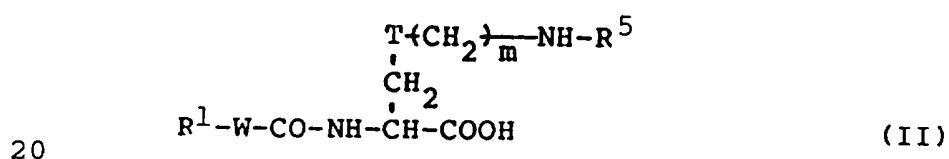
- 0 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 1-[N²-cyclopentyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 myl]-indolin-2(S)-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-cyclopentyloxycarbonyl-L-lysyl-
 5 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 1-[N²-benzoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-
 -2(S)-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-benzoyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 myl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-
 10 -D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-
 -D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 1-[N²-phenethyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 15 myl]-indolin-2(S)-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(phenethyloxycarbonyl)-L-lysyl-
 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxyphenethyloxycarbonyl)-
 -L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
 20 syre,
 1-[N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-
 -2(S)-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 myl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
 25 myl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre-monomonatriumsalt,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-isonicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-
 -glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(pyridin-2-carbonyl)-L-lysyl-
 30 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-chloronicotinoyl)-L-lysyl-
 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-methoxynicotinoyl)-L-lysyl-
 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-ethoxynicotinoyl)-L-lysyl-
 35 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-n-propyloxynicotinoyl)-L-

-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre,
(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-isopropoxyloxynicotinoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

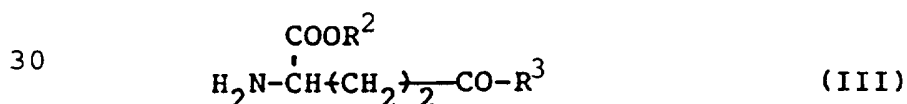
Foretrukne blandt tripeptidderivaterne med formlen
5 (I-2) er dem, hvori R¹²-W"- betyder en phenylgruppe substitueret med hydroxy eller C₁₋₃-alkoxy ved 2- eller 4-stillingen. De derivater, hvori R¹²-W"- betyder 4-hydroxyphenyl er mere foretrukne, og (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
10 syre og (2S,3aS,7aS)-1-[N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre er mest foretrukne.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af et tripeptidderivat ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved

15 (a) omsætning af en forbindelse med den almene formel



hvor R¹, W, T, m og konfigurationen ved α-carbonatomet i den basiske aminosyredel har den ovennævnte betydning, og R⁵
25 betyder et hydrogenatom eller en aminobeskyttelsesgruppe, eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen med en forbindelse med den almene formel

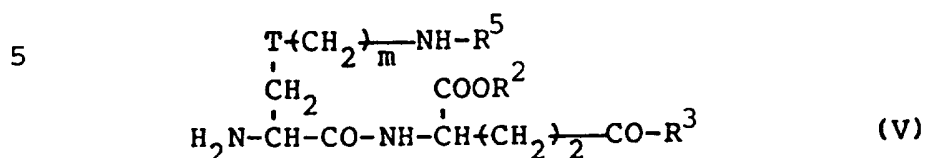


hvor R², R³ og konfigurationen ved α-carbonatomet i glutaminsyredelen har den ovennævnte betydning,
35 eller et syreadditionssalt deraf, eller

(b) omsætning af en forbindelse med den almene formel

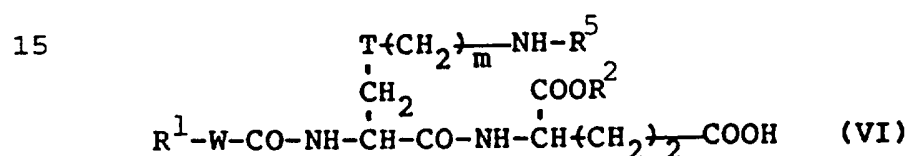


hvor R^1 og W har den ovennævnte betydning, eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen med en forbindelse med den almene formel



hvor R^2 , R^3 , R^5 , T , m og konfigurationerne ved α -carbonatomerne i den basiske aminosyredel og glutaminsyredelen har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf eller

(c) omsætning af en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , R^5 , T , W , m og konfigurationerne ved α -carbonatomerne i den basiske aminosyredel og glutaminsyredelen har den ovennævnte betydning, eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen eller et intramolekylært anhydrid deraf, med en forbindelse med den almene formel



hvor R^3 har den ovennævnte betydning, eller et syreadditionssalt deraf, og, om nødvendigt, fjernelse af beskyttelsesgruppen, som kan forekomme i den dannede forbindelse, og/eller omdannelse af forbindelsen til et salt.

Reaktionerne anvendt ved fremgangsmådevarianterne (a), (b) og (c) er peptideringsreaktioner og kan udføres ved gængse metoder anvendt ved syntese af peptider (se f.eks. Methoden der Organischen Chemie (udgivet af Houben-Weyl), vol. 15, Part I, Part II (1974)). Når carboxylsyreforbindelserne med formlen II, IV og VI omsættes i fri carboxylsyreform med aminforbindelserne med formlen III,

0 V hhv. VII, udføres reaktionerne passende i nærværelse af
et kondensationsmiddel, såsom N,N-dicyclohexylcarbodiimid,
1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid,
carbonyldiimidazol, diphenylphosphorylazid eller diethyl-
5 cyanophosphat. Når der anvendes et carbodiimid som kon-
densationsmiddel, kan f.eks. 1-hydroxybenzotriazol, N-
-hydroxysuccinimid eller N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicar-
boximid sættes til reaktionssystemet til inhibering af
racemisering.

10 I stedet for anvendelse af sådan et kondensations-
middel kan forbindelserne med formlen II, IV og VI om-
sættes i form af deres reaktive derivater ved carboxyl-
gruppen med aminforbindelserne med formlen III, V og
VII. Eksempler på de reaktive derivater af forbindelserne
15 med formlen II, IV og VI er syrehalogenider, syreazider,
blandede syreanhydrider, aktive estere og aktive amider.

Reaktionerne ved fremgangsmådevarianterne (a), (b)
og (c) udføres sædvanligvis i et opløsningsmiddel ved en
temperatur på -40 til +40°C. Et eksempel på et anvendeligt
20 opløsningsmiddel er tetrahydrofuran, dioxan, chloroform,
methylenchlorid, ethylacetat, acetone, methylethylketon,
dimethylformamid, acetonitril, ethanol, methanol eller
vand. Sådant et opløsningsmiddel kan anvendes alene eller
i kombination. Når en syre forekommer som et biprodukt,
25 eller forbindelserne med formlen III, V og VII er syread-
ditionssalte, eller forbindelserne med formlen III, V og
VII har en fri carboxylgruppe, gennemføres reaktionen for-
trinsvis i nærværelse af en base som en syreacceptor. Et
eksempel på en anvendelig base er et alkalimetahydroxid,
30 såsom natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, et alkali-
metalcarbonat eller -hydrogencarbonat, såsom natriumhydro-
gencarbonat, natriumcarbonat eller kaliumcarbonat, eller
en organisk base, såsom triethylamin, N-methylmorpholin,
dicyclohexylamin, pyridin eller 4-dimethylaminopyridin.

35 I de ovennævnte reaktioner kan der anvendes udgangs-
forbindelser, i hvilke aminogruppen eller carboxylgruppen
er beskyttet, som det sædvanligvis er tilfældet ved peptid-

syntese. Der kan anvendes alle beskyttelsesgrupper, som er kendte inden for peptidsynteseområdet til beskyttelse af amino- eller carboxylgruppen, men de bør fortrinsvis vælges i overensstemmelse med formålet (se Methoden der Organischen Chemie nævnt ovenfor). Benzyloxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl og 3-nitro-2-pyridinsulfenyl kan nævnes som eksempler på aminobeskyttelsesgruppen R^5 . Efter reaktionen kan beskyttelsesgrupperne fjernes på en gængs måde. F.eks. kan lavere alkylestere og aralkylestere som beskyttelsesgrupper for carboxylgruppen fjernes ved hydrolyse under anvendelse af fortyndede baser, f.eks. 1-2N NaOH eller KOH. En benzyloxycarbonylgruppe eller benzylgruppen af en benzylester kan hensigtsmæssigt fjernes ved katalytisk reduktion i nærværelse af palladium-carbon eller ved katalytisk transfer-hydrogenering under anvendelse palladium-carbon/ammoniumformiat eller palladium-carbon/cyclohexen eller ved indvirkning af HBr/eddikesyre. En tert.butoxycarbonylgruppe eller tert.butoxygruppen af en tert.butoxyester kan fjernes ved indvirkning af en stærk syre, såsom trifluoreddikesyre, ved stuetemperatur eller under isafkøling.

Tripeptidderivaterne med formlen I ifølge opfindelsen fremstillet som ovenfor beskrevet kan, hvis det er nødvendigt, omdannes til de ovenfor eksemplificerede salte på en gængs måde.

Tripeptidderivaterne med formlen I eller salte deraf, som fremstillet ovenfor, kan isoleres og renses ved en kendt metode, såsom ekstraktion, koncentrering, neutralisering, filtrering, omkrystallisation, søjlechromatografi, højtrykssvæskechromatografi eller en ionbytterharpiks i egnet kombination.

Tripeptidderivaterne med formlen I eller salte deraf ifølge opfindelsen har fremragende farmakologiske virkninger, især antihypertensiv virkning, og er anvendelige som midler til forebyggelse og behandling af kardiovaskulære sygdomme, såsom hypertension og kongestiv hjertelammelse.

Opfindelsen angår derfor endvidere et antihypertensivt middel, som er ejendommeligt ved, at det omfatter et tripeptidderivat med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge opfindelsen, samt endelig også et farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved, at det omfatter et tripeptidderivat med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge opfindelsen og et farmaceutisk acceptabelt bæremateriale eller fortyndingsmiddel.

Den fremragende antihypertensive virkning af tripeptidderivaterne med formlen I eller salte deraf ifølge den foreliggende opfindelse kan påvises ved det følgende in vivo-forsøg for antihypertensiv virkning under anvendelse af renalt hypertensive rotter. Resultaterne af et in vitro-forsøg for ACE-inhiberende virkning er også vist nedenfor.

15

Antihypertensiv virkning

Sprague Dawley hanrotter (5 uger gamle) underkastes konstriktion af den venstre nyrearterie med en sølvklemme (indvendig diameter: 0,22 mm) under let etherbedøvelse. Den højre nyre og nyrearterien lades intakte. Ca. 6-10 uger efter sammensnøring anvendes rotter, som viser et blodtryk over 180 mm Hg. Disse behandlede rotter betegnes renalt hypertensive "two-kidney"-Goldblatt-rotter og anses for en typisk model for renin-angiotensin-afhængig hypertension.

25

Blodtrykket måles ved en hale-manchet-metode under anvendelse af et programmeret elektro-sphygmomanometer ("PE-300", Narco Biosystem, U.S.A.) efter opvarmning ved 38°C i 10 minutter i en varmekasse.

30

Forsøgsforbindelsernes antihypertensive virkning bedømmes efter en enkelt oral indgivelse til renalt hypertensive rotter (3-5 rotter pr. gruppe). Resultaterne er vist i tabel I.

35

0

In vitro-ACE-inhiberende virkning

Forsøgsmediet indeholder et ACE-præparat (kaninlunge), syntetisk substrat (5 mM hippuryl-L-histidyl-L-leucin), 300 mM NaCl og 100 mM fosfatpuffer med en pH-værdi på 8,3. Det blandes til et endeligt volumen på 0,300 ml og inkuberes ved 37°C i 30 minutter i nærværelse eller fraværelse af forsøgsforbindelser. Efter at reaktionen er afsluttet ved tilsætning af 300 µl 1N HCl, ekstraheres dannet hippursyre med 2 portioner ethylacetat. Efter afdampning af ethylacetatet og tilsætning af destilleret vand bestemmes hippursyren ud fra dens absorbans ved 228 nm med et spektrofotometer ("Hitachi 100-41").

ACE-Inhiberingsgraden beregnes ud fra virkninger med og uden forsøgsforbindelser. IC_{50} -Værdien (den molære koncentration, som er nødvendig til 50%'s inhibering af ACE-virkning) fås ud fra en dosis-inhiberings-kurve. Resultaterne er vist i tabel I nedenfor.

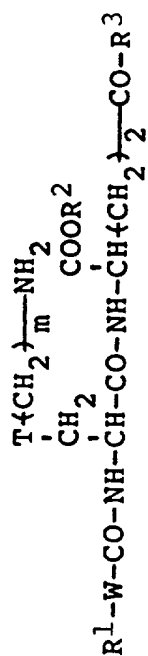
20

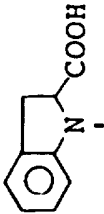
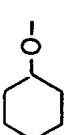
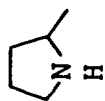
25

30

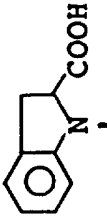
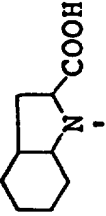
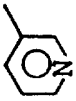
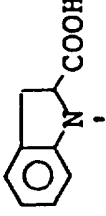
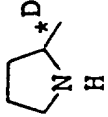
35

Tabel I

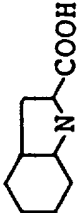
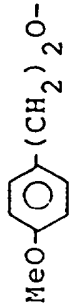
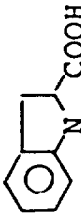
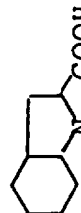


Forbin- delse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blod- tryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse*1	ACE-in- hiberende virkning (IC ₅₀ ; M)
1		enkelt- binding	3	H		-31	5,6x10 ⁻⁹
3		"	3	"	"	-36	1,3x10 ⁻⁸
4		"	"	"	"	-28	8,4x10 ⁻⁹
8		"	"	"	"	-21	2,3x10 ⁻⁸
9		"	"	"	"	-21	3,6x10 ⁻⁸

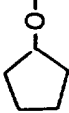
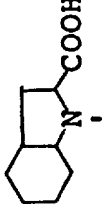
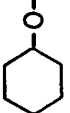
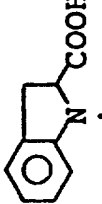
Tabel I (fortsat)

Forbin- delse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blod- tryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse ^{xl}	ACE-inhi- berende virkning (IC ₅₀ ; M)
10		enkelt- binding	3	H		-23	9,5x10 ⁻⁸
11		"	"	"		-37	3,5x10 ⁻⁹
13	"	"	2	"	"	-24	4,9x10 ⁻⁹
14		"	3	"	"	-45	6,4x10 ⁻⁹
15		"	"	"		-21	1,3x10 ⁻⁸
16		"	"	"	"	-24	2,1x10 ⁻⁸

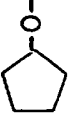
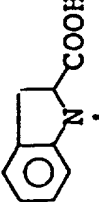
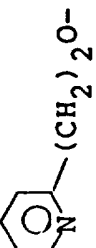
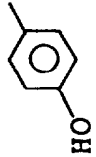
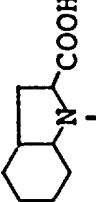
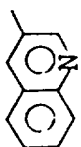
Tabel I (fortsat)

Forbindelse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blodtryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse ^{ml}	ACE-inhiberende virkning (IC ₅₀ ; M)
17		enkeltbinding	3	H		-42	$7,5 \times 10^{-9}$
19		"	"	"	"	-37	$6,8 \times 10^{-9}$
21		"	"	"	"	-29	$4,6 \times 10^{-9}$
22		"	"	"	"	-42	$5,4 \times 10^{-9}$
23		"	"	"		-29	$1,1 \times 10^{-8}$
24		"	"	"		-38	$7,2 \times 10^{-9}$

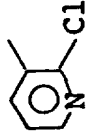
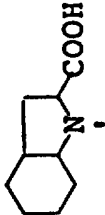
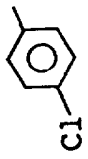
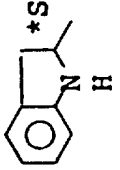
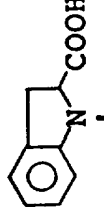
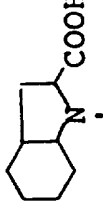
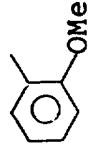
Tabel I (fortsat)

Forbindelse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blodtryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse ^{x1}	ACE-inhiberende virkning (IC ₅₀ ; M)
25		enkeltbinding	3	H		-38	5,8x10 ⁻⁹
26		"	"	"	"	-23	5,0x10 ⁻⁹
27		"	"	"	"	-26	4,6x10 ⁻⁹
28	"	"	"	"		-40	1,4x10 ⁻⁸
29		"	"	"	"	-24	8,0x10 ⁻⁹
30		"	"	"	"	-38	1,1x10 ⁻⁸
31		"	"	"	"	-23	2,2x10 ⁻⁸

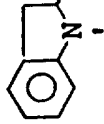
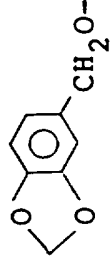
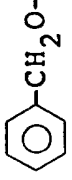
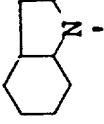
Tabel I (fortsat)

Forbin- delse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blod- tryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse ¹	ACE-inhi- berende virkning (IC ₅₀ ; M)
32		enkelt- binding	3	H		-23	5,1x10 ⁻⁹
33		"	"	"	"	-27	1,2x10 ⁻⁸
34		"	"	"	"	-27	1,1x10 ⁻⁸
46		"	"	"		-52	5,2x10 ⁻⁹
47		"	"	"	"	-29	4,5x10 ⁻⁹
48		"	"	"	"	-27	4,6x10 ⁻⁹

Tabel I (fortsat)

Forbin- delse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blod- tryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse*1	ACE-inhi- berende virkning (IC ₅₀ ; M)
49		enkelt- binding	3	H		-41	5,9x10 ⁻⁹
50		"	"	"	"	-25	6,2x10 ⁻⁹
51		"	"	"	"	-22	8,2x10 ⁻⁹
63		"	"	"		-27	1,6x10 ⁻⁸
64		"	"	H (mono Na- salt)		-44	7,8x10 ⁻⁹
65		"	"	H	"	-38	5,4x10 ⁻⁹

Tabel I (fortsat)

Forbin- delse ifølge eks.	R ¹ -W-	T	m	R ²	R ³	Ændring i blod- tryk (mm Hg) 9 timer efter indgivelse ^{*1}	ACE-inhi- berende virkning (IC ₅₀ ; M)
66		enkelt- binding	3	H		-30	2,7x10 ⁻⁸
69		"	"	"	"	-32	6,6x10 ⁻⁹
71		>S→O	"	"		-31	3,9x10 ⁻⁹
	1-(L-lysyl-γ-D-glutamyl)-indolin-2(s)-carboxyl- syre				*2	-3 ^{*3}	1,88x10 ⁻⁸
	1-(N ² ,N ⁶ -dibenzoyloxycarbonyl-L-lysyl-γ-D-glutamyl)- indolin-2(S)-carboxylsyre					-2 ^{*3}	6,1x10 ⁻⁹

^{*1} Værdierne fås ved en oral indgivelse i en dosis på 10 mg/kg.

^{*2} Forbindelserne beskrevet i Journal of Medicinal Chemistry, 28 (11), pp. 1606-1611 (1985).

^{*3} Værdierne fås ved oral indgivelse i en dosis på 30 mg/kg.

Der ses ingen antihypertensiv virkning, hverken 9 timer eller 1, 3, 5, 7 og 24 timer efter oral indgivelse.

0

Toksicitet

5

Der anvendes hanmus af stammen STD-ddy, som vejer ca. 22 til 25 g. Forsøgsforbindelsernes orale LD₅₀-værdier (eksempel 14 og 46) hos musene viser sig at være mere end 3.000 mg pr. kg kropsvægt. Disse resultater viser, at toksiciteten af forbindelserne er meget svag.

10

De foregående forsøgsresultater viser, at tripeptidderivaterne med formlen I og de farmaceutisk acceptable salte deraf udviser fremragende antihypertensiv virkning med lang varighed og svag toksicitet og derfor kan anvendes som et lægemiddel til behandling af hypertension og kardiovaskulære sygdomme, såsom kongestiv hjertelammelse.

15

20

25

Metoden til indgivelse af tripeptidderivaterne med formlen I ifølge den foreliggende opfindelse kan være oral, parenteral eller intrarectal, men fortrinsvis indgives de oralt. Dosis af tripeptidderivaterne med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf varierer afhængigt af typen af sådan en antihypertensivt virksom forbindelse, indgivelsesmetoden, patientens tilstand, kropsvægt, alder osv. Dosisen er sædvanligvis på 0,001-5,0 mg pr. kg kropsvægt pr. dag, fortrinsvis 0,01-3,0 mg pr. kg kropsvægt pr. dag. Da de aktive tripeptidderivater med formlen I ifølge opfindelsen har en langvarig virkning, er det tilstrækkeligt, at lægemidlet tages én eller to gange om dagen i de anførte totale doser.

30

35

Sædvanligvis indgives tripeptidderivatet med formlen I eller dets farmaceutisk acceptable salt til en patient i form af et farmaceutisk præparat omfattende en terapeutisk virksom og ikke-toksisk mængde af sådan en forbindelse og et farmaceutisk acceptabelt bæremateriale eller fortyndingsmiddel. Det farmaceutiske præparat formuleres ved blanding af tripeptidderivatet med formlen I eller dets farmaceutisk acceptable salt med et farmaceutisk acceptabelt bæremateriale eller fortyndingsmiddel.

Egnede bærematerialer eller fortyndingsmidler er

0 dem, der sædvanligvis anvendes ved tilberedning af læge-
midler, og som ikke reagerer med tripeptidderivaterne med
formlen I eller saltene deraf. Specifikke eksempler på
sådanne bærematerialer omfatter, lactose, stivelse, saccha-
5 rose, mikrokrySTALLINSK cellulose, natriumcarboxymethyl-
cellulose, calciumcarboxymethylcellulose, methylcellulose,
gelatine, akacie, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-
methylcellulose, polyvinylpyrrolidon, let vandfri kisel-
syre, magnesiumstearat, talkum, titandioxid, sorbitanfedt-
10 syreestere, glycerider af mættede fedtsyrer, macrogol, pro-
pylenglycol og vand. Det farmaceutiske præparat kan være
i forskellige dosisformer, såsom tabletter, kapsler, gra-
nulater, fine granulater, pulvere, sirupper, stikpiller
og injektioner, som formuleres på en gængs måde. Flydende
15 præparater kan være i en sådan form, at de kan opløses
eller suspenderes i vand eller andre egnede bærematerialer
lige før anvendelse. Tabletterne kan være overtrukne på
kendt måde. Om ønsket, kan det farmaceutiske præparat inde-
holde smagsstoffer, aromastoffer, konserveringsmidler, puf-
20 fere, salte til at gøre præparatet isotonisk osv.

Sædvanligvis kan det farmaceutiske præparat indeholde
mindst 0,5%, fortrinsvis 1-60% af tripeptidderivatet med
formlen I eller dets farmaceutisk acceptable salt som en
aktiv bestanddel. Præparatet kan også indeholde andre
25 terapeutisk virksomme forbindelser, såsom et diuretisk mid-
del, f.eks. hydrochlorthiazid, triamteren, spironolacton,
furosemid osv.

I det sidstnævnte farmaceutiske præparat kan mængden
af det anvendte diuretiske middel f.eks. være 25-50 mg
30 hydrochlorthiazid, 50-100 mg for triamteren, 50-100 mg for
spironolacton og 10-160 mg for furosemid, hver pr. 5-10
mg af tripeptidderivatet med formlen I. De samme bærematerialer
eller fortyndingsmidler som beskrevet ovenfor kan anvendes
i dette præparat, og præparatet kan være i enhver af de oven-
35 for beskrevne dosisformer.

Tripeptidderivatet med formlen I og det uretiske
middel kan indgives til en patient i enhver af de ovenfor

0

beskrevne dosisformer.

De følgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse mere specifikt. Det bør imidlertid forstås, at de ikke begrænser opfindelsens omfang.

5

Eksempel 1

1-(N²-Benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-
-indolin-2(S)-carboxylsyre.

1,5 g ethyl-1-(O¹-ethyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-
10 -2(S)-carboxylat (som vil blive omtalt som diester A),
1,97 g N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysin
og 0,99 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-
-hydrochlorid (som vil blive omtalt som vandopløseligt
carbodiimid-hydrochlorid) omsættes natten over ved stue-
15 temperatur i methylenchlorid under omrøring. Reaktions-
blandingen vaskes med 5%'s vandig natriumhydrogencarbonat-
opløsning og 10%'s citronsyre, tørres over vandfrit natrium-
sulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk.
Remanensen renses ved silicagelsøjlechromatografi (elue-
20 ringsmiddel: chloroform). Omkrystallisation fra n-hexan
efterfulgt af filtrering giver 2,7 g ethyl-1-(N²-benzyl-
oxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-O¹-ethyl-gamma-
-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat. En portion (2,3 g)
af dette produkt opløses i en blanding af dioxan og vand,
25 og der tilsættes 10 ml 1N NaOH. Blandingen omrøres ved
stuetemperatur i 1,5 timer. Reaktionsblandingen gøres sur
med fortyndet saltsyre, fortyndes med vand og ekstraheres
derpå med chloroform. Ekstrakten tørres over vandfrit
natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket
30 tryk. Remanensen chromatograferes på en søjle (diameter:
2,5 cm og længde: 40 cm) af "CHP20P" (et produkt fra
Mitsubishi Chemical Co., Ltd.; 75-150 µm) under anvendelse
af acetonitril/vand (30%→50% gradient) som et eluerings-
middel. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt op-
35 samles og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk.
Remanensen krystalliseres fra ether/n-hexan og opsamles
ved filtrering, hvorved fås 1,6 g 1-(N²-benzyloxycarbonyl-

0

-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-
-2(S)-carboxylsyre, som har et smeltepunkt på 121-129°C (søn-
derdeling).

20 ml Trifluoreddikesyre sættes til 1,1 g af dette
5 produkt under isafkøling, og blandingen omrøres i 15 minut-
ter og koncentrerer derpå til tørhed under formindsket
tryk ved stuetemperatur. Remanensen renses ved søjlechromatografi ("CHP20P"-søjle, 0% → 60% acetonitril/vand-
-gradient). De ønskede fraktioner koncentrerer under for-
10 mindsket tryk, og koncentreringen stoppes, når krystal-
lerne begynder at udfælde. Remanensen afkøles, og de ud-
fældede krystaller opsamles ved filtrering, hvorved fås
0,68 g af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt: 190-204°C (sønderdeling).

15 $[\alpha]_D^{27}$: -78,5° (1N-NaOH)

Elementæranalyse for C₂₈H₃₄N₄O₈·1,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,27	6,38	9,71
Fundet:	58,51	6,48	9,92.

20

Eksempel 2-7

På samme måde som i eksempel 1 syntetiseres de følg-
ende forbindelser.

1-(N²-Benzyloxycarbonyl-L-ornithinyl)-gamma-D-gluta-
25 myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 2).

Smeltepunkt: 204-211°C (sønderdeling)

$[\alpha]_D^{27}$: -79,0° (1N-NaOH)

Elementæranalyse for C₂₇H₃₂N₄O₈·1,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
30 Beregnet:	57,59	6,18	9,95
Fundet:	57,58	6,10	9,81.

1-(N²-Phenethyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 3).

35 Smeltepunkt: 199-204°C.

$[\alpha]_D^{26}$: -82,1° (1N-NaOH).

0

Elementæranalyse for $C_{29}H_{36}N_4O_8 \cdot 1,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,48	6,60	9,41
Fundet:	58,25	6,82	9,41.

5

1-(N²-Cyclohexyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 4).

Smeltepunkt: 197-205°C.

 $[\alpha]_D^{27}$: -85,3° (1N-NaOH).

10

Elementæranalyse for $C_{27}H_{38}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,09	7,24	9,69
Fundet:	56,15	7,59	9,84.

15

1-(N²-Methoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 5).

 $[\alpha]_D^{28}$: -86,8° (1N-NaOH).Elementæranalyse for $C_{29}H_{36}N_4O_9 \cdot 2H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
20 Beregnet:	51,36	6,43	10,90
Fundet:	51,36	6,66	10,89.

1-(N²-n-Octyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 6).

25

Smeltepunkt: 199-202°C.

 $[\alpha]_D^{28}$: -82,3° (1N-NaOH).Elementæranalyse for $C_{29}H_{44}N_4O_8 \cdot 2,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,02	7,94	9,01
30 Fundet:	56,29	7,98	9,13.

1-(N²-Cycloheptyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 7).

Smeltepunkt: 190-195°C.

35

 $[\alpha]_D^{25}$: -84,6° (1N-NaOH).

0

Elementæranalyse for $C_{28}H_{40}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,79	7,40	9,46
Fundet:	56,68	7,46	9,39.

5

Eksempel 8

1-[N²-(2-Furoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-
-2(S)-carboxylsyre.

2,0 g 2-Furancarboxylsyre, 2,26 g N-hydroxysuccinimid
10 og 3,76 g vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid omrøres
natten over ved stuetemperatur i tetrahydrofuran (THF)/me-
thylenchlorid. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed
under formindsket tryk, og remanensen ekstraheres med ethyl-
acetat. Det organiske lag vaskes successivt med 10%'s
15 saltsyre, mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning
og mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vand-
frit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formind-
sket tryk. Remanensen omkrystalliseres fra isopropanol,
og der fås 2,8 g N-(2-furoyloxy)-succinimid (smeltepunkt:
20 126-127°C). Til en opløsning af 1,79 g af det dannede suc-
cinimid og 2,0 g N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysin i THF/vand
sættes 2,9 g triethylamin, og blandingen omrøres natten over
ved stuetemperatur. THF afdampes under formindsket tryk, og
den tilbageværende opløsning indstilles til en pH-værdi på
25 2-3 med 10%'s saltsyre og ekstraheres derpå med ethylacetat.
Ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentre-
res til tørhed under formindsket tryk. Remanensen renses
ved søjlechromatografi ("CHP20P"-søjle, 30% → 60% acetoni-
tril/vand-gradient), hvorved fås 2,3 g N²-(2-furoyl)-N⁶-
30 -benzyloxycarbonyl-L-lysin, $[\alpha]_D^{25}$: -4,6° (methanol). En
portion (1,35 g) af dette produkt og 1,0 g af diester A
opløses i methylenchlorid, og der tilsættes 0,66 g vandop-
løseligt carbodiimid-hydrochlorid. Blandingen omrøres nat-
ten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes
35 successivt med 10%'s saltsyre, mættet vandig natriumhydro-
gencarbonatopløsning og vand, tørres over vandfrit natrium-
sulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk.

0 Remanensen genudfældes fra ether/ethanol, hvorved fås 1,8 g ethyl-1-[N²-(2-furoyl)-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylat (smp.: 120-123°C). Til en opløsning af 1,65 g af den fremkomne

5 ethylester i dioxan sættes 6,85 ml 1N-NaOH, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen gøres derpå sur med 10%'s saltsyre og ekstraheres derpå med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og

10 koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen krystalliseres fra petroleumsether/ethylacetat og opsamles ved filtrering, hvorved fås 1,50 g 1-[N²-(2-furoyl)-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre. Til en methanolopløsning af 1,35 g af dette

15 produkt sættes 0,35 g ammoniumformiat og 0,4 g 10%'s palladium-carbon, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 7 timer. Katalysatoren fjernes, og methanolet afdampes under formindsket tryk. Derpå tilsættes ethylacetat, og blandingen ekstraheres med 10%'s saltsyre. Ekstrakten

20 chromatograferes på en søjle af "CHP20P" under anvendelse af acetonitril/vand (0% → 60% gradient) som et elueringsmiddel til dannelse af en fraktion indeholdende ca. 70% af det ønskede produkt. Fraktionen renses ved søjlechromatografi (en søjle af "ODS-Q3", et produkt fra Wako Pure

25 Chemical Co., Ltd., som har en diameter på 4 cm og en længde på 30 cm; acetonitril/1%'s trifluoreddikesyre, 1:9), hvorved fås 0,65 g af et pulver. Pulveret chromatograferes yderligere på en søjle af "CHP20P" (0% → 60% acetonitril/vand-gradient) og koncentrerer til tørhed under

30 formindsket tryk. Remanensen opløses i vand og lyofiliseres, hvilket giver 0,3 g af den ønskede forbindelse.

$[\alpha]_D^{25}$: -67,1° (1N-NaOH)

Elementæranalyse for C₂₅H₃₀N₄O₈ · 2,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
35 Beregnet:	54,10	6,27	10,09
Fundet:	54,16	6,17	9,98.

0

Eksempel 9

På samme måde som i eksempel 8 fremstilles 1-(L-prolyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre.

5 $[\alpha]_D^{26}$: $-99,1^\circ$ (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{25}H_{35}N_5O_7 \cdot 3,5H_2O$

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	51,71	7,29	12,06
Fundet:	51,48	7,31	12,02.

10

Eksempel 10

1-[N²-[3-(4-Imidazolyl)-propenoyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre

0,56 g Ammoniumformiat og 0,4 g 10%'s palladium-carbon sættes til en ethanolopløsning af 2,1 g ethyl-1-
 15 -(N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat (se eksempel 1), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og moder-
 20 luden koncentrerer under formindsket tryk. Ethylacetat sættes til remanensen, og blandingen vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres derpå over vandfrit natriumsulfat, hvorved fås 1,7 g ethyl-1-(N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-
 25 -carboxylat (smp. 114-117°C). Til en opløsning af 1,4 g af produktet og 0,4 g urocansyre i dimethylformamid (DMF)/-methylenchlorid sættes 1,17 g vandopløseligt carbodiimidhydrochlorid, og blandingen omrøres natten over ved stue-
 30 temperatur. Opløsningsmidlet afdampes under formindsket tryk. Remanensen krystalliseres i mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og opsamles ved filtrering. Krystallerne vaskes med vand og genudfældes fra ether/ethanol, og der fås 1,4 g af et pulver. Dette renses ved silicagel-søjlechromatografi (methanol/chloroform, 1:1), hvilket giver
 35 1,0 g af et pulver. En portion (0,9 g) af det dannede pulver opløses i 20 ml dioxan, og der tilsættes 3,8 ml 1N-NaOH.

0 Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer, neutrali-
 seres med vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og koncen-
 treres under formindsket tryk. Remanensen opløses i vand.
 Opløsningen indstilles til en pH-værdi på 5 med vandig
 5 kaliumhydrogensulfatopløsning og chromatograferes på en
 søjle af "CHP20P" (0% → 60% acetonitril/vand-gradient),
 hvorved fås 0,65 g af et pulver. En portion (0,55 g) af
 dette pulver henstilles sammen med 20 ml trifluoreddike-
 syre under isafkøling i 30 minutter, hvorpå trifluoreddike-
 10 syren afdampes under formindsket tryk ved stuetemperatur.
 Remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (0%
 → 30% acetonitril/vand-gradient), og de fremkomne rensede
 fraktioner koncentreres. Remanensen lyofiliseres, hvorved
 fås 0,33 g af den ønskede forbindelse.

15 $[\alpha]_D^{25}$: -43,1° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{26}H_{32}N_6O_7 \cdot 3H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	52,52	6,44	14,13
Fundet:	52,38	6,50	14,14.

20

Eksempel 11

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-
 -D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

15,8 g Vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid
 25 sættes til en methylenchloridopløsning indeholdende 24,5 g
 N-benzyloxycarbonyl-0¹-ethyl-G-glutaminsyre, 17,5 g ethyl-
 -(2S,3aS,7aS)-octahydro-1H-indol-D-carboxylat-hydrochlorid
 og 7,58 g triethylamin, og blandingen omrøres natten over
 ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes successivt
 30 med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, vand,
 10%'s saltsyre og vand, tørres over vandfrit natriumsulfat
 og koncentreres til tørhed under formindsket tryk, hvilket
 giver 34,1 g af et olieagtigt materiale. Det olieagtige
 materiale opløses i 400 ml ethanol, og der tilsættes 3 g
 35 10%'s palladium-carbon. Medens blandingen omrøres ved stue-
 temperatur tilsættes 12 g ammoniumformiat i tre delte por-
 tioner. Efter 1 time fjernes katalysatoren ved filtrering,

0 og filtratet gøres surt med saltsyre og koncentreres til
tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i vand
og vaskes med ethylacetat. Det vandige lag alkaliseres
med natriumhydrogencarbonat og ekstraheres med methylen-
5 chlorid. Det organiske lag tørres over vandfrit natrium-
sulfat og koncentreres til tørhed under formindsket tryk,
hvorved fås 23,5 g ethyl-(2S,3aS,7aS)-1-(O¹-ethyl-gamma-
-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylat (som vil
blive omtalt som diester B) som et olieagtigt stof. En
10 portion (23 g) af diester B opløses i 150 ml ethanol, og
der tilsættes 210 ml 1N-NaOH. Blandingen omrøres ved stue-
temperatur i 5,5 timer, gøres sur med saltsyre og concen-
trereres under formindsket tryk. Den tilbageværende opløs-
ning renses ved søjlechromatografi (en søjle af "CHP20P",
15 0%→30% acetonitril/vand-gradient). De rensede fraktioner
koncentreres til tørhed under formindsket tryk, hvilket giver
6,31 g af et produkt. De utilstrækkeligt rensede fraktioner
koncentreres til tørhed under formindsket tryk. Remanensen
opløses i vand, neutraliseres med natriumhydrogencarbonat
20 og renses igen ved søjlechromatografi (en søjle af "CHP20P",
0%→30% acetonitril/vand-gradient), hvorved fås 8,70 g af
et produkt. Disse produkter kombineres, og der fås 15,01 g
(2S,3aS,7aS)-1-(gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-
-carboxylsyre (smp. 191-192°C). Til en vandig opløsning af
25 2 g af det dannede produkt og 2,68 ml triethylamin sættes
40 ml THF. Under omrøring tilsættes 3,06 g N²-benzyloxycar-
bonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysin-N-hydroxysuccinimid-
ester. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur
og koncentreres derpå under formindsket tryk. Den tilbage-
30 værende opløsning blandes med 10% citronsyre og ekstraheres
med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med mættet natri-
umchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og
koncentreres under formindsket tryk, hvorved fås 3,96 g af
et pulver. En portion (3,46 g) af dette pulver får lov til
35 at stå i 35 ml trifluoreddikesyre i 20 minutter under isaf-
køling og koncentreres derpå til tørhed under formindsket
tryk. Remanensen opløses i vand, indstilles til en pH-værdi

0

på 4 med natriumhydrogencarbonat og renses ved søjlechromatografi (en søjle af "CHP20P", 0% → 60% acetonitril/vandgradient). De ønskede fraktioner koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 1,6 g af den ønskede

5

forbindelse som et hvidt pulver.

$[\alpha]_D^{26}$: $-40,0^\circ$ (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{28}H_{40}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,79	7,40	9,46
10 Fundet:	56,88	7,47	9,33.

Eksempel 12

Ethyl-(2S,3aS,7aS)-1-(N²-benzyloxycarbonyl-L-ornithinyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylat.

15

I 20 ml methylenchlorid opløses 1,81 g N²-benzyloxycarbonyl-N⁵-tert.butoxycarbonyl-L-ornithin og 1,75 g af diester B, og 1,04 g vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid sættes til opløsningen. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes successivt med 10% 's citronsyre, vand, mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 3,2 g af et viskøst olieagtigt produkt. En portion (3,0 g) af det olieagtige produkt opløses i 20 ml trifluoreddikesyre og henstilles med isafkøling i 15 minutter. Trifluoreddikesyren afdampes under formindsket tryk. Remanensen blandes med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag ekstraheres med 10% 's saltsyre. Det vandige lag alkaliseres med natriumhydrogencarbonat og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvilket giver 1,2 g af et viskøst olieagtigt produkt. Det olieagtige produkt opløses i ethanol, og der tilsættes 3

35

0

ml 1N-NaOH. Blandingen omrøres i 30 minutter under isafkøling. Opløsningen blandes med 3 ml 1N saltsyre og koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen renses ved søjlechromatografi (en søjle af "CHP20P", 0% → 60% acetonitril/vand-gradient). De rensede fraktioner koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,60 g af den ønskede forbindelse som et hvidt pulver.

5

$$[\alpha]_D^{25}: -46,0^\circ \text{ (ethanol).}$$

10

Elementæranalyse for $C_{29}H_{42}N_4O_8 \cdot 1,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,89	7,54	9,31
Fundet:	57,74	7,33	9,29.

15

Eksempel 13

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Benzyloxycarbonyl-L-ornithinyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

0,5 g Af den endelige forbindelse fremstillet i eksempel 12 opløses i ethanol, og der tilsættes 5 ml 1N-NaOH.

20

Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer, og der tilsættes 5 ml 1N saltsyre. Blandingen koncentrerer derpå under formindsket tryk, og remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (0% → 60% acetonitril/vand-gradient). De rensede fraktioner koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,30 g af den ønskede forbindelse som et hvidt pulver.

25

[α]_D²⁶: -39,4° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{27}H_{38}N_4O_8 \cdot 2H_2O$:

30

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,66	7,27	9,62
Fundet:	55,39	7,08	9,49.

35

0

Eksempel 14

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

Metode a)

5 Til en blanding af 20 ml THF og 3 ml vand sættes 4,42 g N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-tert.butoxycarbonyl-L-lysin-N-hydroxysuccinimidester, 2,89 g (2S,3aS,7aS)-1-(gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (se eksempel 11) og 2,6 ml triethylamin, og blandingen omrøres i 5 timer
10 ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen blandes med vandig mættet natriumchloridopløsning og vaskes med ethylacetat. Det vandige lag gøres surt med 10% citronsyre og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med mættet natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås
15 5,19 g af en remanens. Remanensen renses ved søjlechromatografi (en søjle af "CHP20P", 0% → 60% acetonitril/vand-gradient). De fremkomne fraktioner koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i dioxan/vand og lyofiliseres, hvorved fås 4,7 g (2S,3aS,7aS)-1-(N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre. En portion (2,27 g) af produktet opløses i 50 ml trifluoreddikesyre og henstilles i 15 minutter under isafkøling og koncentrerer derefter
20 til tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i vand, indstilles til en pH-værdi på 4 og chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (0% → 50% acetonitril/vand-gradient). De ønskede fraktioner koncentrerer under formindsket tryk, hvorved fås 1,15 g (2S,3aS,7aS)-1-(N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre som et glasagtigt produkt. En portion (1,0 g) af det glasagtige produkt opløses i en blanding af N,N-dimethylformamid og THF, der tilsættes 0,5 ml triethylamin og 0,39 g
25 N-(nicotinoyloxy)-succinimid, og blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Fortyndet saltsyre sættes til reak-

30

35

0

tionsblandingen, og blandingen ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Det fremkomne glasagtige produkt opløses i 25 ml ethanol, og der tilsættes 0,6 g ammoniumformiat og 0,3 g 10%'s palladium-carbon. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og moderluden koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (0% → 60% acetonitril/vand-gradient). De ønskede fraktioner koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, og der fås 0,5 g af den ønskede forbindelse.

$$[\alpha]_D^{28}: -27,2^\circ (\text{H}_2\text{O}).$$

Elementæranalyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	54,58	7,31	12,24
Fundet:	54,62	7,25	12,20

Metode b)

20

18 g D-glutaminsyre og 31,75 g natriumcarbonat opløses i 200 ml vand, og derpå tilsættes 37,5 g N-carboethoxyphthalamid under isafkøling. Blandingen omrøres derpå ved stuetemperatur i 4 timer. De uopløselige materialer fjernes ved filtrering. Opløsningen gøres sur med 6N saltsyre og henstilles natten over ved 4°C. De udfældede krystaller opsamles ved filtrering, vaskes med koldt vand og tørres, hvorved fås 33,2 g N-phthaloyl-D-glutaminsyre (smp. 162-164°C). En portion (30 g) af denne forbindelse sættes til 90 ml eddikesyreanhydrid, og blandingen omrøres ved 55°C, indtil forbindelsen opløses. Straks efter opløsning afkøles opløsningen, og der tilsættes 150 ml vandfri ether/n-hexan (2:1). De udfældede krystaller opsamles ved filtrering, og der fås 18,2 g N-phthaloyl-D-glutaminsyreanhydrid (smp. 203-206°C). 6,13 g (2S,3aS,7aS)-octahydro-

35

0 -lH-indol-2-carboxylsyre opløses i 40 ml pyridin, og der
tilsættes 9,39 g N-phthaloyl-D-glutaminsyreanhydrid. Blan-
dingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Ethylacetat
sættes til reaktionsblandingen, og blandingen vaskes suc-
5 cessivt med fortyndet saltsyre og vandig natriumchlorid-
opløsning og tørres. Opløsningsmidlet afdampes, og remanen-
sen krystalliseres fra en lille mængde ethylacetat. Kry-
stallerne opsamles ved filtrering, vaskes med ether og
tørres, hvorved fås 13,1 g (2S,3aS,7aS)-1-(N-phthaloyl-
10 -gamma-D-glutamyl)-octahydro-lH-indol-2-carboxylsyre (smp.
194-198°C). Den fremkomne forbindelse opløses i 200 ml
ethanol, og der tilsættes 6,13 g hydrazin-monohydrat. Blan-
dingen omrøres natten over ved stuetemperatur, og der til-
sættes 60 ml vand. Opløsningen indstilles til en pH-værdi
15 på 4-5 med 12N saltsyre, og bundfaldet fjernes ved filtre-
ring. Moderluden koncentrerer. Remanensen chromatograferes
på en søjle af "HP-20" (et produkt fra Mitsubishi Chemical
Co., Ltd.). Søjlen vaskes med vand og elueres med 70%'s
methanol. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt kon-
20 centreres under formindsket tryk, og der fås 6,13 g (2S,3aS,-
7aS)-1-(gamma-D-glutamyl)-octahydro-lH-indol-2-carboxylsyre
(smp. 191-192°C). En portion (1,8 g) af denne forbindelse
og 1,28 g natriumcarbonat opløses i en blanding af 40 ml
acetonitril og 30 ml vand. Opløsningen afkøles til -10°C,
25 og under omrøring tilsættes 2,1 g N⁶-benzyloxycarbonyl-L-
-lysin-N-carboxylsyreanhydrid. Blandingen omrøres ved -10°C
i 2 timer. Reaktionsblandingen adskilles i to lag. Det van-
dige lag vaskes med kold acetonitril, og der tilsættes 200
ml ethanol. Bundfaldet fjernes ved filtrering. Moderluden
30 koncentrerer og chromatograferes på en søjle af "CHP20P"
(0%→60% acetonitril/vand-gradient). Fraktioner indehold-
ende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under for-
mindsket tryk, og der fås 1,9 g (2S,3aS,7aS)-(N⁶-benzyloxy-
carbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-lH-indol-2-
35 -carboxylsyre. Dette produkt opløses i 30 ml ethanol, og
der tilsættes 0,9 g ammoniumformiat og 0,5 g 10%'s palladium-
carbon. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur.

0 Katalysatoren fjernes ved filtrering, og moderluden kon-
centreres til tørhed under formindsket tryk. Remanensen
chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (0% → 30% aceto-
nitril/vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede
5 produkt koncentreres til tørhed under formindsket tryk.
Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 1,05 g (2S,3aS,7aS)-
-1-(L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-car-
boxylsyre $[[\alpha]_D^{30}: -5,4^{\circ} (H_2O)]$. En portion (1,0 g) af
den fremkomne carboxylsyre og 0,46 g natriumcarbonat op-
10 løses i en blanding af 10 ml THF og 30 ml vand, og med
kraftig omrøring og isafkøling tilsættes 0,39 g nicotinoyl-
chlorid-hydrochlorid. Blandingen omrøres yderligere i 2
timer. Reaktionsblandingen koncentreres under formindsket
tryk og indstilles til en pH-værdi på 2-3 med fortyndet
15 saltsyre. Opløsningen chromatograferes på en søjle af
"CHP20P" (0% → 60% acetonitril/vand-gradient). Fraktioner
indeholdende det ønskede produkt koncentreres til tørhed
under formindsket tryk og lyofiliseres, hvorved fås 0,15
g af den ønskede forbindelse.

20

Metode c)

En blanding af 5,0 g D-glutaminsyre og 7,1 g natrium-
carbonat opløses i en blanding af 170 ml vand og 200 ml
acetonitril, og der tilsættes en opløsning af 11 g N⁶-ben-
25 zyloxy-carbonyl-L-lysin-N²-carboxylsyreanhydrid i aceto-
nitril ved -10°C under omrøring. Blandingen omrøres yder-
ligere i 2 timer ved -10°C. Det vandige lag vaskes med
kold acetonitril, neutraliseres og koncentreres under for-
mindsket tryk. Remanensen renses ved "CHP20P"-søjlechroma-
30 tografi (0% → 50% acetonitril/vand-gradient) og omkrystal-
liseres fra fortyndet alkohol, hvorved fås 6,3 g N⁶-ben-
zyloxy-carbonyl-L-lysyl-D-glutaminsyre (smp. 149-150°C).
En portion (6,0 g) af dette produkt og 3,0 g natriumcar-
bonat opløses i en blanding af 100 ml vand og 40 ml THF,
35 og med omrøring under isafkøling tilsættes en THF-opløsning
af 3,2 g N-(nicotinoyloxy)-succinimid. Blandingen omrøres
ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen neutrali-

0 seres og koncentrerer under formindsket tryk. Den tilbage-
værende opløsning indstilles til en pH-værdi på 2 og under-
kastes "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 60% acetonitril/-
vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede pro-
5 dukt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvor-
ved fås 4,8 g N²-nicotinoyl-N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-
-D-glutaminsyre. En portion (4,0 g) af dette produkt om-
røres i 100 ml eddikesyreanhydrid i 2 timer og koncentre-
res til tørhed under formindsket tryk ved en lav temperatur,
10 og remanensen opløses i 50 ml methylenchlorid. Opløsningen
vaskes med vand og tørres, og opløsningsmidlet afdampes,
hvorved fås 3,5 g groft rensat N²-nicotinoyl-N⁶-benzyloxy-
carbonyl-L-lysyl-D-glutaminsyreanhydrid. Det fremkomne an-
hydrid (3,5 g) sættes til en opløsning af 1,2 g (2S,3aS,-
15 7aS)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre i 15 ml pyridin, og
blandingen omrøres ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktions-
blandingen koncentrerer til tørhed under formindsket tryk
ved stuetemperatur. Remanensen opløses i vand, og opløs-
ningens pH-værdi indstilles til 2. Opløsningen underkastes
20 "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 60% acetonitril/vand-
gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt
koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved
fås 1,3 g (2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl-N⁶-benzyloxycar-
bonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-car-
25 boxylsyre. Denne forbindelse opløses i 25 ml ethanol, og
der tilsættes 1,2 g ammoniumformiat og 0,5 g 10%'s palla-
dium-carbon. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3
timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og moderluden
koncentrerer til tørhed ved "CHP20P"-søjlechromatografi
30 (0% → 60% acetonitril/vand-gradient) og lyofiliseres, hvor-
ved fås 0,8 g af det samme slutprodukt som fremstillet ved
metode a) ovenfor.

0

Eksempel 15-20

De følgende forbindelser syntetiseres på den samme måde som i eksempel 14 (metode a)).

1-(N²-Cyclohexylmethoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 15).

Smeltepunkt: 186-191°C.

$[\alpha]_D^{27}$: -84,4° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₈·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
10 Beregnet:	57,23	7,38	9,53
Fundet:	57,33	7,67	9,64.

1-(D-Prolyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 16).

15 Smeltepunkt: 209-216°C (sønderdeling).

$[\alpha]_D^{30}$: -66,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₅H₃₅N₅O₇·3,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	51,71	7,29	12,06
20 Fundet:	51,58	7,40	12,08.

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Cyclobutancarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 17).

25 $[\alpha]_D^{23}$: -46,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₅H₄₀N₅O₇·2H₂O·0,25C₄H₈O₂:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,11	8,18	9,89
Fundet:	55,16	7,98	9,78

30

1-(L-Pyroglutamyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 18).

$[\alpha]_D^{25}$: -81,0° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₅H₃₃N₅O₈·3,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
35 Beregnet:	50,88	6,75	11,87
Fundet:	50,85	6,56	11,96.

0 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(Pyridin-2-carbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 19).

$[\alpha]_D^{25}$: -19,2° (H₂O).

5 Elementæranalyse for C₂₆H₃₇N₅O₇·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,45	7,25	12,44
Fundet:	55,74	7,05	12,42.

10 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel
20).

$[\alpha]_D^{26}$: -15,2° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₈·3,5H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	53,92	7,60	8,98
Fundet:	53,77	7,33	9,13.

Eksempel 21

20 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-Phenethyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

5,12 g N,N'-disuccinimylcarbonat, 2,44 g phenethyl-
alkohol og 0,49 g 4-dimethylaminopyridin omrøres i methy-
lenchlorid i 3 dage. Reaktionsblandingen vaskes med vand,
25 tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tør-
hed under formindsket tryk. Remanensen krystalliseres fra
ether. Krystallerne opsamles ved filtrering, hvorved fås
3,5 g N-(phenethyloxycarbonyloxy)-succinimid (smp. 69-72°C).
2,53 g N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysin opløses i en blanding
30 af 30 ml acetonitril og 50 ml 5%'s kaliumcarbonat, og der
tilsættes 2,9 g N-(phenethyloxycarbonyloxy)-succinimid.
Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Reaktions-
blandingen vaskes med chloroform. Det vandige lag gøres
surt med 10%'s citronsyre og ekstraheres med chloroform.
35 Ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat og koncen-

0

treres til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 4,5 g N⁶-tert.butoxycarbonyl-N²-phenethyloxycarbonyl-L-lysin som et olieagtigt produkt. En portion (1,26 g) af det olieagtige produkt og N,N'-disuccinimidylcarbonat omrøres i ethylacetat i 3 timer, og derpå tilsættes en ethylacetatopløsning indeholdende 1,0 g (2S,3aS,7aS)-1-(gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre og 0,256 g pyridin, og blandingen omrøres yderligere i 5 timer. Reaktionsblandingen ekstraheres med 5%'s natriumhydrogencarbonatopløsning. Ekstrakten gøres sur med 10%'s citronsyre og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i 20 ml trifluoreddikesyre, henstilles ved stuetemperatur i 20 minutter og koncentrerer derefter til tørhed under formindsket tryk. Remanensen underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 60% acetonitril/vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen opløses i dioxan/vand og lyofiliseres, hvorved fås 0,3 g af den ønskede forbindelse.

15 $[\alpha]_D^{32}$: -36,9° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₉H₄₂N₄O₈·2H₂O·0,25C₄H₈O₂:

	C%	H%	N%
Beregnet:	56,95	7,65	8,85
25 Fundet:	56,92	7,87	8,64.

Eksempel 22

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Benzoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

30 (1) 2,0 g Natriumcarbonat opløses i 10 ml vand, og der tilsættes 4,83 g (2S,3aS,7aS)-1-(gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre. Efter at der er dannet en opløsning tilsættes 40 ml THF. Med kraftig omrøring tilsættes gradvis 7,46 g N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxy-

35

0

carbonyl-L-lysin-N-hydroxysuccinimidester. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentrereres halvt, gøres sur med 10%'s citronsyre og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med

5 mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrereres til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 9,17 g (2S,3aS,7aS)-1-(N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

10 (2) En portion (6,2 g) af den fremkomne carboxylsyre opløses i 60 ml ethanol, og der tilsættes 1,0 g 10%'s palladium-carbon. Med omrøring tilsættes lidt efter lidt 2,5 g ammoniumformiat. Blandingen omrøres i 4 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering. Moderluden koncentrereres

15 til tørhed, og ethylacetat sættes til remanensen. Det fremkomne pulver opsamles ved filtrering, og der fås 3,9 g (2S,3aS,7aS)-1-(N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

(3) En portion (1,0 g) af den fremkomne carboxylsyre

20 opløses i 7 ml vand, og der tilsættes 0,55 g natriumhydrogencarbonat og 12 ml THF. Med kraftig omrøring tilsættes 0,46 g N-benzoyloxysuccinimid, og blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentrereres halvt, gøres sur med 10%'s citronsyre og ekstraheres

25 med methylenchlorid. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrereres til tørhed under formindsket tryk.

(4) Til remanensen sættes 20 ml trifluoreddikesyre under isafkøling, og blandingen omrøres i 15 minutter. Trifluoreddikesyren afdampes under formindsket tryk. Remanensen

30 chromatograferes på en søjle af "CHP20P" under anvendelse af acetonitril/vand (0% → 50% gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrereres til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås

35 0,50 g af den ønskede forbindelse.

0

 $[\alpha]_D^{25}: -23,1^\circ \text{ (H}_2\text{O)}.$

 Elementæranalyse for $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,78	7,50	9,81
5 Fundet:	56,91	7,29	10,03.

Eksempel 23-45

De følgende forbindelser syntetiseres på den samme måde som i eksempel 22.

10 1-[N²-(4-Methoxyphenylethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 23).

Smeltepunkt: 197-202°C.

 $[\alpha]_D^{31}: -74,2^\circ \text{ (1N-NaOH)}.$

 Elementæranalyse for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,53	6,39	9,10
15 Fundet:	58,53	6,43	9,14.

20 (2S,3aS,7aS)-1-(N²-Isonicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 24).

 $[\alpha]_D^{25}: -29,8^\circ \text{ (H}_2\text{O)}.$

 Elementæranalyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
25 Beregnet:	54,16	7,34	12,15
Fundet:	54,25	7,06	12,23.

30 (2S,3aS,7aS)-1-(N²-Cyclopentyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 25).

 $[\alpha]_D^{25}: -37,1^\circ \text{ (H}_2\text{O)}.$

 Elementæranalyse for $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
35 Beregnet:	55,21	8,02	9,90
Fundet:	55,05	7,77	10,05.

0

(2S,3aS,7aS)-1-(N²-Cyclohexyloxycarbonyl-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 26).

$[\alpha]_D^{25}$: -31,9° (H₂O).

5

Elementæranalyse for C₂₇H₄₄N₄O₈·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,51	8,20	9,59
Fundet:	55,53	8,42	9,55.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(Cyclobutyloxycarbonyl)-L-
-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 27).

$[\alpha]_D^{25}$: -40,7° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₅H₄₀N₄O₈·2H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	53,56	7,91	9,99
Fundet:	53,57	7,60	9,93.

20

1-(N²-Cyclobutyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 28).

Smeltepunkt: 197-204°C.

$[\alpha]_D^{27}$: -84,0° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₅H₃₄N₄O₈·1,75H₂O:

25

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	54,49	7,12	9,78
Fundet:	54,67	7,40	9,53.

30

1-(N²-Cyclohexylethoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 29).

Smeltepunkt: 192-195°C.

$[\alpha]_D^{31}$: -78,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₉H₄₂N₄O₈·1,5H₂O:

35

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,89	7,54	9,31
Fundet:	57,82	7,74	9,36.

0

1-(N²-Nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-
-2(S)-carboxylsyre (eksempel 30).

Smeltepunkt: 218-222°C.

$[\alpha]_D^{31}$: -66,5° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₆H₃₁N₅O₇·2,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,16	6,32	12,37
Fundet:	55,24	6,57	12,24.

10

1-(N²-Cyclobutancarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-
-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 31).

Smeltepunkt: 209-215°C.

$[\alpha]_D^{24}$: -96,6° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₅H₃₄N₄O₇·1,5H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,70	7,04	10,58
Fundet:	56,64	7,06	10,46.

20

1-(N²-Cyclopentyloxy-carbonyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 32).

Smeltepunkt: 198-203°C.

$[\alpha]_D^{24}$: -79,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₆H₃₆N₄O₈·2,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
25 Beregnet:	54,49	7,12	9,78
Fundet:	54,67	7,40	9,53.

30

1-[N²-(2-Pyridinethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl]-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 33).

$[\alpha]_D^{28}$: -69,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₃₅N₅O₈·2,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,12	6,53	11,48
35 Fundet:	54,91	6,37	11,33.

0

1-(N²-Benzoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-
-carboxylsyre (eksempel 34).

Smeltepunkt: 202-208°C.

$[\alpha]_D^{24}$: -77,2° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₇H₃₂N₄O₇·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,85	6,47	9,99
Fundet:	57,97	6,32	10,20

10

1-[N²-(4-Morpholinethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-
-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 35).

$[\alpha]_D^{25}$: -57,4° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₅N₅O₈·2,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
15 Beregnet:	48,57	7,40	10,49
Fundet:	48,70	7,23	10,45.

1-[N²-(3-Pyridinmethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-
-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 36).

20 $[\alpha]_D^{25}$: -64,2° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₃N₅O₈·2,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	53,59	6,41	11,57
Fundet:	53,41	6,14	11,56.

25

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Chlorbenzyloxycarbonyl)-L-
-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
syre (eksempel 37).

$[\alpha]_D^{32}$: -30,8° (1N-NaOH).

30

Elementæranalyse for C₂₈H₃₉ClN₄O₈·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	54,06	6,81	9,01	5,70
35 Fundet:	53,95	6,65	8,80	5,56.

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Methylbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 38).

$[\alpha]_D^{32}$: -31,9° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₉H₄₂N₄O₈·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,46	7,57	9,24
Fundet:	57,37	7,51	9,07.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Chlorbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 39).

$[\alpha]_D^{32}$: -32,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₃₉ClN₄O₈·1,25H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	54,45	6,77	9,07	5,74
Fundet:	54,55	6,81	8,90	5,60.

20

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Methylbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 40).

$[\alpha]_D^{32}$: -35,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₉H₄₂N₄O₈·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
25 Beregnet:	57,46	7,57	9,24
Fundet:	57,68	7,63	9,01.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Fluorbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 41).

30

$[\alpha]_D^{32}$: -32,5° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₃₉FN₄O₈·1,5H₂O·0,5C₄H₈O₂:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>F%</u>
Beregnet:	55,46	7,14	8,62	2,92
35 Fundet:	55,63	7,08	8,54	3,01.

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(α-Naphthylmethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 42).

$[\alpha]_D^{32}$: -36,3° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₃₂H₄₂N₄O₈·1,5H₂O·0,25C₄H₈O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	60,08	7,18	8,49
Fundet:	59,78	7,41	8,37.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(α-Naphthylethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 43).

$[\alpha]_D^{32}$: -38,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₃H₄₄N₄O₈·2H₂O·0,5C₄H₈O₂:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	59,64	7,44	7,95
Fundet:	59,87	7,17	7,91.

20

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Phenylbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 44).

$[\alpha]_D^{27}$: -39,1° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₄H₄₄N₄O₈·1,5H₂O·0,5C₄H₈O₂:

25

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	61,09	7,26	7,92
Fundet:	61,23	7,26	7,85.

30

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(Phenoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 45).

$[\alpha]_D^{29}$: -17,7° (1N-NaOH).

35

0

Elementæranalyse for $C_{27}H_{38}N_4O_8 \cdot 1H_2O \cdot 0,5C_4H_8O_2$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,22	7,29	9,20
Fundet:	56,95	7,13	9,49.

5

Eksempel 46

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

I 5 ml vand opløses 1,30 g (2S,3aS,7aS)-1-(N⁶-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre og 0,25 g natriumcarbonat, og der tilsættes 10 ml THF. Med kraftig omrøring tilsættes 0,7 g N-(4-hydroxybenzoyloxy)-succinimid, og blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen koncentrerer halvt, gøres sur med 10%'s citronsyre og ekstraheres med methylenchlorid. Det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (diameter 2,5 cm og længde 40 cm) under anvendelse af acetonitril/vand (30% → 70% gradient) som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 0,6 g af en remanens. Remanensen opløses i 10 ml 25%'s HBr/AcOH, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Derpå tilsættes 100 ml ether, og det dannede hvide bundfald opsamles ved filtrering og chromatograferes på en søjle af "CHP20P" (diameter 2,5 cm og længde 40 cm) under anvendelse af acetonitril/vand (0% → 40% gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,3 g af den ønskede forbindelse.

$[\alpha]_D^{27}$: -17,4° (H₂O).

Elementæranalyse for $C_{27}H_{38}N_4O_8 \cdot 1,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,53	7,20	9,77
Fundet:	56,71	7,09	9,95.

35

0

Eksempel 47-62

De følgende forbindelser syntetiseres på samme måde som i eksempel 46.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Thiophencarbonyl)-L-lysyl-
5 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 47).

$[\alpha]_D^{26}$: -23,1° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₅H₃₆N₄O₇S·H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>S%</u>
10 Beregnet:	54,14	6,91	10,10	5,78
Fundet:	54,09	6,74	10,14	5,99.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(3-Quinolincarbonyl)-L-lysyl-
15 -gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 48).

$[\alpha]_D^{24}$: -25,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₀H₃₉N₅O₇·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	
Beregnet:	58,33	7,02	11,34	
20 Fundet:	58,46	7,30	11,24.	

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Chlornicotinoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 49).

25 $[\alpha]_D^{26}$: -42,6° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₆H₃₈ClN₅O₇·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	52,66	6,63	11,81	5,98
Fundet:	52,75	6,68	11,76	5,89.

30

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Chlorbenzoyl)-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel
50).

$[\alpha]_D^{25}$: -25,9° (1N-NaOH).

35

0

Elementæranalyse for $C_{27}H_{37}ClN_4O_7 \cdot 1,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	54,77	6,81	9,46	5,99
Fundet:	55,07	7,09	9,26	5,79

5

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(Indolin-2(S)-carbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 51) .

$[\alpha]_D^{25}$: -64,3° (1N-NaOH) .

10

Elementæranalyse for $C_{29}H_{41}N_5O_9 \cdot 2,25H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,90	7,47	11,44
Fundet:	56,99	7,61	11,15.

15

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Thianaphthencarbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 52) .

$[\alpha]_D^{26}$: -16,5° (1N-NaOH) .

Elementæranalyse for $C_{29}H_{38}N_4O_7S \cdot 2H_2O$:

20

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>S%</u>
Beregnet:	55,93	6,80	9,00	5,15
Fundet:	56,08	6,63	8,87	4,94.

25

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Quinoxalincarbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 53) .

$[\alpha]_D^{26}$: -15,3° (1N-NaOH) .

Elementæranalyse for $C_{29}H_{38}N_6O_7 \cdot 1,25H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,56	6,75	13,89
Fundet:	57,48	7,00	13,96.

35

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Isoquinolincarbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 54).

$[\alpha]_D^{26}$: -51,8° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₃₀H₃₉N₅O₇·1H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	60,09	6,89	11,68
Fundet:	59,89	6,66	11,61.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-Methoxynicotinoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 55).

$[\alpha]_D^{27}$: -18,0° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₉N₅O₈·1,5H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,09	7,19	11,90
Fundet:	55,09	7,44	11,77

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-Ethoxynicotinoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 56).

20

$[\alpha]_D^{27}$: -16,4° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₁N₅O₈·2H₂O:

25

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	54,98	7,42	11,45
Fundet:	55,00	7,70	11,27.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-Chlornicotinoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 57).

30

$[\alpha]_D^{27}$: -21,4° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₆H₃₆ClN₅O₇·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	51,87	6,70	11,63	5,89
Fundet:	51,78	6,44	11,86	6,05.

35

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 58).

$$[\alpha]_D^{28}: -21,0^\circ \text{ (H}_2\text{O)}.$$

Elementæranalyse for C₂₇H₃₈N₄O₈·1,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,98	7,17	9,84
Fundet:	56,83	7,26	9,89.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-n-Propoxynicotinoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 59).

$$[\alpha]_D^{31}: -25,2^\circ \text{ (1N-NaOH)}.$$

Elementæranalyse for C₂₉H₄₃N₅O₈·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,48	7,52	11,36
Fundet:	56,56	7,22	11,36.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Isopropoxynicotinoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 60).

$$[\alpha]_D^{31}: -26,4^\circ \text{ (1N-NaOH)}.$$

Elementæranalyse for C₂₉H₄₃N₅O₈·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	55,67	7,57	11,19
Fundet:	55,41	7,80	11,05.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(3-Hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 61).

$$[\alpha]_D^{31}: -29,8^\circ \text{ (1N-NaOH)}.$$

Elementæranalyse for C₂₇H₃₈N₄O₈·1,25H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,98	7,17	9,84
Fundet:	57,07	7,16	9,79.

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Hydroxy-3-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-1).

$[\alpha]_D^{28}$: -17,9° (H₂O).

5

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₉·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	54,89	7,24	9,14
Fundet:	54,95	7,26	9,04.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(3-Hydroxy-4-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-2).

$[\alpha]_D^{31}$: -40,0° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₉·3,25H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	52,95	7,38	8,82
Fundet:	52,86	7,07	8,97.

20

(2S,3aS,7aS)-1-N²-[(2-Hydroxy-4-methylbenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-3).

$[\alpha]_D^{25}$: +37,4° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₈·1H₂O:

25

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,12	7,32	9,68
Fundet:	57,92	7,12	9,46.

30

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(6-Hydroxy-beta-naphthoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-4).

$[\alpha]_D^{31}$: -2,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₁H₄₀N₄O₈·2,5H₂O:

35

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,02	7,07	8,73
Fundet:	57,90	7,09	8,58.

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-5).

$[\alpha]_D^{26}$: -4,1° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₉H₄₂N₄O₁₀·2,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	53,45	7,27	8,60
Fundet:	53,57	7,24	8,77.

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(3-Hydroxy-2-naphthoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-6).

$[\alpha]_D^{26}$: + 15,6° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₁H₄₀N₄O₈·2,5H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,02	7,07	8,73
Fundet:	57,82	6,74	8,47.

20

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-5-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-7).

$[\alpha]_D^{26}$: +22,1° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₉·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
25 Beregnet:	55,71	7,18	9,28
Fundet:	55,56	7,09	9,31.

30

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Hydroxy-3-aminobenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 62-8).

$[\alpha]_D^{26}$: -15,3° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₉N₅O₈·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	54,67	7,22	11,81
35 Fundet:	54,81	7,31	11,79.

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-5-brombenzoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 62-9).

$[\alpha]_D^{26}$: +10,8° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₇H₃₇N₄O₈Br·1,75H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Br%</u>
Beregnet:	49,36	6,21	8,53	12,16
Fundet:	49,42	6,25	8,50	12,01

10

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-5-methylbenzoyl)-L-
-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
syre (eksempel 62-10).

$[\alpha]_D^{28}$: +23,2° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₀H₄₂N₄O₉·1,25H₂O:

15

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,63	7,17	8,96
Fundet:	57,51	7,20	8,88.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-6-methylbenzoyl)-L-
-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
syre (eksempel 62-11).

20

$[\alpha]_D^{28}$: +45,2° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₀H₄₂N₄O₉·1,5H₂O:

25

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	57,22	7,20	8,90
Fundet:	57,18	7,25	8,81.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-4-chlorbenzoyl)-L-
-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-
syre (eksempel 62-12).

30

$[\alpha]_D^{30}$: +29,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₇ClN₄O₈·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	53,33	6,63	9,21	5,83
Fundet:	53,41	6,72	9,18	5,79.

35

0

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2-Hydroxy-5-chlorbenzoyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre
(eksempel 62-13).

$[\alpha]_D^{30}$: +17,2° (1N-NaOH).

5

Elementæranalyse for C₂₇H₃₇ClN₄O₈·1,5H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>Cl%</u>
Beregnet:	53,33	6,63	9,21	5,83
Fundet:	53,21	6,75	9,23	5,65.

10

Eksempel 63

1-(N²-Pyrazinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-
-2(S)-carboxylsyre.

(1) 0,26 g Pyrazinsyre opløses i en blanding af 3 ml
dimethylformamid og 20 ml methylenchlorid, og der tilsættes
15 1,1 g ethyl-1-(N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-0¹-ethyl-
-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat og 0,84 g 1-
-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid.
Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reak-
tionsblandingen vaskes successivt med mættet vandig natri-
umhydrogencarbonatopløsning og vand, tørres over vandfrit
20 natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket
tryk. Remanensen underkastes silicagelsøjlechromatografi
(2%'s methanol/chloroform), hvorved fås 0,8 g ethyl-1-
-(N⁶-tert.butoxycarbonyl-N²-pyrazinoyl-L-lysyl-0¹-ethyl-
25 -gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat som et viskøst
olieagtigt materiale.

(2) 0,8 g Af forbindelsen fremstillet i (1) opløses i
dioxan, og der tilsættes 3,5 ml 1N-NaOH. Blandingen omrøres
under isafkøling i 1,5 timer. Reaktionsblandingen koncen-
30 treres, gøres sur med 10%'s citronsyre og chromatograferes
på en søjle af "CHP20P" under anvendelse af acetonitril/-
vand (0%→60% gradient) som elueringsmiddel. Fraktioner
indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed
under formindsket tryk. Remanensen genudfældes fra petro-
35 leumsether/ethylacetat. Ved filtrering fås 0,55 g 1-(N⁶-
-tert.butoxycarbonyl-N²-pyrazinoyl-L-lysyl-gamma-D-gluta-
myl)-indolin-2(S)-carboxylsyre.

0

(3) 10 ml Trifluoreddikesyre sættes til en portion (0,45 g) af den endelige forbindelse fremstillet i (2) ovenfor, og blandingen omrøres under isafkøling i 20 minutter. Trifluoreddikesyren afdampes, og remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" under anvendelse af acetonitril/-vand (0% → 30% gradient) som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, og remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,27 g af den ønskede forbindelse.

10 $[\alpha]_D^{25}$: -74,4° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{25}H_{30}N_6O_7 \cdot 2,5H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	52,53	6,17	14,70
Fundet:	52,52	6,27	14,54.

15

Eksempel 64

Mononatrium-(2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylat.

I 5 ml vand opløses 0,57 g (2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (se eksempel 14), og der tilsættes 1 ml 1N-NaOH. Den fremkomne vandige opløsning underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 20% acetonitril/vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,25 g af den ønskede forbindelse.

25 $[\alpha]_D^{26}$: -24,6° (H₂O).

Eksempel 65

30 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-Methoxybenzoyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.

(1) 1,0 g O-Anissyre, 0,76 g N-hydroxysuccinimid og 1,39 g vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid opløses i 15 ml methylenchlorid, og opløsningen omrøres natten ved stuetemperatur. Bundfaldet fjernes ved filtrering. Moderluden koncentrerer under formindsket tryk, og remanensen omkrystalliseres fra isopropanol, hvorved fås 1,47 g N-(2-

35

0

-methoxybenzoyloxy)-succinimid (smp. 180-182°C).

- (2S,3aS,7aS)-1-(N⁶-Benzoyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre opløses i 6 ml vand, og der tilsættes natriumcarbonat og 10 ml THF.
- 5 Med kraftig omrøring tilsættes N-(2-methoxybenzoyloxy)-succinimid. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen gøres sur med 10% citronsyre og ekstraheres med methylenchlorid. Det organiske lag tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed
- 10 under formindsket tryk. Remanensen chromatograferes på en søjle af "CHP20P" under anvendelse af acetonitril/vand (30% → 70% gradient) som elueringsmiddel. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 1,0 g (2S,3aS,7aS)-1-[N⁶-
- 15 -benzyloxycarbonyl-N²-(2-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre.
- (2) I 10 ml ethanol opløses 1,0 g (2S,3aS,7aS)-1-[N⁶-benzyloxycarbonyl-N²-(2-methoxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre, og der tilsættes 1,18 g cyclohexen og 0,2 g 10% palladium-carbon.
- 20 Blandingen omrøres ved 60°C i 2 timer. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og moderluden koncentrerer til tørhed under formindsket tryk. Remanensen underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 50% acetonitril/vand-gradient).
- 25 Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen lyofiliseres, hvorved fås 0,34 g af den ønskede forbindelse.

$[\alpha]_D^{25}$: -14,9° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₈·2H₂O:

30

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	56,36	7,43	9,39
Fundet:	56,63	7,18	9,33.

35

0

Eksempel 66-68

De følgende forbindelser syntetiseres på samme måde som i eksempel 65.

1- (N²-Cyclohexylcarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-
5 -indolin-2(S)-carboxylsyre (eksempel 66).

Smeltepunkt: 207-212°C.

$[\alpha]_D^{26}$: -90,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₈N₄O₇·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
10 Beregnet:	57,23	7,47	9,89
Fundet:	57,42	7,52	9,94.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Phenylbenzoyl)-L-lysyl-gamma-
15 -D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel 67).

$[\alpha]_D^{26}$: -11,6° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₃₃H₄₂N₄O₇·1,5H₂O·0,5C₄H₈O₂:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	62,02	7,29	8,27
20 Fundet:	61,98	7,15	8,35.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Fluorbenzoyl)-L-lysyl-gamma-
-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (eksempel
68).

25 $[\alpha]_D^{29}$: -31,8° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for C₂₇H₃₇N₄O₇F·2H₂O:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>F%</u>
Beregnet:	55,47	7,07	9,58	3,25
Fundet:	55,59	7,36	9,46	3,03.

30

Eksempel 69

1-[N²-(3,4-Methylenedioxybenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-
-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre.

2,5 g N²-Tert.butoxycarbonyl-N⁶-(3-nitro-2-pyridin-
35 sulfenyl)-L-lysin og 2,2 g ethyl-1-(0¹-ethyl-gamma-D-
-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat opløses i metylen-
chlorid, og der tilsættes 2,0 g 1-ethyl-3-(3-dimethyl-

0

aminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes successivt med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og vandig
 5 natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket tryk.

Remanensen omkrystalliseres fra ethanol, hvorved fås 3,6 g ethyl-1-[N²-tert.butoxycarbonyl-1-N⁶-(3-nitro-2-pyridinsulfenyl)-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-
 10 -carboxylat. $[\alpha]_D^{27}$: -28,2° (dimethylformamid).

3,5 g Af denne ester omrøres med 30 ml trifluoreddikesyre under isafkøling i 30 minutter. Trifluoreddikesyren afdampes, og ethylacetat og 5%'s kaliumcarbonat sættes til remanensen. Blandingen omrystes kraftigt. Det
 15 organiske lag vaskes med vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen omkrystalliseres fra ether/-ethanol, hvorved fås 2,6 g ethyl-1-[N⁶-(3-nitro-2-pyridinsulfenyl)-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-
 20 -carboxylat. Smp. 95-102°C. $[\alpha]_D^{27}$: -39,6° (dimethylformamid).

En portion (1,0 g) af den fremkomne ester opløses i 30 ml methylenchlorid, der tilsættes 0,21 g N-methylmorpholin og 1,07 g N-(3,4-methylenedioxybenzyloxycarbonyloxy)-succinimid, og blandingen omrøres ved stuetemperatur
 25 i 3 timer. Reaktionsblandingen vaskes successivt med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under formindsket
 30 tryk. Remanensen omkrystalliseres fra ethanol/methanol, hvorved fås 1,1 g ethyl-1-[N²-(3,4-methylenedioxybenzyloxycarbonyl)-N⁶-(3-nitro-2-pyridinsulfenyl)-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylat. Smp. 130-135°C.
 $[\alpha]_D^{27}$: -23,2° (dimethylformamid).

35 En portion (1,0 g) af dette produkt oparbejdes som i det andet trin af eksempel 63, hvorved fås 0,8 g 1-[N²-(3,4-methylenedioxybenzyloxycarbonyl)-N⁶-(3-nitro-2-

0

-pyridinsulfenyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-
-carboxylsyre. Smp. 100-110°C. $[\alpha]_D^{27}$: -70,5° (1N-NaOH).

En portion (0,74 g) af produktet opløses i 10 ml dioxan,
og 10 ml 0,5N saltsyre tilsættes. Blandingen omrøres ved 45°C
5 i 4 timer. Reaktionsblandingen neutraliseres og koncentre-
res, og remanensen gøres sur med 1N saltsyre og underkastes
"CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 60% acetonitril/vand-
gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt
koncentreres, og de udfældede krystaller opsamles ved fil-
10 trering, hvorved fås 45 mg af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt: 198-202°C.

$[\alpha]_D^{27}$: -67,3° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{29}H_{34}N_4O_{10} \cdot 2H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
15 Beregnet:	54,88	6,04	8,83
Fundet:	55,16	6,14	8,83.

Eksempel 70

(2S,3aS,7aS)-1-[N-Benzyloxycarbonyl-S-(3-amino-
20 propyl)-L-cysteiny]-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-
-2-carboxylsyre.

13 g L-Cysteinhydrochloridhydrat opløses i en blan-
ding af 100 ml ethanol og 50 ml vand, og der tilsættes
2N-NaOH. Medens opløsningen holdes ved en pH-værdi på 10,
25 tilsættes 16 g 3-(tert.butoxycarbonylamino)-propylbromid.
Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 4 timer. Efter
neutralisering koncentreres reaktionsblandingen til tør-
hed under formindsket tryk. Remanensen opløses i 15%'s
vandig ammoniak og underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi
30 (0% → 30% acetonitril/vand-gradient). Fraktioner indehold-
ende det ønskede produkt koncentreres under formindsket
tryk. De udfældede krystaller opsamles ved filtrering,
hvorved fås 10,3 g S-(3-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-
-L-cystein. Smp. 193°C (sønderdeling). En portion (3,0 g)
35 af produktet opløses i en vand/THF-opløsning indeholdende
3,0 g kaliumcarbonat, og med kraftig omrøring tilsættes
2,76 g benzyloxycarbonylchlorid. Blandingen omrøres ved

0 stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen vaskes med
ether, gøres sur med 10%'s citronsyre og ekstraheres med
chloroform. Det organiske lag tørres over vandfrit natrium-
sulfat og koncentrerer under formindsket tryk, hvorved fås
5 2,8 g N-benzyloxycarbonyl-S-(3-tert.butoxycarbonylamino-
propyl)-L-cystein som en olie. Dicyclohexylaminsaltet af
denne forbindelse har et smeltepunkt på 125-127°C. En por-
tion (1,76 g) af det olieagtige produkt opløses i 20 ml
acetonitril, og 0,43 g N-hydroxysuccinimid og 0,77 g N,N-
10 -dicyclohexylcarbodiimid sættes til opløsningen. Blandin-
gen omrøres i 2 timer. Bundfaldet fjernes ved filtrering,
og chloroform sættes til moderluden. Blandingen vaskes
successivt med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløs-
ning og vandig natriumchloridopløsning, tørres over vand-
15 frit natriumsulfat og koncentrerer til tørhed under for-
mindsket tryk, hvorved fås 2,2 g af et pulver. 0,6 g Na-
triumhydrogencarbonat og 1,07 g (2S,3aS,7aS)-1-(gamma-D-
-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre opløses i en
blanding af 24 ml THF og 12 ml vand, og 2,2 g af det oven-
20 nævnte pulver sættes til opløsningen. Blandingen omrøres
ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen neutra-
liseres og koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen
gøres sur med 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og
underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi (30% → 70% acetoni-
25 tril/vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede
produkt koncentrerer under formindsket tryk, hvorved fås
0,6 g (2S,3aS,7aS)-1-[N-benzyloxycarbonyl-S-(3-tert.butoxy-
carbonylamino-propyl)-L-cysteinyl-gamma-D-glutamyl]-octa-
hydro-1H-indol-2-carboxylsyre. En portion (0,58 g) af dette
30 produkt oparbejdes som i det fjerde trin af eksempel 22,
hvorved fås 0,33 g af den ønskede forbindelse.

$[\alpha]_D^{27}$: -26,7° (H₂O).

Elementæranalyse for C₂₈H₄₀N₄O₈S·1H₂O:

	C%	H%	N%	S%
35 Beregnet:	55,07	6,93	9,17	5,25
Fundet:	55,00	6,78	9,16	5,47.

0

Eksempel 71

(2S,3aS,7aS)-1-[N-Benzylloxycarbonyl-S-(3-aminopropyl)-
-L-cysteinyll-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-car-
boxylsyresulfoxid.

5

0,5 g (2S,3aS,7aS)-1-[N-Benzylloxycarbonyl-S-(3-
-tert.butoxycarbonylaminopropyl)-L-cysteinyll-gamma-D-gluta-
myl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (se eksempel 75)

opløses i methylenchlorid, og der tilsættes 0,16 g m-

-chlorperbenzoesyre. Blandingen omrøres ved stuetemperatur

10

i 1 time. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed under
formindsket tryk. Remanensen underkastes "CHP20P"-søjle-

chromatografi (30% → 70% acetonitril/vand-gradient). Frak-
tioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer til

tørhed under formindsket tryk, hvorved fås 0,33 g af en

15

remanens. Remanensen oparbejdes som i det fjerde trin af
eksempel 22, hvorved fås 0,23 g af den ønskede forbindelse.

$[\alpha]_D^{24}$: -28,0° (1N-NaOH).

Elementæranalyse for $C_{28}H_{40}N_4O_8S \cdot 2H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>S%</u>
20 Beregnet:	52,16	6,88	8,69	4,97
Fundet:	52,29	6,97	8,82	4,65.

Eksempel 72

(2S,3aS,7aS)-1-[N-Benzylloxycarbonyl-S-(2-amino-
25 ethyl)-L-cysteinyll-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-
-2-carboxylsyresulfoxid.

Den ønskede forbindelse syntetiseres på samme måde
som i eksempel 71.

$[\alpha]_D^{28}$: -34,0° (1N-NaOH).

30

Elementæranalyse for $C_{27}H_{38}N_4O_9S \cdot 1H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>	<u>S%</u>
Beregnet:	52,93	6,58	9,14	5,23
Fundet:	52,60	6,61	9,29	5,52.

35

0

Eksempel 73

Ethyl-1-(N²-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat.

- 11,6 g Ethyl-indolin-2(S)-carboxylat-hydrochlorid,
5 5,2 g triethylamin og 19 g α -benzyl-N-benzyloxycarbonyl-D-glutamat opløses i 150 ml methylenchlorid, og der tilsættes 15,6 g vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsopløsningen vaskes successivt med 10%'s saltsyre, vandig
10 natriumhydrogencarbonatopløsning og vandig natriumchloridopløsning og tørres. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen omkrystalliseres fra ethanol/ether, hvorved fås 16,0 g ethyl-1-(N-benzyloxycarbonyl-O¹-benzyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat (smp. 114-116°C).
- 15 En portion (5,0 g) af denne ester suspenderes i en blanding af 100 ml methanol og 30 ml vand, og 5 ml eddikesyre, 4,6 g ammoniumformiat og 0,5 g 10%'s palladium-carbon sættes til suspensionen. Blandingen omrøres ved 50°C i 1 time. Katalysatoren fjernes ved filtrering. Moderluden
20 indstilles til en pH-værdi på 7 og koncentrerer. Den tilbageværende opløsning afkøles. De udfældede krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra ethanol/-vand (1:1), hvorved fås 2,2 g ethyl-1-(gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat (smp. 197-200°C, sønderdeling). En por-
25 tion (2,0 g) af denne ester og 0,66 g natriumcarbonat opløses i 25 ml vand, og der tilsættes en opløsning af 3,3 g N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysin-N-hydroxysuccinimidester i 25 ml THF. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Tetrahydrofuranet afdampes,
30 og der tilsættes 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning. De udfældede krystaller opsamles ved filtrering og omkrystalliseres fra ethanol/ether, hvorved fås 3,3 g ethyl-1-(N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylat. En portion

35

0

(0,7 g) af denne ester omrøres med 10 ml trifluoreddikesyre under isafkøling i 20 minutter. Reaktionsblandingen koncentrerer til tørhed under formindsket tryk, og remanensen underkastes "CHP20P"-søjlechromatografi (0% → 50%
 5 acetonitril/vand-gradient). Fraktioner indeholdende det ønskede produkt koncentrerer, og de udfældede krystaller opsamles ved filtrering, hvorved fås 0,34 g af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt: 188-191°C.

10

$[\alpha]_D^{26}$: -63,9° (DMF).

Elementæranalyse for $C_{30}H_{38}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,67	6,81	9,12
Fundet:	58,71	6,84	9,40.

15

Eksempel 74

Den følgende forbindelse syntetiseret på samme måde som i eksempel 73.

Ethyl-(2S,3aS,7aS)-1-(N²-benzyloxycarbonyl-L-lysyl-
 20 -gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylat.

Elementæranalyse for $C_{30}H_{44}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
Beregnet:	58,10	7,72	9,03
Fundet:	58,07	7,49	8,98.

25

Eksempel 75

1-(N²-Benzyloxycarbonyl-L-lysyl-0¹-ethyl-gamma-
 -D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre.

4,3 g Vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid, 4,0
 30 g 1-benzyloxycarbonyl-indolin-2(S)-carboxylsyre, 1,2 g tert.butanol og 1,05 g 4-dimethylaminopyridin omrøres i methylenchlorid under isafkøling i 2 timer og derpå ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen vaskes
 successivt med 10%'s citronsyre, vandig natriumhydrogen-
 35 carbonatopløsning og vandig natriumchloridopløsning og

0 tørres. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen renses
ves silicagelsøjlechromatografi, hvorved fås 4,4 g
tert.butyl-1-benzyloxycarbonyl-indolin-2(S)-carboxylat
som en olie. Den fremkomne ester (4,0 g) opløses i en
5 blanding af tert.butanol, dioxan og methanol, og der til-
sættes 5,7 g ammoniumformiat og 0,5 g 10%'s palladium-car-
bon. Blandingen omrøres i 6 timer ved stuetemperatur.
Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningsmidlet
afdampes. Vandig natriumhydrogencarbonatopløsning sættes
10 til remanensen, og blandingen ekstraheres med ethylacetat.
Det organiske lag vaskes med vandig natriumchloridopløs-
ning og tørres. Opløsningsmidlet afdampes. Remanensen
blandes med 1,3 g oxalsyre og omkrystalliseres fra ether/-
isopropanol, hvorved fås 3,9 g tert.butyl-indolin-2(S)-
15 -carboxylat-oxalat (smp. 123-125°C). En methylenchlorid-
opløsning af 2,6 g tert.butyl-indolin-2(S)-carboxylat,
3,7 g α -ethyl-N-benzyloxycarbonyl-D-glutamat og 3,8 g
vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid omrøres ved stue-
temperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen vaskes succes-
20 sivt med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, 5%'s
vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og tørres. Opløs-
ningsmidlet afdampes, og remanensen omkrystalliseres fra
n-hexan/ethanol, hvorved fås 4,0 g tert.butyl-1-(N-ben-
zyloxycarbonyl-0¹-ethyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-
25 -carboxylat. Dette produkt opløses i ethanol, og der
tilsættes 2,6 g ammoniumformiat og 1,0 g 10%'s palladium-
carbon. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 6 timer.
Katalysatoren fjernes ved filtrering, og opløsningsmidlet
afdampes. Remanensen blandes med vandig natriumhydrogen-
30 carbonatopløsning og ekstraheres med ethylacetat. Det
organiske lag vaskes med vand og tørres. Opløsningsmidlet
afdampes, hvorved fås 2,6 g af et olieagtigt materiale.
En portion (2,4 g) af det olieagtige materiale, 2,67 g
N²-benzyloxycarbonyl-N⁶-tert.butoxycarbonyl-L-lysin og
35 2,08 g vandopløseligt carbodiimid-hydrochlorid omrøres i

0

methylenchlorid i 2 timer. Reaktionsblandingen vaskes
 successivt med vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og
 5%'s vandig kaliumhydrogensulfatopløsning og tørres. Op-
 løsningsmidlet afdampes, hvorved fås 4,7 g af et glasagtigt
 5 materiale. En portion (0,7 g) af det glasagtige materiale
 omrøres med 10 ml trifluoreddikesyre under isafkøling i
 10 minutter. Blandingen koncentrerer til tørhed under for-
 mindsket tryk, og remanensen underkastes "CHP20P"-søjle-
 chromatografi. Fraktioner indeholdende det ønskede produkt
 10 koncentrerer, hvorved fås 0,24 g af den ønskede forbindelse.

Smeltepunkt: 207-212°C.

$[\alpha]_D^{26}$: -3,2° (DMF).

Elementæranalyse for $C_{30}H_{38}N_4O_8 \cdot 0,75H_2O$:

	<u>C%</u>	<u>H%</u>	<u>N%</u>
15 Beregnet:	60,44	6,68	9,40
Fundet:	60,63	6,54	9,43.

Eksempel 76

Pr. 1.000

20

tabletter

	(2S, 3aS, 7aS)-1-(N ² -Nicotinoyl-L-lysyl- -gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol- -2-carboxylsyre	25 g
	Majsstivelse	28 g
25	Lactose	60 g
	Mikrokrystallinsk cellulose	30 g
	Hydroxypropylcellulose	5 g
	Let vandfri kiselsyre	1 g
	Magnesiumstearat	1 g

30

De ovennævnte bestanddele blendes, granuleres og
 komprimeres til 1.000 tabletter, som hver vejer 150 mg,
 ved en gængs metode. Tabletterne overtrækkes yderligere
 med hydroxypropylmethylcellulose, talkum, titandioxid
 35 og sorbitanfedtsyreester på en gængs måde. Der fås 1.000
 overtrukne tabletter.

0

Eksempel 77Pr. 1.000
tabletter

	(2S,3aS,7aS)-1-(N ² -Nicotinoyl-L-lysyl-	
5	-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-	
	-2-carboxylsyre	100 g
	Majsstivelse	66 g
	Lactose	50 g
	Mikrokrystallinsk cellulose	30 g
10	Let vandfri kiselsyre	2 g
	Magnesiumstearat	2 g

De ovennævnte bestanddele blendes, granuleres og fyldes i 1.000 kapsler ved en gængs metode.

15

Eksempel 78

De samme procedurer som i eksempel 76 og 77 gentages, bortset fra, at (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-

20 syre anvendes i stedet for (2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre. Således fremstilles der henholdsvis tabletter og kapsler.

De følgende forbindelser kan syntetiseres som i de foregående eksempler.

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-Hydroxyphenylethoxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxyl-

25 syre (som i eksempel 21).

1-[N²-[(5-Hydroxypyridin-2-yl)-methoxycarbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre

30 (som i eksempel 33).

1-[N²-[(5-Methoxypyridin-2-yl)-methoxycarbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre

(som i eksempel 33).

35

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(3-Chlorpyridin-2-yl)-methoxycarbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 22).

5 (2S,3aS,7aS)-1-[N-[(3-Methylpyridin-2-yl)-methoxycarbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 22).

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-(Cyclopentylcarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 17).

10 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-iso-Propylbenzyloxycarbonyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 46).

1-[N²-(4-Dimethylaminobenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre (som i eksempel 46).

15 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(2-Methylpyridin-5-yl)-carbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 14).

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(2-Hydroxypyridin-5-yl)-carbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 14).

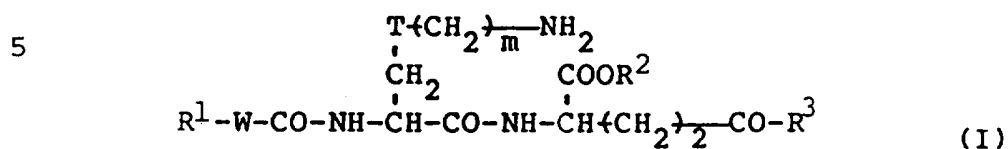
(2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(2-Pyrrolidinylpyridin-5-yl)-carbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 14).

25 (2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(2-Morpholinylpyridin-5-yl)-carbonyl]-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 14).

(2S,3aS,7aS)-1-[N²-[(2-Dimethylaminopyridin-5-yl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre (som i eksempel 14).

P A T E N T K R A V

1. Tripeptidderivat med den almene formel



10 hvori

R^1 betyder en C_{1-10} -alkylgruppe, en C_{4-7} -cycloalkyl- eller C_{5-7} -cycloalkyl-lavere alkylgruppe, en phenyl- eller phenyl-lavere alkylgruppe, hvori benzenringen eventuelt kan være substitueret med 1-4 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, phenyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, di-(lavere alkyl)-amino og hydroxy, en naphthyl- eller naphthyl-lavere alkylgruppe, hvori naphthalenringen eventuelt kan være substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy og hydroxy, en heterocyclisk eller heterocyclisk-lavere alkylgruppe, hvori den heterocycliske gruppe er en mættet eller umættet 5- eller 6-leddet ring indeholdende 1-3 heteroatomer valgt blandt nitrogen-, oxygen- eller svovlatomer, og eventuelt kan være substitueret med 1-3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, amino, di-(lavere alkyl)-amino, hydroxy, oxo og en mættet 5- eller 6-leddet nitrogenholdig heterocyclisk gruppe, og yderligere eventuelt kan være kondenseret til en benzenring, eller en imidazolyl-vinylgruppe; R^2 betyder et hydrogenatom, en C_{1-10} -alkylgruppe eller en benzylgruppe, R^3 betyder en 2(S)-carboxy-indolin-1-yl- eller 2-carboxy-(2S,3aS,7aS)-octahydroindol-1-yl-gruppe, W betyder en enkeltbinding eller -O-, T betyder en enkeltbinding, -S- eller -S-, og

35



m er 2 eller 3, forudsat, at α -carbonatomet i den basiske aminosyredel har L-konfiguration, medens α -carbonatomet i

2(S)-carboxylsyre eller et salt deraf.

7. Forbindelse ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at den er (2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller 1-(N²-
5 -nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-indolin-2(S)-carboxylsyre eller et salt deraf.

8. Forbindelse ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at den er (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(2- eller 4-hydroxy- eller 2- eller 4-C₁₋₃-alkoxy-substiuteret benzoyl)-L-lysyl-gamma-
10 -D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller 1-[N²-(2- eller 4-hydroxy- eller 2- eller 4-C₁₋₃-alkoxysubstitue- ret benzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre, eller et salt deraf.

9. Forbindelse ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at den er (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller
15 1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-indolin-2(S)-carboxylsyre eller et salt deraf.

10. Forbindelse ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den er (2S,3aS,7aS)-1-(N²-nicotinoyl-L-lysyl-gamma-D-glutamyl)-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller dens
20 salt.

11. Forbindelse ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at den er (2S,3aS,7aS)-1-[N²-(4-hydroxybenzoyl)-L-lysyl-gamma-D-glutamyl]-octahydro-1H-indol-2-carboxylsyre eller
25 dens salt.

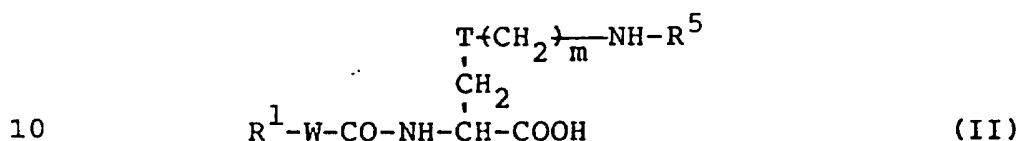
12. Antihypertensivt middel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et tripeptidderivat med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge krav 1.

30 13. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et tripeptidderivat med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge krav 1 og et farmaceutisk acceptabelt bæremateriale eller fortyndingsmiddel.

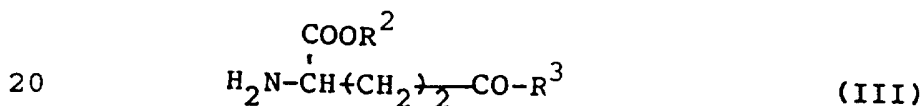
35 14. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et tripeptidderivat med formlen I eller

et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge krav 1, et diuretisk middel og et farmaceutisk acceptabelt bæremateriale eller fortyndingsmiddel.

- 15 15. Fremgangsmåde til fremstilling af et tripeptid-derivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved
(a) omsætning af en forbindelse med den almene formel



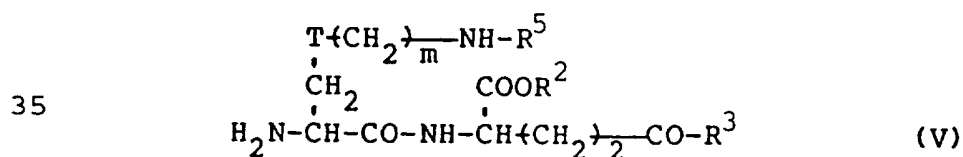
- hvor R^1 , W, T, m og konfigurationen ved α -carbonatomet i den basiske aminosyredel har den samme betydning som i krav 1, og R^5 betyder et hydrogenatom eller en aminobeskyttelsesgruppe,
15 eller et reaktivt derivat ved carboxylgruppen, med en forbindelse med den almene formel



- hvor R^2 , R^3 og konfigurationen ved α -carbonatomet i glutaminsyredelen har den samme betydning som i krav 1,
25 eller et syreadditionssalt deraf, eller
(b) omsætning af en forbindelse med den almene formel



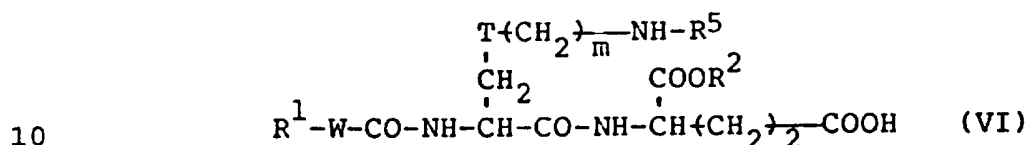
- 30 hvor R^1 og W har den samme betydning som i krav 1, eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen, med en forbindelse den almene formel



hvor R^2 , R^3 , T, m og konfigurationerne ved α -carbonatomerne i den basiske aminosyredel og glutaminsyredelen har den samme betydning som i krav 1, og R^5 har den ovennævnte betydning,

5 eller et syreadditionssalt deraf, eller

(c) omsætning af en forbindelse med den almene formel



hvor R^1 , R^2 , T, W, m og konfigurationerne ved α -carbonatomerne i den basiske aminosyredel og glutaminsyredelen har den samme betydning som i krav 1, og R^5 har den ovennævnte

15 betydning,

eller et reaktivt derivat deraf ved carboxylgruppen eller et intramolekylært anhydrid deraf, med en forbindelse med den almene formel



hvor R^3 har den ovennævnte betydning,

eller et syreadditionssalt deraf,

og, om nødvendigt, fjernelse af beskyttelsesgruppen, som

25 kan forekomme i den dannede forbindelse, og/eller omdannelse af forbindelsen til et salt.