

Foreliggende oppfinnelse angår nye N-(arylsulfonyl)aminosyre-derivater, fremstilling av dem og farmasøytiske preparater inneholdende dem.

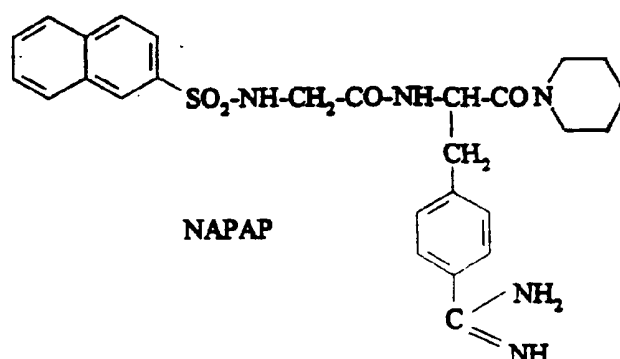
Disse forbindelsene har affinitet for bradykinin- (BK) reseptorer. Bradykinin er et nonapeptid som, som dekaeptidet kallidin, hører til klassen av kininer som har fysiologisk aktivitet på det kardiovaskulære området og som er en mediator for inflammasjon og smerte. Mange bradykinin-reseptorer er beskrevet: B₁- og B₂-reseptorer (D. Regoli et al., Pharmacol. Rev., 1980, 32, 1-46). Mer presist er B₂-reseptorer bradykinin- og kallidin-reseptorer: De er dominerende og finnes normalt i de fleste vev; idet B₁-reseptorene er reseptorer spesifikke for [des-Arg⁹] bradykinin og for [des-Arg¹⁰] kallidin: de frembringes under inflammatoriske prosesser.

Bradykinin-reseptorer er klonet for forskjellige arter, spesielt for de humane arter: B₁-reseptor : J.G. Menke et al., J. Biol. Chem., 1994, 269 (34) 21583-21586; B₂-reseptor : J.F. Hess, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 184, 260-268.

Artiklene: Drug News and Perspectives, 1994, 7 (10), 603-611 og Exp. Opin. Ther. Patents, 1995, 5 (4), 331-340, gir en beskrivelse av bradykininreseptor-antagonister. Mange av de beskrevne antagonister har peptid-strukturer. Som bradykinin-reseptor-antagonister kan spesielt nevnes HOE-140 (F.J. Hock, Brit. J. Pharmacol. 1991, 102, 769-773) for B₂-reseptor og [des-Arg⁹, Leu⁸] bradykinin for B₁-reseptor (M.N. Perkins et al., Pain, 1993, 53, 191-197). Nylig er en B₂-reseptor-antagonist med ikke-peptid-struktur, SR 173657, beskrevet i Archiv Pharmacol., 1996, Suppl. 1, 354 (4), R6.

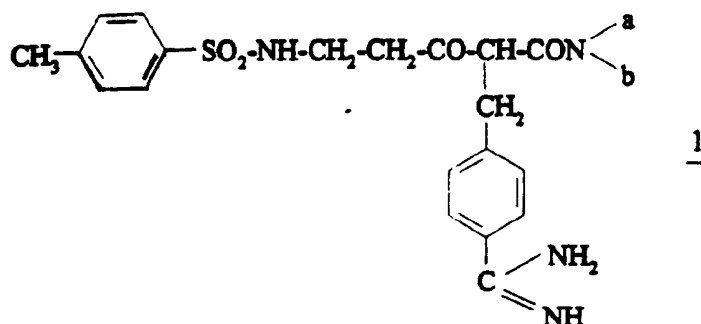
Ifølge foreliggende oppfinnelse er en ny familie av forbindelser som har affinitet for bradykinin-reseptorer nå funnet; og disse forbindelsene er N-(arylsulfonyl)aminosyre-derivater.

Av N-(arylsulfonyl)aminosyre-derivatene er noen kjente og har forskjellige farmakologiske aktiviteter. Forbindelser med antitrombotisk aktivitet er således beskrevet i europeiske, tyske og internasjonale patenter eller patentsøknader EP 558,961, EP 236,163, EP 236,164, DD 155,954, DE 4,115,468 og WO 92/16549. På dette aktivitetsområdet er NAPAP, avledet fra N-(naftalensulfonyl)glycin med formelen:



beskrevet i Pharmazie, 1987, 42 (5), 346.

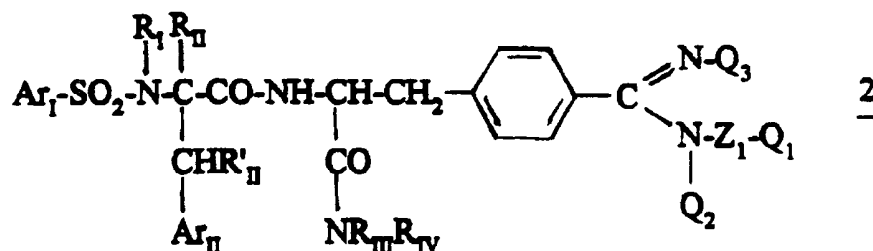
Videre er N-tosyl-β-alanin-derivater med formelen:



5 hvor a og b, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en ring så som piperidin, pyrrolidin eller morfolin, beskrevet i Pharmazie, 1984, 39 (5), 315-317.

Tilsvarende er N-(arylsulfonyl)prolin-derivater angitt som trombin-inhibitorer
10 i Pharmazie, 1986, 41 (4), 233-235 og Pharmazie, 1987, 42 (2), 114-116.

Videre beskriver patentsøknad EP 614,911 forbindelser med formelen:



15 hvor, spesielt:

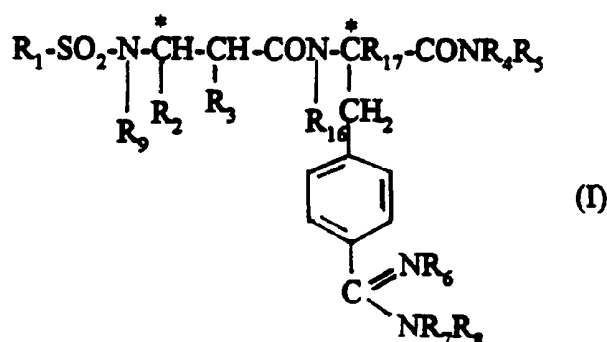
- ArI er naftyl, fenyl, kinolyl eller isokinolyl, som er eventuelt substituert;

- Ar_{II} er fenyl eller tienyl, som er eventuelt substituert;
- R_I, R_{II} og R'_{II} er, uavhengig av hverandre, H eller (C₁-C₄)alkyl;
- eller R_I er ingenting og N er bundet til Ar_{II} og eventuelt danner R_{II} og R'_{II} en dobbeltbinding;
- 5 - eller R_I eller R_{II} er bundet til Ar_{II} og er (C₁-C₃)alkylen;
- R_{III} og R_{IV}, som kan være like eller forskjellige, er H, (C₁-C₄)alkyl eller danner sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, en (C₅-C₇)heterocyklisk gruppe;
- Z₁ er (C₁-C₁₂)alkylen;
- 10 - Q₁ er metyl, amino, (C₁-C₄)alkoksykarbonylamino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, pyrrolidiny, piperidino, morfolino, piperaziny, (C₁-C₄)-alkyl-4-piperaziny, amidino, (C₁-C₄)alkylamidino, guanidino, (C₁-C₄)alkyl-guanidino, pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, indolyl, hydroksyl, (C₁-C₄)alkoksy, (C₂-C₈)alkoksykarbonyl, amino(C₁-C₄)alkyl-N-(C₁-C₄)alkylamino, karbamoyl
- 15 eller fenyl, som er eventuelt substituert;
- Q₂ er H eller (C₁-C₄)alkyl;
- Q₃ er H eller (C₁-C₄)alkyl eller Q₁ og Q₃ er bundet sammen for å danne en heterocyklisk gruppe og er sammen (C₂-C₃)alkylen når Z₁ er ingenting, i form av rene enantiomerer eller blandinger derav i hvilket som helst forhold;
- 20 såvel som saltene derav med syrer.

Disse forbindelsene har affinitet for de biologiske reseptorer av neuro-peptidet Y.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det nå uventet funnet nye forbindelser som har affinitet for bradykinin-reseptorer.

- 25 Foreliggende oppfinnelse omfatter forbindelser med formelen:



hvor:

- R_1 er fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, kinolyl eller isokinolyl, idet nevnte ringer er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{10} ;
- R_2 er fenyl som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{11} , fenyl(C_1 - C_4)alkyl som er usubstituert, naftyl som er usubstituert, cykloheksyl
5 som er usubstituert
- eller R_2 og R_9 er knyttet sammen og utgjør (C_3 - C_5)alkylen som er substituert med R_{12} ,
- R_3 er hydrogen eller hydroksyl;
- R_4 og R_5 er hver uavhengig hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl;
- 10 - eller R_4 og R_5 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, utgjør en heterocyklisk rest valgt fra 1-pyrrolidinyll, 4-morfolinyll, eller dihydro-1-pyrrolyll, idet nevnte heterocykliske rester er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{13} ;
- R_6 er hydrogen og R_6 kan også være R_8 når R_7 er hydrogen;
- 15 - R_7 er hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl;
- R_8 er hydrogen; benzyl som er usubstituert eller substituert på fenylgruppen én eller flere ganger med R_{13} ; eller en gruppe ZR_{14} , eller
- når R_7 er hydrogen, er R_6 og R_8 knyttet sammen for å danne (C_2 - C_4)alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med (C_1 - C_4)alkyl;
- 20 - R_9 er hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl;
- R_{10} er halogen,;
- R_{11} er halogen, (C_1 - C_4)alkyl, trifluormetyl, fenyl, hydroksyl, (C_1 - C_4)alkoksy eller benzyloksy;
- eller R_{11} er i orto-stilling til fenylgruppen representert ved R_2 og danner med
25 R_3 en metylengruppe eller en etylengruppe;
- eller R_{11} er i orto-stilling til fenyl-gruppen representert ved R_2 og danner med R_9 en metylengruppe eller en etylengruppe;
- R_{12} er hydroksyl, benzyloksy, eller trifluoracetyloksy;
- R_{13} er (C_1 - C_4)alkyl, eller (C_1 - C_4)alkylamino;
- 30 - R_{14} er amino, (C_1 - C_4)alkylamino, di(C_1 - C_4)alkylamino, dihydroimidazolyl;
- R_{16} er hydrogen eller metyl eller R_{16} danner med R_9 en metylengruppe;
- R_{17} er hydrogen eller metyl;
- Z er (C_1 - C_6)alkylen ;
- C^* er et asymmetrisk karbonatom;
- 35 så vel som saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

Saltene blir generelt fremstilt med farmasøytisk godtagbare syrer, men saltene med andre syrer som er nyttige for rensning eller isolering av forbindelsene med formel (I) utgjør også en del av foreliggende oppfinnelse. De farmasøytisk godtagbare salter av forbindelsene med formel (I) er for eksempel

5 hydrokloridet, hydrobromidet, sulfatet, metansulfonatet, benzensulfonatet, naftalensulfonatet, maleatet, fumaratet, citratet, acetatet, glukonatet, dobesilatet eller sultosilatet.

Forbindelsene med formel (I) omfatter 2 (eller mulige flere) asymmetriske karbonatomer og 4 (eller mulige flere) rene enantiomerer, så vel som blandinger

10 derav i hvilket som helst forhold, som omfattes av foreliggende oppfinnelse.

Betegnelsen halogen skal bety klor, fluor, brom eller jod, idet klor og fluor er foretrukket.

Betegnelsene alkyl, alkylen og alkoksy skal bety henholdsvis en lineær eller forgrenet alkylrest, alkylenrest eller alkoksyrest.

15 De forbindelser med formel (I) er foretrukket hvor:

- R_1 er fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl eller kinolyl, idet nevnte ringer er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{10} ;
- R_2 er fenyl som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{11} , fenyl(C_1 - C_4)alkyl som er usubstituert, eller naftyl som er usubstituert ;

20 - eller R_2 og R_9 er knyttet sammen og utgjør (C_3 - C_5)alkylen som er substituert med R_{12}

- R_3 er hydrogen eller hydroksyl;
- R_4 og R_5 er hver uavhengig hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl;
- eller R_4 og R_5 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, utgjør en

25 heterocyklisk rest valgt fra 1-pyrrolidinyll, idet nevnte heterocykliske rester er usubstituerte eller substituert med R_{13} ;

- R_6 er hydrogen, R_6 kan også være R_8 når R_7 er hydrogen;
- R_7 er hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl;
- R_8 er hydrogen; benzyl som er usubstituert eller substituert på fenylgruppen

30 én eller flere ganger med R_{13} ; eller en gruppe ZR_{14} ;

- eller, når R_7 er hydrogen, er R_6 og R_8 knyttet sammen for å danne (C_2 - C_4)alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med (C_1 - C_4)alkyl;
- R_9 er hydrogen eller (C_1 - C_4)alkyl

35 - R_{10} er halogen;

- R_{11} er halogen, (C_1-C_4) alkyl, hydroksyl, (C_1-C_4) alkoksy eller benzyloksy;
- R_{12} er hydroksyl eller benzyloksy,
- R_{13} er (C_1-C_4) alkyl, eller (C_1-C_4) alkylamino;
- R_{14} er amino, (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino,
- 5 - R_{16} er hydrogen;
- R_{17} er hydrogen;
- Z er (C_1-C_6) alkylen;

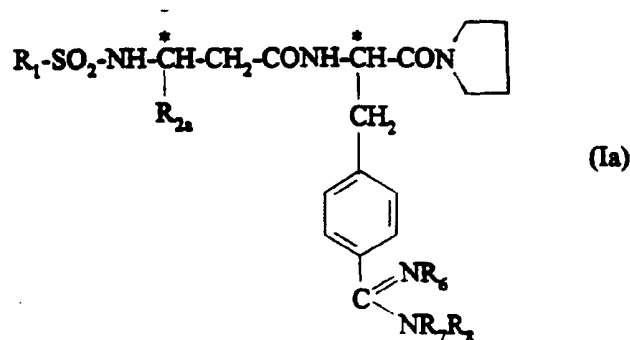
så vel som saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

Visse betydninger for substituentene er foretrukket. Således, er foretrukne
10 forbindelser med formel (I) de som tilfredsstiller minst én av de følgende
betingelser:

- a - R_1 er naftyl, kinolyl eller triklorfenyl; idet R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{16} og
 R_{17} er som definert i krav 1;
- b - R_2 er fenyl som er usubstituert eller substituert med R_{11} ; idet R_1 , R_3 , R_4 , R_5 ,
15 R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{16} og R_{17} er som definert i krav 1;
- c - NR_4R_5 er en 1-pyrrolidinyll-gruppe; idet R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{16} og R_{17} er
som definert i krav 1;
- d - $C(NR_6)NR_7R_8$ er 4,5-dihydro-2-imidazolyl; idet R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{16} og
 R_{17} er som definert i krav 1;
- 20 e - $R_3 = R_9 = R_{16} = R_{17} = H$; idet R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og R_8 er som definert i
krav 1;

og saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

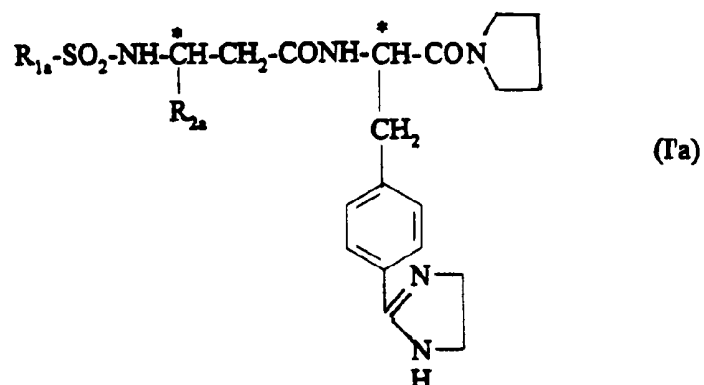
Ifølge oppfinnelsen er foretrukne forbindelser de med formelen:



25 hvor:

- R_{2a} er fenyl som er usubstituert eller substituert i meta- eller para- stilling med
 R_{11} ; 1-naftyl eller 2-naftyl;
 - R_1 , R_6 , R_7 , R_8 og R_{11} er som definert ovenfor for (I);
- og saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

Mer specielt er foretrukne forbindelser de med formelen:



hvor:

- R_{1a} er 1-naftyl, 2-naftyl, 2,4,6-triklorfenyl eller 2-kinolyl;
- R_{2a} er som definert ovenfor for (Ia);

og saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

Mer specielt er foretrukne forbindelser de med formel (I'a) hvor R_{2a} er fenyl som er usubstituert eller substituert i meta- eller para-stilling med R_{11} .

- 10 Mest specielt er foretrukne forbindelser de med formel (I), (Ia) eller (I'a) som har (R,R)-isomerisme på de C*-merkede karbonatomer.

De følgende forkortelser blir anvendt i beskrivelsen og i kravene:

Me : metyl

Et : etyl

15 iPr : isopropyl

nBuOH : n-butanol

iPrOH : isopropanol

EtOH : etanol

MeOH : metanol

20 Et₂O : eter : dietyleter

DMF : dimetylformamid

DCM : diklormetan

THF : tetrahydrofuran

AcOH : eddiksyre

25 EtOAc : etylacetat

DIPEA : diisopropyletylamin

DMAp : 4-dimetylaminopyridin

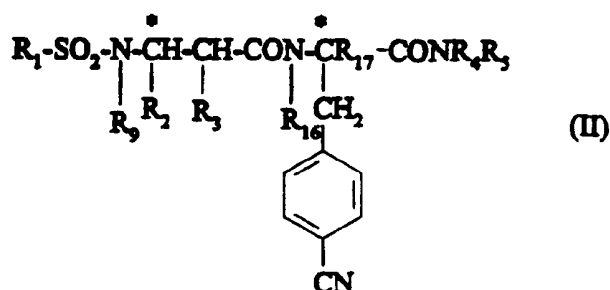
	DCC : 1,3-dicykloheksylkarbodiimid
	DCU : dicykloheksylurinstoff
	NSuOH : N-hydroksysuccinimid
	NSu : succinimido
5	NBS : N-bromsuccinimid
	Fmoc : fluorenylmetoksykarbonyl
	Boc : tert-butoksykarbonyl
	(Boc) ₂ O : di-tert-butyl-dikarbonat
	Et ₃ N : trietylamin
10	Bn : benzyl
	Pd/C : palladium-på-trekull
	Sephadex® LH 20 : solgt av Pharmacia
	Sephadex® G 25 : solgt av Pharmacia
	Alcalase® : Carlsberg subtilisin solgt av Novo (Danmark)
15	Penicillin-amidase : penicillin-amidohydrolase, solgt av Sigma
	BOP : benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfonium-heksafluorfosfat
	K ₂ CO ₃ : kaliumkarbonat
	K ₂ SO ₄ : kaliumsulfat
	KHSO ₄ : kaliumhydrogensulfat
20	KHSO ₄ /K ₂ SO ₄ : oppløsning av 16,66 g KHSO ₄ og 33,32 g K ₂ SO ₄ i 1 l vann
	NaCl : natriumklorid
	Na ₂ SO ₄ : natriumsulfat
	MgSO ₄ : magnesiumsulfat
	NaOH : natriumhydroksyd
25	NH ₄ OH : vandig ammoniakk
	HCl : saltsyre
	TFA : trifluoreddiksyre
	saltsyre-eter : mettet løsning av hydrogenklorid-gass i dietyleter
	mPa.s : milliPascal/sekund
30	sm.p. : smeltepunkt
	RT : romtemperatur
	NMR : kjernemagnetisk resonans
	DMSO : dimetylsulfoksyd
	δ : kjemiske skift

s : singlett; bs : bred singlett; ds : dobbel singlett; d : dublett; dd : dobbel dublett; t : triplett; bt : bred triplett; q : kvartett; kint : kintett; mt : multipllett; m : ubestemt multipllett

En utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er også en fremgangsmåte

for fremstilling av forbindelsene med formel (I) og saltene derav. Denne fremgangsmåten, betegnet fremgangsmåte 1, er karakterisert ved at:

a1) en forbindelse med formelen:



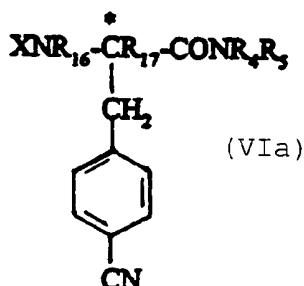
hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, R₁₆, R₁₇ og C* har definisjonene angitt i krav 1 for (I), i form av en ren enantiomer eller en blanding av isomerer i hvilket som helst forhold, blir behandlet med en alkohol med formelen R-OH hvor R er (C₁-C₄)alkyl, i surt medium, for å danne et mellomprodukt-imidat som blir omsatt med et amin med formelen HNR₇R₈ (III) eller et diamin med formelen H₂NR₆R₈NH₂ (IV) hvor R₆, R₇ og R₈ har definisjonene angitt i krav 1 for (I);

b1) den således oppnådde forbindelsen med formel (I) blir isolert i base-form eller saltform,

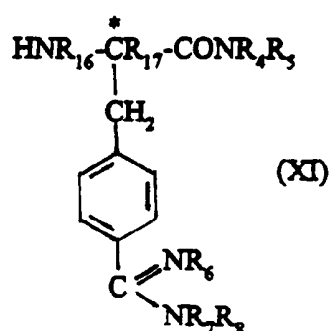
c1) når det passer blir et annet salt av forbindelsen med formel (I) fremstilt.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, kjennetegnet ved at:

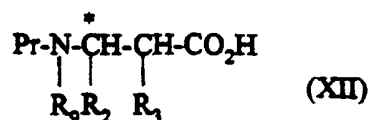
a2) en forbindelse med formelen:



- hvor X er hydrogen eller en Boc-gruppe og R_4 , R_5 og C^* er som definert for (I) i krav 1, i form av en ren enantiomer eller en blanding av isomerer i hvilket som helst forhold, blir behandlet med en alkohol med formelen $R-OH$ hvor R er (C_1-C_4) alkyl, i surt medium, for å danne et mellomprodukt- imidat som blir omsatt med et amin med formelen HNR_7R_8 (III) eller et diamin med formelen $H_2NR_6R_8NH_2$ (IV) hvor R_6 , R_7 og R_8 har definisjonene angitt for (I) i krav 1:
- b2) den således oppnådde forbindelsen med formelen:



- blir koblet
- enten med en forbindelse med formelen:



- hvor R_2 , R_3 og R_9 er som definert for (I) i krav 1 og Pr er en beskyttelsesgruppe, og deretter, etter avbeskyttelse av aminet i surt medium, blir et sulfonylhalogenid med formelen R_1SO_2Hal hvor R_1 er som definert for (I) i krav 1 og Hal er halogen, for eksempel klor, omsatt;
- eller med en forbindelse med formelen:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_9 er som definert for (I) i krav 1:

- c2) den således oppnådde forbindelsen med formel (I) blir isolert i base-form eller i saltform;
- d2) når det passer blir et annet salt av forbindelsen med formel (I) fremstilt.

Mange fremgangsmåter for syntese av amidiner er beskrevet i boken "The chemistry of amidines and imidates", D.G. Neilson, Ed. Saul Patai, Wiley og Sons, 1975, 389-394. Fremstilling av visse amidiner er nøyaktig beskrevet i patentsøknad EP 614,911 A.

Dannelsen av imidatet blir fortrinnsvis utført i et sterkt syre- medium, mens imido-esteren i fri baseform eller i saltform blir omsatt med aminet (III) eller diaminet (IV) i et inert, polart oppløsningsmiddel, for eksempel alkohol, ved en temperatur på mellom 0°C og tilbaketemperatur til oppløsningsmidlet.

Mellomprodukt-imidat blir omsatt med et amin hvis formel avhenger av den til forbindelsen (I) som det ønskes å oppnå. For å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor $R_6 = H$, blir et amin HNR_7R_8 omsatt; for å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor $R_6 = R_8$ og $R_7 = H$, blir to mol av et amin med formel H_2NR_8 omsatt pr. mol imidat; for å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor R_7 er hydrogen og R_6 og R_8 er knyttet sammen for å danne (C_2-C_4) alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med alkyl, blir et diamin med formelen $H_2NR_6R_8NH_2$ omsatt.

Mesteparten av aminene (III) og diaminene (IV) er kjente, og nye produkter kan fremstilles ved å anvende prinsipper og metoder som er velkjent for fagfolk på området. For eksempel for derivatene hvor R_{14} er imidazolyl, refereres til US patent 3,881,016 og til publikasjonen Synth. Communic. 1987, 17 (21), 223-227.

Forbindelsene med formel (I) hvor R_{14} er NH_2 eller alkylamino kan fremstilles ved hydrolyse av forbindelsene med formel (I) hvor R_{14} inneholder en t-butoksykarbonylamino-gruppe, som på sin side er oppnådd i henhold til Synth. Commun. 1990, 20 (16), 2559-2564.

Forbindelsene med formel (I) hvor R_{14} er en substituert eller usubstituert guanidino-gruppe kan fremstilles ved påvirkning på forbindelsen med formel (I), hvor $R_{14} = NH_2$, med en forbindelse med formelen:



hvor T er H eller (C_1-C_4) alkyl og Y er en nukleofug gruppe, så som SO_3H , for eksempel aminoiminometansulfonsyre (under betingelsene beskrevet i Tetrahedron Letters, 1988, 3183-3186) eller N-metylaminoiminometansulfonsyre (oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i J. Org. Chem., 1986, 51(10), 1882).

5 Forbindelsene med formel (I) hvor R₆ og R₈ sammen danner (C₂-C₄)alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med (C₁-C₄)alkyl, kan fremstilles ved en i og for seg kjent metode, ved virkning av et diamin H₂N-R₆R₈-NH₂ på imido-esteren eller eventuelt ved virkning av det samme diamin hvor én av funksjonene er beskyttet med en labil gruppe (så som for eksempel Boc eller
10 Fmoc) som blir fjernet før cycliseringen.

$$R_1-SO_2-\overset{\bullet}{N}-\underset{\underset{R_3}{|}}{\underset{R_2}{|}}{CH}-\underset{\underset{R_3}{|}}{CH}-CON-\overset{\bullet}{C}R_{17}-CH_2-\underset{\underset{\text{C}_6\text{H}_4}{|}}{\underset{\underset{\text{C}=\text{NH}}{\underset{\underset{NH}{|}}{\underset{\underset{Z}{|}}{\underset{CN}{|}}}}}}}}{R_{16}}-\text{CONR}_4R_5 \quad (\text{II}')$$

Nitrilene med formel (II) blir fremstilt ved anvendelse av standard metoder innen peptid-kjemi, for eksempel de som er beskrevet i The Peptides Ed. E. Gross og J. Meienhofer, Academic Press, 1979, 1, 65-104. Kjente metoder gjør det mulig å utføre peptid-koblinger uten racemisering av karbonatomene i hver aminosyre-bestanddel; videre antas de β -substituerte β -alaniner hvor det chirale karbonatom ikke er i nabostilling til karboksyl-gruppen ikke å undergå racemisering (Ann. Rev. Biochem., 1986, 55, 855-878). Videre beskriver patentsøknad EP 236.163 prosesser som lar chiraliteten til hver aminosyre bevares.

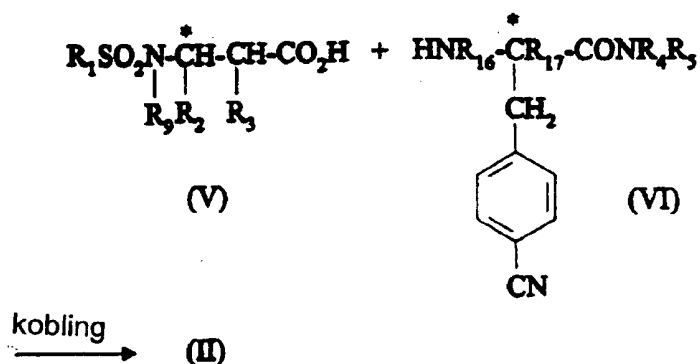
25 Generelt utføres koblingsreaksjonene mellom de 2 aminosyrer ved temperaturer på mellom 0°C og 40°C i et inert oppløsningsmiddel så som diklormetan, acetonitril, tetrahydrofuran eller dimetylformamid, i nærvær av et koblingsmiddel

og med minst én ekvivalent av et tertiært amin så som trietylamin, N-etylmorfolin eller diisopropyletylamin.

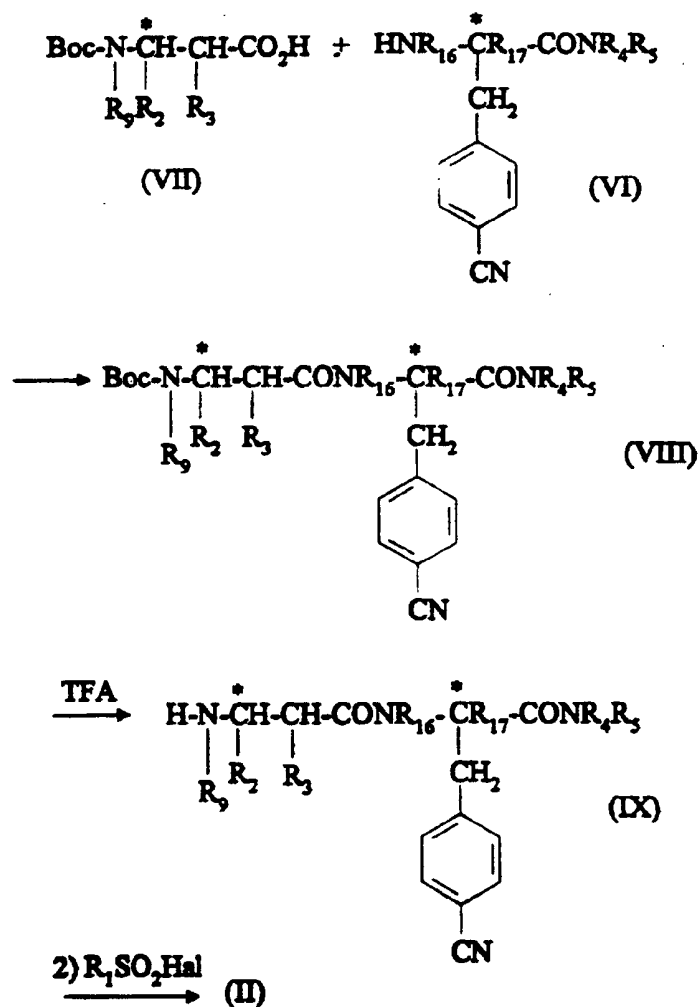
Således kan fremstilling av et nitril med formel (II) utføres i henhold til én av synteseveiene nedenfor.

5

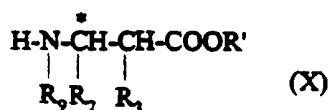
Skjema 1: Vei 1



Skjema 2: Vei 2



For å fremstille en forbindelse med formel (V), som er nyttig for vei 1, blir resten R_1SO_2 innført på konvensjonell måte ved virkning av et sulfonylhalogenid med formelen: R_1SO_2Hal hvor R_1 er som definert ovenfor for (I) og Hal er halogen, fortrinnsvis klor, på en forbindelse med formelen:



5

hvor R_2 , R_3 og R_9 har betydningene angitt ovenfor for (I) og R' er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl.

En forbindelse med formel (V) hvor R_3 er hydrogen kan også fremstilles i 2 trinn : først en forbindelse med formelen:

10



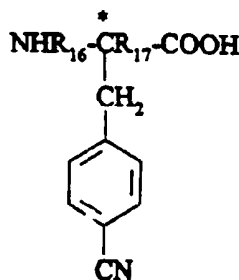
hvor Y er R_1SO_2 eller en beskyttelsesgruppe så som Boc eller Fmoc, hvorefter karbonkjeden blir utvidet med ett atom ved anvendelse av kjente metoder, og deretter blir, om nødvendig, beskyttelsesgruppen fjernet og et sulfonylhalogenid med formel R_1SO_2Hal blir omsatt og, til slutt blir gruppen R' fjernet, hvis den er forskjellig fra H.

Denne fremgangsmåten er egnet når for eksempel R_2 og R_9 er knyttet sammen og utgjør (C_3-C_5) alkylen som er usubstituert eller substituert med R_{12} eller (C_2-C_4) -alkylen som er avbrutt av et oksygenatom eller et svovelatom som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{12} .

20

Sulfonylhalogenidene er kjente eller blir fremstilt ved kjente metoder.

Forbindelsene med formel (VI) blir fremstilt ved virkning av et amin HNR_4R_5 på en aminosyre med formelen:



25

hvor aminet er beskyttet, for eksempel med en Boc- eller Fmoc-gruppe, fulgt av fjernelse av beskyttelsesgruppen.

I reaksjonssekvensen ved vei 2 blir aminet avbeskyttet i surt medium (TFA) og resten R_1SO_2 blir innført på konvensjonell måte ved virkningen av et sulfonylhalogenid med formelen: R_1SO_2Hal hvor R_1 er som definert ovenfor for (I) og Hal er halogen, fortrinnsvis klor.

Ved vei 1, som ved vei 2 blir gruppen R_1SO_2 innført i nærvær av en base, eventuelt i et to-fase-medium, i nærvær av en faseoverførings- katalysator.

En substituent R_9 kan innføres i en forbindelse med formel (II) hvor $R_9 = H$ ved kjente metoder, for eksempel ved virkning av et halogenid med formel R_9Hal , hvor Hal er et halogenatom, for eksempel klor.

Forbindelsene med formel (II) hvor R_9 og R_{16} sammen danner en metylen-gruppe blir fremstilt ved virkning av et para-formaldehyd på forbindelser med formel (II) hvor $R_9 = R_{16} = H$.

Forbindelsene med formel (II) er nye og utgjør et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse.

Visse forbindelser med formel (V), som er toluensulfonamid- eller fenyl-sulfonamid-derivater, er beskrevet i de følgende publikasjoner:

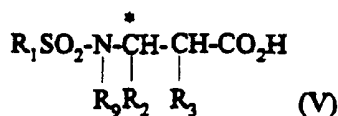
Tetrahedron, 1993, 49 (48), 11329-11340;

Centralblatt, 1929, II, 1398;

J. Org. Chem., 1978, 43(23), 4438-4441;

J. Org. Chem., 1966, 31(7), 2385-2386.

Således er forbindelsene med formelen:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_9 og C^* er som definert for (I);

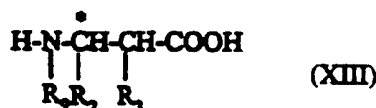
forutsatt at:

- når R_1 er fenyl eller p-tolyl og R_3 er hydrogen, er R_2 og R_9 , sammen med karbon- og nitrogen-atomene som de er bundet til, ikke pyrrolidinyll eller 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolyl og

- når R_1 er p-tolyl og R_9 er hydrogen, er R_2 ikke usubstituert fenyl;

nye og utgjør en del av foreliggende oppfinnelse.

For å fremstille en forbindelse med formel (I) hvor R_9 og R_{11} sammen danner en metylen- eller etylen-gruppe, blir en beta-aminosyre med formel (XIII)



5 hvor R₉ og R₁₁ danner en metylen- eller etylen-gruppe, fremstilt ved anvendelse av kjente metoder, for eksempel den som er beskrevet i J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

For å fremstille en beta-aminosyre med formel (XIII) hvor R₃ og R₁₁ sammen danner en metylen- eller etylen-gruppe, blir kjente metoder anvendt. Således blir metyl-1-aminoindan-2-karboksylat fremstilt i 3 trinn fra 1-indanon: i henhold til J. Med. Chem., 1970, 650, idet virkningen av metylkarbonat i nærvær av natriumhydrid gjør det mulig å oppnå metyl-(1-okso)indan-2-karboksylat, og 10 deretter blir, i henhold til J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982, metyl-1-hydroksy-iminoindan-2-karboksylat fremstilt, og til slutt blir hydroksylaminet redusert til amin i nærvær av en katalysator.

1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-karboksylsyre kan fremstilles i 15 henhold til metoden beskrevet i J. Chromatogr., A 1994, 676, 297-302. Alternativt kan, i henhold til en annen fremgangsmåte, når amidin-gruppen C(=NR₆)NR₇R₈ ikke inneholder en funksjon som er tilbøyelig til å reagere ved et påfølgende trinn under peptid-koblings-betingelsene, aminosyre-derivatet inneholdende amidin-gruppen fremstilles fra det tilsvarende derivat inneholdende en cyanogruppe og 20 koblingene som er nødvendige for å oppnå en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan deretter utføres.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse, kjennetegnet ved formelen:



25 hvori R₁ representerer fenyl, naftyl, tetrahydronafty, kinolyl, isokinolyl, idet kjernen er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R₁₀; idet det er klart at R₁ ikke representerer p-tolyl; og R₂, R₃, R₉ og C* er som definert for (I) i krav 1, idet det er klart at:

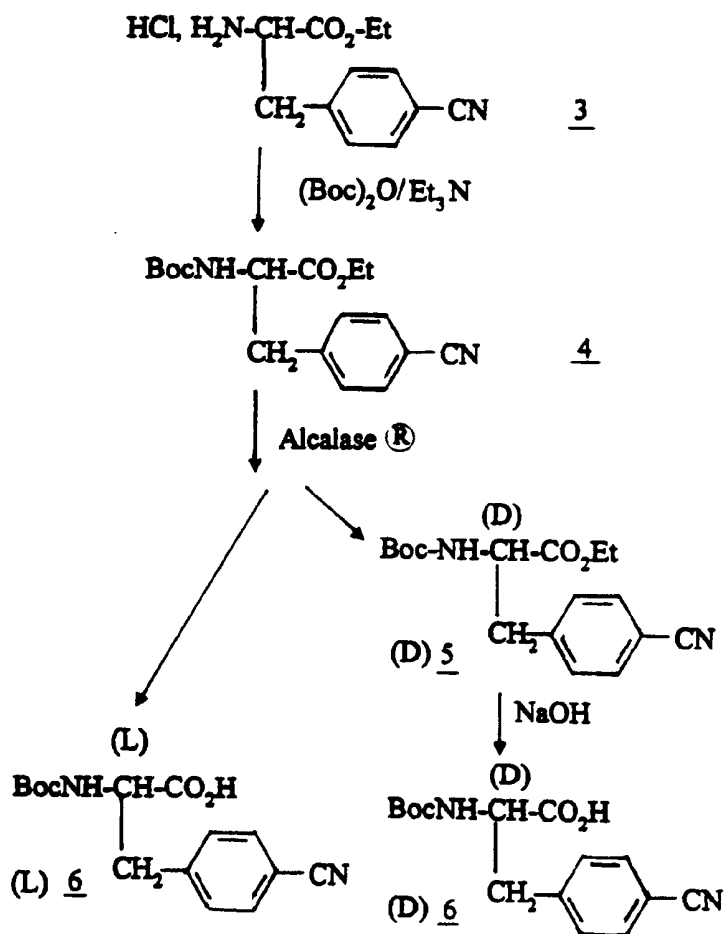
- når R_1 representerer fenyl og R_3 representerer hydrogen, da representerer ikke R_2 og R_9 sammen med karbon- og nitrogenatomene som de er knyttet til pyrrolidinyl eller 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetraisokinolyl.

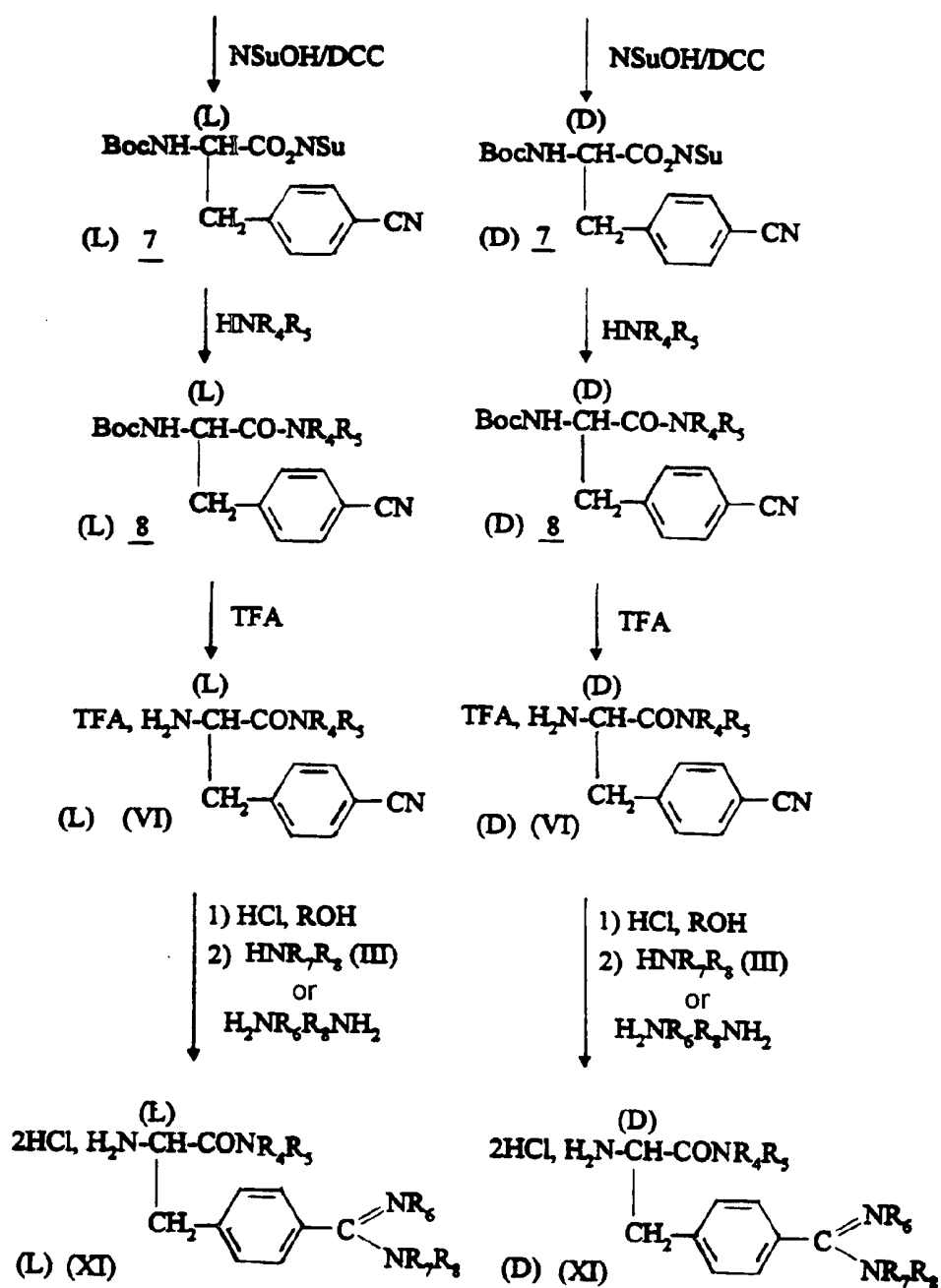
Det er videre beskrevet forbindelse, kjennetegnet ved formelen V ifølge krav 10, hvori R_1 er naftyl, kinolyl eller triklorfenyl og R_3 er hydrogen, R_2 og R_9 og C^* er som definert i krav 10.

Forbindelsene med formlene (VI) og (XI) i optisk ren form kan oppnås fra en ester, for eksempel den racemiske etylester av 4-cyanofenylalanin, i henhold til reaksjonsskjemaet beskrevet nedenfor:

10

SKJEMA 3





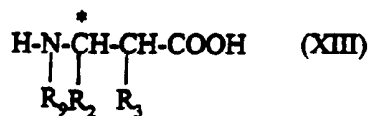
5 Den racemiske etylester av 4-cyanofenylalanin er beskrevet i patentsøknad EP 614,911 A. Aminfunksjonen i denne forbindelsen blir beskyttet på konvensjonell måte, ved virking av (Boc)₂O i nærvær av trietylamin. Virkningen av enzymet Alcalase®, på forbindelsen 4 som således er oppnådd, gjør det mulig selektivt å hydrolysere ester-funksjonen av aminosyren av (L)-konfigurasjon og således

isolere hver av forbindelsene 5 og 6 i optisk ren form (Synthesis, 1983, 1041-1043).

Forbindelsen med (L)-konfigurasjon blir isolert i syreform : (L) 6.

Forbindelsen med (D)-konfigurasjon blir isolert i form av en etylester : (D) 5; denne
 5 forbindelsen blir hydrolysert med natriumhydroksyd for å oppnå syreformen : (D) 6. Hver av disse 2 forbindelser med formel 6 blir deretter behandlet med N-hydroksysuccinimid i et inert oppløsningsmiddel så som DMF eller dioksan, i nærvær av et koblingsmiddel så som DCC for å oppnå en forbindelse med formel 7. Virkning av et amin HNR_4R_5 , fulgt av virkning av trifluoreddiksyre, gjør det
 10 mulig å fremstille forbindelsene med formlene (L) (VI) og (D) (VI); og de konvensjonelle reaksjoner beskrevet ovenfor blir deretter utført for å oppnå de ønskede amidiner med formlene (L) (XI) og (D) (XI).

Beta-aminosyrer med formel XIII:

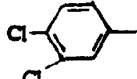
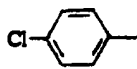
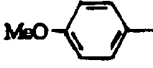
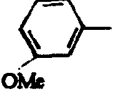
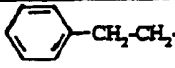
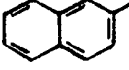
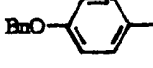
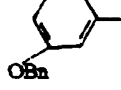
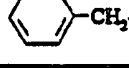


15

eller de tilsvarende alifatiske estere er kjent eller kan fremstilles ved forskjellige metoder, for eksempel i henhold til J. Am. Chem., 1936, 58, 299. En spesifikk
 20 metode for fremstilling av beta-aminosyrer består i å utføre en kjede-utvidelse ved å starte med en alfa-aminosyre, i henhold til Tetrahedron, 1994, 50, 9457-9470 eller i henhold til J. Chem. Soc., Perkin Transact. II, 1977, 370.

Mer spesifikt er fremstilling av visse beta-aminosyrer med formel (XIV) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH}$ beskrevet i de følgende publikasjoner eller patenter.

25

R ₂	Reference
	(R, S) : commercial (R) : Ber. 1910, <u>43</u> , 2020 (S) J. Org. Chem., 1991, <u>56</u> , 5883 J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1993, 1153
  	Heterocycles, 1989, <u>28</u> , 1015 Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079
	Heterocycles, 1978, 1277-1285
	Tetrahedron, 1987, <u>43</u> , 3509-3517
	EP-355819
	Tetrahedron Lett., 1988, <u>29</u> , 6465
	Heterocycles, 1989, <u>28</u> , 1015
	J. Agric. Food Chem., 1977, <u>25</u> , 965
	Tetrahedron, 1994, <u>50</u> (31), 9457-9470 Tetrahedron Lett., 1990, <u>31</u> , 5153-5156

Forbindelsene (I) hvor R₂ og R₉ er knyttet sammen og utgjør C₃-C₅ alkylene som er usubstituert eller substituert med R₁₂ blir fremstilt fra forbindelser med formel (XIII) som er kjent eller blir fremstilt ved kjente metoder.

5 For å oppnå optisk rene forbindelser med formel (XIII) eller (XIV), er det for eksempel mulig å anvende en mentol-ester i henhold til teknikken beskrevet i Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6465-6466; et kinin- eller kinidin-salt kan også anvendes, i henhold til Chem. Ber., 1910, 43, 2020 eller alternativt kan fenylacetamido-derivatet av forbindelsen med formel (XIV) i racemisk form
10 anvendes for enzymatisk spaltning med penicillin-amyrase (Synlett, 1993, 339).

Enantioselektive synteser kan også utføres: Tetrahedron, 1994, 50, 9517; Aldrichimica, Acta, 1994, 27(1), 3.

For å fremstille en alfa-hydroksy-beta-aminosyre kan metoden beskrevet i Bull. Soc. Chim., France, 1940, 7, 593-603 anvendes.

5 Affiniteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen for bradykinin B₁-reseptorer ble målt i suspensjoner av MRC5 celle-membraner ved anvendelse av en teknikk lignende den som er beskrevet av K.H. Schneck et al., i Eur. J. Pharmacol., 1994, 266, 227-282. I denne testen er affiniteten til [des-Arg⁹] bradykinin mellom 10⁻⁶M og 10⁻⁷M, til [des-Arg¹⁰]kallidin 2×10⁻⁹M; og forbindelsene ifølge foreliggende
10 oppfinnelse har en affinitet ned til 10⁻¹⁰M.

Affiniteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen for bradykinin B₂-reseptorer ble målt i suspensjoner av MRC5 celle-membraner i henhold til en teknikk lignende den som er beskrevet av D.G. Sawutz et al., i Eur. J. Pharmacol., 1992, 227, 309-315. I den testen er affiniteten til bradykinin nær 10⁻⁹M og den til
15 forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse varierer rundt 10⁻⁶M eller 10⁻⁷M.

Toksisiteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen er kompatibel med deres terapeutiske anvendelse.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være nyttige for behandling eller forhindring av mange patologier, spesielt inflammasjons-patologier og vedvarende
20 eller kroniske inflammatoriske sykdommer (Drug News and Perspectives, 1994, 10(7), 603-611). Som eksempel kan nevnes:

neurogen inflammasjon, smerte (Brit. J. Pharmacol., 1993, 110, 193-198), septisk sjokk, astma, reumatoid artritt, inflammatoriske sykdommer i leddene, forbrenning (Pain, 1993, 53, 191-197), sår, sykdommer i luftveiene, for eksempel
25 rhinitt av viral eller allergisk opprinnelse, systematisk inflammatorisk respons-syndrom, ødem (Brit. J. Pharmacol., 1995, 114, 1005-1013), angiogenese (Brit. J. Pharmacol., 1993, 109, 14-17), type-I infeksiøs diabetes (Abst. 14th Intern. Symp. on Kinins, C49, Denver Colorado, 10-15 Sept. 1995), ventrikulær hypertrofi forbundet med diabetes, pulmonal fibrose og systemisk progressiv sklerose,
30 enterokolitt og mer generelt hvilken som helst bradykinin-avhengig patologi.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen blir generelt administrert i doseenheter.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater omfattende, som aktiv bestaddel, en forbindelse i henhold til hvilket som helst av kravene 1-7. De daglige doser avhenger av sykdomstilstanden som skal behandles og av pasienten.

I de farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse for oral, sublingval, subkutan, intramuskulær, intravenøs, topisk, intratracheal, intranasal, transdermal eller rektal administrering, kan de aktive bestanddeler med formel (I) ovenfor eller mulige salter derav, administreres i enhetsformer for administrering, som en blanding med standard farmasøytiske bærere, til dyr og til mennesker for profylakse eller behandling av lidelsene eller sykdommene ovenfor. Passende enhetsformer for administrering omfatter orale former så som tabletter, gelatinkapsler, pulvere, granuler eller orale løsninger eller suspensjoner, sublingvale, bukkale, intratracheale eller intranasale administreringsformer, subkutane, intramuskulære eller intravenøse administreringsformer og rektale administreringsformer. For topisk anvendelse kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendes i kremer, salver, geler eller losjoner.

For å oppnå den ønskede profylaktiske eller terapeutiske effekt, kan dosen av aktiv bestanddel være i området mellom 0,01 og 50 mg pr. kg kroppsvekt og pr. dag.

Hver enhetsdose kan inneholde fra 0,5 til 1000 mg, fortrinnsvis fra 1 til 500 mg, aktive bestanddeler i kombinasjon med en farmasøytisk bærer. Denne enhetsdosen kan administreres 1 til 5 ganger pr. dag for å administrere en daglig dose på fra 0,5 til 5000 mg, fortrinnsvis fra 1 til 2500 mg.

Når et fast preparat blir fremstilt i form av tabletter, blir den aktive hovedbestanddelen blandet med en farmasøytisk bærer så som gelatin, stivelse, laktose, magnesiumstearat, talk, gummi arabicum eller lignende. Tabletten kan være belagt med sukrose, med et cellulosederivat eller med andre egnede materialer eller alternativt kan de være behandlet slik at de har forlenget eller forsinket aktivitet og slik at de frigjør en forutbestemt mengde av aktiv bestanddel kontinuerlig.

Et preparat som gelatinkapsler kan oppnås ved å blande den aktive bestanddel med et fortynningsmiddel så som glykol eller en glykol- ester og helle den oppnådde blandingen i myke eller harde gelatinkapsler.

Et preparat i sirup- eller eliksir-form eller for administrering i form av dråper kan inneholde den aktive bestanddel sammen med et søtningsmiddel, fortrinnsvis et kalorifritt søtningsmiddel, metylparaben og propylparaben som antiseptisk middel, så vel som et smaksmiddel og et egnet fargestoff.

De vann-dispergerbare pulvere eller granuler kan inneholde den aktive bestanddel som en blanding med dispergeringsmidler, fuktemidler eller

suspensjonsmidler, så som polyvinylpyrrolidon, så vel som med søtningsmidler eller smaksforbedrere.

For rektal administrering anvendes suppositorier som blir fremstilt med bindemidler som smelter ved rektal temperatur, for eksempel kakaosmør eller polyetylenglykoler.

Vandige suspensjoner, isotoniske saltvannsløsninger eller sterile og injiserbare løsninger som inneholder farmakologisk kompatible dispergeringsmidler og/eller fuktemidler, for eksempel propylenglykol eller butylenglykol, blir anvendt for parenteral administrering.

Kremer, salver, losjoner eller geler kan for eksempel anvendes for lokal administrering.

Plastere i multilaminær eller reservoir-form hvor den aktive bestanddel kan være oppløst, kan anvendes for transdermal administrering.

Den aktive bestanddel kan også formuleres i form av mikrokapsler, eventuelt med én eller flere bærere eller additiver.

Mellomproduktene og eksemplene nedenfor illustrerer oppfinnelsen. Hvis ikke annet er angitt, blir forbindelsene oppnådd i form av en blanding av diastereoisomerer.

Kjernemagnetiske resonans- (NMR) spektra blir registrert ved 200 MHz i deuterert DMSO eventuelt inneholdende TFA, ved anvendelse av tetrametylsilan som referanse. De kjemiske skift er angitt i ppm.

Masse-spektra indikerer verdien MH^+ .

MELLOMPRODUKTER

Mellomprodukt 1,1

1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat.

4,06 g 2-[N-(Boc)amino]-3-(4-cyanofenyl)propionsyre blir blandet med 1,15 ml pyrrolidin og 7,5 g BOP i 20 ml DMF; blandingen får stå under omrøring i 2 timer ved RT mens den blir holdt ved pH = 7 ved tilsetning av Et_3N . Etter inndampning til tørrhet blir residuet kromatografert på silika, under eluering med en kloroform/metanol-blanding (9/0,5; volum/volum). Etter avdampning av oppløsningsmidlene blir det oppnådde faste stoffet behandlet med 20 ml TFA i 20 ml DCM i 30 minutter ved RT. Oppløsningsmidlene blir avdampet og residuet blir tatt opp i eter og deretter tørret, hvilket gir 3,95 g av det forventede produkt.

Mellomprodukt 1,2

1-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)fenyl)propionyl]pyrrolidin- dihydroklorid.

18 g 1-[2-((N-Boc)amino)-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin blir
oppløst i 90 ml DCM, 90 ml TFA blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i
5 40 minutter ved RT. Etter inndampning til tørrhet blir residuet tatt opp i DCM og
deretter inndampet (to ganger). Residuet blir deretter tatt opp i 300 ml HCl-mettet
vannfri etanol ved 0°C, og blandingen får stå i 18 timer ved +4°C. Mediet blir
inndampet til tørrhet, tatt opp i etanol, inndampet påny og deretter tatt opp igjen i
DCM og inndampet (to ganger). 23 g mellomprodukt-imidat blir oppnådd. Det
10 oppnådde produktet blir oppløst i 1 liter vannfri etanol, og 4,41 g etylendiamin i 50
ml vannfri etanol blir tilsatt over 30 minutter. Etter omrøring i 48 timer ved RT, blir
mediet konsentrert og deretter surgjort til pH = 2 ved tilsetning av en mettet
løsning av HCl i metanol. Blandingen blir silt, inndampet til tørrhet og deretter tatt
opp i eter, silt og tørret, hvilket gir 17,4 g av det forventede produkt.

15 NMR (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H; 2,50-3,60 : m : 6H; 4,00 : s :
4H; 4,35 : bs : 1H; 7,50 : d : 2H; 8,15 : d : 2H; 8,60 : bs : 3H; 11,10 : s : 2H.

Mellomprodukt 1,3

1-[2-amino-3-(4-N¹-[3-(dimetylamino)propyl]amidino)fenyl)propionyl]pyrrolidin-
tris(trifluoracetat).

20 A) 1-[2-amino-3-(4-N¹-[3-(dimetylamino)propyl]amidino)-
fenyl)propionyl]pyrrolidin-trihydroklorid.

809 mg 1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin- trifluoracetat
blir oppløst i 50 ml saltsyre-mettet metanol ved 0°C og blandingen får stå natten
over i kjøleskap. Etter inndampning til tørrhet blir det dannede imidat tatt opp i
25 toluen, blandingen blir deretter inndampet, og residuet blir tørret under vakuum
over kaliumhydroksyd. Det oppnådde produktet blir oppløst i 75 ml vannfri
metanol og 570 µl N-(dimetyl)propan-1,3-diamin oppløst i 15 ml vannfri metanol
blir tilsatt langsomt. Etter omrøring i 3 timer ved RT blir blandingen inndampet til
tørrhet, og residuet blir deretter oppløst i 30 ml metanol, med tilsetning av 5 ml 4N
30 HCl i dioksan og blir inndampet til tørrhet.

B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-(N¹-[3-(dimetylamino)-
propyl]amidino)fenyl)propionyl]pyrrolidin-dihydroklorid.

Råproduktet oppnådd i trinnet ovenfor blir oppløst i 10 ml dioksan og
10 ml vann. Trietylamin blir tilsatt til pH = 8,3, fulgt av 600 mg (Boc)₂O, og

blandingen får stå under omrøring ved RT i 15 timer. Mediet blir fortynnet med vann, vasket to ganger med eter, surgjort til pH = 1,5 ved tilsetning av 1N HCl og deretter vasket med DCM. Denne blandingen blir bragt til pH = 7 ved tilsetning av 1N natriumhydroksyd og blir inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp i DCM, det uoppløselige materiale blir filtrert fra og filtratet blir deretter renset ved kromatografi på silika, under eluering med en kloroform/metanol-blanding (85/15 til 80/20; volum/volum). 560 mg av det forventede produkt blir oppnådd.

C) 1-[2-amino-3-(4-(N¹-[3-(dimetylamino)propyl]amidino)-fenyl)propionyl]pyrrolidin-tris(trifluoracetat).

550 mg av forbindelsen fra trinn B blir blandet med 15 ml DCM og 15 ml TFA, og blandingen får stå under omrøring i 45 minutter ved RT. Etter inndampning til tørrhet blir residuet oppløst i isopropanol, inndampet til tørrhet igjen og tatt opp to ganger i eter. Produktet blir isolert ved dekantering og deretter tørret under vakuum i nærvær av kaliumhydroksyd. 380 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

Mellomprodukt 1,4

1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]-2,5-dimetyl-2,5-dihydropyrrol- trifluoracetat.

A) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]-2,5-dimetyl-2,5-dihydropyrrol.

2,1 g 2-[(N-Boc)amino]-3-(4-cyanofenyl)propionsyre blir blandet med 0,715 g 2,5-dimetyl-2,5-dihydropyrrol i 10 ml DMF, 3,9 g BOP blir tilsatt og pH blir regulert til 7 ved tilsetning av Et₃N. Etter omrøring i 18 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og blir deretter tatt opp i EtOAc, vasket med NaHCO₃-løsning, med KHSO₄/K₂SO₄ og med mettet NaCl-løsning. Den resulterende løsning blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet. Residuet blir tatt opp i en eter/heksan-blanding og deretter tørret over Na₂SO₄. 1,4 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

NMR : (DMSO + TFA) 1,15-1,25 : m : 6H; 1,30 : s : 9H; 2,9-3,1 : m : 2H; 4,3-4,6 : m : 1H; 4,6-4,75 : m : 1H; 4,9-5,1 : m : 1H; 5,75-5,9 : m : 2H; 7,5 : d : 2H; 7,9 : d : 2H.

B) 1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]-2,5-dimetyl-2,5-dihydropyrrol-trifluoracetat.

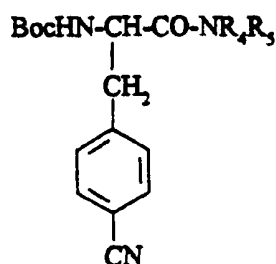
Forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 5 ml DCM, 5 ml TFA blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 40 minutter ved RT. It blir inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i DCM og inndampet (3 ganger) og blir deretter

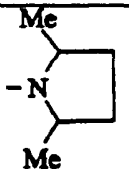
tatt opp i en eter/heksan-blanding. Produktet blir silt og deretter tørret over Na_2SO_4 , hvilket gir 1,5 g av det forventede produkt.

Ved å arbeide som i Mellomprodukt 1,4, trinn A ovenfor, blir forbindelsene angitt i tabellen nedenfor fremstilt:

5

TABELL 1



Preparation	$\text{-NR}_4\text{R}_5$	NMR (DMSO + TFA)
1.5		1.20 : s : 9H ; 2.75-2.95 : mt : 2H ; 3.30-3.60 : m : 8H ; 4.60 : mt : 1H ; 7.40 : d : 2H ; 7.70 : d : 2H
1.6		0.8-1.2 : m : 6H ; 1.3 : s : 9H ; 2.7-3 : m : 5H ; 4-4.8 : m : 2H ; 7.5 : d : 2H ; 7.8 : d : 2H
1.7		0.8-1.1 : m : 6H ; 1.15 : s : 9H ; 1.5-2.1 : m : 4H ; 2.7-2.9 : m : 2H ; 3.6-4 : m : 2H ; 4.1-4.4 : m : 1H ; 7.4 : d : 2H ; 7.7 : d : 2H

10

Mellomprodukt 1,8

1-[2-N-metylamino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat.

A) 2-(N-Boc-N-metyl)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre.

1,16 g 2-[N-Boc-amino]-3-(4-cyanofenyl)propionsyre blir oppløst i 20 r
 15 THF og 2 ml metyljodid blir tilsatt ved 0°C, fulgt av porsjonsvis tilsetning av 360
 mg natriumhydrid, 80% i olje. Blandingen får stå under omrøring natten over ved
 RT. Reaksjonsmediet blir fortynnet med EtOAc og deretter blir vann tilsatt, og p
 blir bragt til 2,5 med 1N HCl. Den organiske fasen blir separert fra etter at felling
 har funnet sted, og blir deretter vasket med vann, med mettet NaCl-løsning og b
 20 deretter tørret over Na_2SO_4 og inndampet. Residuet blir tatt opp i en

Et₂O/heksan-blanding (1/1; volum/volum). Det dannede pulver blir filtrert fra og tørret, hvilket gir 1,11 g av den forventede forbindelse.

NMR (DMSO + TFA) : 1,20 : ds : 9H; 2,55 : ds : 3H; 2,90-3,25 : m : 2H; 4,50-4,80 : m : 1H; 7,30-7,70 : m : 4H.

5 B) 1-[2-(N-Boc-N-metyl)amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin.

1,10 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor, 0,35 ml pyrrolidin og 1,78 g BOP blir blandet med omrøring i 15 ml DMF og pH blir regulert til 6 ved tilsetning av DIPEA. Etter omrøring i 2 og en halv time blir blandingen ekstrahert med EtOAc og den organiske fasen blir deretter vasket med 0,25N NaOH, 0,25N HCl,
10 H₂O og deretter med mettet NaCl-løsning. Den dannede tykke voksen stivner til et fast stoff etter noen få dager ved +4°C. 1,25 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

NMR (DMSO + TFA) : 1,10 : ds : 9H; 1,60-1,85 : m : 4H; 2,60 : ds : 3H; 2,75-3,40 : m : 6H; 4,80-5,10 : m : 1H; 7,25-7,70 : m : 4H.

15 C) 1-[2-N-metylamino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin- trifluoracetat.

0,72 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir plassert i 12 ml TFA og 12 ml DCM. Etter omrøring i 40 minutter ved RT blir reaksjons-mediet konsentrert under vakuum og deretter inndampet med DCM. 0,75 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av en tykk voks.

20 Mellomprodukt 1,9

N,N-dietyl-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)fenyl)]propionamiddihydroklorid.

N,N-dietyl-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)]propionamid blir fremstilt ved opparbeidelse i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Mellomprodukt 1,4,
25 trinn A. Det forventede produkt blir deretter oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Mellomprodukt 1,2.

Mellomprodukt 1,10

Etylester av 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre.

26 g Boc₂O oppløst i 100 ml DCM blir gradvis satt til en oppløsning av
30 25,5 g av etylesterhydrokloridet av 2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre og 13,9 ml Et₃N i 400 ml DCM. Etter omrøring i 6 timer ved RT blir reaksjonsmediet vasket med KHSO₄/K₂SO₄-løsning, med mettet NaHCO₃-løsning og med mettet NaCl-løsning. Etter tørring over Na₂SO₄ og avdampning av DCM blir residuet utgitt fra heptan, hvilket gir 29 g hvitt pulver.

Mellomprodukt 1,11

Etylester av (R)-2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre : forbindelse B og
(S)-2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre : forbindelse A.

En blanding av 24 g av produktet oppnådd ovenfor og 8,4 g NaHCO_3 i
5 900 ml EtOAc og 500 ml H_2O blir behandlet med 2 ml Alcalase® i 24 timer ved
RT. De 2 fasene blir separert fra etter at felling har funnet sted; EtOAc-fasen blir
vasket påny med 100 ml 10% NaHCO_3 -løsning som blir satt til den første vandige
fasen, og den vandige fasen blir igjen vasket med 100 ml EtOAc satt til den første
EtOAc-fasen. Den således oppnådde EtOAc-fasen blir tørret over Na_2SO_4 og
10 deretter inndampet til tørrhet; 12,45 g av forbindelse B blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = +8,8^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

Den vandige fasen blir tatt opp i EtOAc og bragt til pH = 2,5 med 6N
HCl. EtOAc blir separert fra etter at felling har funnet sted og vasket påny med
 $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ -løsning, med mettet NaCl-løsning, tørret over Na_2SO_4 og
15 inndampet til tørrhet, og 10,1 g av forbindelse A blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = +8,8^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

Mellomprodukt 1,12

1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin trifluoracetat, (S)-isomer.

A) 2,5-diokso-1-pyrrolidinyl-ester av 2-(N-Boc)amino-3-(4-
20 cyanofenyl)propionsyre, (S)-isomer.

9,85 g 2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre, (S)-isomer og
4,14 g NSuOH blir oppløst i 100 ml dioksan og 8,5 g DCC oppløst i 30 ml dioksan
blir tilsatt langsomt ved RT, hvorefter blandingen blir omrørt i 8 timer ved RT.
DCU blir filtrert fra og vasket med aceton. Etter inndampning av filtratet til tørrhet
25 blir residuet oppløst i aceton og får deretter stå natten over ved RT. Gjenværende
DCU som er utfelt, blir fjernet og filtratet blir deretter inndampet til tørrhet, utgitt
fra Et_2O og blir deretter silt, vasket med Et_2O og tørret. 11,5 g av den forventede
forbindelse blir oppnådd,

$$\alpha_D^{25} = -29,7^\circ \text{ (c = 1, MeOH)}$$

30 B) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin, (S)-isomer.

11 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir plassert i 150 ml acetonitril
og 20 ml DMF, og 2,5 ml pyrrolidin i 30 ml acetonitril blir tilsatt over 10 minutter.
Blandingens får stå under omrøring i 2 timer ved RT og får deretter stå natten over
ved RT. Den blir inndampet til tørrhet, residuet blir tatt opp i EtOAc og en

KHSO₄/K₂SO₄-buffer blir deretter tilsatt. Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc, deretter vasket med mettet NaHCO₃-løsning og deretter med mettet NaCl-løsning; den blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet til tørrhet. Residuet blir utgitt fra Et₂O, silt, vasket med Et₂O og tørret. 6,95 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = +26^\circ \text{ (c = 1, MeOH)}$$

C) 1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat, (S)- isomer.

6,75 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 50 ml DCM og det uoppløselige materiale blir filtrert fra. 50 ml TFA blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 45 minutter. Den blir inndampet til tørrhet, residuet blir igjen oppløst i isopropanol, denne løsningen blir igjen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter utgitt fra Et₂O, silt, vasket med Et₂O og tørret over Na₂SO₄. 6,13 g av den forventede forbindelse blir oppnådd, sm.p. = 193-196°C.

$$\alpha_D^{25} = +51^\circ \text{ (c = 1, MeOH)}$$

Mellomprodukt 1,13

1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat, (R)-isomer.

A) (R)-2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre.

43 ml 1N NaOH-løsning blir satt til 12,18 g av forbindelse B fra Mellomprodukt 1,11 oppløst i 180 ml MeOH, og blandingen blir omrørt i 1 time ved RT. 43 ml 1N HCl-løsning blir deretter tilsatt og 150 ml metanol blir avdampet, hvorefter blandingen blir tatt opp i EtOAc og vasket med vann og deretter med mettet NaCl-løsning. 11 g av den forventede forbindelse blir oppnådd etter krystallisering fra en Et₂O/heptan-blanding.

$$\alpha_D^{25} = -9,5^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

B) Ester av 2,5-diokso-1-pyrrolidinyl (R)-2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionsyre.

4,2 g NSuOH blir satt til 10 g av syren oppnådd ovenfor oppløst i 10 ml dioksan, fulgt av tilsetning, over 20 minutter, av 8,62 g DCC oppløst i 30 ml dioksan. Etter omrøring natten over ved RT, blir dannet DCU filtrert fra og vasket med dioksan. Filtratet blir inndampet til tørrhet og residuet blir utgitt fra eter, hvilket gir et fast stoff som blir filtrert fra og tørret. 12,09 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = +27,1^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

C) 1-[2-(N-Boc)amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin, (R)-isomer.

2,6 ml pyrrolidin oppløst i 20 ml acetonitril blir satt til 11,6 g av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor oppløst i 150 ml acetonitril pluss 20 ml DMF. Etter omrøring natten over ved RT blir en liten mengde av uoppløselig materiale fjernet, og filtratet blir konsentrert under vakuum. Residuet blir tatt opp i EtOAc og vasket med $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ -løsning, med mettet NaHCO_3 -løsning og med mettet NaCl -løsning; etter tørking over Na_2SO_4 , blir EtOAc avdampet under vakuum, residuet blir utgitt fra eter og 9,3 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff.

$$\alpha_D^{25} = -29,2^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

D) 1-[2-amino-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat, (R)- isomer.

8,7 g av det oppnådde produktet i trinnet ovenfor blir omrørt i 35 minutter i en blanding av 50 ml DCM og 50 ml TFA. Etter inndampning til tørrhet blir residuet tatt opp i isopropanol og påny inndampet til tørrhet, og 8,67 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i fast form.

$$\alpha_D^{25} = -46^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

Mellomprodukt 1,14

1-[2-amino-2-metyl-3-(4-cyanofenyl)propionyl]pyrrolidin-trifluoracetat.

A) En blanding av 7 g (D,L) alanin-metylester, 14 ml Et_3N , 4,2 g $\text{MgSO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ og 5,1 ml benzaldehyd i 100 ml diklormetan blir omrørt i 18 timer ved RT. Det uoppløselige materiale blir filtrert fra, filtratet blir konsentrert under vakuum og residuet blir tatt opp i en eter/vann-blanding; eteren blir separert fra etter at felling av fasene har funnet sted, påny vasket med vann og deretter med mettet NaCl -løsning, tørret over Na_2SO_4 og inndampet. 8,3 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av en olje.

B) 13,2 ml litium-bis(trimetylsilyl)amid (1M i THF) blir, ved -70°C over 20 minutter, satt til 2,29 g av produktet fra trinnet ovenfor oppløst i 60 ml THF. Etter 30 minutter blir 2,35 g 4-brommetylbenzonitril oppløst i 15 ml THF tilsatt over 15 minutter og temperaturen får deretter stige langsomt. Etter 3 og en halv time blir reaksjonsmediet tatt opp i EtOAc og vasket med vann og med mettet NaCl -løsning. Etter tørking og avdampning av EtOAc, blir 3,6 g av den forventede forbindelse oppnådd i form av en olje.

C) Forbindelsen fra trinnet ovenfor blir tatt opp i 60 ml eter pluss 60 ml 1N HCl og blir omrørt i 18 timer ved RT. Den vandige fasen blir separert fra etter at felling av fasene har funnet sted, plassert i kontakt med EtOAc og bragt til pH = 10 med 10N NaOH; EtOAc blir separert fra etter at felling av fasene har funnet sted, vasket påny med H₂O og med mettet NaCl-løsning, tørret og inndampet. 2,20 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av en olje.

D) 2,42 g Boc₂O oppløst i 10 ml dioksan blir, ved 10°C over 10 minutter, satt til 2,18 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor oppløst i 10 ml dioksan; blandingen blir deretter omrørt natten over ved RT og deretter i 3 timer ved 40°C. Reaksjonsmediet blir tatt opp i EtOAc, vasket med vann og deretter med mettet NaCl-løsning, tørret og deretter inndampet, hvilket gir en olje som blir anvendt direkte i det følgende trinn.

E) Produktet fra trinnet ovenfor blir oppløst i 10 ml metanol, 2,4 ml 8,36N KOH-løsning blir tilsatt og blandingen blir omrørt natten over; ytterligere 2,4 ml KOH-løsning blir tilsatt og blandingen blir tilbakeløpskokt i 1 time. Reaksjonsmediet blir avkjølt og tatt opp i en vann/eter-blanding; den vandige fasen blir separert fra etter at fasene har satt seg, tatt opp i EtOAc og bragt til pH = 2 med 1N HCl. EtOAc blir separert fra etter at fasene har satt seg, vasket påny med H₂O og med mettet NaCl-løsning, tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet. 0,99 g av den forventede forbindelse blir oppnådd etter kromatografi på silika, under eluering med kloroform/MeOH/AcOH (94/6/0,2; volum/volum/volum).

F) 0,30 ml pyrrolidin, 1,55 g BOP og DIPEA for å oppnå en pH på 6-7 blir satt til 0,98 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor i 10 ml DMF. Etter omrøring i 2 og en halv time blir reaksjonsmediet tatt opp i EtOAc og vasket med H₂O, 0,2N NaOH, 0,2N HCl, H₂O og mettet NaCl-løsning. Etter tørring og inndampning blir 1,13 g av den forventede forbindelse oppnådd, sm.p. = 84-87°C.

NMR (DMSO + TFA) : 1,20 : s : 3H; 1,45 : s : 9H; 1,60-1,90 : m : 4H; 3,00-3,50 : m : 6H; 7,30 : d : 2H; 7,80 : d : 2H.

G) 1,12 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir omrørt i 1 time i en blanding av 10 ml DCM og 12 ml TFA. Etter inndampning og tørring, blir 1,15 g av den forventede forbindelse oppnådd i form av et fast stoff.

Mellomprodukt 2,1

3-amino-3-(2-naftyl)propionsyre-hydroklorid.

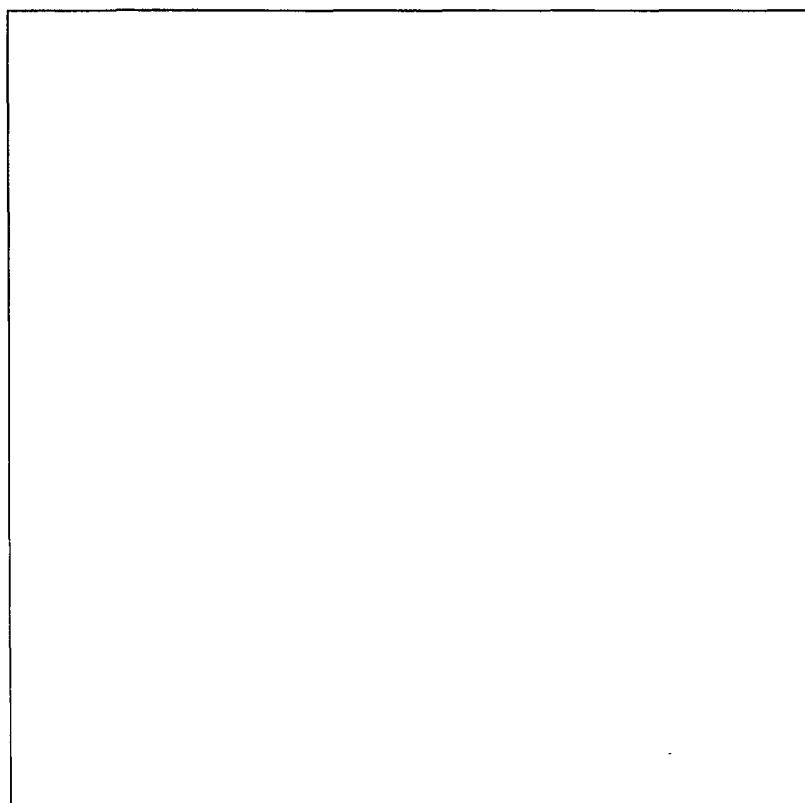
Metoden beskrevet i J. Am. Chem. Soc., 1936, 58, 299 blir anvendt.

15,5 g 2-formylnaftalen, 10,4 g malonsyre og 15,4 g ammonium- acetat i 150 ml

etanol blir blandet sammen og tilbakeløpskokt i 6 timer. Etter avkjøling til RT blir produktet silt, vasket med EtOH og tørret. Det oppnådde produktet blir oppløst i en tilstrekkelig mengde av 2N HCl og det uoppløselige materiale blir deretter filtrert fra. Den sure løsningen blir konsentrert ved inndampning under vakuum og det således dannede faste stoffet blir omkrystallisert fra 20 ml av en AcOH/H₂O-blanding (1/1; volum/volum). 3,8 g av det forventede produkt blir oppnådd.

Forbindelsene i Tabell 2 nedenfor blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet ovenfor.

10 TABELL 2



Mellomprodukt 2,6

3-(N-Boc)amino-3-(3,4-diklorfenyl)propionsyre.

15 Ved å starte med forbindelsen fra Mellomprodukt 2,5, blir N-beskyttet beta-aminosyre fremstilt på følgende måte.

10 g 3-amino-3-(3,4-diklorfenyl)propionsyre blir oppløst i 100 ml vann og 9 ml trietylamin blir tilsatt, fulgt av gradvis tilsetning av 9,3 g (Boc)₂O i 100 ml dioksan. Etter omrøring natten over ved RT blir mediet konsentrert, og residuet

blir deretter tatt opp i vann, mens pH blir regulert til 9 ved tilsetning av 1N natriumhydroksyd. Denne blandingen blir vasket to ganger med eter, den vandige fasen blir tatt opp og surgjort til pH = 3 ved tilsetning av 1N HCl og blir ekstrahert med EtOAc og konsentrert, hvilket gir 3,9 g av den forventede forbindelse, sm.p. = 128°C.

NMR (DMSO)

1,25 ppm : s : 9H; 2,50-2,65 ppm : mt : 2H; 4,75 ppm : q : 1H; 7,25 ppm : d : 1H; 7,20-7,40 ppm : m : 3H

Mellomprodukt 2,7

3-amino-3-(3-isopropylloksyfenyl)propionsyre-hydroklorid

A) (3-isopropylloksy)benzaldehyd.

3,4 g K_2CO_3 og 1,5 g benzyltrietylammoniumklorid blir satt til 12,2 g 3-hydroksybenzaldehyd i 100 ml DMSO, fulgt av tilsetning, over 30 minutter, av 10 ml isopropyljodid oppløst i 20 ml DMSO og blandingen får stå under omrøring natten over ved RT. Blandingens blir hellet i 400 ml vann og blir deretter ekstrahert med EtOAc, vasket med mettet NaCl-løsning og deretter tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet. Den oppnådde oljen (14,4 g) blir anvendt uten ytterligere rensning i det følgende trinn.

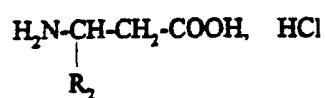
B) 3-amino-3-(3-isopropylloksyfenyl)propionsyre-hydroklorid.

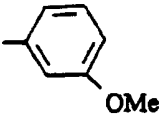
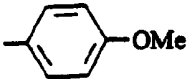
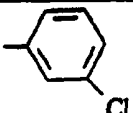
En blanding inneholdende 14 g av oljen oppnådd i trinnet ovenfor, 150 ml metoksyetanol, 8,95 g malonsyre og 13,2 g ammonium-acetat blir oppvarmet natten over ved 80°C. Etter avkjøling blir blandingen inndampet til tørrhet og den dannede oljen blir deretter oppløst i etanol og 50 ml 2N HCl. Fraksjonell inndampning blir utført, hvilket gir den forventede forbindelse, som blir silt og deretter vasket med EtOAc. 4,56 g blir oppnådd.

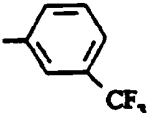
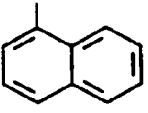
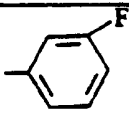
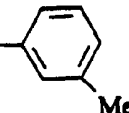
NMR (DMSO) : 1,25 : d : 6H; 4,65 : septett : 1H; 7,20-7,55 : mt : 4H; 9,95 : s : 1H.

Forbindelsene angitt i tabellen nedenfor blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i mellomproduktet ovenfor.

TABELL 3



Preparation	R ₂	NMR
2.8		(DMSO) 2.85-3.15 : mt : 2H ; 3.85 : s : 3H ; 4.60 : t : 1H ; 6.95-7.45 : mt : 4H
2.9		(DMSO + TFA) 2.50-3.00 : mt : 2H ; 3.70 : s : 3H ; 4.50 : t : 1H ; 6.90 : d : 2H ; 7.40 : d : 2H
2.10		(DMSO + TFA) 2.80-3.10 : mt : 2H ; 4.60 : t : 1H ; 7.30-7.60 : m : 4H

2.11		(DMSO + TFA) 2.90-3.20 : mt : 2H ; 4.75 : t : 1H ; 7.00-8.05 : mt : 4H
2.12		(DMSO + TFA) 3.00-3.20 : mt : 2H ; 5.40-5.60 : mt : 1H ; 7.50-8.30 : m : 7H
2.13		(DMSO + TFA) 2.75-3.10 : mt : 2H ; 5.60 : t : 1H ; 7.00-7.45 : m : 4H
2.14		(DMSO + TFA) 0.90-1.75 : m : 11H ; 2.40-2.70 : mt : 2H ; 3.15-3.30 : m : 1H
2.15		(DMSO + TFA) 2.25 : s : 3H ; 2.80-3.05 : mt : 2H ; 4.55 : t : 1H ; 7.10-7.30 : m : 4H

Mellomprodukt 2,16

3-(N-Boc)amino-3-bifenyl-4-ylpropionsyre.

A) 3-amino-3-bifenyl-4-ylpropionsyre-hydroklorid.

18,2 g 4-fenylbenzaldehyd, 10,4 g malonsyre og 15,4 g

5 ammoniumacetat i 150 ml metoksyetanol blir blandet sammen. Etter oppvarming natten over ved 80°C, blir blandingen avkjølt og det dannede produktet blir deretter vasket med etanol, med eter og deretter tørret. Etter vasking igjen med vann blir produktet omkrystallisert fra en metanol/vann-blanding med en liten mengde HCl. En blanding av det forventede produkt og metylester-
10 hydrokloridet av 3-amino-3-bifenyl-4-ylpropionsyre blir oppnådd, som blir anvendt uten ytterligere rensning i det følgende trinn.

B) 3-(N-Boc)amino-3-bifenyl-4-ylpropionsyre.

Produktet fra trinnet ovenfor blir plassert i 200 ml dioksan, 55 ml 2N NaOH blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring ved RT i 1 time og 40
15 minutter. 13 g Boc₂O blir tilsatt og omrøring blir fortsatt natten over. Det uoppløselige materiale blir filtrert fra, fortynning blir utført med 200 ml vann, blandingen blir vasket med Et₂O og deretter surgjort til pH = 2,5 ved tilsetning av 2N HCl i nærvær av 100 ml EtOAc. Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc, vasket med KHSO₄/K₂SO₄, med mettet NaCl-løsning og deretter tørret over
20 Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet, hvilket gir 11,03 g av den forventede forbindelse.

NMR (DMSO) : 1,40 : s : 9H; 2,60-2,85 : mt : 2H; 5,00 : dq : 1H; 7,35-7,80 : mt : 10H; 12,30 : bs : 1H.

Mellomprodukt 2,17

2,5-diokso-1-pyrrolidiny-3-(N-Boc)amino-3-bifenyl-4-ylpropionat.

25 3,41 g av syren beskrevet i mellomproduktet ovenfor blir plassert i 50 ml dioksan og behandlet med 1,26 g hydroksysuccinimid i nærvær av 2,5 g DCC. Blandingens får stå under omrøring natten over ved RT og blir deretter silt og vasket med aceton. Filtratet blir inndampet til tørrhet og deretter tatt opp i isopropanol. Det faste stoffet blir silt, vasket med eter og tørret, hvilket gir 3,46 g
30 av den forventede forbindelse, sm.p. = 161°C.

NMR (DMSO) : 1,35 : s : 9H; 2,80 : s : 4H; 3,00-3,20 : mt : 2H; 5,00 : dq : 1H; 7,30-7,75 : mt : 10H.

Mellomprodukt 2,18

(1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl)eddiksyre.

Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til J. Org. Chem., 1987, 52, 616-622.

A) 3,4-dihydroisokinolin.

9,4 ml 1,2,3,4-tetrahydroisokinolin blir oppløst i 200 ml DCM og 14,7 g NBS blir gradvis tilsatt. Blandingen får stå under omrøring ved RT, med noe avkjøling for å opprettholde en temperatur på mindre enn 40°C i 30 minutter, hvorefter 50 ml 10N NaOH blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 1 time ved RT. Den organiske fasen blir separert fra etter at fasene har satt seg og blir vasket med 100 ml vann og deretter to ganger med 100 ml 4N HCl. De vandige fasene blir vasket med DCM og deretter bragt til pH = 9 ved tilsetning av konsentrert NH₄OH. Denne blandingen blir ekstrahert med DCM, tørret over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet. Den oppnådde oljen blir destillert av. 7,16 g av den forventede forbindelsen blir oppnådd, k.p. = 50-54°C ved 0,05 mbar.

B) (1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl)eddiksyre.

En blanding inneholdende 6,62 g 3,4-dihydroisokinolin og 5,13 g malonsyre blir utgitt i et oljebad ved 120°C. Blandingen tykner og blir fullstendig fast; den opparbeides til et pulver med en spatel. Den totale varigheten av oppvarmingen er omtrent 40 minutter. Blandingen blir avkjølt til omtrent 60°C og behandlet med 120 ml MeOH og 20 ml vann, hvilket oppløser mediet. En første porsjon blir oppnådd under kalde betingelser og en andre porsjon blir deretter oppnådd ved inndampning av filtratet og krystallisering av residuet fra aceton.

NMR (DMSO + TFA) : 2,90-3,15 : mt : 4H; 3,30-3,60 : mt : 2H; 4,90 : t : 1H; 7,20-7,40 : m : 4H.

Mellomprodukt 2,19

3-amino-3-fenylpropionsyre-trifluoracetat, (R)-isomer.

A) (2-isopropyl-5-metyl)cykloheksyl-3-(N-Boc)amino-3-fenylpropionat, (R)-isomer.

Denne reaksjonen blir utført i henhold til Tetrahedron Letters, 1988, 29, 6465-6466. En løsning inneholdende 11,1 g 3-(N-Boc)amino-3-fenylpropionsyre, 7,5 g L(-)-mentol og 2,1 g DMAP i 400 ml DCM blir fremstilt; og etter omrøring blir 11,2 g DCC oppløst i 50 ml DCM gradvis innført. Etter omrøring natten over ved RT blir blandingen filtrert, DCU blir vasket med aceton og filtratet blir inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp i 150 ml heptan ved 80-90°C; det uoppløselige materiale blir filtrert fra og løsningen får stå ved RT i 4 timer. Det faste stoffet blir

silt, vasket med heptan og tørret ved 40°C inntil mentol-lukten har forsvunnet.
4,25 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = -16,5^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

B) 3-(N-Boc)amino-3-fenylpropionsyre, (R)-isomer.

5 En blanding inneholdende 4,22 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor og 15,7 ml 1N NaOH i 100 ml metanol blir tilbakeløpskokt i 4 timer. Reaksjonsmediet blir avkjølt, behandlet med 15,7 ml 1N HCl og deretter inndampet til tørrhet og tatt opp i heptan. Etter henstand i noen få timer ved RT krystalliserer produktet, det blir silt, vasket med heptan og deretter tørret ved 40°C inntil mentol-lukten har
10 forsvunnet. 2,65 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = +42,1^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$$

C) 3-amino-3-fenylpropionsyre-trifluoracetat, (R)-isomer.

2,3 g av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor blir oppløst i 15 ml DCM og 15 ml TFA blir tilsatt. Etter omrøring i 35 minutter ved RT blir oppløsningen
15 inndampet til tørrhet. Produktet blir tatt opp i isopropanol, inndampet og deretter krystallisert fra Et₂O. Produktet blir silt, vasket med Et₂O og tørret, hvilket gir 2,16 g av den forventede forbindelse.

Mellomprodukt 2,20

3-amino-4-fenylsmørsyre-hydroklorid, (S)-isomer.

20 A) Metyl-2-(N-Boc)amino-3-fenylpropionat, (S)-isomer.

10,8 g metyl-(L)-2-amino-3-fenylpropionat-hydroklorid i 150 ml DCM blir blandet med 7 ml Et₃N og 13 g (Boc)₂O i 50 ml DCM blir gradvis tilsatt. Etter omrøring i 5 timer ved RT blir reaksjonsmediet vasket med KHSO₄/K₂SO₄ og deretter med mettet NaCl-løsning. Den resulterende oppløsning blir tørret for å
25 fjerne overskudd av (Boc)₂O og blir deretter oppløst i DCM og 1,5 ml N,N-dimetylpropanediamin blir tilsatt. Etter omrøring i 4 timer blir blandingen vasket med KHSO₄/K₂SO₄ og deretter med mettet NaCl-løsning. Denne løsningen blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet til tørrhet, hvilket gir 11,9 g av den forventede forbindelse.

30 B) 2-(N-Boc)amino-3-fenylpropanol, (S)-isomer.

Dette trinn og de følgende 2 blir utført i henhold til Tetrahedron, 1994, 50(31), 9457. 10 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 120 ml THF og løsningen blir avkjølt på et isbad; 3,17 g litiumklorid blir tilsatt, fulgt av 2,8 g

natrium-borhydrid og, gradvis, 170 ml EtOH. Etter omrøring natten over ved RT blir 70 ml 1M KHSO₄ tilsatt langsomt og blandingen blir konsentrert nesten til tørrhet. Konsentratet blir fortynnet i kloroform og 1M KHSO₄ og blir deretter ekstrahert med kloroform. Ekstraktene blir vasket med mettet NaCl-løsning, tørret
5 over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet, hvilket gir 8,65 g av den forventede forbindelse.

C) 2-amino-3-fenylpropyl-metansulfonat, (S)-isomer.

7,5 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 40 ml pyridin og blandingen blir avkjølt i et isbad; 3,3 ml mesylklorid blir tilsatt over 15 min og
10 blandingen får deretter stå under omrøring i 2 timer ved RT. 15 ml vann blir tilsatt over 5 minutter og mediet blir deretter fortynnet med eter og vasket med 1M KHSO₄ (to ganger), med vann og deretter med mettet NaCl-løsning; den resulterende løsning blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet til tørrhet, hvilket gir 9,2 g av den forventede forbindelse.

15 $\alpha_D^{25} = -24,3^\circ$ (c = 1; MeOH)

D) 3-(N-Boc)amino-4-fenylbutyronitril, (S)-isomer.

En oppløsning inneholdende 9,05 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor med 7,3 g 18-krone-6 krone-eter og 120 ml DMSO blir fremstilt og 9 g kaliumcyanid blir tilsatt med omrøring i et isbad. Etter oppvarming ved 50°C i 5
20 timer blir blandingen avkjølt og 600 ml Et₂O blir deretter tilsatt. Denne blandingen blir vasket med vann (3 ganger) og deretter med mettet NaCl-løsning; den resulterende løsning blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet til tørrhet, hvilket gir 6,58 g av den forventede forbindelse.

E) 3-amino-4-fenylsmørsyre-hydroklorid, (S)-isomer.

25 Dette trinnet blir utført i henhold til Tetrahedron Letters, 1990, 31, 5153. 4,1 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir suspendert i 50 ml 6N HCl og blandingen blir tilbakeløpskokt i 5 timer. Den blir konsentrert, hvilket gir en første porsjon av den rene forventede forbindelsen. Etter inndampning til tørrhet blir en andre porsjon av 1,4 g av den forventede forbindelse forurenset med NH₄Cl
30 oppnådd. En prøve blir behandlet med (Boc)₂O og dens optiske rotasjon blir målt.

$\alpha_D^{25} = -17^\circ$ (c = 1; MeOH)

litteratur $\alpha_D^{25} = -16^\circ$ (c = 1; MeOH)

Mellomprodukt 2,21

3-amino-3-fenylpropionsyre-trifluoracetat, (S)-isomer.

Fremstillingen er identisk med den beskrevet i 2,19, men ved anvendelse av D(+)-mentol.

Mellomprodukt 3,1

5 3-fenyl-3-(2,4,6-triklorbensensulfonamido)propionsyre.

1,15 g 3-amino-3-fenylpropionsyre blir oppløst i 25 ml dioksan og 7 ml 1N natriumhydroksyd og 1,95 g 2,4,6-triklorbensensulfonylchlorid i 5 ml dioksan blir gradvis tilsatt, mens pH blir holdt ved 10,5-11 ved tilsetning av 1N natriumhydroksyd. Etter omrøring i 2 timer ved RT blir blandingen fortynnet med 100 ml vann, ekstrahert to ganger med EtOAc og surgjort til pH = 2 ved tilsetning av 6N HCl. Det dannede faste stoffet blir silt, vasket med vann og tørret ved 40°C. 2,09 g av det forventede produkt blir oppnådd, sm.p. = 218-219°C.

NMR (DMSO + TFA) : 2,60-2,95 : mt : 2H; 4,75 : q : 1H; 7,10-7,30 : m : 5H; 7,60 : s : 2H; 8,85 : d : 1H.

15 Mellomprodukt 3,2

3-(naft-2-ylsulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

4,13 g 3-amino-3-fenylpropionsyre blir oppløst i 100 ml dioksan og 25 ml 1N natriumhydroksyd og 5,6 g 2-naftalensulfonylchlorid blir tilsatt porsjonsvis, mens pH blir holdt ved 10,5-11 ved tilsetning av 1N natriumhydroksyd. Etter omrøring i 2 timer ved RT blir blandingen fortynnet med 400 ml vann og 2N HCl blir tilsatt, hvilket gir pH = 2. Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc og ekstraktene blir vasket med en KHSO₄/K₂SO₄-buffer, tørret over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet. Residuet blir utgitt fra heptan og produktet blir isolert ved dekantering og blir deretter tørret under vakuum. 7,33 g av det forventede produkt blir oppnådd, sm.p. = 126-129°C.

25 NMR (DMSO + TFA) : 2,55-2,70 : mt : 2H; 4,70 : t : 1H; 6,85-8,15 : m : 12H.

Mellomprodukt 3,3

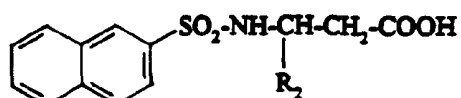
2-hydroksy-3-(naft-2-ylsulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

30 Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til Bull. Soc. Chim., Frankrike, 1940, 593-603.

Opparbeidelse i henhold til fremgangsmåtene beskrevet i Mellomproduktene 3,1 og 3,2, og ved å starte med forbindelsene oppnådd i Mellomprodukt 2 og 2-naftalensulfonylchlorid blir syrene angitt i Tabell 4 nedenfor oppnådd.

35

TABELL 4



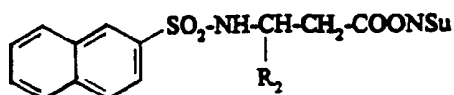
Preparations	R ₂	NMR	m.p.°C
3.4		(DMSO) 2.80 : d : 2H ; 4.90 : q : 1H ; 7.15-8.20 : m : 14H ; 8.60 : d : 1H	145-150
3.5		(DMSO + TFA) 2.00-2.20 : mt : 2H ; 4.45 : t : 1H ; 7.10-8.25 : m : 11H	223-228
3.6		(DMSO) 2.50-2.75 : mt : 2H 4.60-4.80 : mt : 3H 6.65-8.15 : m : 16H 8.40 : bs : 1H	253-255
3.7		RMN (DMSO) 2.40-2.65 : mt : 2H 4.65 : s : 2H ; 4.75 : dq : 1H ; 6.40-8.05 : m : 16H 8.40 : bs : 1H	

5

Syrene beskrevet ovenfor blir omdannet ved virkning av N-hydroksysuccinimid i nærvær av DCC i DMF. De oppnådde forbindelsene er angitt i Tabell 5 nedenfor.

10

TABELL 5



Preparations	R ₂	NMR (DMSO)	m.p.°C
3.8		2.75 : s : 4H ; 3.20 : mt : 2H ; 4.90: dq : 1H ; 7.20-8.10 : m : 14H ; 8.70 : d : 1H	165
3.9			192
3.10			187
3.11		2.80 : s : 4H ; 3.15 : mt : 2H ; 4.65 : s : 2H ; 4.75 : dq : 1H ; 6.45-7.95 : mt : 4H ; 7.25-8.20 : mt : 12H ; 8.60 : d : 1H	110

Mellomprodukt 3,12

3-(2-hydroksyfenyl)-3-(naft-2-ylsulfonamido)propionsyre.

1,1 g 3-amino-3-(2-hydroksyfenyl)propionsyre-hydroklorid, fremstilt i henhold til J. Agric. Food Chem., 1977, 25, 965, blir oppløst i 25 ml dioksan og 10 ml 1N NaOH blir tilsatt; 1,12 g 2-naftalensulfonylklorid blir gradvis tilsatt mens pH blir holdt ved 11,5-12 ved tilsetning av 1N NaOH. Etter omrøring i 2 timer ved RT blir reaksjonsmediet fortynnet i vann, vasket med EtOAc (to ganger) og deretter surgjort til pH = 1,5-2 ved tilsetning av 6N HCl. Det dannede hvite bunnfall blir silt, vasket med vann og tørret, hvilket gir 0,82 g av det forventede produkt, sm.p. = 190-200°C.

NMR (DMSO)

2,50-3,20 : mt : 2H; 4,80 : mt : 1H; 6,95-8,30 : m : 11H; 8,75 : s : 1H.

Mellomprodukt 3,13

3-fenyl-3-(kinol-2-ylsulfonamido)propionsyre.

A) 2-kinolinsulfonylklorid.

3,2 g 2-merkaptokinolin blir suspendert i 40 ml vann inneholdende 0,156 g jerntriklorid. Blandingen blir avkjølt i et isbad og klor blir deretter boblet

gjennom i 1 time ved 4°C. Blandingen blir inndampet og residuet blir deretter tatt opp i en minimal mengde vann og produktet blir silt og tørret, hvilket gir 2,30 g av den forventede forbindelse i tørr form.

B) 3-fenyl-3-(kinol-2-ylsulfonamido)propionsyre.

5 1,65 g av forbindelsen fremstilt i trinnet ovenfor blir oppløst i 40 ml dioksan og 20 ml 1N NaOH blir tilsatt, sammen med porsjonsvis tilsetning av 2,27 g 3-amino-3-fenylpropionsyre, mens pH blir holdt ved 10. Blandingen får stå under omrøring i 18 timer ved RT og blir deretter inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp i en DCM/H₂O-blanding, fasene blir separert etter at felling har funnet sted og
10 den organiske fasen blir ekstrahert med vann. Surgjøring til pH = 1 blir utført ved tilsetning av HCl og produktet blir deretter silt og tørret over MgSO₄, hvilket gir 1,9 g av den forventede forbindelse.

NMR (DMSO + TFA) : 2,4-2,9 : m : 2H; 4,9 : mt : 1H; 6,9-7,1 : mt : 3H; 7,2 : d : 2H; 7,7-8,1 : m : 5H; 8,4 : d : 1H; 8,8 : d : 1H.

15 Mellomprodukt 3,14

3-fenyl-3-(kinol-8-ylsulfonamido)propionsyre.

Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet ovenfor, ved å starte med 8-kinolinesulfonylchlorid.

Mellomprodukt 3,15

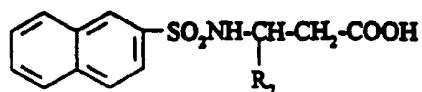
20 3-(3-isopropylloksyfenyl)-3-(naft-2-ylsulfonamido)propionsyre.

1,3 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 2,7 blir suspendert i 20 ml dioksan og behandlet med 2N NaOH og deretter med 1N NaOH for å bringe blandingen til pH = 12. 1,13 g 2-naftalensulfonylchlorid blir tilsatt porsjonsvis, mens pH blir holdt ved 10,5-11,5 ved tilsetning av 1N NaOH. Blandingen får stå under
25 omrøring i 2 timer ved RT og blir deretter fortynnet med vann, vasket med EtOAc og deretter bragt til pH = 2 ved tilsetning av 2N HCl. Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc og deretter vasket med en KHSO₄/K₂SO₄-buffer og med mettet NaCl-oppløsning. Den resulterende oppløsning blir tørret over Na₂SO₄ og konsentrert, hvilket gir 900 mg av den forventede forbindelse, sm.p. = 126°C.

30 NMR (DMSO) : 0,95 : d : 6H; 2,40-2,55 : mt : 2H; 4,10 : tq : 1H; 4,60 : dq : 1H; 6,20-8,05 : mt : 11H; 8,30 : d : 1H; 12,20 : bs : 1H.

Ved å følge fremgangsmåten beskrevet for mellomproduktet ovenfor og ved anvendelse av forbindelsene fra Mellomproduktene 2,8 til 2,15 som utgangsmaterialer, blir forbindelsene angitt i Tabell 6 nedenfor fremstilt.

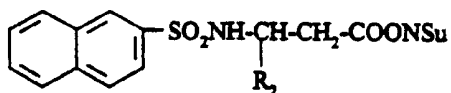
TABELL 6



Preparation	R ₂	NMR	m.p.°C
3.16		(DMSO) 2,35-2,55 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,60 : dq : 1H ; 6,20-6,85 : mt : 4H ; 7,40-8,0 : mt : 7H ; 8,30 : d : 1H ; 12,20 : bs : 1H	154
3.17		(DMSO) 2,35-2,60 : mt : 2H ; 3,35 : s : 3H ; 4,55 : dq : 1H ; 6,35 : d : 2H ; 6,90 : d : 2H ; 7,40-7,95 : mt : 7H ; 8,25 : d : 1H ; 12,20 : bs : 1H	139
3.18		(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,60 : mt : 1H ; 6,70-7,10 : m : 4H ; 7,40-8,20 : m : 7H ; ; 8,45 : bd : 1H ; 12,30 : bs : 1H	133
3.19		(DMSO) 2,40-2,70 : mt : 2H ; 4,70 : dq : 1H ; 7,00-8,00 : m : 11H ; 8,45 : d : 1H ; 12,20 : bs : 1H	164
3.20		(DMSO) 2,80 : bd : 2H ; 5,60 : mt : 1H ; 7,10-8,10 : m : 14H ; 8,65 : d : 1H ; 12,30 : bs : 1H	189
3.21		(DMSO) 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,70 : dq : 1H 6,60-7,05 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,50 : d : 1H ; 12,30 : bs : 1H	167
3.22		(DMSO + TFA) 0,80-1,60 : m : 11H ; 1,85-2,30 : mt : 2H ; 3,40 : dq : 1H ; 7,50-8,30 : m : 7H	198
3.23		(DMSO) 1,85 : s : 3H ; 2,45-2,65 : mt : 2H ; 4,65 : dq : 1H ; 6,60-6,90 : m : 4H ; 7,50-8,15 : m : 7H ; 8,40 : bd : 1H ; 12,20 : bs : 1H	102

Syrene beskrevet ovenfor (Mellomprodukter 3,15 til 3,23) blir omdannet ved virkning av N-hydroksysuccinimid i nærvær av DCC i dioksan. De oppnådde forbindelsene er angitt i Tabell 7 nedenfor.

5 TABELL 7



Preparations	R ₂	NMR	m.p.°C
3.24		-	97
3.25		-	142
3.26		-	135
3.27		-	163
3.28		-	142
3.29		(DMSO + TFA) 2.70 : s : 4H ; 3.25 : d : 2H ; 5.60 : t : 1H ; 7.05-7.95 : m : 14H	192
3.30		(DMSO) 2.70 : s : 4H ; 2.95-3.10 : mt : 2H ; 4.75 : dq : 1H ; 6.50-6.90 : m : 4H ; 7.45-8.10 : m : 7H ; 8.60 : d : 1H	174
3.31		(DMSO + TFA) 0.60-1.60 : m : 11H ; 2.40-2.80 : mt : 2H ; 2.70 : s : 4H ; 3.35 : mt : 1H ; 7.50-8.30 : m : 7H	135
3.32		-	142

Mellomprodukt 3,33

3-(3,4-diklorbensensulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

A) 3,4-diklorfenylbensensulfonylklorid.

5 5,4 g (3,4-diklor)tiofenol blir suspendert i 60 ml vann; 0,234 g FeCl_3 blir tilsatt og klor blir boblet gjennom i én time ved en temperatur under 10°C .

Blandingen blir inndampet, silt, vasket med vann og deretter tørret ved azeotrop-behandling, hvilket gir 6,7 g av den forventede forbindelse.

B) 3-(3,4-diklorbensensulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

10 Fremgangsmåten blir deretter utført i henhold til fremgangsmåten fra Mellomprodukt 3,1, hvilket gir den forventede forbindelse.

NMR (DMSO) : 2,5-2,9 : m : 2H; 4,6-4,8 : q : 1H; 7,1 : s : 5H; 7,5-7,7 : m : 3H; 8,7 : d : 1H; 12,4 : s : 1H.

Mellomprodukt 3,34

15 3-(5,6,7,8-tetrahydronaft-2-ylsulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

A) Natrium-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-sulfonat.

3,9 g 1,2,3,4-tetrahydronaftalen blir oppløst i 10 ml vannfri CCl_4 ved 0°C ; 4,3 g dioksan i 10 ml CCl_4 blir tilsatt, fulgt av 6,1 ml svovelsyreanhydrid. Blandingen får stå under omrøring i 18 timer ved RT og deretter i 3 timer ved 20 80°C . En vann/is-blanding blir tilsatt og den resulterende blanding blir ekstrahert med eter. Den vandige fasen blir regulert til pH = 6,5 ved tilsetning av 5N NaOH. Produktet blir silt og tørret over Na_2SO_4 og deretter ved azeotrop-behandling. 10,6 g blir oppnådd.

B) 5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-sulfonylklorid.

25 2 g av sulfonattet oppnådd i trinnet ovenfor blir blandet med 5 g fosforpentaklorid, og blandingen blir tilbakeløpskokt i 6 timer. Den blir inndampet, hellet på en vann/is-blanding og deretter ekstrahert med DCM, tørret over Na_2SO_4 og inndampet, hvilket gir 1,5 g av den forventede forbindelse.

C) 3-(5,6,7,8-tetrahydronaft-2-ylsulfonamido)-3-fenylpropionsyre.

30 Fremgangsmåten blir deretter utført i henhold til fremgangsmåten fra Mellomprodukt 3,1, hvilket gir det forventede produkt.

NMR (DMSO) : 1,6-1,8 : m : 4H; 2,5-2,8 : m : 6H; 4,5-4,7 : dd : 1H; 7-7,2 : m : 7H; 7,3 : d : 1H; 8,1 : d : 1H; 12,3 : s : 1H.

Mellomprodukt 3,35

35 1-(naft-2-ylsulfonamido)indan-2-karboksylsyre.

A) Metyl-(1-okso)indan-2-karboksylat.

Reaksjonen blir utført i henhold til J. Med. Chem., 1970, 650. En suspensjon av 6,75 g natriumhydrid, 80% i olje og 45 g metylkarbonat i 120 ml benzen blir blandet sammen. 11,9 g 1-indanon oppløst i 100 ml benzen blir tilsatt, ved 60°C, over 1 og en halv time, og blandingen blir deretter tilbakeløpskokt. Etter 1 time blir benzenet destillert fra. Xylen blir tilsatt og blandingen blir igjen tilbakeløpskokt. Etter 1 time blir den avkjølt, 30 ml AcOH blir tilsatt og den resulterende blanding blir hellet på 200 ml av en vann/is-blanding inneholdende 30 ml 1N HCl. Det uoppløselige materiale blir fjernet ved filtrering og filtratet blir ekstrahert med Et₂O. Ekstraktene blir vasket med vann, med mettet NaHCO₃-løsning, med vann, med mettet NaCl-oppløsning og deretter tørret over Na₂SO₄. Produktet blir kromatografert på silika, under eluering med EtOAc/heksan (1,3; volum/volum), hvilket gir 3,05 g av den forventede forbindelse.

NMR (DMSO) : 3,25-3,50 : mt : 2H; 3,70 : ds : 3H; 4,85-4,90 : mt : 1H; 7,40-7,80 : m : 4H. Multiple signaler siden produktet er delvis i enolisk form.

Bemerkning : ved anvendelse av THF som oppløsningsmiddel istedenfor benzen og xylene, blir et bedre utbytte oppnådd: 67% istedenfor 30%.

B) Metyl-1-hydroksyiminindan-2-karboksylat.

Reaksjonen blir utført i henhold til J. Heterocycl. Chem., 1974, 11, 982. 3,04 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor i 9 ml MeOH blir satt over 10 minutter til en blanding av 2,21 g natriumacetat og 3,1 g hydroksylamin-hydroklorid i 3 ml vann. Blandingens blir deretter tilbakeløpskokt i 1 time og 30 minutter, hvorefter den blir avkjølt og ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene blir vasket med vann, med 3/4 mettet NaHCO₃-løsning, med vann og med mettet NaCl-oppløsning. Etter avdampning av EtOAc blir 3,28 g av den forventede forbindelse oppnådd i fast form.

C) Metyl-1-aminoindan-2-karboksylat-hydroklorid.

3,27 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 80 ml EtOH, 1,2 g 10% Pd/C blir tilsatt, fulgt av 20 ml 1M saltsyre-etanol, og blandingen får stå under omrøring under et trykk av hydrogen (5 bar) ved RT natten over. Katalysatoren blir filtrert fra, filtratet blir konsentrert under vakuum og residuet blir deretter tatt opp i EtOAc og vann. Vannet blir separert fra etter at fasene har satt seg og blir deretter bragt til pH = 8,5 ved tilsetning av 2N NaOH. Denne fasen blir ekstrahert med EtOAc, vasket med vann, med mettet NaCl-oppløsning, tørret over Na₂SO₄ og inndampet. Residuet blir tatt opp i 20 ml MeOH og 6 ml 2,5N HCl.

Blandingen blir konsentrert under vakuum og residuet blir deretter utgnidd fra Et₂O. 2,71 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av et pulver.

D) Metyl-1-(2-naftalensulfonamido)indan-2-karboksylat.

0,91 g av forbindelsen ovenfor blir plassert i 10 ml kloroform og 0,95 g 2-naftalensulfonylchlorid blir deretter tilsatt porsjonsvis, fulgt av porsjonsvis tilsetning av 0,68 ml DIPEA for å holde blandingen ved pH = 7-8. Etter 3 timer blir reaksjonsmediet ekstrahert med EtOAc og deretter vasket med 0,05N NaOH, 0,25N HCl, med vann og med mettet NaCl-oppløsning. 0,99 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av et rosa-hvitt fast stoff.

NMR (DMSO + TFA) : 2,80-3,30 : mt : 2H; 3,40 : s : 3H; 3,50 : q : 1H; 5,10 : d : 1H; 6,40-8,50 : mt : 11H.

E) 1-(naft-2-ylsulfonamido)indan-2-karboksylsyre.

0,98 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir plassert i 10 ml MeOH, 1 ml 8,36N KOH blir tilsatt, blandingen blir oppvarmet ved 50°C i 3 timer og ytterligere 0,25 ml 8,36N KOH blir deretter tilsatt. Etter 2 timer blir mediet fortynnet ved tilsetning av vann og EtOAc, og pH blir bragt til 2,5 ved tilsetning av 1N HCl. Den organiske fasen blir separert fra etter at fasene har satt seg, vasket med H₂O, med mettet NaCl-oppløsning og deretter tørret over Na₂SO₄ og inndampet. 0,80 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av et skum.

Mellomprodukt 3,36

[2-(2-naftalensulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl]eddiksyre.

1,91 g (1,2,3,4-tetrahydro-1-isokinolyl)eddiksyre (Mellomprodukt 2,18) blir suspendert i 25 ml dioksan, 10 ml 1N NaOH blir tilsatt, fulgt av porsjonsvis tilsetning av 2,3 g 2-naftalensulfonylchlorid og blandingen blir holdt ved pH = 10,5-12 ved tilsetning av 1N NaOH. Blandingen blir holdt under omrøring ved konstant pH i 2 timer ved RT. Reaksjonsmediet blir fortynnet med 100 ml vann og blir deretter vasket to ganger med EtOAc og bragt til pH = 1,2 ved tilsetning av 6N HCl i nærvær av EtOAc. Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc, vasket med mettet NaCl-oppløsning, tørret over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet. Det forventede produkt krystalliserer fra heptan og blir silt, vasket med heptan og deretter tørret, hvilket gir 3,14 g, sm.p. = 132°C.

NMR (DMSO + TFA) : 2,40-2,80 : m : 4H; 3,40-3,90 : m : 2H; 5,45 : t : 1H; 6,90-7,20 : m : 4H; 7,50-8,40 : m : 7H.

Mellomprodukt 3,37

2,5-diokso-1-pyrrolidiny-esteren av syren ovenfor blir fremstilt ved virkning av NSuOH i nærvær av DCC i dioksan.

NMR (DMSO + TFA) : 2,50-2,70 : m : 2H; 2,75 : s : 4H; 3,10-3,35 : mt :
5 2H; 3,50-3,80 : mt : 2H; 5,50 : t : 1H; 6,80-8,40 : m : 11H.

Mellomprodukt 3,38

3-(2-naftalensulfonamido)-3-fenylpropionsyre, (R)-isomer.

2 g av forbindelsen fra trinn 2,19 blir plassert i 30 ml dioksan i nærvær av 7,2 ml 2N NaOH; 1,6 g 2-naftalensulfonylchlorid blir tilsatt porsjonsvis mens
10 blandingen blir holdt ved pH = 10,5-11,5 ved tilsetning av 1N NaOH. Etter omrøring i 2 timer ved RT blir blandingen fortynnet ved tilsetning av 100 ml vann og blir deretter vasket med EtOAc (flere ganger). Den vandige fasen blir fortynnet med EtOAc og deretter behandlet med 2N HCl inntil pH = 2,2. Den resulterende blanding blir ekstrahert med EtOAc, vasket med mettet NaCl-oppløsning, tørret
15 over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet. Den forventede forbindelse krystalliseres fra heptan og blir silt, vasket med heptan og deretter tørret. 2,2 g blir oppnådd, sm.p. = 123-126°C.

$$\alpha_D^{25} = +67,9 \text{ (c = 1; MeOH)}$$

Mellomprodukt 3,39

20 2,5-diokso-1-pyrrolidiny-3-(2-naftalensulfonamido)-3-fenylpropionat, (R)- isomer.

En oppløsning av 2 g av forbindelsen ovenfor og 657 mg N-hydroksysuccinimid i 35 ml dioksan blir fremstilt og 1,24 g DCCl i 10 ml dioksan blir gradvis tilsatt. Etter omrøring i 5 timer ved RT blir DCU avsilt og vasket med aceton, og filtratet blir deretter inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp i
25 isopropanol. Produktet som krystalliserer blir silt, vasket med Et₂O og deretter tørret. 2,18 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

Mellomprodukter 3,40 og 3,41

Fremgangsmåten blir utført som i de 2 mellomprodukter beskrevet ovenfor, ved å starte med forbindelsen fra Mellomprodukt 2,21, hvilket gir 3-(2-naftalensulfonamido)-3-fenylpropionsyre, (S)-isomer og dens 2,5-diokso-1-pyrrolidiny-ester.
30

Mellomprodukt 3,42

3-(4-klorfenyl)-3-(2-naftalensulfonamido)propionsyre, (R)-isomer.

A) 3-(4-klorfenyl)-3-(fenylacetamido)propionsyre.

9,6 g 3-amino-3-(4-klorfenyl)propionsyre blir oppløst i 200 ml dioksan
5 og omtrent 50 ml 1N NaOH for å få pH = 10,5-11,5. Mediet blir avkjølt til +5°C og
6,34 ml fenylacetylklorid blir deretter gradvis tilsatt, mens blandingen blir holdt ved
pH = 10,5-11,5 og ved en temperatur på mellom +5°C og +10°C. Omrøring blir
fortsatt i 1 og en halv time og mediet blir deretter konsentrert til halvparten før
fortyning med 500 ml vann. Den resulterende blanding blir vasket to ganger med
10 EtOAc og deretter surgjort til pH = 1-2 ved tilsetning av 6N HCl. Det faste stoffet
blir silt, vasket med vann og tørret, hvilket gir 14 g av den forventede forbindelse.

B) 3-amino-3-(4-klorfenyl)propionsyre, (R)-isomer.

Dette trinnet blir utført i henhold til Syn. Letters, 1993, 339. 16,8 g av
forbindelsen fra trinnet ovenfor blir suspendert i 300 ml vann og 1N NH₄OH blir
15 tilsatt inntil pH = 7,5 blir oppnådd. 0,6 ml Sigma penicillamidase® blir tilsatt og
blandingens får stå under omrøring i 72 timer ved 40°C. Den forventede
forbindelse utfelles. Den blir silt, vasket med vann og med aceton og deretter
tørret ved 40°C. 2,85 g blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = -5^\circ \text{ (c = 1, 1N HCl)}$$

20 C) 3-(4-klorfenyl)-3-(2-naftalensulfonamido)propionsyre, (R)-isomer.

1 g av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor blir oppløst i 15 ml
dioksan og 5 ml 1N NaOH for å nå pH = 10,5-11,5. 1,15 g 2-naftalensulfonylklorid
blir gradvis tilsatt mens pH blir holdt konstant. Etter omrøring i 2 timer ved RT blir
mediet fortynnet ved tilsetning av et likt volum vann og blir deretter vasket to
25 ganger med EtOAc. Mediet blir surgjort til pH = 1,3 ved tilsetning av 6N HCl.
Denne blandingen blir ekstrahert med EtOAc og ekstraktene blir vasket med
mettet NaCl-oppløsning (flere ganger). Den resulterende løsning blir tørret over
Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet og det forventede produkt krystalliserer deretter
fra heptan. 1,31 g blir oppnådd.

30 $\alpha_D^{25} = +92^\circ \text{ (c = 1; MeOH)}$

Mellomprodukt 3,43

2,5-diokso-1-pyrrolidiny-esteren av syren ovenfor blir fremstilt i henhold
til vanlig teknikk.

Mellomprodukt 3,44

4-fenyl-3-(2-naftalensulfonamido)smørsyre, (S)-isomer.

1,08 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 2,20 blir oppløst i 30 ml dioksan og 10 ml vann. 10N NaOH blir tilsatt for å oppnå pH = 14 og 1,13 g 2-naftalensulfonylchlorid blir deretter tilsatt porsjonsvis, mens blandingen blir holdt ved pH = 10,5-11,5. Omrøring blir fortsatt i 2 timer og blandingen blir deretter fortynnet med vann og vasket med EtOAc. Den blir igjen fortynnet med EtOAc og surgjort til pH = 2 ved tilsetning av 2N HCl og ekstrahert med EtOAc; ekstraktene blir vasket med mettet NaCl-oppløsning (flere ganger) og deretter tørret og inndampet til tørrhet. Etter tilsetning av heptan krystalliseres det forventede produkt. 1,25 g blir oppnådd.

$$\alpha_D^{25} = -26,8 \text{ (c = 1; MeOH)}$$

Mellomprodukt 3,45

2,5-diokso-1-pyrrolidinyl-esteren av syren ovenfor blir fremstilt ved anvendelse av vanlige teknikker.

Mellomprodukt 3,46

(2S,4R) (4-(benzyloksy)-1-(2-naftalensulfonyl)-2-pyrrolidinyl)eddiksyre.

A) 4-(hydroksy)-1-(2-naftalensulfonyl)pyrrolidin-2-karboksyisyre.

2,62 g (2S,4R)-4-hydroksyprolin blir oppløst i 15 ml vann inneholdende 5,9 g Na₂CO₃ og 5,21 g 2-naftalensulfonylchlorid blir tilsatt. Etter kraftig omrøring i 18 timer ved RT blir blandingen silt og filtratet blir deretter surgjort til pH = 1. Den resulterende blandingen blir igjen silt, vasket med vann og tørret, hvilket gir 4,1 g av den forventede forbindelse.

B) 4-(benzyloksy)-1-(2-naftalensulfonyl)2-pyrrolidinyleddiksyre.

1 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 20 ml DMF ved 0°C under nitrogen; 0,204 g natriumhydrid, 80% i olje blir tilsatt og blandingen får deretter stå under omrøring i 1 time ved 0°C og i 30 minutter ved RT. Blanding blir avkjølt til 0°C og 10 mg 16-krone-6 kroneeter og 0,921 ml benzylbromid blir deretter tilsatt. Blanding får stå under omrøring i 1 time ved 0°C og deretter i 18 timer ved 50°C og 10 ml 1N NaOH blir tilsatt. Etter omrøring i 18 timer ved RT blir blandingen fortynnet med vann og deretter ekstrahert med eter og surgjort til pH = 2 ved tilsetning av 1N HCl. Den resulterende blandingen blir ekstrahert med EtOAc og ekstraktene blir tørret over Na₂SO₄ og inndampet, hvilket gir 0,8 g av den forventede forbindelse.

C) (2S,4R)-4-benzyloksy-2-hydroksymetyl-1-(2-naftalensulfonyl)pyrrolidin.

2,8 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 20 ml THF. 1,12 ml Et₃N og 0,968 ml etylklorformiat blir tilsatt over 30 minutter ved RT, fulgt av tilsetning av 0,762 g natrium-borhydrid i 5 ml vann. Etter omrøring i 20 timer ved RT blir blandingen inndampet og residuet blir tatt opp i 20 ml vann og surgjort til pH = 3 ved tilsetning av 1N HCl. Produktet blir silt, vasket med vann, tørret og deretter utfelt fra en EtOAc/heksan- blanding, hvilket gir 1,9 g av den forventede forbindelse.

D) (2S,4R)-4-benzyloksy-2-mesyloksymetyl-1-(2-naftalensulfonyl)pyrrolidin.

3 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 100 ml DCM ved 0°C og 1,28 ml Et₃N og deretter 0,72 ml mesylklorid blir tilsatt. Etter omrøring i 30 minutter ved 0°C blir ytterligere 1,28 ml Et₃N og deretter 0,72 ml mesylklorid tilsatt, hvorefter blandingen får stå under omrøring i 30 minutter ved RT. Den blir vasket, mens den er kald, med KHSO₄/K₂SO₄ og det uoppløselige materiale blir deretter filtrert fra og filtratet blir tørret og inndampet. Residuet blir tatt opp i Et₂O og anvendt uten ytterligere rensning i det følgende trinn.

E) (2S,4R) 4-benzyloksy-2-cyanometyl-2-(2-naftalensulfonyl)pyrrolidin.

Produktet fra trinnet ovenfor blir oppløst i 50 ml DMSO, 2 g 10-krone-6 krone-eter blir tilsatt og blandingen blir avkjølt på et isbad. 5 g kaliumcyanid blir deretter tilsatt og blandingen blir oppvarmet i 4 timer ved 50°C. Mediet blir fortynnet med 250 ml EtOAc og blir deretter vasket med vann, tørret og inndampet. Residuet blir tatt opp i eter. Den forventede forbindelse krystalliserer og 1,7 g blir oppnådd.

F) Etyl (2S,4R) (4-(benzyloksy)-1-(2-naftalensulfonyl)-2-pyrrolidinyl)acetat.

1,6 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 50 ml HCl-mettet etanol ved 0°C. Blandingens får stå under omrøring i 48 timer ved +4°C og blir deretter inndampet. Residuet blir tatt opp i EtOH og inndampet (to ganger) og deretter tatt opp i Et₂O og inndampet (to ganger). 20 ml kokende vann blir tilsatt og noen få ml dioksan/EtOH-blanding blir deretter tilsatt for å homogenisere den. Løsningen blir oppvarmet i 15 minutter ved 100°C. Denne blandingen blir inndampet og residuet blir tatt opp i dioksan og deretter nøytralisert til pH = 6 ved tilsetning av 1N NaOH. Løsningen blir anvendt uten ytterligere rensning i det følgende trinn.

G) (2S,4R) (4-benzylloksy)-1-(2-naftalensulfonyl)-2-pyrrolidinyl)eddiksyre.

2,4 ml 5N NaOH blir satt til oppløsningen fra trinnet ovenfor og blandingen blir oppvarmet ved 50°C i 30 minutter. Oppløsningsmidlet blir avdampet og residuet blir deretter surgjort til pH = 3 ved tilsetning av konsentrert HCl. Produktet blir silt, vasket med vann og tørret, hvilket gir 1,44 g av den forventede forbindelse.

Mellomprodukt 4,1

A) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)fenyl)-1-((1-pyrrolidinyl)karbonyl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-(N-Boc)aminopropionamid.

1,09 g 1-[2-amino-3-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)fenyl)-propionyl]pyrrolidin-dihydroklorid blir oppløst i 15 ml DMF, 350 µl Et₃N blir tilsatt og blandingen blir omrørt i noen få minutter før tilsetning av 835 mg 3-((N-Boc)amino)-3-(3,4-diklorfenyl)propionsyre (oppnådd i Mellomprodukt 2,6) og 515 mg DCC.

Etter omrøring i 3 timer blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tatt opp i metanol. DCU blir silt fra og filtratet blir konsentrert til halvparten og fortynnet med aceton. Denne blandingen blir filtrert og deretter inndampet til tørrhet. Residuet blir kromatografert, under eluering med en kloroform/ metanol-blanding (fra 100/2,5 til 100/20; volum/volum).

B) N-(2-(4-(3,4-dihydroimidazol-2-yl)fenyl)-1-((1-pyrrolidinyl)-karbonyl)etyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-3-aminopropionamid.

Råproduktet oppnådd i trinnet ovenfor blir plassert i 20 ml av en oppløsning av 4N HCl i dioksan og en tilstrekkelig mengde av MeOH til å oppnå fullstendig oppløsning. Etter 1 time ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir utgidd to ganger fra eter og deretter silt, vasket med eter og tørret under vakuum i nærvær av KOH. 225 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

Mellomprodukt 4,2

N-[2-(4-cyanofenyl)-1-((1-pyrrolidinyl)karbonyl)etyl]-3-fenyl-3-aminopropionamid-trifluoracetat, (R,R)-isomer.

A) N-[2-(4-cyanofenyl)-1-((1-pyrrolidinyl)karbonyl)etyl]-3-fenyl-3-(N-Boc)aminopropionamid, (R,R)-isomer.

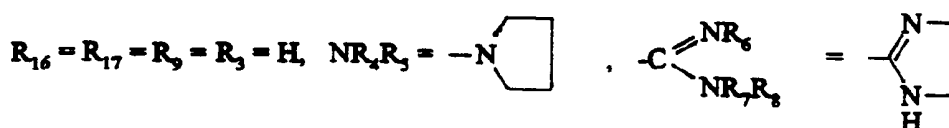
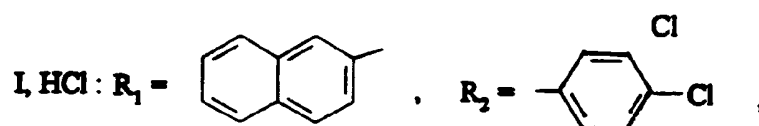
2,5-diokso-1-pyrrolidinyl-ester av syren oppnådd i Mellomprodukt 2,19, trinn B blir fremstilt. 800 mg av denne forbindelsen blir satt til en blanding

inneholdende 790 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,13 i 15 ml acetonitril og 380 μ l DIPEA. Blandingen får stå under omrøring i noen få timer og får deretter stå natten over ved RT. Mediet blir inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ og deretter ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen blir vasket med mettet NaCl-oppløsning og deretter tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet. 1,1 g av den forventede forbindelse blir oppnådd, idet denne forbindelsen krystalliseres fra heptan.

B) N-[2-(4-cyanofenyl)-1-((1-pyrrolidiny)lkarbonyl)etyl]-3-fenyl-3-aminopropionamid-trifluoracetat, (R,R)-isomer.

1 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 6 ml DCM, 6 ml TFA blir deretter tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 35 minutter ved RT. Reaksjonsmediet blir inndampet til tørrhet blir residuet igjen oppløst i isopropanol og deretter inndampet blir residuet utgitt fra Et_2O og produktet blir silt og tørret, hvilket gir 0,88 g av den forventede forbindelse.

EKSEMPEL 1



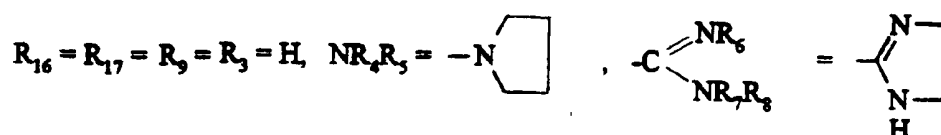
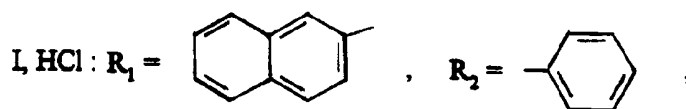
210 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 4,1 blir oppløst i 10 ml dioksan og 5 ml vann, og 1N natriumhydroksyd blir tilsatt for å få pH = 9,5. 84 mg 2-naftalensulfonylchlorid blir tilsatt 3 ganger, mens blandingen blir holdt ved pH = 9-9,5 ved tilsetning av 0,5N natriumhydroksyd. Etter henstand natten over ved RT blir mediet fortynnet med vann og surgjort til pH = 2,5 ved tilsetning av 1N HCl. Det dannede faste stoffet blir kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med metanol. Fraksjonen inneholdende det forventede produkt blir konsentrert, behandlet med en oppløsning av 4N HCl i dioksan og deretter inndampet til tørrhet; residuet blir tatt opp i eter, silt og tørret. 41 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

$\text{MH}^+ : 692 : \text{diklor-isotopisk profil}$

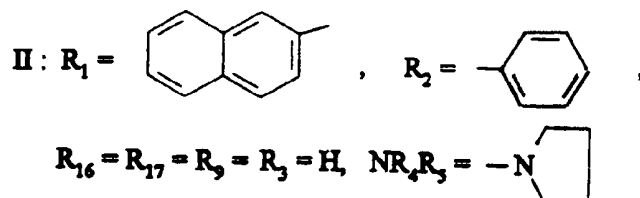
NMR (DMSO + TFA)

1,40-1,70 : m : 4H; 2,50-3,40 : m : 8H; 4,00 : ds : 4H; 4,45-4,70 : m : 2H; 6,60-8,00 : m : 14H

EKSEMPEL 2



A)



5 715 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,1, 15 ml CH₃CN, 250 µl trietylamin, 710 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,2 og 450 mg DCC blir blandet sammen og får stå under omrøring i 5 timer ved RT. Blandingen blir inndampet til tørrhet, residuet blir tatt opp i aceton, DCU blir silt fra og filtratet blir deretter inndampet til tørrhet igjen. Residuet blir utgitt fra eter og produktet blir
10 deretter isolert ved dekantering flere ganger. Det blir tørret under vakuum i nærvær av P₂O₅, hvilket gir 610 mg av den forventede forbindelse, sm.p. = 195-200°C.

NMR (DMSO + TFA)

1,40-1,70 : m : 4H; 2,30-3,40 : m : 8H; 4,40-4,60 : m : og 4,60-4,70 : m : 2H; 6,75-
15 8,15 : m : 16H

B)

600 mg av produktet oppnådd i trinnet ovenfor blir oppløst i 20 ml av en oppløsning av etanol mettet med saltsyre, ved 0°C. Etter henstand natten over i et kjøleskap blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tørret
20 under vakuum i nærvær av KOH. Det oppnådde produktet blir fortynnet i 25 ml vannfri etanol, og 134 µl etylendiamin i 2 ml vannfri EtOH blir deretter tilsatt flere ganger. Etter henstand natten over ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter kromatografert på silika, under eluering med en kloroform/metanol-blanding (85/15; volum/volum). Fraksjonene inneholdende den

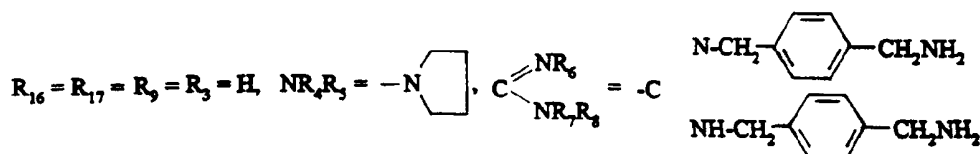
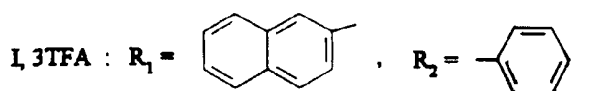
forventede forbindelse blir samlet, inndampet og deretter tatt opp i fortynnet saltsyre-eter. Etter siling og tørring under vakuum i nærvær av KOH blir 180 mg av det forventede produkt oppnådd.

MH^+ : 624

5 NMR (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H; 2,55-3,45 : m : 8H; 4,00 : s : 4H; 4,55 : bt : og 4,70 : bt : 2H;
6,70-8,20 : m : 16H

EKSEMPEL 3



10

A)

800 mg av forbindelsen oppnådd i Eksempel 2, trinn A blir oppløst i 20 ml av en mettet oppløsning av HCl i vannfri EtOH. Etter henstand natten over i kjøleskap blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tørret under
15 vakuum i nærvær av KOH. Residuet blir oppløst i 30 ml vannfri EtOH og 175 μ l Et_3N blir tilsatt, fulgt av 350 mg N-Boc-(4-aminometyl)benzylamin. Etter 48 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter
kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH. 2 fraksjoner inneholdende to forskjellige forbindelser blir oppnådd. I den ene (fraksjon 1, 570
20 mg), er amidinet monosubstituert med en gruppe $R_8 = -4((N\text{-Boc})\text{aminometyl})\text{benzyl}$ og R_6 og $R_7 = H$; i den andre (fraksjon 2, 150 mg), er amidinet disubstituert med $R_6 = R_8 = -4(N\text{-Boc})\text{aminometyl})\text{benzyl}$ og $R_7 = H$.

B)

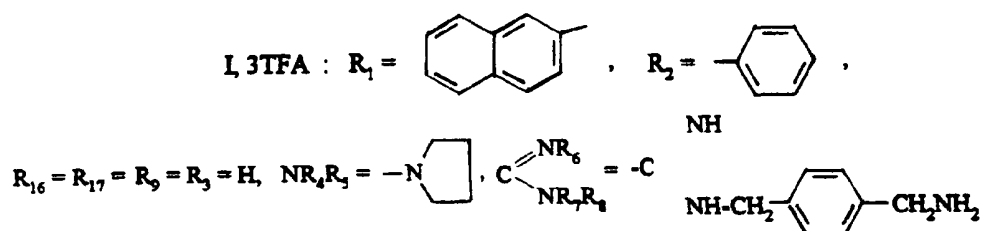
125 mg av forbindelsen fra fraksjon 2 oppnådd i trinnet ovenfor blir
25 suspendert i 1 ml DCM, 1 ml TFA blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 40 minutter ved RT. Etter inndampning av mediet til tørrhet blir residuet oppløst i isopropanol og blir deretter inndampet til tørrhet igjen; residuet blir utgitt fra Et_2O , silt, vasket med Et_2O og deretter tørret. 110 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

MH^+ : 836

NMR (DMSO + TFA)

1,40-1,80 : m : 4H; 2,40-3,30 : m : 8H; 3,90-4,80 : m : 10H; 6,80-8,45 : m : 24H

5 EKSEMPEL 4

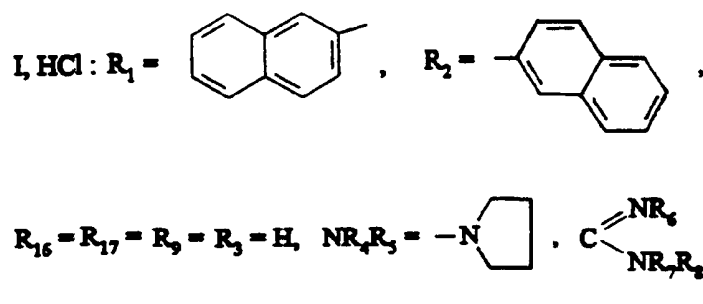


535 mg av forbindelsen fra fraksjon 1 oppnådd i Eksempel 3, trinn A
 10 blir suspendert i 8 ml DCM, 8 ml TFA blir tilsatt og blandingen får stå under
 omrøring i 40 minutter ved RT. Etter inndampning av mediet til tørrhet blir
 residuet utgitt fra eter og deretter tørret under vakuum i nærvær av
 kaliumhydroksyd. 520 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

MH^+ : 717

15 NMR (DMSO + TFA) ; 1,30-1,70 : m : 4H; 2,20-3,30 : m : 8H; 3,90 : s :
 2H; 4,40-4,70 : m : 4H; 6,80-8,00 : m : 20H

EKSEMPEL 5



20

960 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,8 i 20 ml DMF blir blandet
 med 852 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 og 280 μ l Et_3N , og blandingen
 blir regulert til pH = 7-7,5 ved tilsetning av Et_3N . Etter omrøring natten over blir
 blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tatt opp i metanol og
 25 kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med metanol. Fraksjonene
 inneholdende produktet blir samlet, inndampet og deretter tatt opp i 20 ml butanol,

10 ml 1N HCl og 10 ml vann. Etter omrøring og separering av fasene etter felling blir den organiske fasen inndampet. Residuet blir kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med metanol og de oppsamlede fraksjonene blir underkastet samme behandling som ovenfor. 180 mg av den forventede
5 forbindelse blir oppnådd.

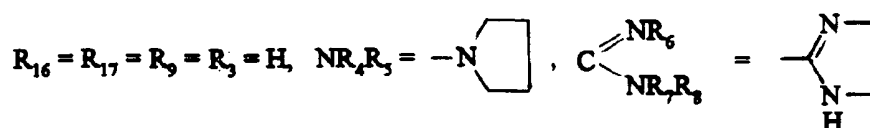
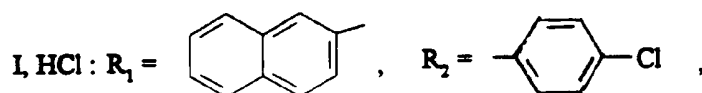
MH^+ : 674

NMR (DMSO + TFA)

1,00-1,70 : m : 4H; 2,30-3,20 : m : 8H; 4,05 : ds : 4H; 4,50 : mt og 4,80 : mt : 2H;
7,05-8,10 : m : 18H

10

EKSEMPEL 6



15

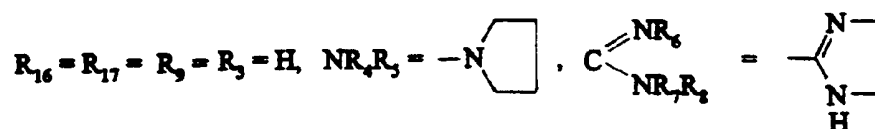
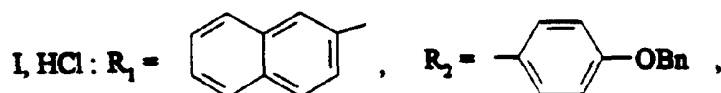
Denne forbindelsen blir oppnådd ved opparbeidelse som i Eksempel 5, ved å starte med forbindelsene fra Mellomproduktene 3,9 og 1,2.

MH^+ : 658 : monoklor isotopisk profil

NMR (DMSO + TFA) 1,40-1,70 : m : 4H; 2,40-3,30 : m : 8H; 3,90 : ds : 4H; 4,40-4,65 : m : 2H; 6,70-8,00 : m : 15H

20

EKSEMPEL 7



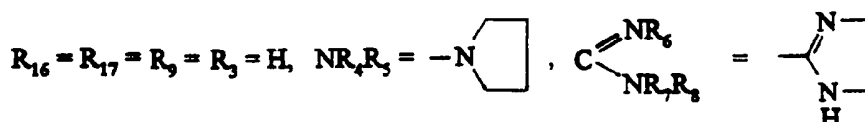
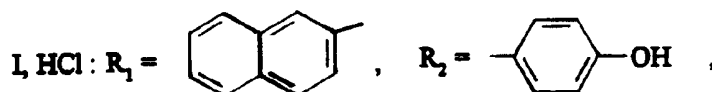
25

880 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 blir oppløst i 15 ml DMF og 300 μ l Et₃N, 1,12 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,10 blir tilsatt og blandingen får stå under omrøring i 5 timer ved RT. Etter inndampning av mediet til tørrhet blir residuet tatt opp i en blanding av 1N HCl og butanol og den øvre fase blir deretter separert fra etter at felling har funnet sted og inndampet til tørrhet. Residuet blir kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH. Det således oppnådde produktet blir tatt opp i en oppløsning av 1N HCl i butanol og deretter inndampet til tørrhet, og residuet blir utgitt fra eter, silt, vasket med eter og tørret, hvilket gir 330 mg av det forventede produkt.

MH⁺ : 730

NMR (DMSO + TFA) ; 1,45-2,25 : m : 4H; 2,30-3,30 : m : 8H; 3,85 : s : og 3,95 : s : 4H; 4,50-4,70 : m : 4H; 6,35-8,00 : m : 20H.

EKSEMPEL 8



Debenzyleringsreaksjonen blir utført i henhold til J. Chem. Educ., 1987, 64, 1062.

425 mg av forbindelsen fra Eksempel 7 i 20 ml metanol blir blandet med 120 mg ammonium-formiat i nærvær av 500 mg 10% Pd/C inneholdende 50% vann. Etter tilbakeløpsbehandling i 24 timer blir palladium filtrert fra og vasket med metanol og filtratet blir inndampet til tørrhet; residuet blir oppløst i metanol og deretter kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med metanol. Det oppnådde produktet blir tatt opp i en blanding av en oppløsning av 2N HCl i vann og butanol; etter omrøring blir den vandige fraksjonen ekstrahert med butanol og de samlede organiske fraksjoner blir inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp i eter og produktet blir filtrert fra, vasket med eter og tørret. 171 mg av det forventede produkt blir oppnådd.

MH⁺ : 640

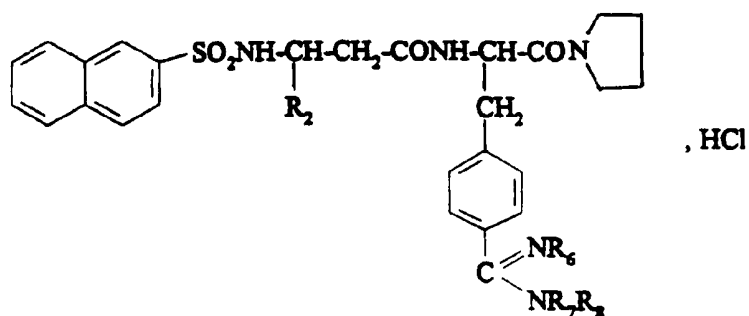
NMR (DMSO + TFA)

1,50-1,85 : m : 4H; 2,40-3,30 : m : 8H; 4,05 : ds : 4H; 4,50-4,70 : m : 2H; 6,40-8,20 : m : 15H

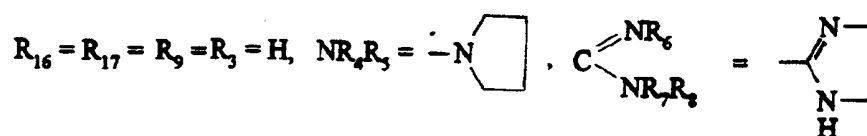
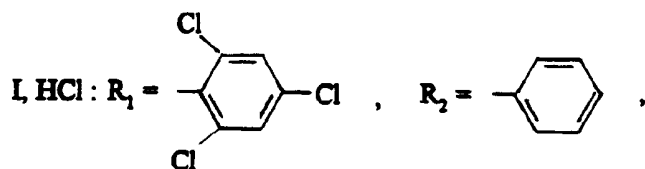
Forbindelsene beskrevet i Tabell 8 blir fremstilt som i Eksempler 7 og 8

5 ovenfor.

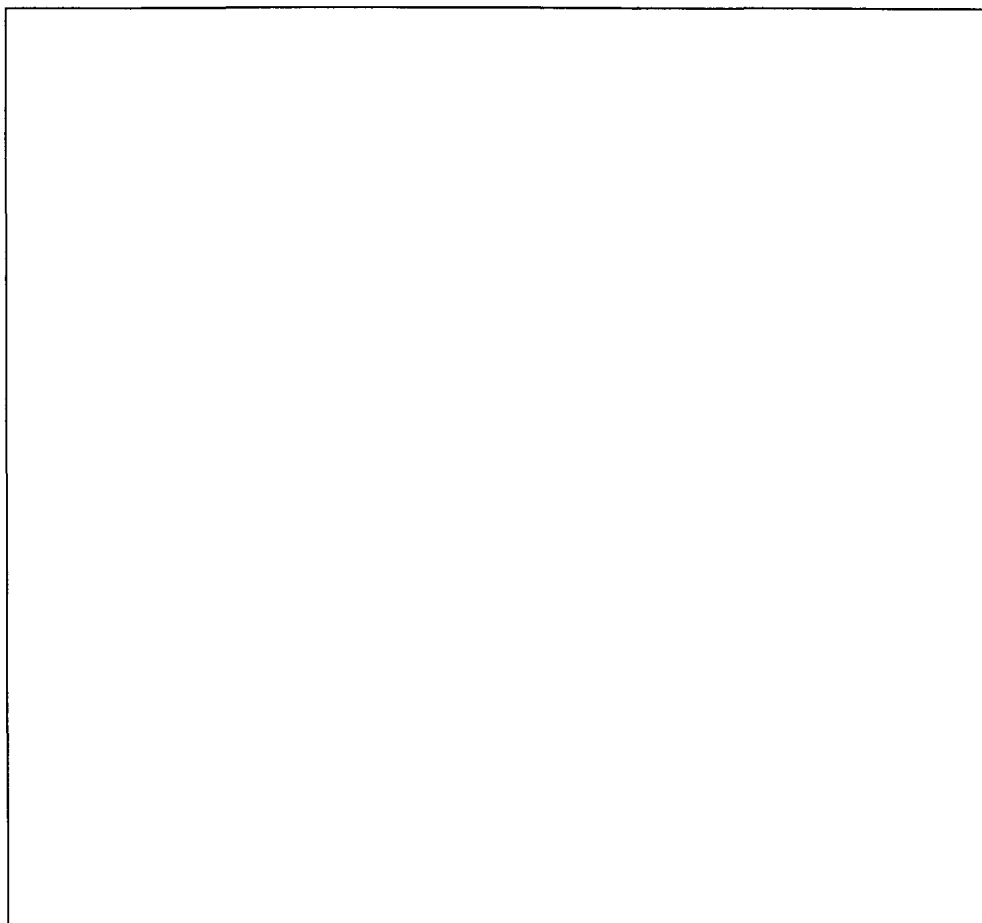
TABELL 8



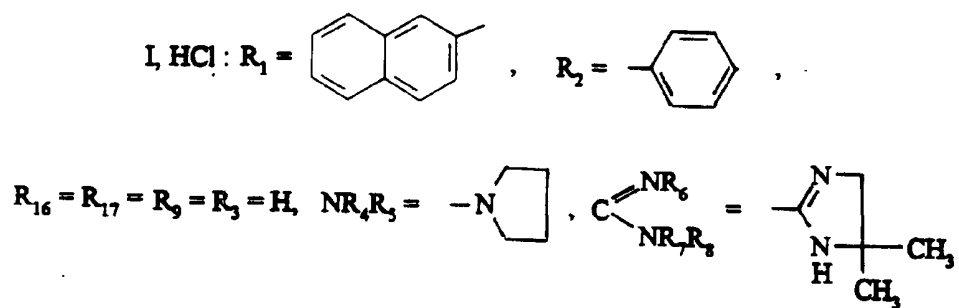
Examples	R ₂	$\begin{array}{c} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NR}_7\text{R}_8 \end{array}$	MH ⁺ NMR (DMSO + TFA)
9			MH ⁺ : 730 1.45-1.75 : m : 4H ; 2.40-3.40 : m : 8H ; 3.95 : s : and 4.00 : s : 4H ; 4.50-4.70 : m : 4H ; 6.40-8.10 : m : 20H
10			MH ⁺ : 640 1.45-1.80 : m : 4H 2.25-3.30 : m : 8H 3.95 : s : 4H 4.45-4.70 : m : 2H 6.30-8.20 : m : 15H
11		$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{C} \\ \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	MH ⁺ : 683 1.45-1.80 : m : 4H 1.95-2.10 : m : 2H 2.75 : ds : 6H 2.50-3.60 : m : 12H 4.55 : m.t. : and 4.70 : mt : 2H 6.80-8.10 : m : 16H



TABELL 9



EKSEMPEL 15

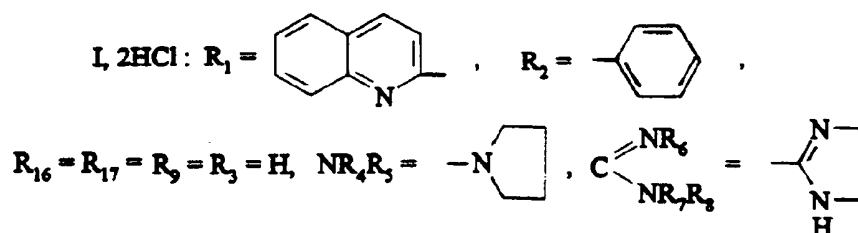


MH⁺ : 652

NMR (DMSO + TFA)

1,30 : s : 6H; 1,30-1,70 : m : 4H; 2,25-3,20 : m : 8H; 3,65 : s : 2H; 4,40-4,70 : m : 2H; 6,70-8,05 : m : 16H

5 EKSEMPEL 16

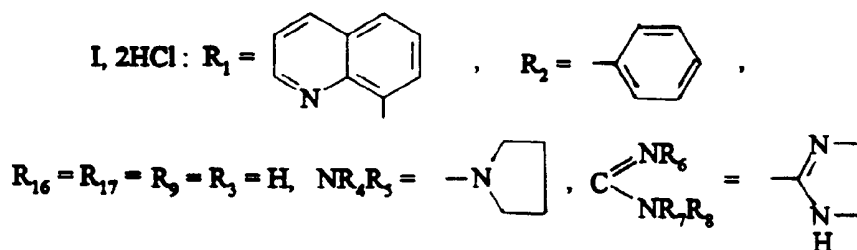


0,812 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,13 og 0,810 g av
 forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 blir oppløst i 10 ml DMF og 1,22 g BOP blir
 10 tilsatt og blandingen blir deretter bragt til pH = 7 ved tilsetning av Et₃N. Etter
 omrøring i 18 timer ved RT blir mediet inndampet til tørrhet. Residuet blir tatt opp
 i EtOAc og mettet NaHCO₃-løsning, deretter blir den vandige fasen vasket med
 EtOAc og de organiske fasene blir vasket med KHSO₄/K₂SO₄-buffer og med
 mettet NaCl-oppløsning. Den resulterende oppløsning blir tørret over Na₂SO₄ og
 15 inndampet. Residuet blir kromatografert på silika, under eluering med en
 CHCl₃/MeOH/konsentrert ammoniakk-blanding (10/0,5/0,1; volum/volum/volum).
 0,390 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

MH⁺ : 625

NMR (DMSO) : 1,5-1,8 : mt : 4H; 2,5-3,7 : m : 8H; 4 : s : 4H; 4,4-4,6 :
 20 mt : 1H; 4,7-4,9 : mt : 1H; 6,8-7 : mt : 3H; 7-7,1 : mt : 2H; 7,4 : d : 2H; 7,7-8,1 : m :
 5H; 8,3-8,4 : m : 2H; 8,7 : d : 1H; 10,7 : s : 1H.

EKSEMPEL 17

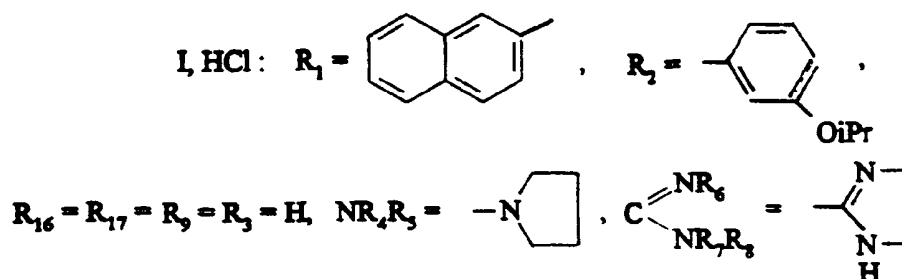


Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten i eksemplet ovenfor ved å starte med forbindelsen fra Mellomprodukt 3,14 og fra Mellomprodukt 1,2.

MH^+ : 625

5 NMR (DMSO) : 1,4-1,7 : mt : 4H; 2,4-3,3 : m : 4H; 4 : mt : 4H; 4,5-4,7 : mt : 2H; 6,7-6,9 : mt : 2H; 7,2-8,4 : m : 16H; 9 : mt : 1H; 10,7 : s : 1H.

EKSEMPEL 18



10

740 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 blir plassert i 10 ml DMF og 240 μ l DIPEA blir tilsatt, fulgt av 740 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,24. Etter omrøring natten over ved RT blir eter tilsatt, blandingen blir dekantert og vasket igjen med eter og blir deretter utgnidd og dekantert. Den organiske fasen blir kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH.

15 Fraksjonene av interesse blir tatt opp i en blanding inneholdende 5 ml butanol, 5 ml 1N HCl og 5 ml EtOAc. Den organiske fasen blir vasket med 5 ml 1N HCl og inndampet til tørrhet. Residuet blir oppløst i metanol og utfelt med eter. 470 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

20

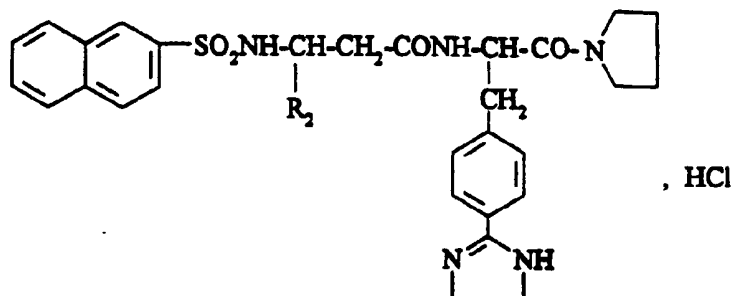
MH^+ : 682

NMR (DMSO) : 1,00 : d : 6H; 1,45-1,80 : m : 4H; 2,30-3,20 : m : 8H; 3,95 : ds : 4H; 4,05-4,20 : m : 1H; 4,50-4,70 : m : 2H; 6,30-8,40 : m : 17H (15H aromatisk + 2H amider); 10,70 : bs : 1H.

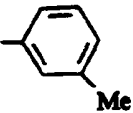
25

Ved opparbeidelse i henhold til fremgangsmåten beskrevet ovenfor blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen i tabellen nedenfor fremstilt fra forbindelsene fra Mellomproduktene 3,25 til 3,32.

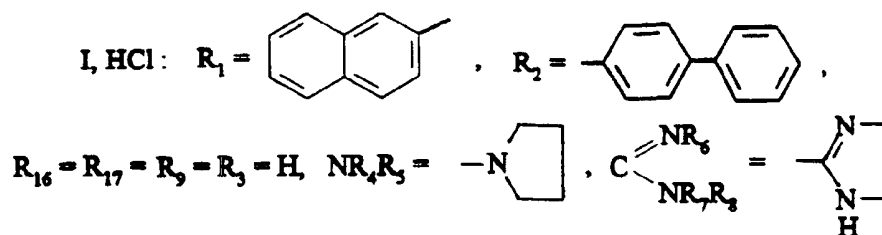
TABELL 10



Example	R ₂	NMR	MH ⁺
19		(DMSO + TFA) 1.50-1.80 : m : 4H ; 2.25-3.25 : m : 8H ; 3.40 : s : 3H ; 4.00 : ds : 4H ; 4.45-4.75 : m : 2H ; 6.35-6.90 : mt : 4H ; 7.30-8.15 : m : 11H	654
20		(DMSO + TFA) 1.50-1.80 : m : 4H ; 2.30-3.25 : m : 8H ; 3.40 : s : 3H ; 4.00 : ds : 4H ; 4.60 : tq : 1H ; 6.40 : d : 2H ; 6.90 : d : 2H ; 7.25-8.05 : m : 11H	654
21		(DMSO + TFA) 1.50-1.80 : m : 4H ; 2.35-3.40 : m : 8H ; 4.00 : ds : 4H ; 4.50-4.70 : m : 2H ; 6.75-7.00 : m : 4H ; 7.25-8.10 : m : 11H	658-660
22		(DMSO + TFA) 1.40-1.80 : m : 4H ; 2.40-3.40 : m : 8H ; 3.95 : ds : 4H ; 4.50-4.65 : mt : 1H ; 4.75 : dq : 1H ; 6.90-8.00 : m : 15H	692
23		(DMSO + TFA) 1.20-1.60 : m : 4H ; 2.40-3.20 : m : 8H ; 3.95 : bs : 4H ; 4.25-4.50 : mt : 1H ; 5.45 : t : 1H ; 7.00-7.90 : m : 18H	674
24		(DMSO + TFA) 1.50-1.75 : m : 4H ; 2.60-3.40 : m : 8H ; 4.00 : bs : 4H ; 4.50-4.75 : m : 2H ; 6.55-8.10 : m : 15H	642
25		(DMSO + TFA) 0.60-1.70 : m : 15 H ; 1.80-2.20 : m : 2H ; 2.60-3.40 : m : 7H ; 3.90 : s : 4H ; 4.30-4.60 : m : 1H ; 7.25-8.25 : m : 11H	630

26		(DMSO + TFA) 1.50-1.80 : m : 4H ; 1.90 : s : 3H ; 2.20-3.30 : m : 8H ; 4.05 : ds : 4H ; 4.55-4.75 : m : 2H ; 6.60-8.10 : m : 15H	638
----	---	---	-----

EKSEMPEL 27



5

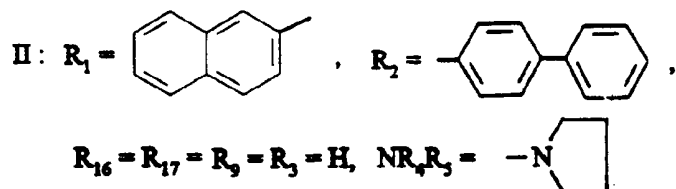
A) N-(2-(4-cyanofenyl)-1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)etyl)-3-(4-biphenyl)-3-(N-Boc)aminopropionamid.

1,19 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,1 blir plassert i 30 ml acetonitril og 0,46 ml Et₃N og 1,46 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 2,17 blir
 10 tilsatt. Blandingen får stå natten over ved RT og blir deretter inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i KHSO₄/K₂SO₄ og ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene blir vasket med mettet NaCl-oppløsning, tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet til tørrhet. Den forventede forbindelse krystalliseres fra heptan og blir filtrert fra, vasket med heptan og deretter tørret, hvilket gir 1,86 g.

15 B) N-(2-(4-cyanofenyl)-1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)etyl)-3-(4-biphenyl)-3-aminopropionamid-trifluoracetat.

En blanding inneholdende 1,82 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor i 15 ml DCM og 15 ml TFA får stå under omrøring ved RT i 35 minutter. Blandingen blir inndampet til tørrhet og residuet blir oppløst i isopropanol og
 20 inndampet til tørrhet igjen. Det forventede produktet krystalliseres fra Et₂O og blir filtrert fra, vasket med Et₂O og deretter tørret, hvilket gir 1,37 g.

C)



1,34 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir plassert i 25 ml DCM og
 5 850 μ l DIPEA og 522 mg 2-naftalensulfonylchlorid i 5 ml DCM blir gradvis tilsatt.
 Etter omrøring i 2 timer ved RT blir blandingen fortynnet med 60 ml DCM og blir
 deretter vasket med $KHSO_4/K_2SO_4$ og med mettet NaCl-oppløsning. Den
 resulterende oppløsningen blir tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, og
 residuet blir deretter kromatografert på fin silika, under eluering med kloroform
 10 inneholdende 1% MeOH. 0,802 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

NMR (DMSO + TFA) : 1,45-1,85 : m : 4H; 2,40-3,35 : m : 8H; 4,50-4,90 : mt
 : 2H; 7,05-8,20 : m : 20H.

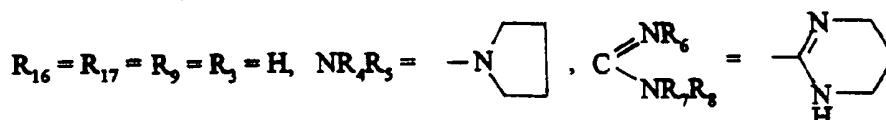
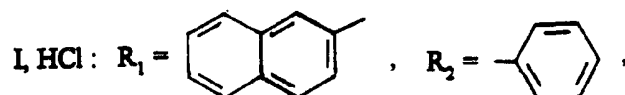
D)

0,778 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir plassert i 50 ml vannfri
 15 EtOH mettet med HCl, ved 0°C; blandingen får stå under omrøring i kjøleskap
 inntil den er oppløst og får deretter stå i kjøleskapet i 48 timer. Den blir inndampet
 til tørrhet og tørret i en eksikator under vakuum i nærvær av kaliumhydroksyd i 2
 timer. Dette residuet blir oppløst i 80 ml vannfri EtOH og 206 μ l DIPEA og 93 μ l
 etylendiamin blir tilsatt. Etter 24 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet
 20 og residuet blir deretter kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med
 metanol. Fraksjonene inneholdende produktet blir tatt opp i en blanding av 6 ml
 butanol og 6 ml 1N HCl. Etter omrøring og separering av fasene ved setting blir
 den organiske fasen vasket med 3 ml 1N HCl og inndampet under vakuum.
 Residuet blir tatt opp i Et_2O og det dannede faste stoffet blir filtrert fra, vasket med
 25 Et_2O og tørret, hvilket gir 0,495 g av den forventede forbindelse.

MH^+ : 700

NMR : 1,40-1,80 : m : 4H; 2,40-3,30 : m : 8H; 3,80 : s : 2H; 3,95 : s :
 2H; 4,50-4,80 : mt : 2H; 7,00-8,05 : m : 20H.

EKSEMPEL 28

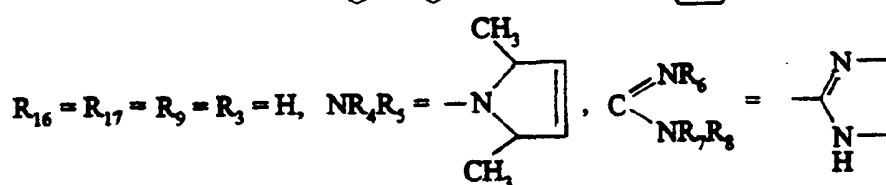
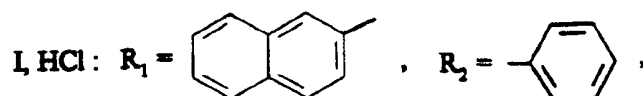


0,790 g av forbindelsen oppnådd i Eksempel 2, trinn A blir oppløst i 10 ml EtOH mettet med HCl, ved 0°C, og blandingen får stå under omrøring i 48 timer ved 0°C. Den blir inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tatt opp i EtOH og inndampet (to ganger). Residuet blir tatt opp i DCM og inndampet (to ganger). Det resulterende residuum blir tatt opp i 20 ml EtOH og deretter nøytralisert ved tilsetning av Et₃N. 0,109 ml diaminopropan blir tilsatt og blandingen får stå i 24 timer ved RT. Den blir inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i DCM og vasket med KHSO₄/K₂SO₄. Kromatografi på silika blir deretter utført, under eluering med en kloroform/metanol/konsentrert ammoniakk-blanding (10/1/1; volum/volum/volum). 0,12 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

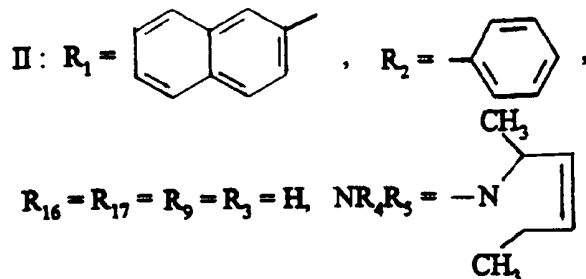
MH⁺ : 638

15

EKSEMPEL 29



A)



0,888 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,2 og 0,957 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,4 blir oppløst i 5 ml DMF; 1,22 g BOP blir tilsatt og mediet blir deretter regulert til pH = 7 ved tilsetning av Et₃N. Etter omrøring i 18 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tatt opp i EtOAc. Løsningen blir vasket med NaHCO₃-løsning, med KHSO₄/K₂SO₄ og med mettet NaCl-oppløsning og blir deretter tørret over Na₂SO₄ og inndampet. Residuet blir tatt opp i eter og noen få dråper heksan og blir deretter filtrert og tørret over Na₂SO₄, hvilket gir 1,1 g av den forventede forbindelse.

B)

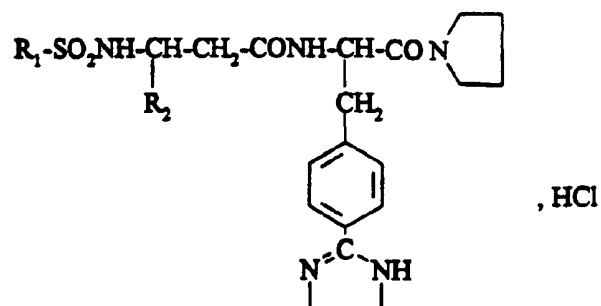
1 g av forbindelsen fra trinnet ovenfor blir oppløst i 20 ml EtOH mettet med HCl, ved 0°C. Etter 48 timer ved +4°C blir løsningen inndampet og residuet blir tatt opp i EtOH (3 ganger) og blir deretter inndampet og tatt opp i DCM (to ganger). Residuet blir tatt opp i 20 ml EtOH, pH blir deretter regulert til 7 ved tilsetning av Et₃N og 0,122 ml etylendiamin blir tilsatt. Etter omrøring i 18 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og blir deretter tatt opp i DCM og vasket med 10 ml KHSO₄/K₂SO₄. Denne løsningen blir kromatografert på silika, under eluering med en kloroform/ metanol/vandig ammoniakk-blanding (10/1/0,1; volum/volum/volum), hvilket gir 0,640 g av den forventede forbindelse.

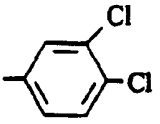
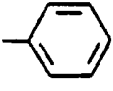
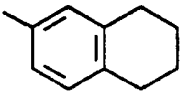
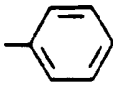
MH⁺ : 650

NMR (DMSO + TFA) : 0,8-1,2 : m : 4H; 2,3-3,1 : m : 4H; 4 : s : 4H; 4,3-4,7 : m : 4H; 5,4-5,7 : mt : 2H; 6,8-7,9 : m : 15H; 8,2 : d : 1H.

Ved opparbeidelse som i Eksempel 12 blir forbindelsene angitt i Tabell 11 nedenfor fremstilt.

TABELL 11

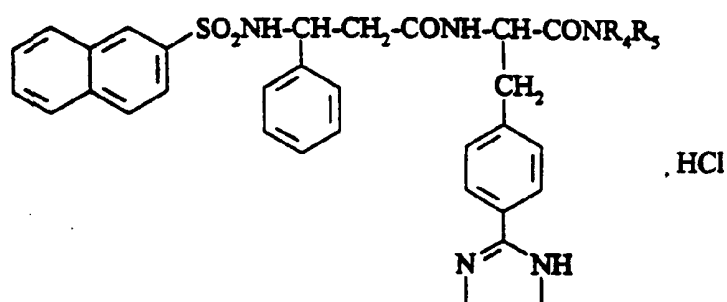


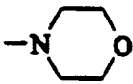
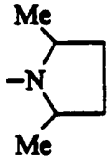
Example	R ₁	R ₂	MH ⁺
30			642-644
31			628

Ved opparbeidelse i henhold til fremgangsmåten i Eksempel 2, trinn A og B, blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen i tabellen nedenfor fremstilt.

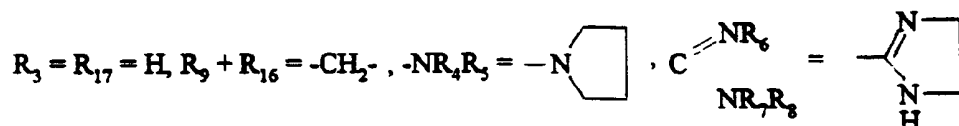
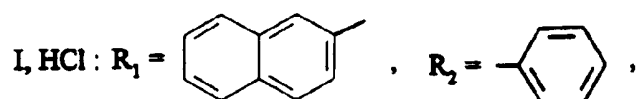
5

TABELL 12



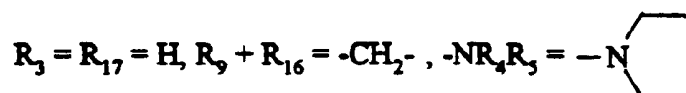
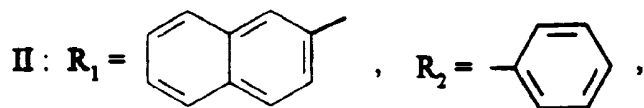
Example	$-\text{NR}_4\text{R}_5$	m.p. °C/NMR (DMSO + TFA)	MH^+
32		170°C 2.40-3.45 : m : 12H ; 4.00 : se : 4H ; 4.60-4.90 : m : 2H ; 6.80-8.15 : m : 16H	640
33		0.6-0.9 : mt : 6H ; 2.2-3 : m : 7H ; 3.9 : s : 4H ; 4.3-4.9 : m : 3H ; 6.7-7.8 : m : 15H ; 8.: d : 1H	626
34		0.6-1.6 : m : 8H ; 1.6-1.9 : mt : 2H ; 2.4-3.1 : m : 4H ; 3.2-4 : m : 6H ; 4.2-4.8 : m : 2H ; 6.8-7.9 : m : 15H ; 8 : s : 1H	652

EKSEMPEL 35



5

A)



580 mg av forbindelsen oppnådd i Eksempel 2, trinn A blir blandet med 250 mg paraformaldehyd og 60 mg para-toluensulfonsyre-monohydrat i 25 ml benzen. Blandingen blir tilbakeløpskokt i Dean-Stark apparat i 1 time.

10 Reaksjonsmediet blir deretter vasket med mettet NaHCO_3 -løsning og med mettet NaCl -oppløsning og deretter tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet.

Residuet blir kromatografert på fin silika, under eluering med kloroform, hvilket gir 165 mg av den forventede forbindelse.

NMR (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H; 2,40-3,40 : m : 8H; 4,60-5,50 : m : 4H; 6,90-8,30 : m : 16H.

5 B)

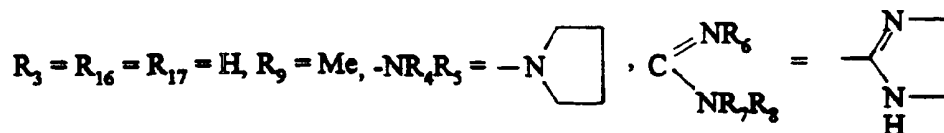
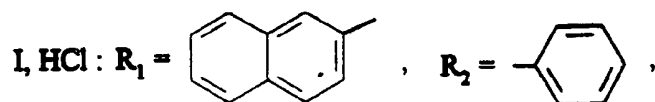
Fremgangsmåten blir utført som i Eksempel 2, trinn B, hvilket gir den forventede forbindelse, som blir renset ved kromatografi på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH.

MH^+ : 636

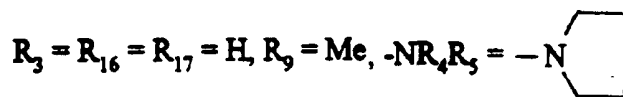
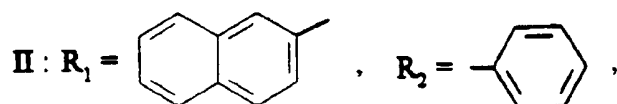
10

NMR (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H; 2,40-3,30 : m : 8H; 3,95 : s : 4H; 4,90-5,45 : m : 4H; 6,90-8,10 : m : 16H.

EKSEMPEL 36



A)



15

1,05 g av forbindelsen fra Eksempel 2, trinn A blir blandet med 0,262 g kaliumkarbonat i 12 ml DMF og 423 μ l metyljodid blir tilsatt. Den følgende dag blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i vann og EtOAc. Den organiske fasen blir vasket med vann og med mettet NaCl-oppløsning og blir deretter tørret over Na_2SO_4 . 0,6 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

20

MH^+ : 595

NMR (DMSO + TFA) : 1,50-1,80 : m : 4H; 2,20-3,30 : m : 8H; 2,55 : bs : 3H; 4,35-4,65 : mt : 1H; 5,45-5,60 : mt : 1H; 7,10-8,45 : m : 16H.

B)

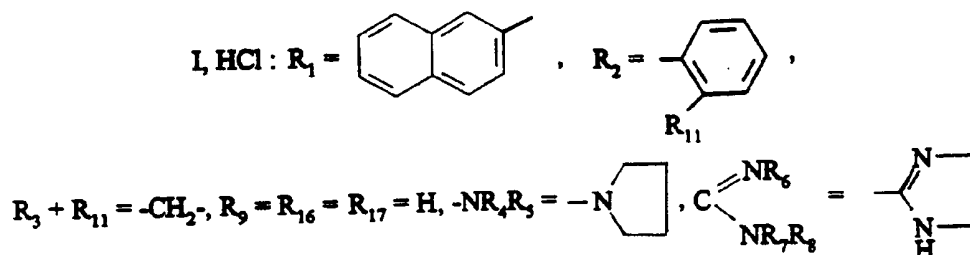
Fremgangsmåten blir utført som i Eksempel 2, trinn B, hvilket gir den forventede forbindelse, som blir rensset ved kromatografi på silika, under eluering med DCM/ MeOH (93/7; volum/volum) og deretter ved en andre kromatografi på Sephadex® LH 20, under eluering med metanol, sm.p. = 154°C.

MH⁺ : 638

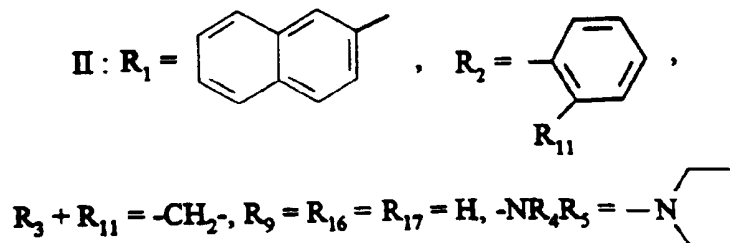
NMR (DMSO + TFA) : 1,20-1,80 : m : 4H; 2,10-2,40 : mt : 2H; 2,50 : bs : 3H; 2,40-3,20 : m : 6H; 4,00 : s : 4H; 4,40-4,70 : mt : 1H; 5,35-5,55 : mt : 1H; 7,05-8,40 : m : 16H.

10

EKSEMPEL 37



A)



15

En blanding inneholdende 0,79 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,35, 0,79 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,1 og 1,06 g BOP i 10 ml DMF blir fremstilt, DIPEA blir tilsatt for å oppnå pH = 7 og blandingen får stå under omrøring i 2 timer ved RT. Blandingen blir ekstrahert med EtOAc, og ekstraktene blir vasket med H₂O, med 0,25N NaOH-løsning, med 0,25N HCl-løsning, med vann og deretter med mettet NaCl-oppløsning. Den resulterende løsning blir tørret over Na₂SO₄ og deretter inndampet og residuet blir kromatografert på silika, under eluering med en kloroform/MeOH-blanding (95/5; volum/volum).

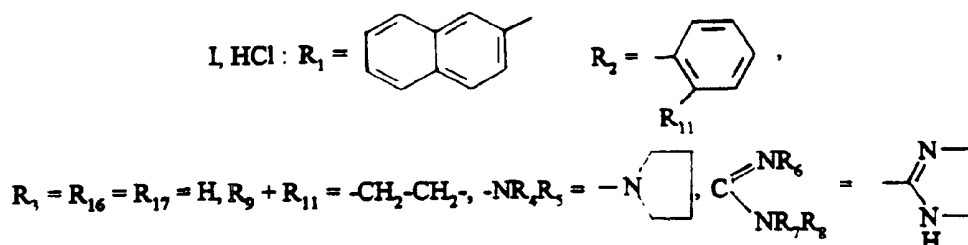
20

B) Det forventede produkt blir oppnådd ved opparbeidelse som i Eksempel 2, trinn B. Det blir rensset ved kromatografi på Sephadex® LH 20, under eluering med DCM/MeOH (3/2; volum/volum).

MH^+ : 636

5 NMR (DMSO + TFA) : 1,40-1,80 : m : 4H; 2,60-3,60 : mt : 9H; 3,95 : s : 4H; 4,60-5,20 : m : 2H; 6,20-8,50 : m : 15H.

EKSEMPEL 38

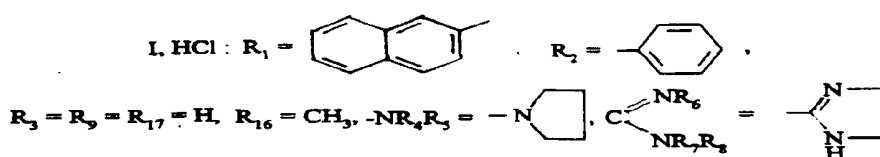


10 533 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,37 blir plassert i 10 ml DMF og 205 µl DIPEA, 573 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 blir tilsatt og blandingen får deretter stå natten over ved RT. Denne blandingen blir fortynnet med 100 ml Et₂O og den dannede gummien blir deretter kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH. Fraksjonene av interesse blir
15 samlet og filtrert, og residuet blir tatt opp i 6 ml butanol og 6 ml HCl. Den organiske fasen blir separert fra etter at setting av fasene har funnet sted og blir deretter vasket med 3 ml 1N HCl og inndampet til tørrhet. Produktet blir krystallisert fra Et₂O og blir filtrert fra og tørret, hvilket gir 430 mg av den forventede forbindelse.

20 MH^+ : 650

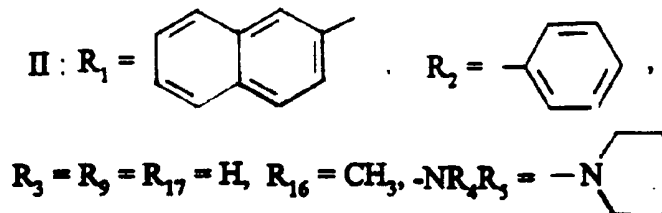
NMR (DMSO + TFA) : 1,50-1,90 : m : 4H; 2,50-3,80 : m : 12H; 4,00 : ds : 4H; 4,45-4,80 : m : 1H; 5,40 : dq : 1H; 6,75-8,35 : m : 15H.

EKSEMPEL 39



25

A)



Et reaksjonsmedium inneholdende 710 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,2, 750 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,8 og 0,98 g BOP i 12 ml DMF blir omrørt og DIPEA blir tilsatt for å bringe blandingen til pH = 6.

- 5 Etter omrøring i 2 timer ved RT blir blandingen ekstrahert med EtOAc. Det oppnådde råproduktet blir kromatografert på silika, under eluering med EtOAc/toluen (3/2; volum/volum). 0,52 g av den forventede forbindelse blir oppnådd i form av et hvitt, fast stoff.

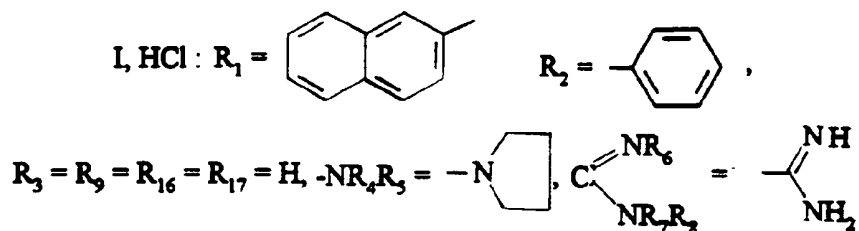
- B) Den forventede forbindelse blir oppnådd ved opparbeidelse som i Eksempel 2, trinn B. Den blir rensset på Sephadex® LH 20, under eluering med DCM/MeOH (3/2; volum/volum).

MH⁺ : 638

NMR (DMSO + TFA) : 1,40-1,75 : m : 4H; 2,30-3,20 : m : 11H; 4,00 : s : 4H; 4,60-5,40 : mt : 2H; 6,80-7,15 : m : 16H.

15

EKSEMPEL 40



- A) 0,42 g av forbindelsen fra Eksempel 2, trinn A blir behandlet med 10 ml mettet saltsyre-ethanol ved -10°C. Etter 72 timer ved +4°C blir blandingen inndampet til tørrhet og blir deretter tørret under vakuum i nærvær av kaliumhydroksyd. 0,51 g urensset produkt blir oppnådd i form av hydrokloridet.
- B) 0,5 g av etyl-imidatet oppnådd i trinnet ovenfor blir avkjølt til 0°C og 10 ml mettet ammoniakkalsk ethanol blir tilsatt, ved 0°C. Blandingens får komme opp til RT. Den følgende dag blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir

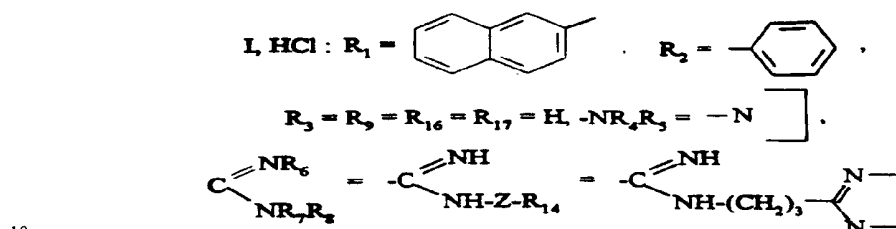
25

deretter kromatografert på silika under eluering med en DCM/MeOH-blanding (90/10; volum/volum), deretter blir en andre kromatografi på Sephadex® LH 20 utført, under eluering med MeOH. 0,15 g av den forventede forbindelse blir oppnådd, sm.p. = 180°C.

5 $MH^+ : 598$

NMR (DMSO) : 1,40-1,70 : m : 4H; 2,25-3,10 : m : 8H; 4,40-4,70 : m : 2H; 6,80-8,30 : m : 18H.

EKSEMPEL 41

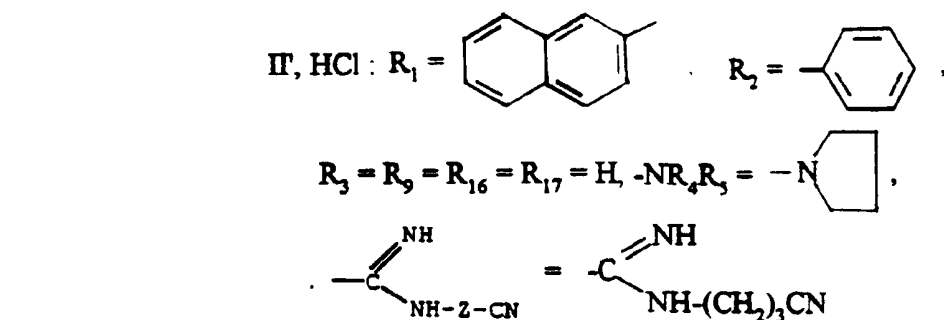


A) 4-aminobutyronitril.

Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til J. Am. Soc., 1952, 74, 1836. 6,7 ml 4-brombutyronitril og 35 ml flytende ammoniakk blir plassert i en bombe ved -50°C. Etter lukking får bomben stå ved RT i 48 timer. Residuet blir tatt opp i 50% NaOH-oppløsning og blir deretter ekstrahert med eter; den organiske fasen blir tørret over Na₂SO₄, inndampet til tørrhet og deretter kromatografert på silika, under eluering med DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/0,3; volum/volum/volum). 1,07 g av den forventede forbindelse blir oppnådd.

20 B) 0,62 g av forbindelsen fra Eksempel 2, trinn A blir behandlet med 10 ml mettet saltsyre-etanol ved -10°C. Etter 24 timer ved +4°C blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter tørret under vakuum. 0,8 g urensset produkt blir oppnådd i form av hydrokloridet.

C)



0,8 g av forbindelsen fremstilt i trinnet ovenfor blir oppløst i 10 ml EtOH og 108 mg 4-aminobutyronitril fortynnet i 10 ml EtOH blir tilsatt dråpevis. Den følgende dag blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i MeOH og noen få dråper av saltsyre-eter blir deretter tilsatt. Etter inndampning til tørrhet blir residuet kromatografert på silika, under eluering med DCM/MeOH (90/10; volum/volum), hvilket gir 0,38 g av den forventede forbindelse, sm.p. = 144°C.

MH^+ : 665

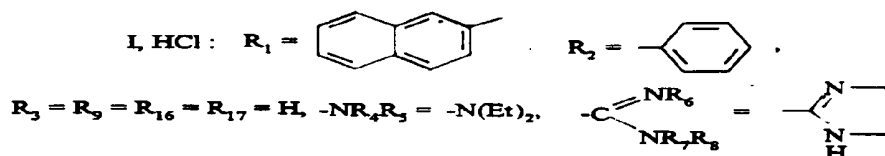
D) 10 ml mettet saltsyre-etanol ved -10°C blir satt til 0,35 g av forbindelsen oppnådd i trinnet ovenfor, ved 0°C. Blandingens får stå i kjøleskap natten over.

Den følgende dag blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir tørret under vakuum i nærvær av KOH. Det oppnådde produktet (0,35 g) blir oppløst i 80 ml etanol; og 43 µl etylendiamin i 10 ml etanol blir tilsatt dråpevis. Etter omrøring natten over blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir deretter kromatografert på silika, under eluering med en DCM/MeOH-blanding (50/50; volum/volum). 0,075 g av den forventede forbindelse blir oppnådd, sm.p. = 195°C.

MH^+ : 708

NMR (DMSO + TFA) : 1,35-1,50 : m : 4H; 1,80-2,00 : mt : 2H; 2,40-3,20 : m : 10H; 3,40 : mt : 2H; 3,70 : s : 4H; 4,40-4,70 : mt : 2H; 6,70-8,05 : m : 16H.

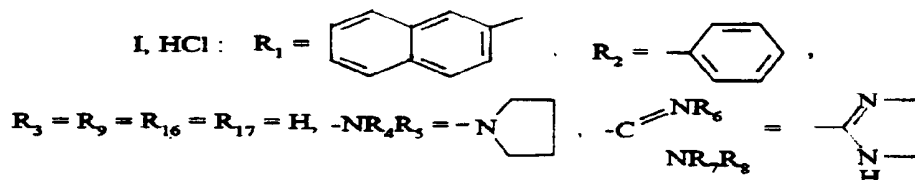
EKSEMPEL 42



Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 12, ved å starte med forbindelsene fra Mellomproduktene 1,9 og 3,2.

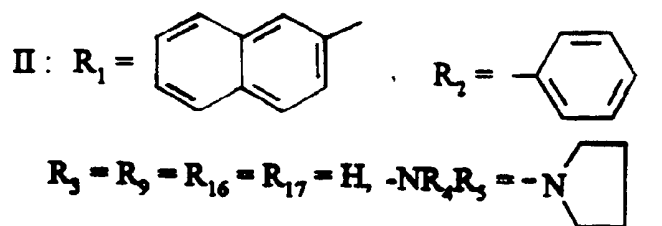
MH^+ : 626

EKSEMPEL 43



(R,R)-isomer.

5 A)



(R,R)-isomer.

1,44 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,13 i 40 ml acetonitril blir blandet med 700 μ l DIPEA og 1,81 g av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,39.

10 Den dannede fellingen blir oppløst i DCM og blir deretter vasket med $KHSO_4/K_2SO_4$, med mettet $NaHCO_3$ -løsning og med mettet NaCl-oppløsning. Den resulterende løsning blir tørret og inndampet til tørrhet, og det oppnådde produktet (1,57 g) blir anvendt uten ytterligere rensning i det følgende trinn.

NMR (DMSO) : 1,40-1,60 : m : 4H; 2,20-3,10 : m : 8H; 4,40 : dq : 1H;
 15 4,60 : dq : 1H; 6,80-8,35 : m : 18H.

B) 1 g av produktet fra trinnet ovenfor blir suspendert i 30 ml HCl-mettet vannfri etanol ved 0°C, og blandingen får stå under omrøring i 24 timer i et kjøleskap. Blandingens blir inndampet til tørrhet og tørret i en eksikator i nærvær av kaliumhydroksyd. Produktet blir plassert i 100 ml vannfri etanol og 273 μ l
 20 DIPEA og 136 μ l etylendiamin blir tilsatt. Etter omrøring i 24 timer ved RT blir blandingen inndampet til tørrhet og residuet blir tatt opp i en butanol/kloroform/1N HCl-blanding (1/1/1; volum/volum/volum). Fasene blir separert etter at setting har funnet sted og den organiske fasen blir deretter vasket med 1N HCl og inndampet til tørrhet. Residuet blir kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med
 25 MeOH. Det oppnådde produktet blir behandlet med en butanol/kloroform/1N HCl-blanding (1/1/1; volum/volum/volum) og deretter konsentrert. Etter krystallisering fra Et_2O , blir krystallene filtrert fra, vasket med Et_2O og deretter tørret. 198 mg av den forventede forbindelse blir oppnådd.

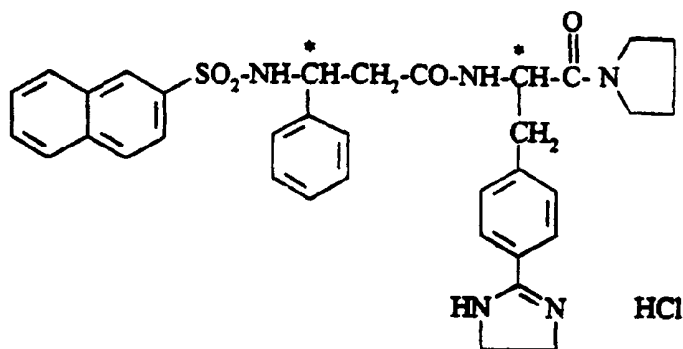
$$\alpha_D^{25} = +38,1^\circ \text{ (c = 1, DMF)}$$

MH^+ : 624

NMR (DMSO) ; 1,50-1,75 : m : 4H; 2,40-2,70 : mt : 2H; 2,75-3,25 : m : 6H; 4,05 : s : 4H; 4,55 : dq : 1H; 4,75 : dq : 1H; 6,95-8,20 : m : 16H; 8,50 : t : 2H;
 5 10,80 : bs : 2H.

Ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 43 og i de tilsvarende mellomprodukter, blir de forskjellige isomerer angitt i tabellen nedenfor fremstilt.

10 TABELL 13



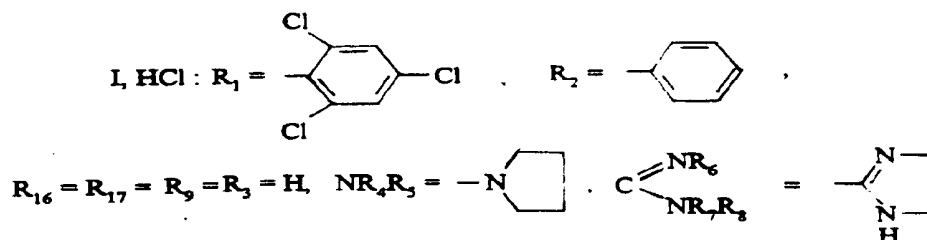
Example	Isomer	$\alpha_D^{25} = \text{(c = 1, DMF)}$ m.p. °C	MH^+
44	(S,S)	-41,9°	624
45	(R,S)	+42,2°	624
46	(S,R)	m.p. = 195-201°C	624

NMR (DMSO) for Eksempel 44 : 1,50-1,75 : m : 4H; 2,40-2,70 : mt : 2H; 2,75-3,25 : m : 6H; 4,05 : s : 4H; 4,55 : dq : 1H; 4,75 : dq : 1H; 6,95-8,20 : m : 16H; 8,50 : t : 2H; 10,80 : bs : 2H.
 15

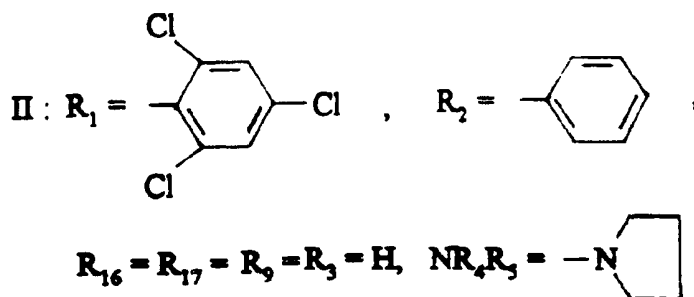
NMR (DMSO) for Eksempel 45 : 1,65-1,90 : m : 4H; 2,40-3,45 : m : 8H; 4,05 : s : 4H; 4,55-4,85 : mt : 2H; 6,95-8,25 : m : 16H; 8,45 : t : 2H; 10,80 : bs : 2H.

NMR (DMSO + TFA) for Eksempel 46 : 1,50-1,80 : m : 4H; 2,25-2,95 : m : 4H; 3,00-3,40 : m : 4H; 4,00 : s : 4H; 4,30-4,75 : mt : 2H; 6,80-8,15 : m : 16H.

5 EKSEMPEL 47



(R,R)-isomer.



10 (R,R)-isomer.

Disse 2 forbindelser blir fremstilt i 2 suksessive trinn i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 27, trinn C og D, fra forbindelsen oppnådd i Mellomprodukt 4,2 og (2,4,6-triklorfenyl)sulfonylchlorid.

I : $\alpha_D^{25} = -24^\circ$ (c = 0,5; MeOH)

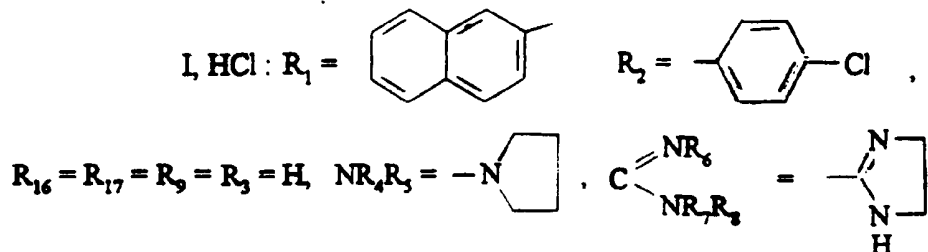
15 MH^+ : 676 med triklor-isotopisk profil

NMR (DMSO) : 1,50-1,65 : m : 4H; 2,45-3,20 : m : 8H; 3,95 : s : 4H; 4,40-4,70 : mt : 2H; 7,05 : s : 5H; 7,45 : d : 2H; 7,50 : s : 2H; 7,90 : d : 2H; 8,45 : d : 1H; 8,80 : d : 1H; 10,70 : bs : 1H.

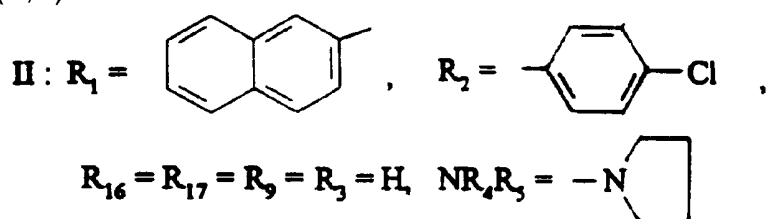
II : NMR (DMSO) : 1,50-1,60 : m : 4H; 2,45-3,15 : m : 8H; 4,40-4,55 : dq : 1H;

20 4,60-4,75 : dq : 1H; 7,05 : s : 5H; 7,40 : d : 2H; 7,50 : s : 2H; 7,70 : d : 2H; 8,40 : d : 1H; 8,70 : d : 1H.

EKSEMPEL 48



(R,R)-isomer



5

(R,R)-isomer

Denne forbindelsen blir fremstilt i 2 trinn i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 43, ved å starte med forbindelsene fra Mellomproduktene 3,43 og 1,13.

10 I: $\alpha_D^{25} = +57^\circ$ (c = 1; DMF)

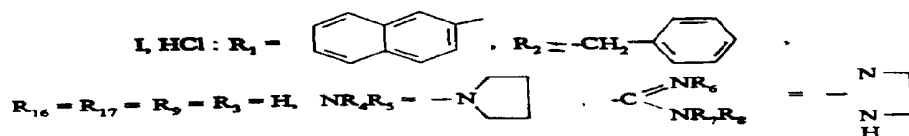
MH^+ : 658 og 660

NMR (DMSO + TFA) : 1,40-1,60 : m : 4H; 2,25-3,10 : m : 8H; 3,95 : s : 4H; 4,45-4,65 : mt : 2H; 6,80-8,05 : m : 15H.

II: $\alpha_D^{25} = +61^\circ$ (c = 1; DMF)

15 NMR (DMSO) : 1,40-1,60 : m : 4H; 2,25-3,10 : m : 8H; 4,35-4,60 : mt : 2H; 6,85-8,05 : m : 15H; 8,25 : t : 2H.

EKSEMPEL 49



20

(S),(R,S)-isomer.

800 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 i 20 ml DMF blir blandet med 250 μ l DIPEA og 933 mg av forbindelsen fra Mellomprodukt 3,45. Etter omrøring natten over ved RT blir blandingen fortynnet med eter og produktet blir deretter isolert ved dekantering. Den dannede gummen blir utgitt fra eter og

25

blir deretter kromatografert på Sephadex® LH 20, under eluering med MeOH.

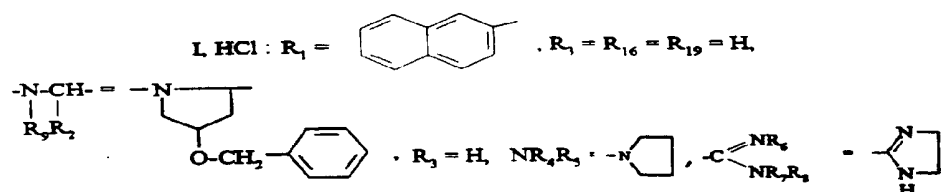
Fraksjonene av interesse blir inndampet og residuet blir tatt opp i en butanol/EtOAc/1N HCl-blanding (1/1/1; volum/volum/volum). Den organiske fasen blir separert fra etter at setting har funnet sted og inndampet til tørrhet, residuet
 5 blir tatt opp i Et₂O og produktet blir filtrert fra og tørret, hvilket gir 770 mg av den forventede forbindelse.

MH⁺ : 638

NMR (DMSO + TFA) : 1,55-1,85 : m : 4H; 2,05-3,50 : m : 11H; 3,75 : s : 2H; 4,00 : s : 2H; 4,45-4,95 : mt : 1H; 6,70-8,20 : m : 16H.

10

EKSEMPEL 50



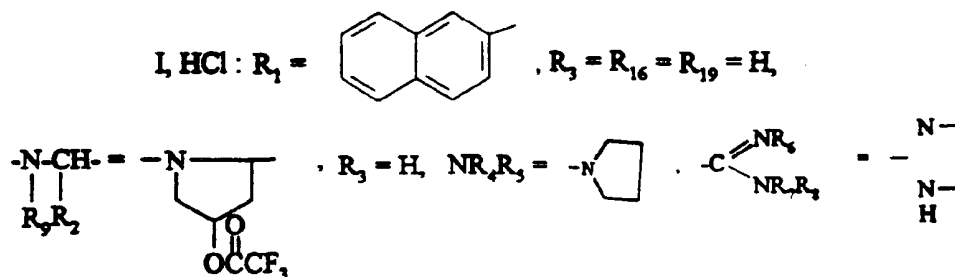
15

Denne forbindelsen blir fremstilt fra forbindelsen fra Mellomprodukt 3,46 og fra forbindelsen fra Mellomprodukt 1,2 i henhold til fremgangsmåten i Eksempel 5.

NMR (DMSO + TFA) : 1,5-1,8 : mt : 6H; 2,7-3,6 : m : 6H; 3,6 : mt : 3H; 3,6-3,9 : mt : 8H; 4,6-4,8 : mt : 2H; 6,5 : d : 2H; 6,8-7 : m : 4H; 7,4-8,1 : m : 8H; 8,4 : d : 2H.

20

EKSEMPEL 51



25

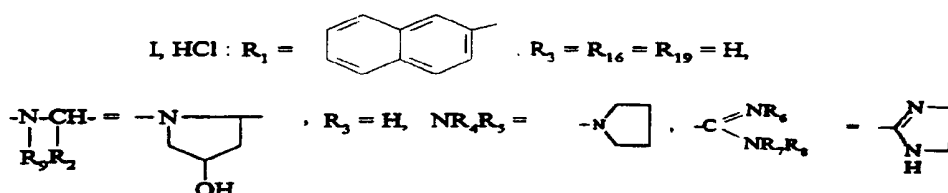
0,4 g av forbindelsen oppnådd i eksemplet ovenfor blir oppløst i 8 ml TFA og 0,2 ml tioanisol. Etter omrøring i 24 timer ved RT blir blandingen inndampet, residuet blir deretter tatt opp i Et₂O og produktet blir filtrert fra. Det blir

vasket flere ganger med eter og deretter tørret over Na_2SO_4 , hvilket gir 0,385 g av den forventede forbindelse.

$\text{MH}^+ : 700$

NMR (DMSO + TFA) : 1,7-2,1 : mt : 6H; 2,5 : d : 2H; 2,9-3,7 : m : 13H;
 3,7-4 : m : 13H; 4,8 : mt : 1H; 5,3 : mt : 1H; 7,2-8,3 : m : 10H; 8,5 : s : 1H.

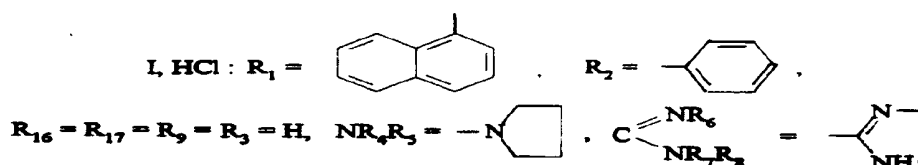
EKSEMPEL 52



Forbindelsen oppnådd i eksemplet ovenfor blir oppløst i 50 ml MeOH inneholdende 0,106 g KOH. Etter omrøring i 18 timer ved RT blir mediet surgjort til pH = 2 ved tilsetning av en mettet oppløsning av HCl-gass i dioksan. Denne blandingen blir inndampet og residuet blir tatt opp i 5 ml vann og utgidd. Produktet blir filtrert fra, vasket med vann og deretter tørret, hvilket gir 0,160 g av den forventede forbindelse.

$\text{MH}^+ = 604$

EKSEMPEL 53



(R,R)-isomer

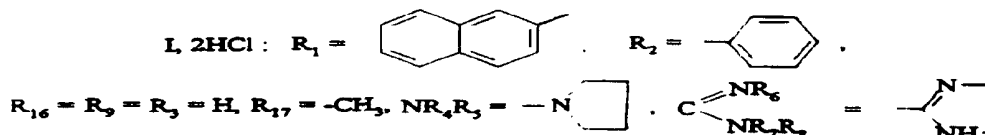
Denne forbindelsen blir fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 43, men ved anvendelse av 1-naftalensulfonylchloridet i Mellomprodukt 3,38.

$\alpha_D^{25} = -18^\circ$ (c = 1; DMF)

$\text{MH}^+ : 624$

NMR (DMSO) : 1,50-1,75 : m : 4H; 2,25-3,20 : m : 8H; 4,05 : s : 4H;
 4,50-4,75 : mt : 2H; 6,85-8,70 : m : 18H (16H aromatisk + 2H).

EKSEMPEL 54



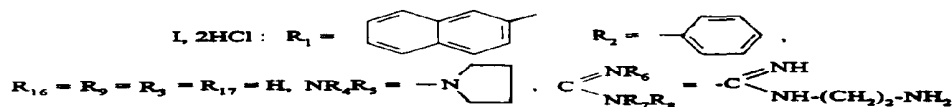
Dette produktet blir fremstilt i 2 trinn i henhold til fremgangsmåten
 5 beskrevet for Eksempel 2, ved anvendelse av forbindelsene oppnådd fra
 Mellomproduktene 3,2 og 1,14.

MH^+ : 638

NMR (DMSO + TFA) : 0,95 : ds : 3H; 1,30-1,60 : m : 4H; 2,40-3,40 : m :
 8H; 4,00 : ds : 4H; 4,75 : mt : 1H; 6,65-8,15 : m : 16H.

10

EKSEMPEL 55



(R,R)-isomer

15 1,30 g av produktet oppnådd i henhold til fremgangsmåten i Eksempel
 43, trinn A blir omrørt i 18 timer ved 4°C i 45 ml metanol inneholdende 22 g HCl-
 gass. Reaksjonsmediet blir konsentrert under vakuum, inndampet påny to ganger
 med MeOH og residuet blir tørret under vakuum i nærvær av KOH. Dette
 produktet blir oppløst i 250 ml metanol og 0,18 ml etylendiamin fortynnet i 15 ml
 20 metanol blir tilsatt over 90 minutter, hvorefter blandingen blir omrørt i ytterligere 18
 timer. Reaksjonsmediet blir konsentrert under vakuum til 10 ml, en Et₂O/HCl-
 løsning blir tilsatt for å bringe blandingen til pH = 3 og den resulterende
 blandingen blir konsentrert til tørrhet. Residuet blir rensset ved delings-
 kromatografi på Sephadex® G 25, ved anvendelse av nBuOH/iPrOH/H₂O-
 25 oppløsningsmiddelsystem (4/0,2/5; volum/volum/volum). Produktet med det
 cycliserte amidin (410 mg) som beskrevet i Eksempel 43 blir først isolert, fulgt av
 det forventede produkt med det åpne amidin (410 mg).

$\alpha_D^{25} = +37,6^\circ$ (c = 0,5; DMF)

NMR (DMSO + TFA) : 1,50-1,70 : m : 4H; 2,30-3,15 : m : 10H; 3,70 : t :
 30 2H; 4,55 : t : 1H; 4,70 : t : 1H; 6,90-8,10 : m : 16H.

EKSEMPEL 56 Gelatin kapsel inneholdende en 10 mg dose

Forbindelse fra Eksempel 43 (vekt uttrykt som

ekvivalent i ikke-saltform) 10,0 mg

Laktose-monohydrat 200 mesh qs

5 Metylhydroksypropylcellulose 6 mPa.s 3,0 mg

Kryssbundet natrium-karboksymetylcellulose 4,5 mg

Magnesiumstearat 1,5 mg

Renset vann for våtgranulering

For en Nr 3 størrelse "opak-hvit" gelatin

10 kapsel fylt til 150 mg.

EKSEMPEL 57 Delbar ubelagt tablett inneholdende en 50 mg dose

Forbindelse fra Eksempel 43

(vekt uttrykt som ekvivalent i ikke-saltform) 50,0 mg

15 Laktose-monohydrat 200 mesh qs

Mikrokrystallinsk cellulose 50 μ m 27,0 mg

Metylhydroksypropylcellulose 6 mPa.s 3,6 mg

Kryssbundet natrium-karboksymetylcellulose 5,4 mg

Magnesiumstearat 1,8 mg

20 Renset vann for våtgranulering

For en ferdig delbar, ubelagt tablett inneholdende 180 mg

EKSEMPEL 58 Gelatin-kapsel inneholdende en 1 mg dose

Forbindelse fra Eksempel 43

25 (vekt uttrykt som ekvivalent i ikke-saltform) 1,0 mg

Laktose-monohydrat 200 mesh qs

Metylhydroksypropylcellulose 6 mPa.s 3,0 mg

Kryssbundet natrium-karboksymetylcellulose 4,5 mg

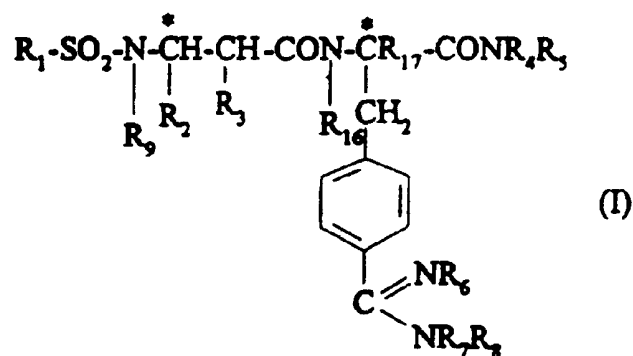
Magnesiumstearat 1,5 mg

30 Renset vann for våtgranulering

For en Nr. 3 størrelse "opak-hvit" gelatinkapsel fylt til 100 mg.

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved formelen:



5 hvor:

- R₁ er fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, kinolyl eller isokinolyl, idet nevnte ringer er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R₁₀;
- R₂ er fenyl som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R₁₁, fenyl(C₁-C₄)alkyl som er usubstituert, naftyl som er usubstituert, cykloheksyl som er usubstituert
- 10 - eller R₂ og R₉ er knyttet sammen og utgjør (C₃-C₅)alkylen som er substituert med R₁₂,
- R₃ er hydrogen eller hydroksyl;
- R₄ og R₅ er hver uavhengig hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl;
- 15 - eller R₄ og R₅, sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, utgjør en heterocyklisk rest valgt fra 1-pyrrolidinyll, 4-morfolinyll, eller dihydro-1-pyrrolyll, idet nevnte heterocykliske rester er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R₁₃;
- R₆ er hydrogen og R₆ kan også være R₈ når R₇ er hydrogen;
- 20 - R₇ er hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl;
- R₈ er hydrogen; benzyl som er usubstituert eller substituert på fenylgruppen én eller flere ganger med R₁₃; eller en gruppe ZR₁₄;
- eller, når R₇ er hydrogen, er R₆ og R₈ knyttet sammen for å danne (C₂-C₄)alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med (C₁-C₄)alkyl;
- 25 - R₉ er hydrogen eller (C₁-C₄)alkyl;
- R₁₀ er halogen,;

- R_{11} er halogen, (C_1-C_4) alkyl, trifluormetyl, fenyl, hydroksyl, (C_1-C_4) alkoksy eller benzyloksy;
- eller R_{11} er i orto-stilling til fenylgruppen representert ved R_2 og danner med R_3 en metylengruppe eller en etylengruppe;
- 5 - eller R_{11} er i orto-stilling til fenyl-gruppen representert ved R_2 og danner med R_9 en metylengruppe eller en etylengruppe;
- R_{12} er hydroksyl, benzyloksy, eller trifluoracetyloksy;
- R_{13} er (C_1-C_4) alkyl, eller (C_1-C_4) alkylamino;
- R_{14} er amino, (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, dihydroimidazolyl;
- 10 - R_{16} er hydrogen eller metyl eller R_{16} danner med R_9 en metylengruppe;
- R_{17} er hydrogen eller metyl;
- Z er (C_1-C_6) alkylen ;
- C^* er et asymmetrisk karbonatom;

så vel som saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

15

2. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- R_1 er fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl eller kinolyl, idet nevnte ringer er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{10} ;
- R_2 er fenyl som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{11} ,
- 20 - fenyl (C_1-C_4) alkyl som er usubstituert, eller naftyl som er usubstituert ;
- eller R_2 og R_9 er knyttet sammen og utgjør (C_3-C_5) alkylen som er substituert med R_{12}
- R_3 er hydrogen eller hydroksyl;
- R_4 og R_5 er hver uavhengig hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl;
- 25 - eller R_4 og R_5 , sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, utgjør en heterocyklisk rest valgt fra 1-pyrrolidinyl, idet nevnte heterocykliske rester er usubstituerte eller substituert med R_{13} ;
- R_6 er hydrogen, R_6 kan også være R_8 når R_7 er hydrogen;
- R_7 er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl;
- 30 - R_8 er hydrogen; benzyl som er usubstituert eller substituert på fenylgruppen én eller flere ganger med R_{13} ; eller en gruppe ZR_{14} ;
- eller, når R_7 er hydrogen, er R_6 og R_8 knyttet sammen for å danne (C_2-C_4) -alkylen som er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med (C_1-C_4) -alkyl;
- 35 - R_9 er hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl

- 5

10

15

- 20

25

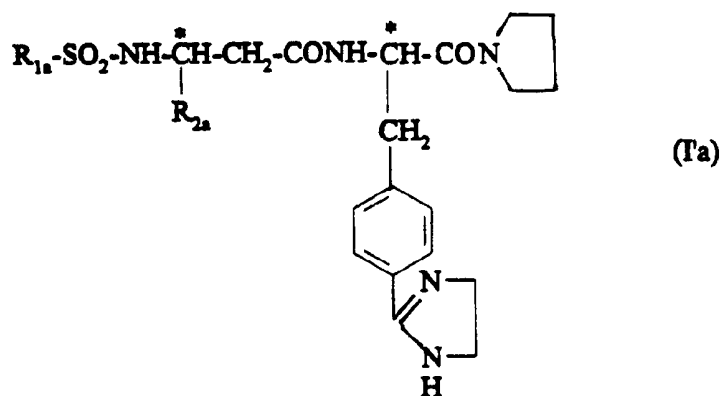
$$\text{R}_1\text{-SO}_2\text{-NH-}\overset{*}{\underset{\text{R}_{2a}}{\text{CH}}}\text{-CH}_2\text{-CONH-}\overset{*}{\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}}\text{-CON-}\text{[Cyclohexyl]}\quad (\text{Ia})$$

hvor:

- R_{2a} er fenyl som er usubstituert eller substituert i meta- eller para- stilling med R_{11} ; 1-naftyl eller 2-naftyl;
 - R_1 , R_6 , R_7 , R_8 og R_{11} er som definert i krav 1 for (I);
- 5 og saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 og 4, karakterisert ved formelen:

10



hvor:

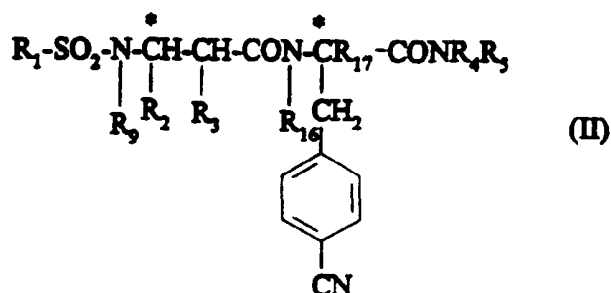
- R_{1a} er 1-naftyl, 2-naftyl, 2,4,6-triklorfenyl eller 2-kinolyl;
 - R_{2a} er som definert i krav 4 for (Ia);
- 15 og saltene derav med uorganiske eller organiske syrer.

6. Forbindelse med formel (I'a) ifølge krav 5, karakterisert ved at R_{2a} er fenyl som er usubstituert eller substituert i meta-stilling eller para-stilling med R_{11} .

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 4, 5 og 6, karakterisert ved at den har (R,R)-isomerisme på de C*-merkede karbonatomer.

8. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at:

a1) en forbindelse med formelen:



5 hvor R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₉, R₁₆, R₁₇ og C* har definisjonene angitt i krav 1 for (I), i form av en ren enantiomer eller en blanding av isomerer i hvilket som helst forhold, blir behandlet med en alkohol med formelen R-OH hvor R er (C₁-C₄)alkyl, i surt medium, for å danne et mellomprodukt-imidat som blir omsatt med et amin

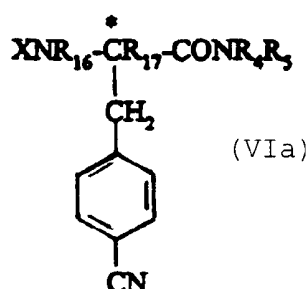
10 med formelen HNR₇R₈ (III) eller et diamin med formelen H₂NR₆R₈NH₂ (IV) hvor R₆, R₇ og R₈ har definisjonene angitt i krav 1 for (I);

b1) den således oppnådde forbindelsen med formel (I) blir isolert i base-form eller saltform,

c1) når det passer blir et annet salt av forbindelsen med formel (I) fremstilt.

15 9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at:

a2) en forbindelse med formelen:



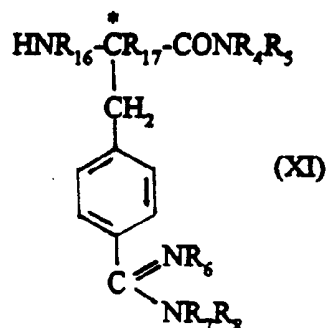
hvor X er hydrogen eller en Boc-gruppe og R₄, R₅ og C* er som definert for (I) i

20 krav 1, i form av en ren enantiomer eller en blanding av isomerer i hvilket som helst forhold, blir behandlet med en alkohol med formelen R-OH hvor R er

(C₁-C₄)alkyl, i surt medium, for å danne et mellomprodukt- imidat som blir omsatt med et amin med formelen HNR₇R₈ (III) eller et diamin med formelen

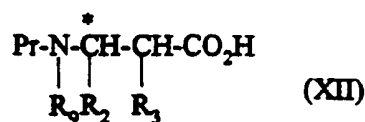
H₂NR₆R₈NH₂ (IV) hvor R₆, R₇ og R₈ har definisjonene angitt for (I) i krav 1:

b2) den således oppnådde forbindelsen med formelen:



blir koblet

- enten med en forbindelse med formelen:



5

hvor R_2 , R_3 og R_9 er som definert for (I) i krav 1 og Pr er en beskyttelsesgruppe, og deretter, etter avbeskyttelse av aminet i surt medium, blir et sulfonylhalogenid med formelen $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Hal}$ hvor R_1 er som definert for (I) i krav 1 og Hal er halogen, for eksempel klor, omsatt;

10

- eller med en forbindelse med formelen:



15 hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_9 er som definert for (I) i krav 1:

c2) den således oppnådde forbindelsen med formel (I) blir isolert i base-form eller i saltform;

d2) når det passer blir et annet salt av forbindelsen med formel (I) fremstilt.

20 10. Forbindelse, karakterisert ved formelen:



hvor R_1 representerer fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, kinolyl, isokinolyl, idet

25 kjernen er usubstituert eller substituert én eller flere ganger med R_{10} ; idet det er

klart at R_1 ikke representerer p-tolyl; og R_2 , R_3 , R_9 og C^* er som definert for (I) i krav 1, idet det er klart at:

- når R_1 representerer fenyl og R_3 representerer hydrogen, da representerer ikke R_2 og R_9 sammen med karbon- og nitrogenatomene som de er knyttet til pyrrolidinyll eller 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetraisokinolyl.

11. Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen V ifølge krav 10, hvori R_1 er naftyl, kinolyl eller triklorfenyl og R_3 er hydrogen, R_2 og R_9 og C^* er som definert i krav 10.

12. Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv bestanddel omfatter en forbindelse i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 7.