



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315371**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 207/48, 417/04, 403/04,
A 61 K 31/40

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19990855	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1999.02.23	søknadsnummer	1997.08.22, PCT/US97/14555
(24) Løpedag	1997.08.22	(85) Videreføringsdag	1999.02.23
(41) Alm. tilgj.	1999.04.23	(30) Prioritet	1996.08.28, US, 24842
(45) Meddelt dato	2003.08.25		

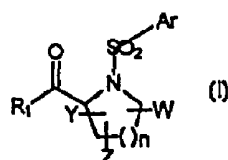
(71) Patenthaver	The Procter & Gamble Company, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH 45202, US
(72) Oppfinner	Michael George Natchus, Cincinnati, OH 45246, US Biswanath De, Cincinnati, OH 45241, US Stanislaw Pikul, Mason, OH 45040, US Neil Gregory Almstead, Loveland, OH 45140, US Roger Gunnard Bookland, Cincinnati, OH 45224, US Yetunde Olabisi Taiwo, West Chester, OH 45069, US Menyan Cheng, West Chester, OH 45069, US
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Substituerte sykliske amin-metallprotease-inhibitorer**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser som er nyttige som inhibitorer av metallproteaser, og som er virksomme ved behandling av tilstander som kjennetegnes ved en for sterk aktivitet av disse enzymer. Spesielt en forbindelse med en struktur ifølge formel (I). Også beskrives forbindelser, farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter ved behandling av sykdommer som kjennetegnes ved metallproteaseaktivitet, ved bruk av disse forbindelser eller de farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem.



TEKNISK OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som er nyttige ved behandling av sykdommer forbundet med metallproteaseaktivitet, spesielt sinkmetallproteaseaktivitet, samt
5 anvendelse av forbindelsene for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning.

BAKGRUNN

Et antall strukturelt beslektede metallproteaser [MP'er] påvirker nedbrytningen av strukturelle proteiner. Disse
10 metallproteaser virker ofte på den intercellulære matriks, og er dermed innblandet i vevnedbrytning og -omforming. Slike proteiner benevnes metallproteaser eller MP'er. Det finnes flere forskjellige MP-familier, som klassifiseres ifølge sekvenshomologien. Flere familier av kjente MP'er
15 samt eksempler på disse beskrives innen faget.

Disse MP'er omfatter Matriks-Metall-Proteaser [MMP'er], sinkmetallproteaser, mange av de membranbundne metallproteaser, TNF-konverterende enzymer, angiotensin-konverterende enzymer (ACE'er), disintegriner, omfattende ADAM'er (jfr.
20 Wolfsberg et al., 131 J. Cell Bio. 275-278, oktober 1995), og enkefalinase. Eksempler på MP'er omfatter humant hudfibroblast-kollagenase, humant hudfibroblast-gelatinase, humant sputum-kollagenase, aggreganase og gelatinase, samt humant stromelysin. Kollagenase, stromelysin, aggreganase
25 og beslektede enzymer anses å være viktige for å mediere symptomatologien av et antall sykdommer.

Potensielle terapeutiske indikasjoner av MP-inhibitorer er blitt beskrevet i litteraturen. Jfr. f.eks. US-patent 5.506.242 (Ciba Geigy Corp.); US-patent 5.403.952 (Merck &
30 Co.); PCT-publikasjonen WO 96/06074 (British Bio Tech Ltd); PCT-publikasjonen WO 96/00214 (Ciba Geigy); WO 95/35275 (British Bio Tech Ltd); WO 95/35276 (British Bio Tech Ltd); WO 95/33731 (Hoffman-LaRoche); WO 95/33709 (Hoffman-

LaRoche); WO 95/32944 (British Bio Tech Ltd.); WO 95/26989 (Merck); WO 95/29892 (DuPont Merck); WO 95/24921 (Inst. Opthamology); WO 95/23790 (SmithKline Beecham); WO 95/22966 (Sanofi Winthrop); WO 95/19965 (Glycomed); WO 95/19956 (British Bio Tech Ltd); WO 95/19957 (British Bio Tech Ltd); WO 95/19961 (British Bio Tech Ltd); WO 95/13289 (Chiro-science Ltd.); WO 95/12603 (Syntex); WO 95/09633 (Florida State Univ.); WO 95/09620 (Florida State Univ.); WO 95/04033 (Celltech); WO 94/25434 (Celltech); WO 94/25435 (Celltech); WO 93/14112 (Merck); WO 94/0019 (Glaxo); WO 93/21942 (British Bio Tech Ltd.); WO 92/22523 (Res. Corp. Tech. Inc.); WO 94/10990 (British Bio Tech Ltd); WO 93/09090 (Yamanouchi); og de britiske patenter GB 2282598 (Merck) og GB 2268934 (British Bio Tech Ltd); de publiserte Europa-patentsøknader EP 95/684240 (Hoffman LaRoche); EP 574758 (Hoffman LaRoche); EP 575844 (Hoffman LaRoche); de publiserte japanske søknader JP 08053403 (Fujisowa Pharm. Co. Ltd.); JP 7304770 (Kanebo Ltd.); og Bird et al., J. Med Chem vol. 37, s. 158-169 (1994). Eksempler på potensielle terapeutiske anvendelser av MP-inhibitorer omfatter rheumatoid artritt (Mullins, D.E. et al., Biochim. Biophys. Acta (1983) 695: 117-214); osteoartritt (Henderson, B. et al., Drugs of the Future (1990) 15: 495-508); metastasen av svulstceller (*ibid*); Broadhurst, M.J. et al., Europa-patentsøknad 276.436 (publisert 1987); Reich, R. et al., 48 Cancer Res. 3307-3312 (1988); og forskjellige ulcerasjoner eller ulcerative tilstander av vev. F.eks. kan ulcerative tilstander dannes i cornea som resultat av alkaliforbrenninger eller som et resultat av smitte med *Pseudomonas aeruginosa*-, *Acanthamoeba*-, Herpes simpleks- og vaccinia-virus.

Andre eksempler på tilstander som kjennetegnes ved en uønskelig metallprotease-aktivitet, omfatter periodontal sykdom, epidermolysis bullosa, feber, betennelse og skleritt (jfr. DeCicco et al., WO 95/29892, publisert den 9. november 1995).

I betraktning av innblandingen av slike metallproteaser i et antall sykdomstilstander, har man gjort forsøk på å fremstille inhibitorer av disse enzymer. Et antall slike inhibitorer beskrives i litteraturen. Eksempler omfatter

5 US-patent 5.183.900, utstedet den 2. februar 1993 til Galardy; US-patent 4.996.358, utstedet den 26. februar 1991 til Handa et al., US-patent 4.771.038, utstedet den 13. september 1988 til Wolanin et al., US-patent 4.743.587, utstedet den 10. mai 1988 til Dickens et al., Europa-

10 patent-publikasjon 575.844, publisert den 29. desember 1993, Broadhurst et al.; den internasjonale patentpublikasjon WO 93/09090, publisert den 13. mai 1993, Isomura et al.; verdens-patentpublikasjon 92/17460, publisert den 15. oktober 1992 av Markwell et al.; og Europa-patentpublikasjon 498.665, publisert den 12. august 1992 av Beckett et

15 al.

Selv om det er blitt fremstilt diverse inhibitorer, finnes det et fortsatt behov for sterke matriks-metallprotease-inhibitorer som er nyttige ved behandling av slike sykdom-

20 mer. Det ville være fordelaktig å inhibere disse metallproteaser som fremgangsmåte ved behandling av sykdommer forbundet med uønsket metallprotease-aktivitet. Selv om det er blitt fremstilt forskjellige inhibitorer, finnes det et fortsatt behov for sterke metallprotease-inhibitorer som er

25 nyttige ved behandling av slike sykdommer.

FORMÅL MED OPPFINNELSEN

Det er et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe sterke inhibitorer av metallproteaser.

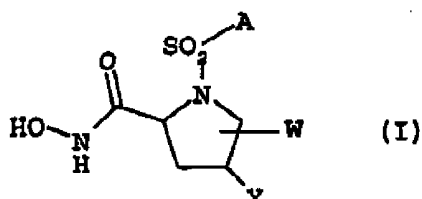
Det er et ytterligere formål med oppfinnelsen å tilveiebringe farmasøytiske sammensetninger som omfatter slike

30 inhibitorer.

Det er også et formål med oppfinnelsen å tilveiebringe en fremgangsmåte ved behandling av metallprotease-forbundne lidelser.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

- 5 Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser som er nyttige som inhibitorer av metallproteaser og som er virksomme ved behandling av tilstander som kjennetegnes ved en for sterk aktivitet av disse enzymer. Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse en forbindelse med en struktur i henhold til
10 formel (I)



hvor:

- A er fenyl eller tienyl eventuelt substituert med C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkoksy, fenoksy, halogen, NO₂, C₁-C₆-alkyl, pyridyl, haloalkoksy, pyridyloksy, halo-
15 fenoksy, fenyl, halofenyl, fenylamidyl eller sulfonylfenyl;

W er én eller flere C₁-C₆-alkyl eller fenyl;

- Y er uavhengig én eller flere av hydroksy, heteroalkyl, heteroaryl, fenyl, SR₁, C₁-C₆-alkoksy, heteroaryloksy inklusive pyridinyloksy,
20 fenyloksy eventuelt substituert med morfolinyl, aminofenyl eller C₁-C₆-alkoksyfenyl, fenylester, amino
hvor amino er av formel NR₃R₄, hvor R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl eventuelt substituert med fenyl eller pyridyl, SO₂R₂, COR₅; og
25

R₁ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, fenyl eller heteroaryl eventuelt substituerte med halo-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy;

5 R₂ er C₁-C₆-alkyl, eventuelt med C₁-C₆-alkoksy substituert fenyl eller eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert imidazolyl;

R₃ er bifenyl, fenyl-C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₆-alkyl som eventuelt er substituert med OH eller benzyloksy i alkylkjeden eller amino;

10 en optisk isomer, diastereomer eller enantiomer med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor:

heteroalkylenheter er valgt fra piperidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll og eventuelt med C₁-C₆-alkyl, C₂-C₇-alkenyl
15 eller okso substituert imidazolidin;

heteroarylenheter er valgt fra eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert imidazolyl, benzotiazolyl, isotiazolidin, furyll, pyrimidinyll, benztiazolyl, kinolinyll, pyrazinyll.

Denne struktur omfatter også en optisk isomer, diastereomer
20 eller enantiomer med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt, et biohydrolyserbart amid, en ester eller et imid derav.

Disse forbindelser har evnen til å inhibere i det minste ett pattedyr-matriks-metallprotease. I andre hensyn vedrører oppfinnelsen følgende anvendelse av forbindelsene for
25 fremstilling av farmasøytiske sammensetninger som inneholder forbindelsene med formel (I). Forbindelser eller de farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem er egnet ved behandling av sykdommer som kjennetegnes ved
30 metallprotease-aktivitet.

Søker har funnet at forbindelser med formel (I) er sterke inhibitorer av metallproteaser. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor nyttige ved behandling av tilstander og sykdommer som kjennetegnes ved en uønsket aktivitet av den proteinklasse som ødelegger strukturelle proteiner.

Metallproteaser som er aktive på et spesielt sted (f.eks. et organ eller visse celletyper), kan målrettes ved å konjugere forbindelsene ifølge oppfinnelsen til en målsiktingsligand som er spesifikk for en markør på dette sted, så som et antistoff eller et fragment derav eller en receptorligand. Konjugasjonsmetoder er kjent innen faget.

Oppfinnelsen vedrører også forskjellige andre prosesser som utnytter de ensartede egenskaper av disse forbindelser. I et annet trekk vedrører oppfinnelsen dermed forbindelsene med formel (I) konjugert med faste bærere. Disse konjugater kan brukes som affinitetsreagensmidler for rensing av et ønsket metallprotease.

I et annet trekk vedrører oppfinnelsen forbindelsene med formel (I) konjugert med en markør. På grunn av at forbindelsene ifølge oppfinnelsen bindes på minst ett metallprotease, kan markørene brukes for å påvise nærværet av relativt høye mengder metallprotease *in vivo* eller i *in vitro*-cellekulturer.

I tillegg kan forbindelsene med formel (I) konjugeres med bærere som tillater anvendelse av disse forbindelser i immuniseringsprotokoller for å fremstille antistoffer som er spesifikt immunoreaktive med forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Typiske konjugeringsmetoder er kjent innen faget. Disse antistoffer er deretter nyttige både innen terapien og ved overvåking av doseringen av inhibitorene.

DETALJERT BESKRIVELSE

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er inhibitorer av pattedyr-metallproteaser. Fortrinnsvis er forbindelsene slike med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller et biohydrolyserbart amid, en ester eller et imid deriv.

Definisjoner og begrepsanvendelse:

Det følger en liste over definisjoner av begreper som brukes heri:

10 "Acyl" eller "karbonyl" beskrives som et radikal som kunne dannes ved fjerning av hydroksygruppen fra en karboksylsyre (dvs. $R-C(=O)-$). Foretrukne acylgrupper omfatter (f.eks.) acetyl, formyl og propionyl.

15 "Alkenyl" er et usubstituert eller substituert hydrokarbonkjede-radikal med 2-15 karbonatomer, fortrinnsvis 2-10 karbonatomer, mer foretrukket 2-8, unntatt hvor angitt. Alkenylsubstituenten har minst én olefinsk dobbeltbinding (omfattende f.eks. vinyl, allyl og butenyl).

20 "Alkynyl" er et usubstituert eller substituert hydrokarbonkjede-radikal med 2-15 karbonatomer, fortrinnsvis 2-10 karbonatomer, mer foretrukket 2-8, unntatt hvor angitt. Kjeden har minst én tredobbelt karbon-karbon-binding.

25 "Alkoksy" er et oksygenradikal som har en hydrokarbonkjedesubstituent, hvor hydrokarbonkjeden er et alkyl eller alkenyl (dvs. -O-alkyl eller -O-alkenyl). Foretrukne alkoksygrupper omfatter (f.eks.) metoksy, etoksy, propoksy og allyloksy.

30 "Alkyl" betyr et usubstituert eller substituert mettet hydrokarbonkjede-radikal med 1-15 karbonatomer, fortrinnsvis 1-10 karbonatomer, mer foretrukket 1-4, unntatt hvor an-

gitt. Foretrukne alkylgrupper omfatter (f.eks.) substituert eller usubstituert metyl, etyl, propyl, isopropyl og butyl.

Alkylen vedrører et alkyl, alkenyl eller alkynyl som er et diradikal, heller enn et radikal. "Heteroalkylen" defineres
 5 likeledes som et (diradikal-)alkylen som har et heteroatom i sin kjede. Dermed er en "alkylen-bro" et hydrokarbon-diradikal som festes på to forskjellige karbonatomer (og dermed danner en bisyklisk struktur), og foretrukne alkylen-broer omfatter metylen, etylen og propylen.

10 "Aryl" er et aromatisk karbosyklisk ringradikal. Foretrukne arylgrupper omfatter (f.eks.) fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl og naftyl.

"Arylalkyl" er et alkylradikal som er substituert med en arylgruppe. Foretrukne arylalkylgrupper omfatter benzyl,
 15 fenyletyl og fenylpropyl.

"Aryloksy" er et oksygenradikal som har en arylsubstituent (dvs. -O-aryl).

"Karbosyklisk ring" er et usubstituert eller substituert, mettet, umettet eller aromatisk hydrokarbonring-radikal.
 20 Karbosykliske ringer er monosykliske eller kondenserte, broforsynte eller spiro-polysykliske ringsystemer. Monosykliske karbosykliske ringer inneholder generelt 4-9 atomer, fortrinnsvis 4-7 atomer. Polysykliske karbosykliske ringer inneholder 7-17 atomer, fortrinnsvis 7-12 atomer.
 25 Foretrukne polysykliske systemer omfatter 4-, 5-, 6- eller 7-leddede ringer som er kondensert med 5-, 6- eller 7-leddede ringer.

"Heteroatom" er et nitrogen-, svovel- eller oksygenatom. Grupper som inneholder ett eller flere heteroatomer, kan
 30 inneholde forskjellige heteroatomer.

"Heteroalkyl" er et usubstituert eller substituert mettet kjederadikal som har 2-8 karbonatomer og ett eller to heteroatomer.

5 "Heteroaryl" er en aromatisk heterosyklisk ring, enten et monosyklisk eller bisyklisk radikal. Foretrukne heteroarylgrupper omfatter (f.eks.) tienyl, furyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, tiazolyl, pyrimidinyl, kinolinyl og tetrazolyl, benzotiazolyl, benzofuryl, indolyl og lignende.

10 "Halogen" eller "halogenid" omfatter klor, brom, fluor eller jod, fortrinnsvis klor og fluor.

Et "farmasøytisk akseptabelt salt" er et kationisk salt som dannes ved hvilken som helst sure (f.eks. karboksyl) gruppe, eller et anionisk salt som dannes ved hvilken som helst basiske (f.eks. amino) gruppe. Mange slike salter er
15 kjent innen faget, slik det beskrives i verdens-patentpublikasjonen 87/05297, Johnston et al., publisert den 11. september 1987 (innlemmet heri ifølge henvisning dertil). Foretrukne kationiske salter omfatter alkalimetallsaltene (så som med natrium og kalium) og alkalijordmetallsaltene
20 (så som med magnesium og kalium) og organiske salter. Foretrukne anioniske salter omfatter halogenidene (f.eks. kloridsalter). Slike salter er godt kjent for fagmannen, og fagmannen har evnen til å fremstille mange forskjellige salter i betraktning av teknikkens stand. Videre er det
25 kjent at en fagman med gode kunnskaper kan foretrekke ett salt over et annet av grunner som har med løseligheten, stabiliteten, en enklere formulering og lignende å gjøre. Bestemmelsen og optimeringen av slike salter ligger innen mulighetene for fagmannens praksis.

30 "Biohydrolyserbare amider" er amider av en metallproteaseinhibitor som ikke forstyrrer forbindelsens inhiberende aktivitet, eller som lett omdannes *in vivo* av et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mest foretrukket et menneske, for å gi en aktiv metallproteaseinhibitor.

"Optisk isomer", "stereoisomer", "diastereomer" slik begrepene anvendes her, har standardbetydningene som er anerkjent innen faget (jfr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 11. utg.).

- 5 Illustrasjonen av de bestemte beskyttede former og andre derivater av forbindelsene med formel (I) er ikke ment å skulle være begrensende. Anvendelsen av andre nyttige beskyttende grupper, saltformer osv. ligger innen evnen av fagmannen.
- 10 Slik de ble definert ovenfor og slik begrepene anvendes heri, kan substituentgrupper i og for seg være substituert. En slik substitusjon kan skje med én eller flere substituenten-
15 ter. Slike substituenten omfatter dem som føres opp i C. Hansch og A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), innlemmet heri ifølge henvisning. Foretrukne substituenten omfatter (f.eks.) alkyl, alkenyl, alkoksy, hydroksy, okso, nitro, amino, aminoalkyl (f.eks. aminometyl osv.), cyano, halogen, karboksy, alkoksyacetyl (f.eks. karboetoksy osv.), tiol,
20 aryl, sykloalkyl, heteroaryl, heterosykloalkyl (f.eks. piperidiny, morfoliny, pyrrolidiny osv.), imino, tiokso, hydroksyalkyl, aryloksy, arylalkyl og kombinasjoner derav.

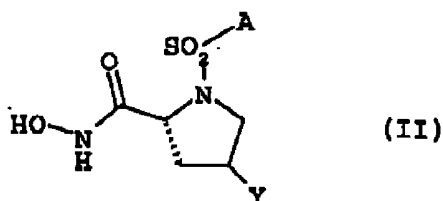
- Slik det anvendes her, henviser begrepet "pattedyr-metallprotease" til proteaser som beskrives i avsnittet "Bakgrunn" i denne søknad. Foretrukne "pattedyr-metallproteaser" omfatter hvilket som helst metallholdig (fortrinnsvis sink-holdig) enzym som finnes i dyrekilder, fortrinnsvis pattedyrkilder, som har evnen til å katalysere nedbrytningen av kollagen, gelatin eller proteoglykan under egnede
25 assaybetingelser. Egnede assaybetingelser beskrives f.eks. i US-patent 4.743.587, som henviser til fremgangsmåten til Cawston et al., Anal. Biochem. (1979) 99: 340-345. Anvendelsen av et syntetisk substrat beskrives av Weingarten, H. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. (1984) 139: 1184-1187.
30 Hvilken som helst standardmetode for å analysere nedbryt-

ningen av disse strukturelle proteiner kan såklart benyttes. Mer foretrukne metallproteaseenzymer er sinkholdige proteaser som har lignende struktur som f.eks. humant stromelysin eller hud-fibroblast-kollagenase. Evnen av kandidatforbindelsene til å inhibere metallproteaseaktiviteten, kan såklart testes i de ovenfor beskrevne assayer. Isolerte metallproteaseenzymer kan brukes for å bekrefte den inhiberende aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller man kan benytte seg av råekstrakter som inneholder bredden av enzymer som har evnen til nedbrytning av vev.

Forbindelser:

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beskrevet i avsnittet Sammenfatning av oppfinnelsen.

Mer foretrukne forbindelser omfatter forbindelser med følgende formler:



hvor:

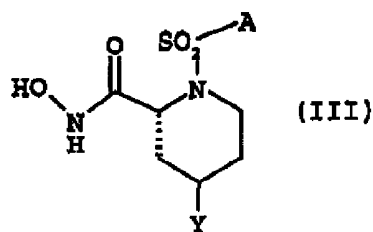
A er $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$; og Y er valgt fra gruppen bestående av $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{OMe}$, og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{SO}_2\text{CH}_3$; eller

Y er -3-metyl-1-hydantoyl-; og A er valgt fra gruppen bestående av 4-EtO-C₆H₄-, 4-i-PrO-C₆H₄-, 5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-, 4-Br-C₆H₄-, 2-Me-4-Br-C₆H₄-, 4-(C₆H₅)O-C₆H₄-, 4-(4-F-C₆H₄)O-C₆H₄-, (4-C₅H₄N)CH₂CH₂-, 4-(4-C₅H₄N)O-C₆H₄-; eller

Y er -1N-morfolin; og A er valgt fra gruppen bestående av 4-EtO-C₆H₄-, 4-i-PrO-C₆H₄-, 5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-, 4-Br-C₆H₄-, 2-Me-4-Br C₆H₄-, 4-(C₆H₅)O-C₆H₄-, 4-(4-F-C₆H₄)O-C₆H₄-, (4-C₅H₄N)CH₂CH₂-, 4-(4-C₅H₄N)O-C₆H₄-; eller

- 5 Y er 1N-valerolactamyl; og A er valgt fra gruppen bestående av (4-C₅H₄N)OC₆H₄-, 4-n-BuOC₆H₄-.

Forbindelse med den følgende formel (III):



hvor:

- 10 - Y er -OH og A er valgt fra gruppen bestående av CH₃OC₆H₄-; og BrC₆H₄-.

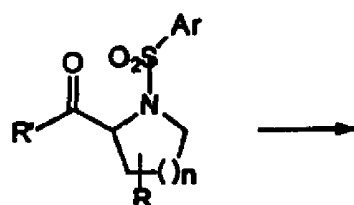
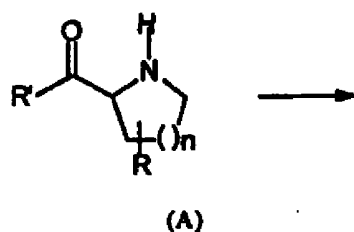
Fremstilling av forbindelse:

Hydroksamforbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved bruk av forskjellige fremgangsmåter.

- 15 Utgangsstoffene som brukes ved fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, er kjente, fremstilles ifølge kjente fremgangsmåter eller er handelstilgjengelige som utgangsstoff. Generelle skjemaer og representative eksempler på fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen følger.

- 20 I det følgende skjema er W utelatt for oversiktligghetens skyld. Fagmannen vil forstå at W kan tilføres ved fremgangsmåter som er kjent innen faget. For forbindelser hvor Y ikke er hosliggende ring-nitrogenet, er en

foretrukken fremgangsmåte ved fremstilling av forbindel-
sene:



SKJEMA 1

Når R er en derivatiserbar gruppe eller kan manipuleres
eller substitueres, er slike forbindelser kjente eller kan
5 fremstilles ved kjente fremgangsmåter. Når f.eks. R betyr
OH og n betyr 1, omdannes hydroksyprolinet (A) til sin ana-
loge sultamester, og hydroksylet manipuleres deretter for å
gi (B). Under dette eller et senere trinn kan Y og Z tilfø-
res eller endres, etterfulgt av behandling med hydroksyl-
10 amin under basiske betingelser for å gi (C).

R' kan være en beskyttende gruppe, en fri syre eller hvil-
ken som helst enhet som fagmannen foretrekker, forutsatt at
den til slutt gir forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Forskjellige forbindelser kan genereres på lignende måte,
15 ved å følge skjemaet ovenfor.

Det anerkjennes at det er å foretrekke å bruke en beskyt-
tende gruppe for eventuelle reaktive funksjonaliteter, så
som karboksyl, hydroksyl og lignende, under dannelsen av
sultamesteren. Dette er standard praksis som ligger vel
20 innen den normale praksis av fagmannen.

I skjemaet ovenfor og når R betyr alkoksy eller alkyltio, avledes de tilsvarende hydrokso- eller tiol-forbindelser fra de endelige forbindelser ved bruk av en standard dealkyleringsprosedyre (Bhatt et al., "Cleavage of Ethers", Synthesis, 1983, s. 249-281).

Disse trinn kan varieres for å øke utbyttet av det ønskede produkt. Fagmannen vil forstå at et skjønnsomt valg av reagensmidler, løsemidler og temperaturer er et viktig trekk av enhver fremgangsrik syntese. Bestemmelsen av optimale betingelser osv. er rutinemessig. Dermed kan fagmannen fremstille diverse forbindelser ved å følge skjemaet ovenfor.

Det forstås at fagmannen innen faget organisk kjemi lett kan utføre standard manipulasjoner av organiske forbindelser uten ytterligere veiledning; dvs. det ligger innen kunnskapsrammen og praksisen av fagmannen å utføre slike manipulasjoner. Disse omfatter, men er ikke begrenset til, reduksjon av karbonylforbindelser til deres tilsvarende alkoholer, oksidasjoner av hydroksyler og lignende, acyleringer, aromatiske substitusjoner, både elektrofille og nukleofile, eterifisering, forestring og forsåpning og lignende. Eksempler på disse manipulasjoner beskrives i standardtekster så som March, Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey og Sundberg, Advanced Organic Chemistry (vol. 2) og andre publikasjoner som fagmannen kjenner til.

Fagmannen vil lett forstå at visse omsetninger best utføres når andre potensielt reaktive funksjonaliteter på molekylet er maskert eller beskyttet, hvorved man unngår uønskede bi-reaksjoner og/eller øker utbyttet av omsetningen. Ofte benytter seg fagmannen av beskyttende grupper for å oppnå slike økte utbytter eller unngå de uønskede reaksjoner. Disse omsetninger finnes i litteraturen, og ligger også innen kunnskapene til fagmannen. Eksempler på mange av disse manipulasjoner finnes f.eks. i T. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis. Såklart blokkeres aminosyrer

med reaktive sidekjeder som brukes som utgangsstoffer, fortrinnsvis for å forebygge uønskede bireaksjoner.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan ha ett eller flere kirale sentere. Som et resultat kan man selektivt fremstille én optisk isomer, omfattende en diastereomer eller enantiomer, istedenfor en annen, f.eks. ved bruk av kirale utgangsstoffer, katalysatorer eller løsemidler, eller man kan fremstille begge stereoisomerer eller begge de optiske isomerer, omfattende diastereomerer og enantiomerer, på én gang (en racemisk blanding). Fordi forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan foreligge i form av racemiske blandinger, kan blandinger av optiske isomerer, omfattende diastereomerer og enantiomerer, eller stereoisomerer separeres ved bruk av kjente metoder, så som kirale salter, kirale kromatografi og lignende.

I tillegg forstås det at én optisk isomer, omfattende diastereomer og enantiomer, eller stereoisomer kan ha fordelaktige egenskaper sammenlignet med den andre. I beskrivelsen og kravene av oppfinnelsen er det når en racemisk blanding beskrives, klart ment at begge de optiske isomerer, omfattende diastereomerer og enantiomerer, eller stereoisomerer som er hovedsaklig frie for den andre, også beskrives og kreves beskyttet.

Fremgangsmåter ved anvendelse

Metallproteaser (MP'er) som finnes i kroppen, virker til dels ved å bryte ned den ekstracellulære matriks, som omfatter ekstracellulære proteiner og glykoproteiner. Disse proteiner og glykoproteiner spiller en viktig rolle ved bevaring av størrelsen, formen, strukturen og stabiliteten av vev i kroppen. Inhibitorer av metallproteaser er nyttige ved behandling av sykdommer som i det minste delvis forårsakes av en nedbrytning av slike proteiner. Det er kjent at MP'er er nært forbundet med vev-omforming. Som et resultat

av denne aktivitet, sies de å være aktive i mange forstyrrelser som omfatter enten:

- nedbrytning av vev; omfattende degenerative sykdommer, så som artritt, multippel sklerose og lignende; metastase eller mobilitet av vev i kroppen;
- omforming av vev, omfattende fibrotisk sykdom, arrdannelse, godartet hyperplasia og lignende.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen behandler forstyrrelser, sykdommer og/eller uønskede tilstander som kjennetegnes ved en uønsket eller hevet aktivitet av denne klasse proteaser. F.eks. kan forbindelsene brukes for å inhibere proteaser som

- ødelegger strukturelle proteiner (dvs. proteinene som bevarer vevstabiliteten og -strukturen),
- forstyrrer den inter/intra-cellulære signalering, omfattende dem som er innblandet i opp-regulering av cytokin og/eller cytokinbehandling og/eller betennelse, vevdegradering og andre lidelser [Mohler KM et al., Nature 370 (1994) 218-220, Gearing AJH et al., Nature 370 (1994) 555-557, McGeehan GM et al., Nature 370 (1994) 558-561] og/eller
- forenkler prosesser som er uønsket i pasienten som behandles, f.eks. prosessen av spermamodning, eggbefruktning og lignende.

Anvendt heri er en "MP-forbundet forstyrrelse" eller en "MP-forbundet sykdom" én som omfatter uønsket eller hevet MP-aktivitet i den biologiske manifestasjon av sykdommen eller forstyrrelsen; i den biologiske kaskade som fører til forstyrrelsen; eller som et symptom for forstyrrelsen.

Denne "innblanding" av MP'et omfatter:

- den uønskede eller hevede MP-aktivitet som en "årsak" for forstyrrelsen eller den biologiske manifestasjon, være seg aktiviteten ble hevet genetisk, ved infek-

sjon, ved autoimmunitet, trauma, biomekaniske årsaker, livsstil [f.eks. obesitas] eller av en annen grunn;

- MP'et som en del av den observerbare manifestasjon av sykdommen eller forstyrrelsen. Dvs. sykdommen eller forstyrrelsen kan måles med hensyn til den økte MP-aktivitet, eller fra et klinisk standpunkt, indikerer uønskede eller hevede MP-nivåer sykdommen. MP'ene trenger ikke være "kjennetegnet" for sykdommen eller forstyrrelsen. Den uønskede eller hevede MP-aktivitet er en del av den biokjemiske eller cellulære kaskade som fører til eller står i sammenheng med sykdommen eller forstyrrelsen. I denne hensyn vil en inhibering av MP-aktiviteten forstyrre kaskaden og dermed begrense sykdommen.

Det er fordelaktig at mange MP'er ikke er jevnt fordelt i kroppen. Fordelingen av MP'er som uttrykkes i forskjellige vev, er ofte spesifikk for disse vev. F.eks. er fordelingen av metallproteaser som er innblandet i nedbrytningen av vev i leddene, ikke den samme som fordelingen av metallproteaser som foreligger i annet vev. Selv om dette ikke er vesentlig for aktiviteten eller effekten, behandles derfor visse forstyrrelser fortrinnsvis med forbindelser som virker på bestemte MP'er som foreligger i de rammede vev eller områder av kroppen. F.eks. vil en forbindelse som oppviser en høyere grad av affinitet og inhibering for et MP som finnes i leddene (f.eks. kondrocytter) være å foretrekke for behandling av en sykdom som foreligger der, heller enn andre forbindelser som er mindre spesifikke.

I tillegg er visse inhibitorer mer biotilgjengelige i visse vev enn andre, og dette skjønnsomme valg av inhibitor med den ovenfor beskrevne selektivitet muliggjør en spesifikk behandling av forstyrrelsen, sykdommen eller den uønskede tilstand. F.eks. har forbindelsene ifølge oppfinnelsen varierende evne til å penetrere inn i det sentrale nervesystem. Dermed kan forbindelser velges for å utløse virk-

ninger som medieres ved MP'er som spesifikt finnes utenfor det sentrale nervesystem.

Bestemmelse av spesifisiteten av en MP-inhibitor av et bestemt MP, ligger innen evnen av fagmannen innen dette område. Egnede assaybetingelser finnes i litteraturen. Spesielt er det kjent assayer for stromelysin og kollagenase. F.eks. vedrører US-patent 4.743.587 fremgangsmåten til Cawston et al., Anal Biochem (1979) 99: 340-345. Anvendelsen av et syntetisk substrat i et assay beskrives av Weingarten, H. et al., Biochem Biophys Res Comm (1984) 139: 1184-1187. Hvilken som helst standardmetode for å analysere nedbrytningen av strukturelle proteiner av MP'er kan såklart brukes. Evnen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til å inhibere metallproteaseaktivitet, kan såklart testes i assayene som finnes i litteraturen, eller variasjoner derav. Isolerte metallproteaseenzymer kan brukes for å bekrefte den inhiberende aktivitet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller rækstrakter som inneholder bredden av enzymer som har evnen til vevnedbrytning, kan brukes.

Som et resultat av den MP-inhiberende virkning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen også nyttige ved behandling av de følgende forstyrrelser grunnet sin metallproteaseaktivitet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også nyttige for en profylaktisk eller akutt behandling. De administreres på hvilken som helst måte som fagmannen innen området medisin eller farmakologi måtte ønske. Det er umiddelbart åpenbart for fagmannen at foretrukne administrasjonsruter vil avhenge av sykdomstilstanden som skal behandles, og doseringsformen som velges. Foretrukne ruter for systemisk administrasjon omfatter administrasjon peroralt eller parenteralt.

Imidlertid vil fagmannen lett forstå fordelene med å administrere MP-inhibitoren direkte til det rammede område for mange forstyrrelser. F.eks. kan det være fordelaktig å

administrere MP-inhibitorene direkte på området for sykdommen eller tilstanden, så som i et område rammet av kirurgisk trauma (f.eks. angioplasti), et område rammet av arrdannelse eller forbrenning (f.eks. topisk på huden).

- 5 Fordi omformingen av ben omfatter MP'er, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen nyttige ved forebyggelse av protese-løsning. Det er kjent innen faget at proteser løsner over tid, blir smertefulle og kan føre til ytterligere benskade og dermed måtte utskiftes. Behovet for utskifting av slike
10 proteser omfatter proteser så som i ledderstatninger (f.eks. hofte-, kne- og skulder-erstatninger), tannproteser, omfattende gebisser, broer og proteser som er festet på over- og/eller under-kjevebenet.

- MP'er er også aktive ved omforming av det kardiovaskulære
15 system (f.eks. i kongestiv hjertesvikt). Det er blitt foreslått at én av grunnene til at angioplastien har en høyere langfristig sviktrate enn forventet (gjenlukning over tid), er at MP-aktivitet ikke er ønskelig eller heves i respons på hva kroppen kan anse være en "skade" på basalmembranen
20 av blodkaret. Dermed kan regulering av MP-aktiviteten i indikasjoner så som dilatert kardiomyopati, kongestiv hjertesvikt, aterosklerose, plakk-sprengning, reperfusjonsskade, iskemi, kronisk obstruktiv pulmonær sykdom, angioplasti-restenosis og aortisk aneurysme øke den langvarige
25 fremgang av andre behandlinger, eller kan være en behandling i og for seg.

- I hudpleien implikeres MP'er i gjenmodelleringen eller "utskiftingen" av hud. Som et resultat forbedrer en regulering av MP'er behandlingen av hudtilstander omfattende, men
30 ikke begrenset til, fjerning av rynker, regulering og forebyggelse og reparasjon av ultraviolett-indusert hudskade. En slik behandling omfatter en profylaktisk behandling eller behandling før de fysiologiske manifestasjoner er synlige. F.eks. kan MP'et påføres som forhåndsbehandling
35 før utsettelsen, for å forebygge skader av ultrafiolett

stråling, og/eller under eller etter utsettelsen for å forebygge eller minimere skaden etter utsettelsen. I tillegg er MP'er implikert i hudforstyrrelser og sykdommer i forbindelse med abnormale vev som dannes ved en abnormal
5 utskifting, som omfatter metallproteaseaktivitet, så som epidermolysis bullosa, psoriasis, skleroderma og atopisk dermatitt. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også nyttige for behandling av konsekvensene av "normal" skade på huden omfattende arrdannelse eller "kontraksjon" av vev,
10 f.eks. etter forbrenninger. MP-inhibering er også nyttig i kirurgiske fremgangsmåter omfattende huden for å forebygge arrdannelse og fremme normal vevsvekst, omfattende slike anvendelser som gjen-festing av lemmer og refraktær kirurgi (være seg ved laser eller innsnitt).

15 I tillegg er MP'er forbundet med forstyrrelser omfattende uregelmessig omforming av andre vev, så som ben, f.eks. i otoskerose og/eller osteoporose, eller for bestemte organer, så som i levercirrhose og fibrotisk lungesykdom. I sykdommer så som multippel sklerose kan MP'er på lignende
20 måte være innblandet i den uregelmessige forming av blod/hjerne-barrieren og/eller myelin-kapper av nervevev. Dermed kan en regulering av MP-aktiviteten brukes som en strategi ved behandling, forebyggelse og begrensnings av slike sykdommer.

25 MP'er antas også være innblandet i mange infeksjoner, omfattende cytomegalovirus [CMV]; retinitt; HIV og det resulterende syndrom, AIDS.

MP'er kan også være innblandet i ekstravaskularisering hvor omliggende vev trenger å brytes ned for å tillate nye blod-
30 kar, så som i angiofibrom og hemangiom.

Fordi MP'er bryter ned den ekstracellulære matriks, tror man at inhibitorer av disse enzymer kan brukes som prevensjonsmidler, f.eks. ved forebyggelse av ovulasjon, forebyggelse av spermers penetrasjon inn i og gjennom det ekstra-

cellulære miljø av ovum, implantasjon av det befruktede ovum og ved forebyggelse av spermers modning.

I tillegg anses de å ville være nyttige ved forebyggelse eller stansing av for tidlige veer og for tidlig fødsel.

- 5 Fordi MP'ene er innblandet i den inflammatoriske respons og behandling av cytokiner, er forbindelsene også nyttige som anti-inflammatoriske midler, for bruk i sykdommer hvor en betennelse råder, omfattende inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt, pankreatitt, divertikulitt, asthma eller en forbundet lungesykdom, reumatoid artritt, gikt og Reiters syndrom.

- Når autoimmunitet er årsaken for forstyrrelsen, utløser immunresponsen ofte MP- og cytokin-aktivitet. En regulering av MP'er ved behandling av slike autoimmune forstyrrelser er en nyttig behandlingsstrategi. Dermed kan MP-inhibitorer anvendes for å behandle forstyrrelser omfattende lupus erythematosus, ankyloserende spondylitt og autoimmun keratitt. Iblant fører bivirkningene av autoimmunterapien til en forverring av andre forstyrrelser som medieres av MP'er, og her er en MP-inhibitor-terapi også virksom, f.eks. i autoimmunterapi-indusert fibrose.

- I tillegg kan andre fibrotiske sykdommer gi anledning til denne typen terapi, omfattende pulmonær sykdom, bronkitt, emfysem, cystisk fibrose, akutt åndenødssyndrom (spesielt akutfase-responsen).

- Når MP'er er innblandet i eksogene midlers uønskede nedbrytning av vev, kan disse behandles med MP-inhibitorer. F.eks. er de virksomme som motgift mot klapperslange-bitt, som anti-vessikanter, ved behandling av allergisk betennelse, sepsis og sjokk. I tillegg er de nyttige som anti-parasittiske midler (f.eks. i malaria) og anti-infeksjonsmidler. De antas f.eks. å være nyttige ved behandling eller forebyggelse av viral infeksjon, omfattende infeksjon

som ville føre til herpes, "forkjølelse" (f.eks. rhinoviral infeksjon), meningitt, hepatitt, HIV-infeksjon og AIDS.

MP-inhibitorer anses også å være nyttige ved behandling av Alzheimers sykdom, amyotropisk lateral sklerose (ALS), mus-
 5 keldystrofi, komplikasjoner som resulterer av eller oppstår fra diabetes, spesielt slike som omfatter tap av vevs-levedyktighet, koagulasjon, "graft-vs.-host-disease", leukemi, kakeksi, anoreksi, proteinuria og eventuelt regulering av hårveksten.

10 For noen sykdommer, tilstander eller forstyrrelser anses MP-inhibering å være en foretrukken behandlingsmåte. Slike sykdommer, tilstander eller forstyrrelser omfatter artritt (omfattende osteoartritt og reumatoid artritt), kreft (spesielt forebyggelse eller stansing av svulstvekst og
 15 metastase), okulære forstyrrelser (spesielt korneal ulcerasjon, manglende korneal groing, makulær degenerasjon og pterygium) og tannkjøttssykdom (spesielt periodontal sykdom og gingivitt).

Forbindelser som foretrekkes for, men ikke er begrenset
 20 til, behandlingen av artritt (omfattende osteoartritt og reumatoid artritt) er de forbindelsene som er selektive for matriks-metallproteasene og disintegrin-metallproteasene.

Forbindelser som foretrekkes for, men ikke er begrenset
 25 til, behandlingen av kreft (spesielt forebyggelse eller stansing av svulstvekst og metastase) er de forbindelsene som fortrinnsvis inhiberer gelatinaser eller type IV-kollagenaser.

Forbindelser som foretrekkes for, men ikke er begrenset
 30 til, behandlingen av okulære forstyrrelser (spesielt korneal ulcerasjon, manglende korneal groing, makulær degenerasjon og pterygium) er de forbindelsene som bredt inhiberer metallproteaser. Fortrinnsvis administreres disse for-

bindelser topisk, mer foretrukket i form av dråper eller gel.

Forbindelser som foretrekkes for, men ikke er begrenset til, behandling av tannkjøttssykdom (spesielt periodontal sykdom og gingivitt) er de forbindelsene som fortrinnsvis 5 inhiberer kollagenaser.

Sammensetninger:

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen omfatter:

- 10 (a) en sikker og virksom mengde av en forbindelse med formel (I), og
- (b) en farmasøytisk akseptabel bærer.

Slik det ble beskrevet ovenfor, er mange sykdommer kjent for å medieres av en overflødig eller uønsket metallprotease-aktivitet. Disse omfatter svulstmetastase, osteoartritt, 15 reumatoid artritt, hudbetennelse, ulcerasjoner, spesielt i kornea, reaksjon på infeksjon, periodontitt og lignende. Dermed er forbindelsene ifølge oppfinnelsen nyttige i terapi med hensyn til tilstander som omfatter denne uønskede aktivitet.

20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan derfor formuleres i farmasøytiske sammensetninger for bruk ved behandling eller forebyggelse av disse tilstander. Standard farmasøytiske formuleringsteknikker brukes, så som de som beskrives i Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Com- 25 pany, Easton PA, seneste utgave.

En "sikker og virksom" mengde av en forbindelse med formel (I) er en mengde som virksomt inhiberer metallproteaser ved aktivitetsstedet (-stedene) i et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske, uten overdrevne ugunstige 30 bivirkninger (så som toksisitet, irritasjon eller allergisk respons), hvilket svarer til et rimelig for-

del/risiko-forhold når den brukes ifølge oppfinnelsen. Den bestemte "sikre og virksomme mengde" vil såklart variere i henhold til faktorer så som den bestemte tilstand som behandles, pasientens fysiske tilstand, behandlingsvarighet, naturen av ledsagende terapi (hvis overhodet), den bestemte doseringsform som skal brukes, bæreren som brukes, løseligheten av forbindelsen med formel (I) deri og doseringskuren som ønskes for sammensetningen.

I tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen, inneholder sammensetningene ifølge oppfinnelsen en farmasøytisk akseptabel bærer. Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer" slik det brukes her, betyr ett eller flere kompatible faste eller flytende fyllstoffer, tynnere eller innkapslende stoffer som er egnet for administrasjon til et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske. Begrepet "kompatibel" slik det brukes her, betyr at bestanddelene av sammensetningen har evnen til å blandes sammen med forbindelsen ifølge oppfinnelsen og med hverandre på en slik måte at det ikke foreligger noen vekselvirkning som i noen vesentlig grad ville nedsette den farmasøytiske virkning av sammensetningen i normale brukssituasjoner. Farmasøytisk akseptable bærere må så klart være tilstrekkelig rene og ha en tilstrekkelig lav toksisitet for å gjøre dem egnet for administrasjon til dyret, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske, som skal behandles.

Noen eksempler på stoffer som kan tjene som farmasøytisk akseptable bærere eller bestanddeler derav, er sukkere, så som laktose, glukose og sakkarose; stivelser, så som maisstivelse og potetstivelse; cellulose og dens derivater, så som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og metylcellulose; pulverformet tragakant; malt; gelatin; talkum; faste smørestoffer så som stearinsyre og magnesiumstearat; kalsiumsulfat; vegetabiliske oljer, så som jordnøttolje, bomullsfrøolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og Theobroma-olje; polyoler så som propylenglykol, glycerin, sorbitol, mannitol og polyetylenglykol; algininsyre;

emulgeringsmidler så som "Tweens"-serien, fuktemidler så som natriumlaurylsulfat; fargestoffer; smakstoffer; tabletteringsmidler; stabilisatorer; antioksidanter; konserveringsmidler; pyrogen-fritt vann; isotonisk salt-
 5 vann; og fosfatbufferoppløsninger.

Valget av en farmasøytisk akseptabel bærer for bruk sammen med forbindelsen ifølge oppfinnelsen, bestemmes i grunnen av måten som forbindelsen skal administreres på.

Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen skal injiseres, er
 10 den foretrukne farmasøytisk akseptable bærer sterilt, fysiologisk saltvann, med blod-kompatibelt suspensjonsmiddel, hvis pH-verdi er blitt justert til ca. 7,4.

Farmasøytisk akseptable bærere for systemisk administrasjon omfatter spesielt sukkere, stivelser, cellulose og dens
 15 derivater, malt, gelatin, talkum, kalsiumsulfat, vegetabilske oljer, syntetiske oljer, polyoler, algininsyre, fosfatbufferoppløsninger, emulgeringsmidler, isotonisk saltvann og pyrogen-fritt vann. Foretrukne bærere for parenteral administrasjon omfatter propylenglykol, etyloleat, pyrolidon, etanol og sesamolje. Fortrinnsvis utgjør den far-
 20 masøytisk akseptable bærer i sammensetninger for parenteral administrasjon minst ca. 90 vekt% av den samlede sammensetning.

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen tilveiebringes for-
 25 trinnvis i enhetsdoseform. Brukt heri, betyr begrepet "enhetsdoseform" en sammensetning ifølge oppfinnelsen som inneholder en mengde av en forbindelse med formel (I) som er egnet for administrasjon til et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske, i en enkelt dose i
 30 henhold til god medisinsk praksis. Disse sammensetninger inneholder fortrinnsvis 5-1000 mg, mer foretrukket 10-500 mg, mer foretrukket 10-300 mg, av en forbindelse med formel (I).

Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan foreligge i hvilken som helst av diverse former, egnet (f.eks.) for oral, rektal, topisk, nasal, okulær eller parenteral administrasjon. Avhengig av den bestemte administrasjonsrute som 5 ønskes, kan forskjellige farmasøytisk akseptable bærere som er velkjent innen faget, brukes. Disse omfatter faste eller flytende fyllstoffer, tynningsmidler, hydrotroper, overflateaktive midler og innkapslingsstoffer. Valgfrie farmasøytisk aktive materialer kan innlemmes, som ikke vesentlig 10 forstyrrer den inhiberende aktivitet av forbindelsen med formel (I). Mengden av bærer som brukes sammen med forbindelsen med formel (I), er tilstrekkelig for å gi en praktisk materialmengde for administrasjon pr. enhetsdose av forbindelsen med formel (I). Teknikker og sammensetninger 15 for fremstilling av doseringsformer som er nyttige i fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen, beskrives i de følgende publikasjoner, som alle innlemmes heri ifølge henvisning: Modern Pharmaceutics, kapitlene 9 og 10 (Banker & Rhodes, utg., 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); og Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2. utg. (1976).

I tillegg til forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen inneholde en farmasøytisk akseptabel bærer. Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer" 25 slik det brukes her, betyr ett eller flere kompatible faste eller flytende fyllstoffer, tynnere eller innkapslingssubstanser som er egnet for administrasjon til et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske. Begrepet "kompatibel" slik det brukes her, betyr at bestanddelene av sammensetningen har evnen til å blandes sammen 30 med forbindelsen ifølge oppfinnelsen, og med hverandre, på en slik måte at det ikke finner sted noen vekselvirkninger som i noen vesentlig grad ville nedsette den farmasøytiske effekt av sammensetningen i normale brukssituasjoner. Farmasøytisk akseptable bærere må såklart være tilstrekkelig 35 rene og ha tilstrekkelig lav toksisitet for å gjøre dem

egnet for administrasjon til dyret, fortrinnsvis et pattedyr, mer foretrukket et menneske, som skal behandles.

Noen eksempler på substanser som kan tjene som farmasøytisk akseptable bærere eller bestanddeler derav, er sukkere, så
 5 som laktose, glukose og sakkarose; stivelser, så som maisstivelse og potetstivelse; cellulose og dens derivater, så som natriumkarboksymetylcellulose, etylcellulose og metylcellulose; pulverisert tragakant; malt; gelatin; talkum; faste smørestoffer, så som stearinsyre og magnesiumstearat;
 10 kalsiumsulfat; vegetabiliske oljer, så som jordnøttolje, bomullsfrøolje, sesamolje, olivenolje, maisolje og Theobroma-olje; polyoler så som propylenglykol, glycerin, sorbitol, mannitol og polyetylenglykol; algininsyre; emulgeringsmidler så som "Tweens"-serien; fuktemidler, så som
 15 natriumlaurylsulfat; fargestoffer; smaksstoffer; tabletteringsmidler, stabilisatorer; antioksidanter; konserveringsstoffer; pyrogen-fritt vann; isotonisk saltvann; og fosfatbufferopløsninger.

Valget av en farmasøytisk akseptabel bærer for bruk sammen
 20 med forbindelsen ifølge oppfinnelsen bestemmes i grunnen av hvilken måte forbindelsen skal administreres på.

Hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen skal injiseres, er den foretrukne farmasøytisk akseptable bærer sterilt fysiologisk saltvann med et blod-kompatibelt suspensjonsmiddel,
 25 hvis pH-verdi er blitt justert til ca. 7,4.

Forskjellige orale doseringsformer kan brukes, omfattende faste former så som tabletter, kapsler, granuler og bulkpulvere. Disse orale former omfatter en sikker og virksom mengde, vanligvis minst 5% og fortrinnsvis fra 25-50% av
 30 forbindelsen med formel (I). Tabletter kan være komprimert, tablett-triturater, enterisk overtrukne, sukkerovertrukne, fillovertrukne eller multippel-komprimerte, og kan inneholde egnede bindemidler, smøremidler, tynningsmidler, desintegrasjonsmidler, fargestoffer, smaksstoffer, flyt-indu-

serende midler og smeltemidler. Flytende orale doseringsformer omfatter vandige oppløsninger, emulsjoner, suspensjoner, oppløsninger og/eller suspensjoner som er rekonstituert fra ikke-brusende granuler som inneholder egnede
 5 løsemidler, konserveringsmidler, emulgeringsmidler, suspensjonsmidler, tynningsmidler, søtstoffer, smeltemidler, fargestoffer og smaksstoffer.

De farmasøytisk akseptable bærere som er egnet for fremstilling av enhetsdoseformer for peroral administrasjon, er
 10 velkjent innen faget. Tabletter omfatter vanligvis konvensjonelle farmasøytisk kompatible hjelpestoffer så som inerte tynningsmidler, så som kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, mannitol, laktose og cellulose; bindemidler så som stivelse, gelatin og sakkarose; desintegrasjonsmidler så
 15 som stivelse, algininsyre og kroskarmelose; smøremidler så som magnesiumstearat, stearinsyre og talkum. Glidemidler så som silisiumdioksid kan brukes for å forbedre flyteeegenskapene av pulverblandingen. Fargestoffer så som FD&C-fargestoffene, kan brukes for å forbedre utseendet.
 20 Søtningsmidler og smaksstoffer, så som aspartam, sakkarin, mentol, peppermynte og fruktsmakstoffer, er nyttige hjelpestoffer for tyggbare tabletter. Kapsler omfatter vanligvis ett eller flere av de ovenfor beskrevne faste tynningsmidler. Valget av bærerkomponenter er avhengig av sekundære
 25 betraktninger så som smak, kostnad og lagringsstabilitet, som ikke er vesentlige for foreliggende oppfinnelse, og kan lett fremstilles av en fagmann.

Perorale sammensetninger omfatter også flytende oppløsninger, emulsjoner, suspensjoner og lignende. De farmasøytisk
 30 akseptable bærere som er egnet for fremstilling av slike sammensetninger, er velkjent innen faget. Vanlige komponenter av bærere for sirupper, eliksirer, emulsjoner og suspensjoner omfatter etanol, glycerol, propylenglykol, polyetylenglykol, flytende sakkarose, sorbitol og vann. For en
 35 suspensjon omfatter typiske suspensjonsmidler metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, "Avicel" RC-591, tra-

gakant og natriumalginat; typiske fuktemidler omfatter lecitin og polysorbat 80; og typiske konserveringsstoffer omfatter metylparaben og natriumbenzoat. Perorale flytende sammensetninger kan også inneholde én eller flere komponenter så som de ovennevnte søtstoffer, smakstoffer og fargestoffer.

Slike sammensetninger kan også overtrekkes ved konvensjonelle metoder, vanligvis med pH- eller tidsavhengige overtrekk, slik at forbindelsen ifølge oppfinnelsen frigis i mave/tarm-trakten i nærheten av den ønskede topiske anvendelse, eller ved forskjellige tidspunkter for å forlenge den ønskede virkning. Slike doseringsformer omfatter vanligvis, men er ikke begrenset til, ett eller flere av stoffene celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, etylcellulose, "Eudragit"-belegg, vokser og skjellakk.

Sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan valgfritt omfatte andre legemiddelaktiva.

Andre sammensetninger som er nyttige for å oppnå en systemisk levering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, omfatter sublinguale, bukkale og nasale doseringsformer. Slike sammensetninger omfatter vanligvis én eller flere oppløselige fyllstoffer så som sakkarose, sorbitol og mannitol; og bindemidler så som akasie, mikrokrySTALLinsk cellulose, karboksymetylcellulose og hydroksypropylmetylcellulose. Glidemidler, smøremidler, søtstoffer, fargestoffer, antioksidanter og smakstoffer som beskrives ovenfor, kan også innlemmes.

Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres topisk til en pasient, f.eks. ved en direkte pålegning eller påspredning av sammensetningen på epidermis- eller epitelvevet av pasienten, eller transdermalt via et "plaster". Slike sammensetninger omfatter f.eks. losjoner, kremer, oppløsninger, geler og faste stoffer. Disse

topiske sammensetninger omfatter fortrinnsvis en sikker og virksom mengde, vanligvis minst ca. 0,1% og fortrinnsvis fra 1-5%, av en forbindelse med formel (I). Egnede bærere for topisk administrasjon holdes fortrinnsvis på plass på huden som en kontinuerlig film, og er motstandsdyktige mot å fjernes av svett eller nedsenking i vann. Generelt er bæreren organisk av natur, og har evnen til å ha forbindelsen med formel (I) dispergert eller oppløst i seg. Bæreren kan omfatte farmasøytisk akseptable bløtemidler, emulgeringsmidler, tykningsmidler, oppløsningsmidler og lignende.

Administrasjonsmåter:

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåter ved behandling eller forebyggelse av forstyrrelser forbundet med en for sterk eller uønsket metallproteaseaktivitet i et menneske eller et annet dyr, ved å administrere en sikker og virksom mengde av en forbindelse med formel (I) til pasienten. Anvendt her er en "forstyrrelse som forbindes med en overflødig eller uønsket metallproteaseaktivitet", hvilken som helst forstyrrelse som kjennetegnes av en degradering av matriksproteiner. Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen er nyttige ved behandling av de ovenfor beskrevne forstyrrelser.

Forbindelsene med formel (I) og sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan administreres topisk eller systemisk. Systemisk anvendelse omfatter hvilken som helst fremgangsmåte ved innføring av en forbindelse med formel (I) i kroppsvevene, f.eks. intraartikulær (spesielt ved behandling av reumatoid artritt), intratekal, epidural, intramuskulær, transdermal, intravenøs, intraperitoneal, subkutan, sublingual, rektal og oral administrasjon. Forbindelsene med formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse administreres fortrinnsvis oralt.

Den bestemte dosering av inhibitor som skal administreres, samt behandlingsvarigheten og om behandlingen er topisk

eller systemisk, er avhengige av hverandre. Doseringen og behandlingskuren vil også avhenge av faktorer så som den bestemte forbindelse med formel (I) som brukes, behandlingsindikasjonen, evnen av forbindelsen med formel (I) til
 5 å nå de minimale inhiberende konsentrasjoner ved stedet hvor metallproteaset skal inhiberes, pasientens personlige attributter (så som vekt), følging av behandlingskuren og forekomsten og alvoret av eventuelle bivirkninger av behandlingen.

- 10 For et voksent menneske (som veier ca. 70 kg), administreres vanligvis fra 5-3000 mg, mer foretrukket 5-1000 mg, mer foretrukket 10-100 mg, av forbindelsen med formel (I) pr. dag for en systemisk administrasjon. Det bør forstås at disse doseringsområder kun tjener som eksempler, og at den
 15 daglige administrasjon kan justeres avhengig av de ovennevnte faktorer.

En foretrukken administrasjonsmåte for behandling av reumatoid artritt er oralt eller parenteralt ved intraartikulær injeksjon. Slik det er kjent og utøves innen faget, må
 20 alle formuleringer for parenteral administrasjon være sterile. For pattedyr, spesielt mennesker (antatt en omtrentlig kroppsvekt på 70 kg), foretrekkes enkeltdoser fra 10-1000 mg.

En foretrukken metode for systemisk administrasjon er oral.
 25 Enkeltdoser fra 10-1000 mg, fortrinnsvis 10-300 mg, foretrekkes.

Topisk administrasjon kan brukes for å levere forbindelsen med formel (I) systemisk, eller for å behandle en pasient lokalt. Mengden av forbindelsen med formel (I) som skal
 30 administreres topisk, er avhengig av faktorer så som hudfølsomhet, type og plassering av vevet som skal behandles, sammensetningen og (eventuelle) bærerstoffer som skal administreres, den bestemte forbindelse med formel (I) som skal administreres, samt den bestemte forstyrrelse som skal

behandles og i hvilket omfang man ønsker systemiske virkninger (til forskjell fra lokale).

Inhibitorene ifølge oppfinnelsen kan målrettes mot bestemte steder hvor metallproteaset samles, ved bruk av målrettende ligander. F.eks. for å fokusere inhibitorene mot metallprotease som foreligger i en svulst, konjugeres inhibitoren med et antistoff eller et fragment derav som er immunoreaktivt med en svulstmarkør, slik det er alment kjent for fremstilling av immunotoksiner generelt. Målretttingsliganden kan også være en ligand som er egnet for en receptor som foreligger på svulsten. Hvilken som helst målretttingsligand som reagerer spesifikt med en markør for det tilskitete vev, kan brukes. Fremgangsmåter ved kobling av forbindelsen ifølge oppfinnelsen med målsikttingsliganden, er velkjent og ligner hva som skal beskrives i det følgende i sammenheng med kobling på en bærer. Konjugatene formuleres og administreres slik det ble beskrevet ovenfor.

For lokaliserte betingelser foretrekkes en topisk administrasjon. For å behandle f.eks. ulcerert kornea, kan en direkte påføring på det rammede øye benytte seg av en formulering så som øyedråper eller aerosol. For en korneal behandling kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen også formuleres som geler, dråper eller salver, eller de kan innlemmes i kollagen eller en hydrofil polymerskjerm. Materialene kan også innføres i form av en kontaktlinse eller beholder eller som en subkonjunktival formulering. For behandling av hudbetennelse påføres forbindelsen generelt lokalt og topisk i en gel, pasta, balsam eller salve. Behandlingsmåten gjenspeiler dermed naturen av tilstanden, og egnede formuleringer for en valgt rute er tilgjengelige innen faget.

For alt det ovennevnte gjelder såklart at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres for seg eller som blandinger, og sammensetningene kan dessuten omfatte ytter-

ligere legemidler eller eksipienser som er egnet for indikasjonen.

Noen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen inhiberer også bakterielle metallproteaser. Noen bakterielle metallproteaser kan være mindre avhengige av inhibitorens stereokjemi, mens det foreligger betydelige forskjeller mellom diastereomerers evne til å inaktivere pattedyr-proteaser. Dermed kan dette aktivitetsmønster brukes for å skille mellom pattedyr- og bakterie-enzym.

10 Fremstilling og bruk av antistoffer:

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også benyttes i immuniseringsprotokoller for å erholde antisera som er immunospesifikke for forbindelsene ifølge oppfinnelsen. På grunn av at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er relativt små, kan de med fordel kobles på antigen nøytrale bærere, så som de konvensjonelt brukte nøkkelhull-albuskjell-hemocyaniner (KLH) eller serumalbumin-bærere. For forbindelser ifølge oppfinnelsen som har en karboksylfunksjonalitet, kan koblingen med bæreren utføres ved fremgangsmåter som er generelt kjent innen faget. F.eks. kan karboksylresiduet reduseres til et aldehyd og kobles til en bærer ved omsetning med sidekjede-aminogrupper i proteinbaserte bærere, valgfritt etterfulgt av en reduksjon av den dannede iminobinding. Karboksylresiduet kan også omsettes med sidekjede-aminogrupper ved bruk av kondensasjonsmidler så som disykloheksylkarbodiimid eller andre karbodiimiddehydreringsmidler.

Koblingsforbindelser kan også brukes for å utføre koblingen; både homobifunksjonelle og heterobifunksjonelle koblere er tilgjengelig fra Pierce Chemical Company, Rockford, Ill. Det dannede immunogene kompleks kan deretter injiseres inn i egnede pattedyr så som mus, kaniner og lignende. Egnede protokoller omfatter en gjentatt injeksjon av immunogenet i nærvær av adjuvanter ifølge en kur som fremmer

dannelsen av antistoffer i serumet. Titerene av immun-serumet kan lett måles ved immunoassay-fremgangsmåter som nå er standard innen faget, ved bruk av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som antigener.

- 5 De dannede antisera kan brukes direkte, eller monoklonale antistoffer kan erholdes ved å innhøste de perifere blod-lymfocytter eller milten av det immuniserte dyr og å udødeliggjøre de antistoff-produserende celler, etterfulgt av identifikasjon av egnede antistoff-produsenter ved bruk av
10 standard immunoassay-teknikker.

De polyklonale eller monoklonale preparater er deretter nyttige ved overvåking av terapi- eller profylakse-kurer omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Egnede prøver så som slike som avledes fra blod, serum, urin eller spytt,
15 kan testes for nærværet av den administrerte inhibitor ved forskjellige tidspunkter under behandlingsprotokollen ved bruk av immunoassayteknikker som benytter seg av antistoff-preparatene ifølge oppfinnelsen.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også kobles på merkestoffer så som scintigrafiske merkestoffer, f.eks. technetium 99 eller I-131 ved bruk av standard koblingsmetoder. De merkede forbindelser administreres til pasienter for å lokalisere overflødige mengder av ett eller flere metallproteaser *in vivo*. Evnen av inhibitorene til å selektivt
25 binde metallprotease, utnyttes dermed for å kartlegge fordelingen av disse enzymer *in situ*. Teknikkene kan også anvendes i histologiske fremgangsmåter, og de merkede forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes i kompetitive immunoassayer.

- 30 De følgende ikke begrensende eksempler illustrerer forbindelsene, sammensetningene og anvendelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

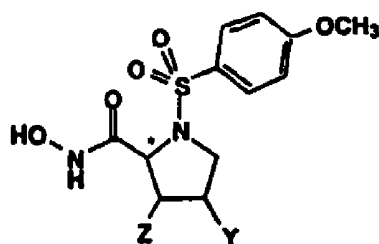
Eksempler

Forbindelsene analyseres ved ^1H - og ^{13}C -NMR, elementanalyse, massespektra og/eller IR-spektra, alt etter hva som er passende.

- 5 Vanligvis destilleres tetrahydrofuran (THF) fra natrium og benzofenon, diisopropylamin destilleres fra kalsiumhydrid, og alle de andre løsemidler erverves med den egnede kvalitet. Kromatografi utføres på kiselgel (70-230 mesh; Aldrich) eller (230-400 mesh; Merk), alt etter hva som er passende.
- 10 Tynnsjiktskromatografisk analyse (TLC) utføres på glass-monterte kiselgelplater (200-300 mesh; Baker) og visualiseres med UV eller 5% fosfomolybdensyre i EtOH.

EKSEMPLENE 1-25

- Den følgende tabell viser strukturen av forbindelser som
- 15 ble fremstilt i henhold til den følgende beskrivelse i eksemplene 1-19:



Eksempel	* (konfigurasjon)	Y	Z
1	d	a-OH	H
2	d	b-OH	H
3	l	a-OH	H
4	l	b-OH	H
5	d	b-OMe	H
6	d	b-(2-benzatiazol)	H
7	d	a-(2-benzatiazol)	H
8	d	b-2(3N-metylimidazol)	H

9	d	a-2(3N-metylimidazol)	H
10	d	b-OPh	H
11	d	b-O(C ₆ H ₄)OCH ₂ Ph	H
12	d	b-O(2-(C ₆ H ₄)NHPH)	H
13	d	b-O(3-pyridyl)	H
14	d	b-SPh	H
15	d	b-S(4-C ₆ H ₄ OMe)	H
16	d	b-S(3-C ₆ H ₄ OMe)	H
17	d	a-OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	H
18	d	a-OCH ₂ OCH ₂ Ph	H
19	d	a-OCH ₂ OCH ₂ CH ₃ OCH ₃	H
20	d	b-SH	H
21	racemisk	H	fenyl
22	d	a-OH, b-Et	H
23	d	a-OH, b-Ph	H
24	d	b-O(4-C ₆ H ₄ -oktyl)	H
25	d	a-OH	gem-(CH ₃) ₂

Ph = fenyl

Me = metyl

C₆H₄ = fenyldiradikal

EKSEMPEL 1

- 5 a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-4R-
hydroksypyrrolidin: *cis*-Hydroksy-D-prolin (50 g; 0,38 mol)
 oppløses i vann:dioksan (1:1, 300 ml) med trietylamin (135
 ml; 0,96 mol). 4-Metoksyfenylsulfonylchlorid (87 g; 0,42
 mol) settes til sammen med 2,6-dimetylaminopyridin (4,6 g;
 10 0,038 mol), og blandingen omrøres i 14 timer ved romtempe-
 ratur. Blandingen inndampes deretter og fortynnes med
 EtOAc. Sjiktene separeres, og det organiske sjikt vaskes 2
 ganger med 1N HCl og 1 gang med saltvann, tørkes over
 MgSO₄, filtreres og inndampes for å gi 83 g fast materiale,
 15 som oppløses i MeOH (500 ml). Tionylchlorid (50 ml) settes
 dråpevis til, og den dannede blanding omrøres i 14 timer.
 Blandingen inndampes deretter til tørrhet og tritureres med
 CHCl₃ for å gi et hvitt fast stoff som er tilstrekkelig

rent for å viderebehandles uten rensing. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 316 (M^+H , 100), 256 (30), 146 (45).

- b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-hydroksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **1a** (361 mg; 1,15 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,45 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen inndampes materialet og fordeles mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi råmateriale, som omkrystalliseres fra hex:EtOAc ved -4°C for å gi det ønskede hvite faste stoff og isolert olje. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 317 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 334 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 20), 339 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 35).

15 EKSEMPEL 2

- a) (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-benzoyloksypyrrolidin: Alkoholen **1a** (780 mg; 2,48 mmol) løses opp i 5 ml metylenklorid. Benzoesyre (604 mg; 4,95 mmol) og trifenyldfosfin (779 mg; 2,98 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksylat (429 ml; 2,73 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles oppå toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 420,0 (M^+H , 100), 250,1 (95), 126,0 (45).

- b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-hydroksypyrrolidin: Metylbenzyldiesteren **2a** (175 g; 0,418 mmol) tas opp i 2,5 ml metanol, behandles med NH_2OK (0,48 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel

(1 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med EtOAc:MeOH:HCO₂H (90:9:1) for å gi et hvitt fast stoff, som deretter omkrystalliseres fra heksan:EtOAc (1:5) for å gi hvite krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 317,1 (M⁺+H, 100), 339,1 (M⁺+Na, 20).

EKSEMPEL 3

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2S)-karbometoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: Til en oppløsning av *trans*-4-hydroksy-L-prolinmetylester (2,0 g; 11,0 mmol) i 10 ml DMF settes 2 ml *N*-metylmorfolin og 4-metoksybenzensulfonylklorid til, og det hele omrøres i 1 time. Oppløsningen fordeles deretter mellom EtOAc og vann, vaskes med 1 N HCl, NaHCO₃, NaCl og tørkes over MgSO₄. Råproduktet kromatograferes deretter over kiselgel med EtOAc for å gi tittelforbindelsen. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 316 (100, M⁺+H).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2S)-N-hydroksykarboks-amido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Utgangsesteren **3a** (500 mg; 1,6 mmol) settes til NH₂OK (1,9 ml; 1 ekv. i MeOH, fremstilt i henhold til Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres i 15 timer. Løsemidlet inndampes, og residuet løses opp i 1N HCl og ekstraheres med EtOAc. Det organiske sjikt tørkes over MgSO₄ og inndampes, og residuet omkrystalliseres fra EtOAc:hex for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 317 (100, M⁺+H), 256 (70).

EKSEMPEL 4

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2S)-karbometoksy-(4S)-hydroksypyrrolidin: Til en oppløsning av *cis*-4-hydroksy-L-prolinmetylester (2,0 g; 11,0 mmol) i 10 ml DMF settes 2 ml *N*-metylmorfolin og 4-metoksybenzensulfonylklorid til, og det hele omrøres i 1 time. Oppløsningen fordeles deretter mellom EtOAc og vann, vaskes med 1 N HCl, NaHCO₃, NaCl, og tørkes over MgSO₄. Råproduktet kromatograferes deretter

over kiselgel med EtOAc for å gi tittelforbindelsen. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 316 (100, $\text{M}^+\text{+H}$).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2S)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-hydroksypyrrolidin: Utgangsesteren **4a** (500 mg; 1,6 mmol) settes til NH_2OK (1,9 ml; 1 ekv. i MeOH, fremstilt i henhold til Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres i 15 timer. Løsemidlet inndampes, og residuet løses opp i 1N HCl og ekstraheres med EtOAc. Det organiske sjikt tørkes over MgSO_4 og inndampes, og residuet omkrystalliseres fra EtOAc:hex for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 317 (100, $\text{M}^+\text{+H}$), 256 (70).

EKSEMPEL 5

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karboksy-(4S)-hydroksypyrrolidin: Diesteren **2a** (10 g; 24 mmol) løses opp i vann:dioksan (1:10, 50 ml) og omrøres over natten i nærvær av litiumhydroksidmonohydrat (5 g; 120 mmol). Blandingen surgjøres med 1N HCl og ekstraheres med EtOAc, vaskes med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi fast stoff, som omkrystalliseres fra EtOAc:hex for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 302 ($\text{M}^- - \text{H}$, 100), 318 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 30).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-metoksy-pyrrolidin: Karboksylsyren **5a** (4,0 g; 13,2 mmol) omrøres i THF ved romtemperatur, og deretter settes natriumhydrid (1,58 g; 39,6 mmol; 3 ekv.; 60% i olje) langsomt til. Etter at hydrogengassutviklingen har stanset, settes metyljodid (5,52 g; 39,6 mmol; 3 ekv.) til reaksjonsblandingen. Den dannede oppløsning omrøres ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen bråkjøles ved tilsetning av vann, og ekstraheres deretter med EtOAc. De organiske ekstrakter inndampes til en olje, og deretter settes metanol og 3 dråper konsentrert HCl til. Oppløsningen oppvarmes deretter til tilbakeløpstemperaturen i 24 timer. Løsemidlet fjernes, og produktet renses ved kiselgelkromatografi (1/1

heksan/EtOAc etterfulgt av 100% EtOAc) for å gi den ønskede metylester i form av et hvitt krystallinsk fast stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 330 (M^+ , 100).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-metoksypyrrolidin: Esteren **5b** (0,50 g; 1,52 mmol) tas opp i 2 ml metanol, behandles med NH_2OK (2,5 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Oppløsningen helles i vann og surgjøres til ca. pH 2. Den dannede oppløsning ekstraheres med CH_2Cl_2 , tørkes (Na_2SO_4) og inndampes til et hvitt fast stoff. Rensing av det dannede faste stoff utføres ved omkrystallisasjon fra EtOAc:heksan (3:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt krystallinsk fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 331,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 348,0 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 85), 353,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 45).

EKSEMPEL 6

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonamido-(2R)-karbometoksy-(4R)-trifluormetansulfonylpyrrolidin: Utgangsalkoholen **1a** (221 mg; 0,702 mmol) tas opp i tørt CH_2Cl_2 under argon og avkjøles til 0°C . 2,6-Lutidin (326 ml; 2,81 mmol) settes til gjennom en sprøyte, etterfulgt av en langsom sprøyte-tilsetning av trifluormetansulfonylanhydrid (153 ml; 0,912 mmol), og den dannede gule blanding holdes i 1 time ved 0°C og fordeles deretter mellom vann og EtOAc. Det organiske sjikt tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes. Råresiduet kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (4:1 til 1:1) for å gi det ønskede hvitaktige faste stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 411 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 25) 394 (M^++H , 21), 224 (82), 155 (23), 128 (100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-2-merkaptobenzotiazolylpyrrolidin: Triflatet **6a** (145 mg; 0,353 mmol) løses opp i metylenklorid (1 ml) under argon, og 2,6-lutidin (61 ml; 0,529 mmol) settes til gjennom en

sprøyte, etterfulgt av 2-merkaptobenzotiazol (65 mg; 0,388 mmol). Etter 1 time settes kiselgel (1,5 ml) til blandingen, som deretter inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding settes deretter til toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 1:5) for å gi den rene tittelforbindelse i form av en klar olje. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 465 (M⁺+H, 10), 300 (38), 240 (13), 168 (21), 150 (33), 136 (100).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: En 1,76M-oppløsning av kaliumhydroksylamin i metanol fremstilles. 1,76M-oppløsningen (0,4 ml; 0,711 mmol) settes direkte til metylesteren **6b** (0,165 g; 0,356 mmol), og reaksjonsblandingen omrøres over natten. Oppløsningen surgjøres med 1N HCl og ekstraheres deretter 3 ganger med etylacetat, tørkes med magnesiumsulfat, filtreres og inndampes. Kromatografi utføres på kiselgel ved bruk av etylacetat:heksan:maursyre (1:1:0,1) for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 466,0 (M⁺+H, 100), 408,2 (M⁺+Na, 20).

20 EKSEMPEL 7

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-hydroksypyrrolidin: Syren **5a** (4 g; 9,55 mmol) oppløses i metanol (50 ml), behandles med tionylklorid (3 ml) og omrøres over natten. Blandingen inndampes deretter til tørrhet og omkrystalliseres fra EtOAc:heksan for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 316 (M⁺+H, 100), 256 (60), 158 (25), 146 (30).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4R)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Utgangsalkoholen **7a** (323 mg; 1,03 mmol) tas opp i 4 ml CH₂Cl₂, til denne blanding settes trifenyldiosfen (351 mg; 1,35 mmol), 2-merkaptobenzotiazol (189 mg; 1,13 mmol) og dietyldiazodikarboksylat (195 mM; 1,24 mmol), og blandingen omrøres i 0,5 h, hvorefter 5 ml kiselgel settes til blandingen, som

deretter inndampes til tørrhet. Det tørre residuum helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne og elueres med hek-san:EtOAc (4:1 til 1:4) for å gi en klar olje. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 465 (M^+H , 5), 300 (20), 150 (25), 136 (100), 128 (25).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4R)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Metyl-esteren **7b** (372 g; 0,802 mmol) tas opp i 1,5 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,4 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med hek-san:EtOAc (1:2) for å fjerne urenheter, og deretter EtOAc:MeOH (9:1). Det dannede produkt omkrystalliseres fra kloroform for å gi hvite krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 466,1 (M^+H , 100), 488,0 (M^+Na , 12).

EKSEMPEL 8

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-[(1N)-metyl-2-merkaptimidazyl]pyrrolidin: Alkoholen **1a** (700 mg; 2,22 mmol) løses opp i 12 ml metylenklorid. 2-Merkapto-1-metylimidazol (304 mg; 2,66 mmol) og trifenylfosfin (873 mg; 3,33 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksylat (420 ml; 2,66 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 412 (M^+H , 100), 242 (5), 115 (28).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-[(1N)-metyl-2-merkaptimidazyl]pyrrolidin: Este-

ren **8a** (500 mg; 1,22 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (2,11 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes
 5 tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1), etterfulgt av EtOAc:MeOH: NH_4OH (9:1:0,1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel.
 10 intensitet) 413 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 435 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 20).

EKSEMPEL 9

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-[(1N)-metyl-2-merkaptimidazyl]pyrrolidin: Alkoholen **7a** (700 mg; 2,22 mmol) løses opp i 12 ml metylenklorid. 2-
 15 Merkaptio-1-metylimidazol (304 mg; 2,66 mmol) og trifenyfosfin (873 mg; 3,33 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksylat (420 ml; 2,66 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen
 20 inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 412 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 242 (5), 115 (28).

25 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4R)-[(1N)-metyl-2-merkaptimidazyl]pyrrolidin: Esteren **9a** (500 mg; 1,22 mmol) tas opp i 5 ml metanol, behandles med NH_2OK (2,11 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s.
 30 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI

MS: m/z (rel. intensitet) 413,0 (M^+H , 100), 435,0 (M^+Na , 20).

EKSEMPEL 10

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-
 5 fenoksy-pyrrolidin: Alkoholen **1a** (1,3 g; 4,12 mmol) løses
 opp i 3 ml metylenklorid. Fenol (0,8 g; 8,24 mmol) og tri-
 fenylfosfin (2,16 g; 8,24 mmol) settes deretter til, etter-
 fulgt av dietylazodikarboksylat (1,2 ml; 7,84 mmol). Etter
 3 timer filtreres reaksjonsblandingen og inndampes til en
 10 olje, som renses på kiselgel ved bruk av etylacetat:hek-
 san:metylenklorid (1:3:1) for å gi det ønskede produkt i
 form av en olje. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 409 (100,
 M^+NH_3), 392 (72, M^+H).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-
 15 amido-(4*S*)-fenoksy-pyrrolidin: Metylesteren **10a** (0,6 g; 1,53
 mmol) tas opp i 3 ml metanol, behandles med NH_2OK (5 ml;
 1,7 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i
 Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten.
 Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blan-
 20 dingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre
 kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne,
 som deretter elueres med maursyre:EtOAc (0:1 til 3:97) for
 å gi 0,36 g hvitt skumaktig fast stoff, som omkrystallise-
 res fra heksan:EtOAc for å gi det ønskede produkt. ESI MS:
 25 m/z (rel. intensitet) 415 (38, M^+Na), 410 (10, M^+NH_4), 393
 (100, M^+H).

EKSEMPEL 11

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-
[(4-benzyloksi)fenoksy]pyrrolidin: Trifenylfosfin (2,5 g;
 9,51 mmol) løses opp i 20 ml THF. Dietylazodikarboksylat
 30 (1,9 ml; 9,51 mmol) settes dråpevis til ved 0°C. Etter 30
 minutters omrøring settes en oppløsning av 4-(benzyloksi)-
 fenol (2,38 g; 11,9 mmol) og alkoholen **1a** (1,5 g; 4,76

mmol) i 15 ml THF dråpevis til. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur over natten, og inndampes til en olje. Råproduktet renses ved "flash"-kromatografi (heksan/EtOAc 4:1 til 1:1) på kiselgel for å gi
 5 det ønskede produkt. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 498 (100, M⁺+H), 328 (24).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(4-benzyloksy)fenoksy-pyrrolidin: Metylesteren
 10 **11a** (0,7 g; 1,4 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (8 ml; 1,7 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres i 3 timer. Kiselgel (1,5 ml) settes til blandingen, og løse-
 midlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne som deretter elueres
 15 med heksan:EtOAc (1:1) til EtOAc:CH₃OH (1:0 til 1:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 521 (30, M⁺+Na), 516 (14, M⁺+NH₄), 499 (100, M⁺+H).

EKSEMPEL 12

20 a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(3-N-fenylamino)fenoksy-pyrrolidin: Trifenylfosfin (2,5 g; 9,52 mmol) løses opp i 20 ml THF. Dietylazodikarboksylat (1,95 ml; 9,52 mmol) settes dråpevis til ved 0°C. Etter 30
 minutter under omrøring settes en oppløsning av 3-hydroksy-
 25 difenylamin (2,2 g; 11,9 mmol) og alkoholen **1a** (1,5 g; 4,76 mmol) i 15 ml THF dråpevis til. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur i 2 timer, og inndampes til en olje. Råproduktet renses ved "flash"-
 kromatografi (heksan/EtOAc, 7:3 til 1:1) på kiselgel for å
 30 gi det ønskede produkt. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 505 (8, M⁺+Na), 483 (100, M⁺+H).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(3-N-fenylamino)fenoksy-pyrrolidin: Metylesteren
12a (0,68 g; 1,38 mmol) tas opp i 2 ml metanol, behandles

med NH_2OK (6 ml; 1,7 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under
 5 vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med $\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:0 til 9:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 506 (36, $\text{M}^+\text{+Na}$), 484 (100, $\text{M}^+\text{+H}$).

10

EKSEMPEL 13

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(3-pyridinoksy)pyrrolidin: Trifenylfosfin (2,42 g; 9,2 mmol) løses opp i 20 ml THF. Diethylazodikarboksyilat (1,81 ml; 9,2 mmol) settes dråpevis til ved 0°C . Etter 30 minutter under
 15 omrøring settes en oppløsning av 3-hydroksypyridin (1,32 g; 13,83 mmol) og alkoholen **1a** (1,5 g; 4,61 mmol) i 15 ml THF dråpevis til. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur i 2 timer, og inndampes til en olje. Råproduktet renses ved "flash"-kromatografi (hexan/ EtOAc : 1/1 til EtOAc) på kiselgel for å gi det ønskede produkt. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 393 (100, $\text{M}^+\text{+H}$), 279 (88), 223 (70).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-fenoksy-pyrrolidin: Metylesteren **13a** (0,18 g; 0,46 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (0,5 ml; 1,7 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over
 25 natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med $\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:0 til 1:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff, som krystalliseres fra metylenklorid for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 432 (10, $\text{M}^+\text{+K}$), 416 (8, $\text{M}^+\text{+Na}$), 394 (100, $\text{M}^+\text{+H}$).
 35

EKSEMPEL 14

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-merkaptofenylpyrrolidin: Alkoholen **1a** (200 mg; 0,0634 mmol) løses opp i 2 ml metylenklorid. Tiofenol (78 ml; 0,671 mmol) og trifenylfosfin (250 mg; 0,951 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksylat (120 ml; 0,761 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi det ønskede hvite faste stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 408 ($\text{M}^+\text{+H}$, 15), 238 (100), 128 (99), 109 (93).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonamido-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*S*)-merkaptofenylpyrrolidin: Utgangs-metylesteren **14a** (169 mg; 0,415 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (0,725 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) og deretter med EtOAc:MeOH: NH_4OH (9:1:0,1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 409,2 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 426,2 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$, 12), 431,1 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 25).

EKSEMPEL 15

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonamido-(2*R*)-karbometoksy-(4*R*)-metansulfonylpyrrolidin: Utgangsalkoholen **1a** (17,9 g; 57 mmol) tas opp i tørt CH_2Cl_2 (100 ml) i nærvær av Et_3N (25 ml) ved romtemperatur. Metansulfonylchlorid (4,87 ml; 63 mmol) settes dråpevis til, den dannede blanding omrøres over natten, og den følgende morgen fordeles blandingen mellom vann og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes. Det dan-

nede faste stoff omkrystalliseres fra EtOAc:heksan for å gi tittelforbindelsen i form av hvite prizmer. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 411 (M+NH₄⁺, 25), 394 (M⁺+H, 21), 224 (82), 155 (23), 128 (100).

- 5 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(4-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin: Utgangs-mesylatet **15a** (267 mg; 0,68 mmol) og 4-metoksytiofenol (88 ml; 0,713 mmol) tas opp i THF (4 ml) ved romtemperatur under argon, og t-butoksid (78 mg; 0,713 mmol) settes til. Blandingen omrøres i 1
10 time og fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes for å gi 354 mg residuum, som deretter kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (8:1 til 2:1) for å gi tittelforbindelsen i form av en klar
15 olje. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 438 (M⁺+H, 50), 268 (100), 208 (21), 155 (81), 128 (79), 109 (45).

- c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(4-metoksyfenyltioloksy)pyrrolidin: Utgangs-metylesteren **15b** (129 mg; 0,295 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (0,85 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen
25 av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:2 til 0:1) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 439 (M⁺+H, 100), 456 (M⁺+NH₃, 30).

30

EKSEMPEL 16

- a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(3-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin: Utgangs-mesylatet **15a** (267 mg; 0,68 mmol) og 3-metoksytiofenol (88 ml; 0,713 mmol) tas opp i THF (4 ml) ved romtemperatur under argon, og t-butok-

sid (78 mg; 0,713 mmol) settes til. Blandingen omrøres i 1 time og fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi et residuum, som deretter kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (8:1 til 2:1) for å gi tittelforbindelsen i form av en klar olje. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 438,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 17), 268,0 (100), 155 (65).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(3-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin: Utgangsmetylesteren **16a** (1,58 mg; 0,361 mmol) tas opp i 5 ml metanol, behandles med NH_2OK (0,624 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) og deretter med EtOAc:MeOH: NH_4OH (9:1:0,1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 439 (M^++H , 10), 456,0 (M^++NH_4^+ , 40), 461,0 (M^++Na^+ , 27).

EKSEMPEL 17

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-etyloksymetoksy-pyrrolidin: Kloretylmetyleter (0,884 ml; 9,54 mmol) ble satt dråpevis til en omrørt oppløsning av metylesteren **1a** (1,00 g; 3,18 mmol) i CH_2Cl_2 (12 ml) og DIPEA (0,830 ml), og det hele ble omrørt i 16 timer. Ytterligere CH_2Cl_2 ble satt til, blandingen ble vasket med mettet NaHSO_4 og tørket over natriumsulfat, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Det tørkede materiale ble rensset over en kiselgelkolonne idet man først eluerte med heksan:EtOAc (8:2), etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) og deretter med EtOAc for å gi en fargeløs olje. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 374,02 (M^++H , 100), 391,03 (M^++NH_3 , 70).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-etyloksymetoksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **17a** (1,13 g; 3,03 mmol) tas opp i 4 ml metanol:tetrahydrofuran (1:1), behandles med NH_2OK (4 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres
 5 over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blå-
 10 ses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra kaldt EtOAc:heksan for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 374,02 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 391,03 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 70).

EKSEMPEL 18

15 a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-benzyloksymetoksypyrrolidin: Benzyklormetyleter (2,25 g; 9,54 mmol) settes dråpevis til en omrørt oppløsning av metylesteren **1a** (1,00 g; 3,18 mmol) i CH_2Cl_2 (12 ml) og DIPEA (0,830 ml; 4,77 mmol), og det hele omrøres i fire
 20 dager. Ytterligere CH_2Cl_2 settes til, og blandingen vaskes med mettet NaHSO_4 og tørkes over natriumsulfat, og løsemidlet fjernes under vakuum. Det tørkede materiale renses over en kiselgelkolonne under eluering først med heksan og deretter med heksan:EtOAc (7:3) for å gi en fargeløs olje.
 25 ESI MS: m/z (rel. intensitet) 436,07 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 453,09 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 70).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4R)-benzyloksymetoksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **18a** (1,00 g; 2,29 mmol) tas opp i 2 ml metanol/tetra-
 30 hydrofuran (1:1) og behandles med NH_2OK (2 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med hek-
 35 san:etylacetat (7:3) etterfulgt av etylacetat for å gi et

klart glass, som tørkes til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet ble omkrystallisert fra kald metanol for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 436,98 (M^+H , 100), 453,97 (M^+NH_3 , 30).

5

EKSEMPEL 19

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-(2-metoksyetyloksy)metoksypyrrolidin: MEM-klorid (1,09 ml; 9,54 mmol) settes dråpevis til en omrørt oppløsning av alkoholen **1a** (1,00 g; 3,18 mmol) i CH_2Cl_2 (12 ml) og DIPEA
10 (0,830 ml), og det hele omrøres i 16 timer. Ytterligere CH_2Cl_2 settes til, blandingen vaskes med mettet NaH_2SO_4 og tørkes over natriumsulfat, og løsemidlet fjernes under vakuum. Det tørkede materiale renses over en kiselgel-kolonne under eluering med først heksan:EtOAc (1:1) for å
15 gi en fargeløs olje. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 403,99 (M^+H , 70), 421,01 (M^+NH_3 , 100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-(2-metoksyetyloksy)metoksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **19** (450 mg; 1,12 mmol) tas opp i 2 ml metanol:tetrahydrofuran
20 (1:1) og behandles med NH_2OK (2 ml; 1,25 M i metanol), og det hele omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med EtOAc
25 etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet ble omkrystallisert fra kaldt EtOAc:heksan for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 405,05 (M^+H , 100), 422,01 (M^+NH_3 , 20).

30

EKSEMPEL 20

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-tioacetoksy-pyrrolidin: Trifenylfosfin (0,9 g; 3,42 mmol) løses opp i 12 ml THF. Dietylazodikarboksylat (0,54 ml;

- 3,42 mmol) settes dråpevis til ved 0°C. Etter 30 minutter med omrøring settes en oppløsning av tioeddiksyre (0,4 ml; 5,13 mmol) og alkoholen **1a** (0,54 g; 1,71 mmol) i 10 ml THF dråpevis til. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur i 2 timer, og inndampes til en olje. Råmaterialet renses ved flash-kromatografi (CH₂Cl₂:heksan (1:1) til CH₂Cl₂:EtOAc (50:1) til CH₂Cl₂:EtOAc (25:1)) på kiselgel for å gi det ønskede produkt. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 391 (100, M⁺+NH₃), 374 (65, M⁺+H).
- 10 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-hydroksykarboksamido-(4S)-tiopyrrolidin: Tioesteren **20a** (0,4 g; 1,07 mmol) løses opp i 2 ml metanol og avgasses med argon. En oppløsning av NH₂OK (6,1 ml; 1,7 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) avgasses også, og settes til tioester-oppløsningen. Etter 2 timers omrøring surgjøres reaksjonsblandingen med 1N HCl, inndampes for å fjerne løsemidlet og fordelses deretter mellom HCl og etylacetat. Etylacetatsjiktet vaskes med saltvann, tørkes over MgSO₄ og inndampes til en olje. Råproduktet renses ved "flash"-kromatografi (1% maursyre i EtOAc) på kiselgel for å gi det ønskede produkt. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 333 (90, M⁺+H).

EKSEMPEL 21

- a. (±)-(1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(3S)-fenylpyrrolidin: (±)-trans-3-fenylprolin (403 mg; 1,73 mmol; fremstilt slik det beskrives i *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4371) løses opp i vann:dioksan (1:1; 5 ml) med trietylamin (0,6 ml; 4,33 mmol). 4-Metoksyfenylsulfonylklorid (393 mg; 1,9 mmol) settes til sammen med 2,6-dimetylaminopyridin (katalytisk), og blandingen omrøres i 14 timer ved romtemperatur. Blandingen inndampes deretter og fortynnes med EtOAc. Sjiktene separeres, og det organiske sjikt vaskes 2x med 1N HCl og 1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes for å gi 623 mg fast materiale, som løses opp i MeOH (15 ml). Tionylklorid (1,5 ml) settes dråpevis til,

og den dannede blanding omrøres i 14 timer. Kiselgel (4 ml) settes til, og blandingen inndampes. Det dannede pulver helles på en "flash"-kiselgelkolonne og elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 376,1 (M^+H , 100), 316,1 (22).

b. (±)-(1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksy-karboksamido-(3*S*)-fenylpyrrolidin: Metylesteren **21a** (0,262 g; 0,699 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,2 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc: HCO_2H (2:1 til 0:1) for å gi et rent hvitt fast stoff, som omkrystalliseres fra $CHCl_3$:heksan (3:1) for å gi hvite krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 377,1 (M^+H , 100), 394,1 (M^+NH_3 , 22).

EKSEMPEL 22

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karboksy-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: *cis*-Hydroksy-D-prolin (10 g; 0,38 mol) løses opp i vann:dioksan (1:1; 60 ml) med trietylamin (25 ml). 4-Metoksyfenylsulfonylchlorid (17,4 g; 0,084 mol) settes deretter til, sammen med 2,6-dimetylaminopyridin (0,92 g; 0,008 mol), og blandingen omrøres i 14 timer ved romtemperatur. Blandingene inndampes deretter og fortynnes med EtOAc. Sjiktene separeres, og det organiske sjikt vaskes 2× med 1*N* HCl og 1× med saltvann, tørkes over $MgSO_4$, filtreres og inndampes for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: 302,2 (M^+H , 100), 319,3 (M^+NH_4 , 85).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karboksy-4-okso-pyrrolidin: En 0,76 M batch av Jones' reagens fremstilles. Karboksyalkoholen **22a** (10,0 g; 31,7 mmol) løses opp i 175 ml aceton, og det hele avkjøles til 0°C. Jones' reagens settes

til (420 ml; 317 mmol), og det hele omrøres ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann og ekstraheres tre ganger med EtOAc. De organiske sjikt vaskes 3× med vann og 1× med natriumklorid, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Materialet omkrystalliseres fra hex:EtOAc for å gi ren ketosyre. ESI MS: 300,3 ($M^+ + H$, 93), 317,3 ($M^+ + NH_4$, 100).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4,4)-(R)-hydroksyetylpyrrolidin: Ketonet **22b** (0,500 g; 1,67 mmol) tas opp i 10 ml THF og avkjøles til -15°C . Etylmagnesiumbromid (3,67 ml; 1M i THF, 3,67 mmol) settes til denne blanding. Blandingen omrøres i 30 minutter, hvorefter den fordeles mellom 1N HCl og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og inndampes. Råmaterialet omrøres deretter over natten i metanol med 0,5 ml SOCl_2 og inndampes til tørrhet. Råmaterialet kromatograferes over "flash"-kiselgel med hex:EtOAc (1:1) for å gi den rene tittelforbindelse. ESI MS: 363,3 ($M^+ + NH_4$, 45), 346,3 ($M^+ + H$, 100).

d. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-hydroksykarboksamido-(4,4)-(R)-hydroksyetylpyrrolidin: Metylesteren **22c** (431 mg; 1,26 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (2 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc: HCO_2H (2:1 til 0:1) for å gi et rent hvitt fast stoff, som omkrystalliseres fra CHCl_3 :heksan (3:1) for å gi hvite krystaller. ESI MS: 362,2 ($M^+ + NH_3$, 60), 345,2 ($M^+ + H$, 100), 327,2 (15).

EKSEMPEL 23

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4,4)-(R)-gem-hydroksyfenylpyrrolidin: Ketosyren **22b** (441 mg;

1,47 mmol) behandles med fenylmagnesiumbromid (3,7 ml; 3,7 mmol) slik det ble beskrevet for **22c**, for å gi et sort residuum. Dette behandles deretter med K_2CO_3 (760 mg; 5,5 mmol) og MeI (0,343 ml; 5,5 mmol) i 10 ml DMF i 45 minutter. Denne blanding fordeles deretter mellom EtOAc og saltvann. Det organiske sjikt tørkes deretter over $MgSO_4$, filtreres og inndampes. Det ubehandlede residuum kromatograferes deretter over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (9:1 til 7:3) for å gi tittelforbindelsen i form av en brun olje. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 409,4 ($M+NH_4^+$, 100), 392,4 (M^+H , 75), 374,4 (65), 204,2 (72).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4,4)-(R)-gem-hydroksyfenylpyrrolidin: Esteren **23a** (174 mg; 0,445 mmol) omdannes til tittel-hydroksamsyren slik det ble beskrevet for **22d**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 410,6 ($M+NH_4^+$, 100), 393,4 (M^+H , 75), 375,5 (65).

EKSEMPEL 24

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(4-oktyl)fenoksysyklobutylamin: Trifenylfosfin (2,5 g; 9,51 mmol) ble oppløst i 20 ml THF, og dietylazodikarboksylat (1,9 ml; 9,51 mmol) ble satt dråpevis til ved 0°C. Etter 30 minutters omrøring ble en oppløsning av 4-oktylfenol (2,46 g; 11,9 mmol) og alkoholen **1a** (1,5 g; 4,76 mmol) i 20 ml THF satt dråpevis til. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur over natten, og inndampet til en olje. Råproduktet ble renset ved "flash"-kromatografi (heksan/EtOAc 1:1) på kiselgel for å gi det ønskede produkt. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 504 (44, M^+H), 334 (100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonamido-(2R)-hydroksykarboks-amido-(4S)-(4-oktyl)fenoksy-pyrrolidin: Metylesteren **24a** (1,1 g; 2,1 mmol) ble tatt opp i 1 ml metanol, behandlet med NH_2OK (8 ml; 1,7 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og

omrørt i 30 timer. Kiselgel (1,5 ml) ble satt til blandingen, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Den tørre kiselgel ble helt på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter ble eluert med EtOAc:CH₃OH (95:5 til 90:10) for å gi 0,6 g (61% utbytte) av det ønskede produkt i form av et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 527 (30, M⁺+Na), 522 (25, M⁺+NH₄), 505 (100, M⁺+H).

EKSEMPEL 25

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-4-okso-pyrrolidin: En 0,76 M batch av Jones' reagens ble fremstilt. Alkoholen 1a (10,0 g; 31,7 mmol) ble løst opp i 175 ml aceton og avkjølt til 0°C. Jones' reagens ble satt til (420 ml; 317 mmol), og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert 3× med EtOAc. De organiske sjikt ble vasket 3× med vann og 1× med natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og inndampet. Kromatografi ble utført på kiselgel ved bruk av EtOAc:heksan (1:1) for å gi ren forbindelse. Utgangsstoff ble også isolert. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 314,0 (M⁺+H, 100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-3,3-dimetyl-4-oksopyrrolidin: En oppløsning av kaliumbis(trimetylsilyl)amid (0,5 M; 10,2 mmol) i 20,5 ml toluen avkjøles til 0°C under en argonatmosfære, og fylles med 10 ml 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon. Blandingen avkjøles til -78°C. En oppløsning av substratet 25a (800 mg; 2,56 mmol) i 20 ml THF settes deretter dråpevis til, og den dannede blanding omrøres i 1 time. Jodmetan (1,59 ml; 25,6 mmol) settes deretter til, og reaksjonsblandingen omrøres ved -78°C og fordeles deretter mellom EtOAc og fortynnet KHSO₄. Det organiske sjikt vaskes deretter med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Råoljen kromatograferes deretter over "flash"-kiselgel med hex:EtOAc (3:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen. CI⁺

MS: m/z (rel. intensitet) 359 ($M+NH_4^+$, 17), 342 (M^++H , 20), 172 (100).

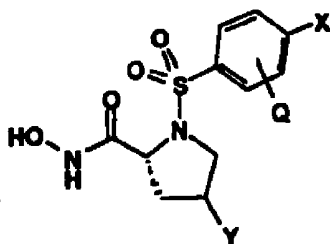
c. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-3,3-dimetyl-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Utgangsketonet **25b** (241 mg; 0,70 mmol) tas opp i 5 ml metanol og behandles med $NaBH_4$ (42 mg; 1,05 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time, bråkjøles med 1*N* HCl og fordeles mellom 1*N* HCl og EtOAc. Blandingen fordeles deretter mellom 1*N* HCl og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over $MgSO_4$, filtreres og inndampes. Den rå olje kromatograferes over "flash"-kiselgel for å gi tittelforbindelsen i form av en klar syrup. 1H NMR tyder på en (10:1) diastereomer blanding. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 346 (M^++H , 100), 363 (M^++NH_3).

d. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-3,3-dimetyl-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Utgangsesteren **25c** (90 mg; 0,26 mmol) omdannes til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for **22d**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 354,2 (M^++H , 100), 362,2 (M^++NH_3 , 65), 383,1 (M^++K , 55).

20

EKSEMPLENE 26-41

I de følgende eksempler betyr W og Z hydrogen, Y betyr OH, n betyr 1, Ar betyr substituert eller usubstituert fenyl, og X og Q viser til substituenten på fenylringen:



Eksempel	X	Q	Y
26	Me	H	a-OH
27	OMe	3-OMe	a-OH

28	OMe	2-NO ₂	a-OH
29	O(n-Bu)	H	a-OH
30	O(n-Bu)	H	b-OH
31	Br	H	a-OH
32	Br	3-Me	a-OH
33	Cl	2-Cl	a-OH
34	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	a-OH
35	OPh	H	a-OH
36	OCH(CH ₃) ₂	H	a-OH
37	Br	2-Me	b-S(3-C ₆ H ₄ OMe)
38	O(n-Bu)	H	b-2-merkaptobenzotiazol
39	OMe	2-NO ₂	b-2-merkaptobenzotiazol
40	O(n-Bu)	H	b-S(4-C ₆ H ₄ OMe)
41	O(n-Bu)	H	O-(3-pyridyl)

Me = metyl

Et = etyl

Bu = butyl

EKSEMPEL 26

- 5 a. (1*N*)-4-Metylfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*R*)-
hydroksypyrrolidin: *cis*-Hydroksy-D-prolinmetylester (303
mg; 2,09 mmol) løses opp i DMF (3 ml) og *N*-metylmorfolin (1
ml) og omrøres under luft i 14 timer ved romtemperatur i
nærvær av *p*-toluensulfonylchlorid (418 g; 2,19 mmol). Blan-
10 dingen fordeles deretter mellom EtOAc og 1*N* HCl. Sjøktene
separeres, og det organiske sjikt vaskes 1x med 1*N* HCl og
1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes
for å gi 341 mg råmateriale, som kromatograferes over
"flash"-kiselgel med heksan:MeOH (19:1) for å gi det
15 ønskede materiale i form av et hvitt fast stoff. CI⁺ MS:
m/z (rel. intensitet) 300 (M⁺+H, 60), 240 (28), 146 (88),
126 (100).
- b. (1*N*)-4-Metylfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-
(4*S*)-hydroksypyrrolidin: Metylesteren **26a** (144 mg; 0,482
20 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (0,61 ml;
0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i

Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen inndampes materialet og fordeles mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi 134 mg
 5 råmateriale, som kromatograferes over "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (10:1) for å gi det ønskede produkt, som deretter omkrystalliseres for å gi det ønskede hvite faste stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 301,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 318,0 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 35), 322,8 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 70).

10

EKSEMPEL 27

a. (1N)-3,4-Dimetoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: cis-Hydroksy-D-prolinmetylester (2,71 g; 18,7 mmol) løses opp i DMF (10 ml) og N-metylmorfolin (5 ml), og omrøres under luft i 14 timer ved rom-
 15 temperatur i nærvær av 3,4-dimetoksyfenylsulfonylklorid (4,65 g; 19,6 mmol). Blandingen fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Sjiktene separeres, og det organiske sjikt vaskes 1x med 1N HCl og 1x med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi 3,98 g råmateriale, som
 20 kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (2:1 til 1:4) for å gi det ønskede materiale i form av et hvitt fast stoff. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 346 (M^++H , 100), 286 (20), 146 (15).

b. (1N)-3,4-Dimetoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksy-karboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Metylesteren **27a** (250
 25 mg; 0,724 mmol) tas opp i 5 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,25 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5
 30 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 347,0 (M^++H , 100), 369,1 (M^++Na , 45).

EKSEMPEL 28

a. (1N)-(2-Nitro-4-metoksyfenylsulfonyl)-(2R)-karbo-
metoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: *cis*-Hydroksy-D-prolin
(3,02 g; 23,1 mmol) løses opp i vann:dioksan (1:1; 300 ml)
5 med trietylamin (7,9 ml; 57,5 mmol). 2-Nitro-4-metoksy-
fenylsulfonylchlorid (6,38 g; 25,4 mol) settes til sammen
med 2,6-dimetylaminopyridin (281 mg; 2,31 mmol), og blan-
dingen omrøres i 14 timer ved romtemperatur. Blandingen
inndampes deretter og fortynnes med EtOAc. Sjiktene separe-
10 res, og det organiske sjikt vaskes 2× med 1N HCl og 1× med
saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes for å
gi 7,06 g fast materiale, som løses opp i MeOH (100 ml).
Tionylchlorid (10 ml) settes dråpevis til, og den dannede
blanding omrøres i 14 timer. Blandingen inndampes deretter
15 til tørrhet og tritureres med CHCl₃ for å gi et brunaktig
fast stoff, som er tilstrekkelig rent for å viderebehandles
uten rensing. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 378 (M+NH₄⁺,
40), 361 (M⁺+H, 100), 331 (12), 301 (43), 144 (95).

b. (1N)-(2-Nitro-4-metoksyfenylsulfonyl)-(2R)-N-hydroksy-
20 karboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Metylesteren **28a** (300
mg; 0,833 mmol) tas opp i 4 ml metanol, behandles med NH₂OK
(1,44 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det
beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres
over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2
25 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den
tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgel-
kolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (4:1) og
deretter med EtOAc:MeOH:NH₄OH (8:2:0,1) for å gi et hvitt
fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 362,0 (M⁺+H,
30 100), 379,2 (M⁺+NH₄⁺, 7), 384,1 (M⁺+Na⁺, 55).

EKSEMPEL 29

a. (1N)-(4-n-Butoksyfenylsulfonyl)-(2R)-karbometoksy-
(4R)-hydroksypyrrolidin: *cis*-D-Hydroksyprolinmetylester
(583 mg; 4,02 mmol) løses opp i DMF (7 ml) og N-metylmorfo-

lin (3 ml), og omrøres under luft i 14 timer ved romtemperatur i nærvær av *para*-*n*-butoksyfenylsulfonylchlorid (1,00 g; 4,02 mmol). Blandingen fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Sjiktene separeres, og det organiske sjikt vaskes
 5 1x med 1N HCl og 1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes for å gi 1,2 g råmateriale, som kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (4:1 til 1:3) for å gi materialet i form av et hvitt fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 358 (M⁺+H, 100), 298 (23), 146
 10 (53), 114 (24).

b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonamido-(2*R*)-*N*-hydroksy-karboksamido-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Metylesteren **29a** (347 mg; 0,971 mmol) tas opp i 2 ml metanol, behandles med NH₂OK (1,68 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det
 15 beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (4:1) og
 20 deretter med EtOAc:MeOH:NH₄OH (4:1:0,1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 359,1 (M⁺+H, 100), 381,1 (M⁺+Na, 45).

EKSEMPEL 30

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-benzoylpyrrolidin: Alkoholen **29a** (200 mg; 0,56 mmol) løses
 25 opp i 1,5 ml metylenklorid. Benzoesyre (82 mg; 0,672 mmol) og trifenylfosfin (220 mg; 0,84 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksyilat (106 ml; 0,672 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og
 30 blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (3:1 til 2:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel.

intensitet) 479,1 ($M+NH_4^+$, 55), 462,0 (M^++H , 30), 250,0 (100), 126 (38).

b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-hydroksypyrrolidin: Metylesteren **30a** (154 mg; 0,334 mmol) tas opp i 2 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,0 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgel-kolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) og til slutt med EtOAc:MeOH: NH_4OH (9:1:0,1) for å gi et klart glassaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 359 (M^++H , 40), 376 ($M+NH_4^+$, 30), 381 ($M+Na^+$, 20).

15 EKSEMPEL 31

a. (1*N*)-4-Brombenzensulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Tittel-esteren ble fremstilt slik det ble beskrevet for forbindelse **28a**, fra *cis*-hydroksy-D-prolin (4,43 g; 35,1 mmol) og 4-brombenzensulfonylchlorid. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 364,0 (M^++H , 95), 366,0 (M^++H , 95), 381,0 (M^++NH_3 , 98), 383,0 (M^++NH_3 , 100).

b. (1*N*)-4-Brombenzensulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Tittel-hydroksamsyren ble fremstilt fra esteren **31a** (7,59 g; 20,9 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **25**. Det dannede materiale ble omkrystallisert fra EtOAc. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 365,1 (M^++H , 98), 367,1 (M^++H , 100), 382,2 ($M+NH_4^+$, 45), 384,2 ($M+NH_4^+$, 45).

EKSEMPEL 32

30 a. (1*N*)-2-Metyl-4-brombenzensulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*R*)-hydroksypyrrolidin: Tittel-esteren ble fremstilt slik det ble beskrevet for forbindelse **28a**, fra *cis*-hydroksy-D-

prolin (361 mg; 2,76 mmol) og 2-metyl-4-brombensensulfonyl-klorid. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 397 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 100), 395 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 95), 380 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 50), 378 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 45), 317 (35), 300 (20), 146 (40).

- 5 b. (1N)-2-Metyl-4-brombensensulfonyl-(2R)-hydroksy-karboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittel-hydroksamsyren ble fremstilt fra esteren **32a** (271 mg; 0,72 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **28**. Det dannede materiale ble omkrystallisert fra vann. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 398
10 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 85), 396 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 80), 379 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 90), 381 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100).

EKSEMPEL 33

- a. (1N)-2,4-Diklor-(2R)-karbometoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittelforbindelsen fremstilles slik det ble beskrevet for forbindelse **28a**, fra *cis*-hydroksy-D-prolin (500 mg; 3,8 mmol) og 2,4-diklorbensensulfonylklorid (1,03 g; 4,2 mmol). ESI MS: m/z (rel. intensitet) 354,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 356,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 73), 371,0 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$, 78), 373,0 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$, 54).
15

- b. (1N)-2,4-Diklor-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittelforbindelsen fremstilles fra esteren **33a** (550 mg; 1,55 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **28b**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 355,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100), 372,2 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$, 67).
20

EKSEMPEL 34

- 25 a. 4-(2-Metoksyetoksy)fenylsulfonylklorid: Metylsulfoksid (400 ml) avkjøles med et is/vann-bad med mekanisk omrøring, og fylles med kaliumhydroksid-pelleter (118,2 g; 2,11 mol), etterfulgt av fenol (94,1 g; 0,70 mol), og deretter settes 2-brometylmetyleter (86 ml; 0,9 mol) til med en rask dryppehastighet. Blandingen omrøres i 15 minutter, oppvarmes
30 til romtemperatur og omrøres deretter i 2 timer. Den fortynnes deretter med 1 l is/vann, og ekstraheres 2 ganger

- med CH_2Cl_2 . De sammenslåtte organiske sjikt ble deretter tørket over MgSO_4 , filtrert og inndampet. Utbyttet er i overskudd av 100%, og det tas derfor opp i CHCl_3 og vaskes 2 ganger med vann og 1 gang med saltvann. Det organiske
- 5 sjikt ble behandlet på lignende måte, og konsentratet ble tatt opp i 1,1 l CH_2Cl_2 i en mekanisk omrørt 5 liters kolbe. Klorsulfonsyre (140 ml; 2,1 mol) settes dråpevis til, hvilket forårsaker en svak oppvarming. En sterk felning observeres etter tilsetning av halvparten av reagens-
- 10 midlet, og blandingen fortynnes derfor med 1,1 l ytterligere CH_2Cl_2 . Den dannede blanding blir omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Den helles deretter i ca. 2 l is/vann. Sjiktene separeres, og det vandige sjikt ekstraheres to ganger med CH_2Cl_2 . De sammenslåtte organiske sjikt slås
- 15 deretter sammen, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi det ønskede materiale, som er tilstrekkelig rent for å viderebehandles uten rensing. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 247,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 35), 264,1 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 100), 269,0 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 45).
- 20 b. (1N)-4-(2-Metoksyetyl)fenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittelforbindelsen fremstilles slik det ble beskrevet for forbindelse **28a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 360,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 85), 377,1 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$, 100).
- 25 c. (1N)-4-(2-Metoksyetyl)fenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **34b** (347 mg; 0,971 mmol) omrøres over natten i 3 ml metanol i nærvær av NH_2OK (3,6 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1,
- 30 s. 478). Oppløsningen fordeles deretter mellom 0,1 N HCl og EtOAc. Det organiske sjikt tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi 710 mg av et gult fast stoff, som kromatograferes over "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (1:0 til 5:1) for å gi tittelforbindelsen, som blåses opp til et
- 35 fast hvitt skum under vakuum. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 361,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 378,1 ($\text{M}^+\text{+NH}_4$, 25).

EKSEMPEL 35

a. (1N)-4-Fenoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittelforbindelsen fremstilles fra *cis*-D-hydroksyprolin (5,00 g; 38,1 mmol) og fenoksyfenylsulfonylchlorid (11,2 g; 42 mmol; fremstilt slik det beskrives av R.J. Cremllyn et al., i *Aust. J. Chem.* 1979, 32, 445.52), slik det ble beskrevet for forbindelse **28a**. Forbindelsen renses over "flash"-kiselgel med EtOAc:heksan (1:1 til 1:0) for å gi tittelforbindelsen i form av en klar gummi. Cl^+
10 MS: m/z (rel. intensitet) 378,11 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 395,11 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 40).

b. (1N)-4-Fenoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **35a** (864 mg; 2,30 mmol) tas opp i 6 ml metanol:tetrahydrofuran (1:1) og behandles med NH_2OK (3 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet ble omkrystallisert fra kald metanol for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 379,10 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100),
25 396,10 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 10).

EKSEMPEL 36

a. 4-(iso-Butoksy)fenylsulfonylchlorid: Tittelforbindelsen ble fremstilt slik det ble beskrevet for eksempel **34a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 245,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 50), 262,1 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$,
30 100).

b. (1N)-4-iso-Butyloksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4R)-hydroksypyrrolidin: Tittel-esteren ble fremstilt fra *cis*-hydroksy-D-prolin (10,0 g; 76,3 mmol) og sulfonylchlori-

det **36a** (19,0 g; 76,3 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **25a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 358,1 ($M^+ + H$, 100), 375,1 ($M^+ + Na$, 45).

- c. (1N)-4-iso-Butyloksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksy-karboksamido-(4R)-hydroksypyrrolidin: Utgangs-metylesteren **36b** (1,5 g; 4,2 mmol) tas opp i 7 ml metanol og behandles med NH_2OK (7 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. En felning dannes, som filtreres og renses ved å fordele den mellom vann og EtOAc. Det organiske sjikt inndampes under vakuum og omkrystalliseres fra heksan:EtOAc for å gi et rent materiale. Det opprinnelige filtrat tørkes og opparbeides på samme måte som filtratet, og filtreres gjennom tørr kiselgel med EtOAc:MeOH (9:1), og produktet omkrystalliseres fra EtOAc:heksan for å gi ytterligere produkt. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 359,1 ($M^+ + H$, 100), 376,1 ($M^+ + NH_4$, 55), 381,1 ($M^+ + Na$, 15).

EKSEMPEL 37

- a. (1N)-2-Metyl-4-bromfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(3-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin: Utgangsalkoholen **32a** (310 mg; 0,82 mmol) tas opp i 5 ml CH_2Cl_2 og 1 ml trietylamin, og behandles med metansulfonylklorid (76 μ l; 0,984 mmol). Oppløsningen omrøres i 1 time ved romtemperatur og fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt tørkes over $MgSO_4$, filtreres og inndampes. Råresiduet tas deretter opp i 2,5 ml THF ved romtemperatur under argon, og behandles først med t-butoksid (50 mg; 0,45 mmol) og deretter med 3-metoksytiofenol (110 μ l; 0,90 mmol). Blandingen omrøres i 16 timer og fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over Na_2SO_4 , filtreres og inndampes for å gi et residuum, som deretter kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (4:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et klart glass. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 517, 519 ($M^+ + NH_3$, 92), 500, 502 ($M^+ + H$, 48), 439 (30), 422 (20), 141 (50), 128 (100).

b. (1*N*)-2-Metyl-4-bromfenylsulfonfyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*S*)-(3-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin:

Metylesteren **37a** (101 mg; 0,202 mmol) tas opp i 2 ml metanol:THF (1:1), behandles med NH₂OK (2,0 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med EtOAc og deretter med EtOAc:MeOH (4:1) for å gi 79 mg (79%) av et klart glassaktig fast stoff. ESI MS: *m/z* (rel. intensitet) 501, 503 (*M*⁺+H, 65), 518, 520 (*M*⁺+NH₃, 100), 523, 525 (*M*⁺+Na, 35).

EKSEMPEL 38

a. (1*N*)-*n*-Butoksyfenylsulfonfyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*S*)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Alkoholen **29a** (200 mg; 0,56 mmol) løses opp i 2,5 ml metylenklorid. 2-Merkaptobenzotiazol (113 mg; 0,672 mmol) og trifenyfosfin (220 mg; 0,84 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksylat (106 ml; 0,672 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblanding, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (2:1 til 1:1) for å gi det ønskede produkt. MS CI⁺: *m/z* (rel. intensitet) 507,0 (*M*⁺+H, 30), 359,1 (42), 342,0 (39), 167,9 (100), 135,9 (90).

b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonfyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*S*)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Metylesteren **38a** (214 mg; 0,422 mmol) tas opp i 1,5 ml metanol, behandles med NH₂OK (0,73 ml; 0,86 M i metanol, oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en

"flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) og til slutt med EtOAc:MeOH:NH₄OH (4:1:0,1) for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 508 (M⁺+H, 100), 532 (M⁺+Na, 32).

5

EKSEMPEL 39

- a. (1N)-2-Nitro-4-metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-karbometoksy-(4S)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Alkoholen **28a** (200 mg; 0,55 mmol) løses opp i 1,5 ml metylenklorid. 2-Merkaptobenzotiazol (112 mg; 0,66 mmol) og trifenylyfosfin (219 mg; 0,833 mmol) settes deretter til, etterfulgt av dietylazodikarboksyilat (105 ml; 0,666 mmol). Etter 3 timer filtreres reaksjonsblandingen, kiselgel settes til filtratet for å adsorbere de oppløste stoffer, og blandingen inndampes til tørrhet. Den dannede faste blanding helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som elueres med hex:EtOAc (4:1 til 1:1) for å gi det ønskede produkt i form av et hvitt fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 509,9 (M⁺+H, 30), 315,0 (18), 294,9 (18), 167,9 (100), 135,9 (95).
- b. (1N)-2-Nitro-4-metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroxyskarboksamido-(4S)-(2-merkaptobenzotiazolyl)pyrrolidin: Metylesteren **39a** (277 mg; 0,544 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (1,0 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) etterfulgt av EtOAc:MeOH:NH₄OH (9:1:0,1) for å gi det hvite faste stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 511,1 (M⁺+H, 100), 533,0 (M⁺+Na, 30).

EKSEMPEL 40

a. (1N)-(4-n-Butoksyfenylsulfonyl)-(2R)-karbometoksy-(4S)-(4-metoksymerkaptofenyl)pyrrolidin: Alkoholen **29a** (178 mg; 0,499 mmol) tas opp i 2 ml CH₂Cl₂, til denne blanding
5 settes trifenylfosfen (157 mg; 0,599 mmol), 4-metoksytiofenol (67 ml; 0,548 mmol) og dietyldiazadikarboksylat (95 mM; 0,548 mmol), og blandingen omrøres i 3 timer, hvoretter 3 ml kiselgel settes til blandingen, som deretter inndampes til tørrhet. Det tørre residuum helles på toppen av en
10 "flash"-kiselgelkolonne og elueres med heksan:EtOAc (4:1 til 1:4) for å gi en klar olje. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 468 (M⁺+H, 48), 301 (43), 272 (46), 187 (65), 109 (100).

b. (1N)-(4-Metoksyfenylsulfonyl)-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(4-metoksyfenyltioloksy)pyrrolidin: Metylesteren
15 **40a** (125 g; 0,268 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (0,465 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under
20 vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (2:1 til 0:1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 481 (M⁺+H, 10), 498,1 (M+NH₄⁺, 100), 503,1
25 (M⁺+Na, 20).

EKSEMPEL 41

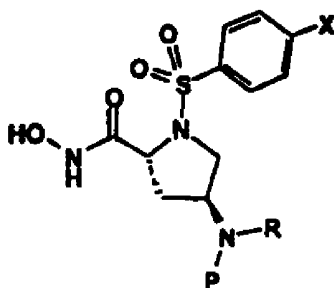
a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(3-pyridyloksy)pyrrolidin: Tittelforbindelsen fremstilles slik det ble beskrevet for **13a**. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet)
30 468 (M⁺+H, 48), 301 (43), 272 (46), 187 (65), 109 (100).

b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(3-pyridyloksy)pyrrolidin: Tittelforbindelsen

fremstilles slik det ble beskrevet for **13b**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 436,1 ($M^+ + H$, 100), 458,1 ($M + NH_4^+$, 60), 517,8 ($M^+ + Na$, 15).

EKSEMPLENE 42-61

- 5 I de følgende eksempler betyr W og Z hydrogen, Y betyr OH, n betyr 1, Ar betyr substituert eller usubstituert fenyl, og X og Z viser til substituenten på fenylringen:



Eksempel	X	P	R
42	OMe	H	H
43	OnBu	H	H
44	OMe	H	n-Pr
45	OMe	H	n-Hex
46	OMe	H	CH ₂ CH ₂ Ph
47	OMe	n-Bu	n-Hex
48	OMe	H	SO ₂ Me
49	On-Bu	H	SO ₂ Me
50	On-Bu	H	SO ₂ 3- (N-metylimidazol)
51	OMe	CH ₂ (3-pyridyl)	SO ₂ Me
52	OMe	SO ₂ Me	SO ₂ Me
53	OMe	n-Pr	SO ₂ Me
54	OMe	H	SO ₂ PhC ₆ H ₄ OMe
55	OMe	H	CON-Pent
56	OMe	H	COP-Ph-Ph
57	OMe	H	CONHMe
58	OMe	H	COCH (R-OBn) CH ₃
59	OMe	H	COCH (R-OBn) CH ₂ Ph

60	OMe	i-Pr	COCH(R-OH)CH ₃
61	OMe	i-Pr	COCH(R-OH)CH ₂ Ph

EKSEMPEL 42

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-azidopyrrolidin: Utgangs-mesylatet **15a** (4,2 g; 10,7 mmol) tas opp i 15 ml tørt DMF i nærvær av NaN₃ (695 mg; 10,7 mmol). Den dannede blanding varmes opp til 55°C i 26 timer og fordeles deretter mellom vann og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes deretter med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Den dannede rå olje kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (5:1 til 3:1) for å gi en svakt gul olje, som stivner når den får stå. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 358 (M+NH₄⁺, 50), 341 (M⁺+H, 67), 315 (95), 145 (100).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-aminopyrrolidin: Utgangs-azidet **42a** (1,18 g; 3,48 mmol) tas opp i 100 ml EtOH:THF:HCO₂H (5:1:0,1) og hydrogeneres ved romtemperatur under 3,8 kg/cm² hydrogen i nærvær av 100 mg 10% Pd-C i 16 timer. Blandingen filtreres deretter gjennom en celitt-pute, inndampes til en olje og omkrystalliseres fra heksan:EtOAc for å gi det ønskede produkt i form av format-saltet. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 315 (M⁺+H, 12), 177 (13), 143 (42), 123 (60), 109 (100).

c. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-aminopyrrolidin: Utgangs-esteren **42b** (500 mg; 1,59 mmol) tas opp i 5 ml MeOH, behandles med NH₂OK (1,92 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1 s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgel-kolonne, som deretter elueres med EtOAc:MeOH (4:1 til 3:2)

for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 316,3 (M^+H , 100), 333,3 (M^+NH_4 , 15).

EKSEMPEL 43

- a. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*R*)-metylsulfonyloksypyrrolidin: Utgangsalkoholen **1a** (6,78 g; 19,0 mmol) omdannes til tittel-mesylatet slik det ble beskrevet for forbindelse **15a**. CI MS: m/z (rel. intensitet) 453 ($M+NH_4^+$, 38), 336 (M^+H , 27), 224 (100), 128 (67).
- b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-azidopyrrolidin: Utgangs-mesylatet **43a** (5,85 g; 13,5 mmol) omdannes til tittel-azidet slik det ble beskrevet for forbindelse **41a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 383,1 (M^+H , 50), 400,1 (M^+NH_3 , 100).
- c. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-aminopyrrolidin: Utgangs-azidet **43b** (4,65 g; 12,2 mmol) tas opp i 200 ml MeOH med 20 ml HOAc og hydrogeneres ved romtemperatur under 3,8 kg/cm² hydrogen i nærvær av 200 mg 10% Pd-C i 16 timer. Blandingen filtreres deretter gjennom en celitt-pute, inndampes til en olje, tas opp i MeOH og omrøres med ca. 50 g "Amberlite" IRA-68 basis-harpiks (forkondisjonert med 0,1 N NaOH, vann og MeOH), filtreres gjennom en glass-fritte og adsorberes på en kiselgel-plugg. Dette elueres deretter over en "flash"-kiselgelkolonne med EtOAc:MeOH (1:0 til 3:1) for å gi en svakt gul olje, som stivner når den får stå. CI MS: m/z (rel. intensitet) 357 (M^+H , 65), 145 (100).
- d. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-hydroksykarboksamido-(4*S*)-aminopyrrolidin: Utgangsesteren **43c** (234 mg; 356 mmol) omdannes til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **42c**, og renses deretter ytterligere ved omkrystallisasjon fra vann for å gi hvite krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 358 (M^+H).

EKSEMPEL 44

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-propylaminopyrrolidin: Utgangs-aminet **42b** (810 mg; 2,6 mmol) løses opp i 8 ml metanol og omrøres i 48 timer i nærvær av propionaldehyd (206 ml; 2,86 mmol), natriumcyanoborhydrid (180 mg; 2,86 mmol), natriumacetat (810; 9,9 mmol) og 25 dråper eddiksyre. Blandingen inndampes til tørrhet og fordeles deretter mellom fortynnet NaHCO₃ og EtOAc, og det organiske sjikt vaskes 2 ganger med NaHCO₃ og 1 gang med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes for å gi en gummiaktig olje, som var tilstrekkelig ren for å viderebehandles uten ytterligere rensing. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 357,3 (M⁺+H, 100).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-propylaminopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **44a** (11,3 g; 31,7 mmol) tas opp i 30 ml metanol, behandles med NH₂OK (38 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres i 16 timer. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (30 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med kloroform:metanol (8:2) for å gi et svakt gult fast stoff, som ble tatt opp i metanol og omrørt i 1 time i nærvær av aktivert trekull og deretter filtrert gjennom celitt og inndampet for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 358,2 (M⁺+H, 100), 380,1 (M⁺+Na, 5).

EKSEMPEL 45

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-*n*-heksylaminopyrrolidin: Utgangs-alkoholen **1a** (300 mg; 0,951 mmol) løses opp i 2 ml CH₂Cl₂ under argon og avkjøles til 0°C. 2,6-Lutidin (135 µl; 1,14 mmol) settes til gjennom en sprøyte, etterfulgt av en likeartet tilsetning av trifluor-metansulfonylanhydrid (179 ml; 1,05 µmol). Blandingen omrør-

- res i 1 time, etterfulgt av tilsetning av tørt heksylamin (500 µl; 3,80 mmol) gjennom en sprøyte, og deretter får blandingen anta romtemperatur, omrøres i 14 timer og oppvarmes til tilbakeløpstemperaturen i 4 timer. Kiselgel (3 ml) settes til, og blandingen inndampes til tørrhet. Det tørre pulver helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (2:1 til 1:1) for å gi et fargeløst, glassaktig fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 399 (M⁺+H, 38), 229 (100), 227 (62).
- 10 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(n-heksylamino)pyrrolidin: Utgangs-metylesteren **45a** (88 mg; 0,221 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH₂OK (0,381 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 400,3 (M⁺+H, 100), 422,2 (M⁺+Na, 12).
- 15
20

EKSEMPEL 46

- a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-2-fenyletylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (300 mg; 1 mmol) N-alkyleres med fenylacetaldehyd (0,13 ml; 1,1 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **44a**, for å gi det ønskede amin i form av en klar gummi, som ble viderebehandlet uten ytterligere rensing. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 419 (M⁺+H, 38), 249 (20), 249 (19).
- 25
- b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-2-fenyletylaminopyrrolidin: Utgangs-esteren **46a** (490 mg; 1 mmol) omdannes til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **45b**, og renses over "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (4:1) for å gi et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 420,4 (M⁺+H, 100).
- 30

EKSEMPEL 47

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N,N-n-butyl,n-heksylaminopyrrolidin: Utgangs-aminet **45a** (100 mg; 0,251 mmol) ble omdannet til 93 mg (82%) av tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **44a**. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 470 (M⁺+H, 10), 299 (20), 242 (100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-N,N-n-butyl,n-heksylaminopyrrolidin: Utgangs-esteren **47a** (80,5 mg; 0,172 mmol) ble omdannet til 56 mg (69%) av tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **44b**. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 469 (M⁺+H, 42), 299 (100), 242 (28), 172 (46).

EKSEMPEL 48

15 a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-metansulfonylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (502 mg; 1,60 mmol) tas opp i 5 ml metylenklorid og 0,5 ml trietylamin, og behandles med metansulfonylklorid (200 µl; 2,58 mmol) gjennom en sprøyte. Blandingen omrøres i 2 timer og
20 fordeles deretter mellom 1N HCl og EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med saltvann, tørket over MgSO₄, filtrert og inndampet for å gi 684 mg råmateriale, som ble kromatografert over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (2:1 til 1:1) for å gi disulfonylert materiale **51a** og monosulfonylert materiale **47a**. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 410 (M⁺+NH₄, 15), 393 (M⁺+H, 10), 203 (100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-hydroksykarboksamido-(4S)-metansulfonylaminopyrrolidin: Utgangsesteren **48a** (354 mg; 0,903 mmol) omdannes til tittelforbindelsen og kromatograferes slik det ble beskrevet for forbindelse **45b**. Den omkrystalliseres deretter fra acetonitril/vann for å gi svakt gule krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 394 (M⁺+H, 60), 411 (M⁺+NH₄, 100).

EKSEMPEL 49

a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-metansulfonfylaminopyrrolidin: Det primære amin **43c** (21,3 g; 60 mmol) tas opp i 120 ml metylenklorid og 36 ml trietylamin, og behandles dråpevis med metansulfonylklorid (5,1 ml; 66 mmol) ved 0°C. Blandingen får anta romtemperatur i 1 time, og blir deretter adsorbert på kiselgel, inndampet til tørrhet og eluert gjennom en kolonne av "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (4:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen.

10 ESI MS: m/z (rel. intensitet) 452 ($M^+ + NH_3$, 12), 435 ($M^+ + H$, 9), 223 (100).

b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-metansulfonfylaminopyrrolidin: Utgangsesteren **49a** (21,4 g; 49,2 mmol) tas opp i 60 ml metanol:THF (1:1),

15 behandles med NH_2OK (59 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (45 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en

20 "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) og deretter EtOAc:metanol (9:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. Dette materiale ble oppvarmet til 60°C i 48 timer, og en hvit, fast urenhet ble sublimeret bort og etterlot seg et lysegult pulver. ESI MS:

25 m/z (rel. intensitet) 453,08 ($M^+ + NH_3$, 50), 436,05 ($M^+ + H$, 100).

EKSEMPEL 50

a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-[(1N)-metyl-3-imidazolyl]sulfonfylaminopyrrolidin: Det primære amin **43c** (232 mg; 0,906 mmol) tas opp i 3 ml metylenklorid og 0,5 ml trietylamin, og behandles med 1N-metyl-3-imidazoysulfonylklorid (280 mg; 1,55 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres i 16 timer og adsorberes deretter på kiselgel, inndampes til tørrhet og elueres gjennom en

30

kolonne av "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi tittelforbindelsen i form av en klar olje, som inneholdt ca. 20 mol% av utgangs-sulfonylchloridet. Dette materiale ble viderebehandlet uten ytterligere rensing. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 501 (M^+H , 70), 357 (45), 289 (82), 162 (100).

b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-[(1N)-metyl-3-imidazolyl]sulfonylaminopyrrolidin: Utgangsesteren **50a** (236 mg; 0,471 mmol) omdannes til tittelforbindelsen og kromatograferes slik det ble beskrevet for forbindelse **45b**, for å gi 262 g av en gul olje, som ble ytterligere renses ved reversfase-preparativ HPLC for å gi et rent fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 502,2 (M^+H).

15 EKSEMPEL 51

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N-(3-pyridyl)metylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (810 mg; 2,6 mmol) N-alkyleres med 3-pyridinkarboksaldehyd (270 µl; 2,86 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **44a**, for å gi det ønskede amin i form av en klar gummi, som renses over "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (1:0 til 9:1) for å gi et hvitt fast stoff. CI MS: m/z (rel. intensitet) 406 (M^+H , 100), 236 (45), 234 (48).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N,N-(3-pyridylmetyl)(metansulfonyl)aminopyrrolidin: Det sekundære amin **51a** (7,80 mg; 19,3 mmol) tas opp i 85 ml metylenklorid og 11 ml trietylamin med en katalytisk mengde 2,5-dimetylaminopyridin, og behandles med metansulfonylchlorid (4,5 ml; 57,8 mmol) ved romtemperatur. Blandingen omrøres i 16 timer og adsorberes deretter på kiselgel, inn-dampes til tørrhet og elueres gjennom en "flash"-kiselgelkolonne med EtOAc:MeOH (0:1 til 9:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et gult skumaktig fast stoff. CI MS: m/z

(rel. intensitet) 484 (M^+H , 30), 406 (10), 314 (40), 234 (90), 187 (42), 102 (100).

- c. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-*N,N*-(3-pyridylmetyl) (metansulfonyl)aminopyrrolidin: Utgangsesteren **51b** (6,33 g; 13,1 mmol) omdannes til den beslektede hydroksamsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **45b**, og elueres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (1:0 til 4:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 484,9 (M^+H , 100), 506,9 (M^+NH_3 , 10).

EKSEMPEL 52

- a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-bis-(*N*-metansulfonyl)aminopyrrolidin: Tittelforbindelsen isoleres fra den ubehandlede blanding i **48a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 488,3 ($M^+NH_4^+$, 15), 471,3 (M^+H , 10).
- b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-bis-(*N*-metansulfonyl)aminopyrrolidin: Utgangsesteren **52a** (94 mg; 0,20 mmol) omdannes til den beslektede hydroksamsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **48b**, og elueres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (1:0 til 5:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 489,3 ($M^+NH_4^+$, 55), 472,3 (M^+H , 100).

EKSEMPEL 53

- a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-*N*-(metansulfonyl)propylaminopyrrolidin: Utgangsaminet **44a** (783 mg; 2,20 mmol) ble omdannet til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for **48a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 452 ($M+NH_4^+$), 435 (M^+H , 75), 265 (100), 155 (75), 126 (40).

- b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-*N*-(metansulfonyl)propylaminopyrrolidin: Utgangs-
esteren **53a** (614 mg; 1,41 mmol) ble omdannet til tittelfor-
bindelsen slik det ble beskrevet for **48b**. ESI MS: *m/z* (rel.
5 intensitet) 452,9 ($M+NH_4^+$, 100), 435,8 (M^++H , 55).

EKSEMPEL 54

- a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-4-metoksyfenylsulfonylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b**
(400 mg; 1,27 mmol) omdannes til tittelforbindelsen med *p*-
10 metoksybensensulfonylchlorid (316 mg; 1,53 mmol) slik det
ble beskrevet for forbindelse **48a**. CI^+ MS: *m/z* (rel. inten-
sitet) 502 ($M^++NH_4^+$, 12), 485 (M^++H , 10), 315 (100).

- b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-4-metoksyfenylsulfonylaminopyrrolidin: Utgangs-
15 esteren **54a** (480 mg; 0,99 mmol) omdannes til den beslektede
hydroksamsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **48b**,
og elueres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH:HCO₂H
(1:0:0 til 4:1:0,1) for å gi tittelforbindelsen i form av
et hvitt fast stoff, som ble omkrystallisert fra aceto-
20 nitril:vann for å gi hvite krystaller. ESI MS: *m/z* (rel.
intensitet) 486 (M^++H , 100), 503 (M^++NH_4 , 30).

EKSEMPEL 55

- a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-(1-oksyheksyl)aminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (500 mg;
25 1,59 mmol) omdannes til tittelforbindelsen med heksanoyl-
chlorid (268 µl; 1,91 mmol) slik det ble beskrevet for for-
bindelse **48a**. ESI MS: *m/z* (rel. intensitet) 413,2 (M^++H ,
70), 430,2 (M^++NH_4 , 100).

- b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-(1-oksyheksyl)aminopyrrolidin: Utgangsesteren
30 **55a** (560 mg; 1,35 mmol) omdannes til den beslektede hydrok-
samsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **48b**, og elu-

eres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH:HCO₂H (1:0:0 til 4:1:0,1) for å gi tittelforbindelsen i form av en svakt orangerfarget, viskøs sevje, som ikke ville stivne. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 431,4 (M⁺+NH₄⁺, 25), 414,4 (M⁺+H, 35),
 5 102 (100).

EKSEMPEL 56

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-p-bifenylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (1,00 g; 3,19 mmol) omdannes til tittelforbindelsen med 4-bifenyl-
 10 klorid (761 mg; 3,51 mmol) slik det ble beskrevet for forbindelse **48a**. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 4,95 (M⁺+H, 30), 325 (100), 198 (55), 155 (27).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-hydroksykarboksamido-(4S)-p-bifenylaminopyrrolidin: Utgangsesteren **56a** (200
 15 mg; 0,404 mmol) omdannes til den beslektede hydroksamsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **48b**, og elueres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (1:0:0 til 9:1) for å gi 129 mg (65%) av tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 496,0 (M⁺+H, 100), 513,0 (M+NH₄⁺, 60), 517,8
 20 (M⁺+Na, 15).

EKSEMPEL 57

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-metylkarboksamylaminopyrrolidin: Det primære amin **42b** (470 mg; 1,49 mmol) tas opp i 4 ml dioksan med 1 ml trietylamin
 25 og en katalytisk mengde DMAP, og behandles deretter med metylisocyanat (106 µl; 1,80 mmol) og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen fordeles deretter mellom EtOAc og 1N HCl, og det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Residuet
 30 kromatograferes deretter over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (1:2 til 0:1) for å gi et hvitt fast stoff. CI⁺ MS: m/z (rel. intensitet) 389 (M⁺+NH₄⁺, 5), 372 (M⁺+H, 25), 202 (100).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-hydroksykarboksamido-(4*S*)-metylkarboksamylaminopyrrolidin: Utgangsesteren **57a** (351 mg; 0,95 mmol) omdannes til den beslektede hydroksamsyre slik det ble beskrevet for forbindelse **48b**, og elueres gjennom "flash"-kiselgel med EtOAc:MeOH (8:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt fast stoff, som ble omkrystallisert fra acetonitril:vann for å gi hvite krystaller. ESI mS: m/z (rel. intensitet) 411,0 ($M^+ + K$, 30), 373,1 ($M^+ + H$, 100), 316 (32).

10

EKSEMPEL 58

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-*N*-(1-okso-2*R*-benzyloksypropyl)aminopyrrolidin: Utgangsaminet **42b** (465 mg; 1,48 mmol) og utgangs-L-o-benzylmelkesyren (319 mg; 1,78 mmol) tas opp i 4 ml DMF i nærvær av 1,5 ml *N*-metylmorfolin, EDAC (568 mg; 2,96 mmol) og HOBt (599 mg; 4,44 mmol). Den dannede blanding omrøres ved romtemperatur i 16 timer og fordeles deretter mellom 1*N* HCl og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes deretter 1x med fortynnet NaHCO₃ og 1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Råresiduet kromatograferes deretter med heksan:EtOAc (2:1 til 1:3) for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 477,2 ($M^+ + H$, 100), 494,2 ($M^+ + NH_3$, 10).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-(4*S*)-*N*-(1-okso-2*R*-benzyloksypropyl)aminopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **58b** (480 mg; 1,01 mmol) tas opp i 2 ml metanol, behandles med NH₂OK (2,5 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (3 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med EtOAc:MeOH (1:0 til 4:1) for å gi 338 mg (70%) av et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 478,3 ($M^+ + H$, 100), 500,2 ($M^+ + Na$, 12).

EKSEMPEL 59

a. 2R-Benzyloksi-3-fenylpropionsyre: Natriumhydrid (2,9 g; 120 mmol) vaskes 2 ganger med heksan og dekkes med 50 ml DMF. Utgangs-L-3-fenylmelkesyre (5 g; 30,1 mmol) settes
5 deretter til i porsjoner, og etter at brusingen har opphørt, oppvarmes blandingen til 55°C i 1 time. Blandingen avkjøles deretter til 0°C, og benzylbromid (4,3 ml; 36,1 mmol) settes dråpevis til. Blandingen oppvarmes til 60°C i
10 3 timer og fordeles deretter mellom heksan:EtOAc (1:1) og 1N HCl. Det organiske sjikt vaskes med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Residuet kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (9:1 til 0:1) for å gi en fargeløs olje. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 274,3 (M⁺+NH₃, 100).

15 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N-(1-okso-2R-benzyloksi-3-fenylpropyl)aminopyrrolidin:
Utgangsaminet **44a** (800 mg; 2,55 mmol) og utgangs-benzylmelkesyren **59a** (784 mg; 3,06 mmol) tas opp i 5 ml DMF i
nærvær av 1 ml N-metylmorfolin, EDAC (979 mg; 5,10 mmol) og
20 HOBT (1,03 mg; 7,65 mmol). Den dannede blanding omrøres ved romtemperatur i 16 timer og fordeles deretter mellom 1N HCl og EtOAc. Det organiske sjikt vaskes deretter 1x med for-
tynnet NaHCO₃ og 1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og inndampes. Råresiduet kromatograferes deretter
25 med heksan:EtOAc (8:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 553,2 (M⁺+H, 100), 570,3 (M⁺+NH₃, 18).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-N-(1-okso-2R-benzyloksi-3-fenylpropyl)aminopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **59b** (700 mg; 1,27 mmol)
30 tas opp i 2 ml metanol, behandles med NH₂OK (2,5 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den
følgende morgen settes tørr kiselgel (3 ml) til blandingen,
35 og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel hel-

les på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 553,3 (M^+H , 100), 576,3 (M^+Na , 23).

5

EKSEMPEL 60

a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N-(1-okso-2R-benzylloksypropyl)propylaminopyrrolidin: Utgangs-
aminet **44a** (636 mg; 1,79 mmol) og utgangs-L-o-benzylmelke-
syren (390 mg; 2,15 mmol) tas opp i 5 ml DMF i nærvær av 1
10 ml N-metylmorfolin, EDAC (687 mg; 3,58 mmol) og HOBt (762
mg; 5,37 mmol). Den dannede blanding omrøres ved romtempe-
ratur i 16 timer og fordeles deretter mellom 1N HCl og
EtOAc. Det organiske sjikt vaskes deretter 1x med fortynnet
NaHCO₃ og 1x med saltvann, tørkes over MgSO₄, filtreres og
15 inndampes. Råresiduet kromatograferes deretter med hek-
san:EtOAc (8:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen. ESI
MS: m/z (rel. intensitet) 595,2 (M^+H , 100).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N-(1-okso-2R-hydroksypropyl)propylaminopyrrolidin: Utgangs-
eteren **60a** (700 mg; 1,35 mmol) tas opp i 25 ml metanol med
20 en katalytisk mengde 10% Pd-C og H₂SO₄, og hydrogeneres i 3
timer ved 3,8 kg/cm² i et Parr-apparat. Materialet filtre-
res deretter gjennom en celitt-pute, inndampes til tørrhet
og kromatograferes over "flash"-kiselgel for å gi en klar
25 gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 429,3 (M^+H , 100),
446,3 (M^+NH_3 , 12).

c. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-N-(1-okso-2R-hydroksypropyl)propylaminopyrrolidin: Utgangs-
metylesteren **60b** (331 mg; 0,771 mmol) tas opp i 1 ml meta-
30 nol, behandles med NH₂OK (1,23 ml; 1,25 M i metanol; opp-
løsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser,
vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen
settes tørr kiselgel (3 ml) til blandingen, og løsemidlet
fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen

av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 519,3 (M^+H , 100), 536,3 (M^+NH_3 , 60).

5

EKSEMPEL 61

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-*N,N*-(1-okso-2*R*-benzyloksy-3-fenylpropyl)propylaminopyrrolidin: Syren **59a** (530 mg; 1,68 mmol) ble tatt opp i 15 ml CH_2Cl_2 og behandlet med oksalyklorid (293 μ l; 3,37 mmol).
 10 En katalytisk dråpe DMF ble satt til, og blandingen ble omrørt i til sammen 3,5 timer og deretter inndampet til tørrhet. Residuet ble tatt opp i 15 ml CH_2Cl_2 og satt til en oppløsning av utgangsaminet **44a** (449 ml; 1,26 mmol) i 10 ml CH_2Cl_2 og 2 ml trietylamin. Den dannede oppløsning ble
 15 omrørt i 16 timer og deretter fordelt mellom EtOAc og 1*N* HCl. Det organiske sjikt ble vasket 1 gang med 1*N* HCl, 2 ganger med $NaHCO_3$ og 1 gang med saltvann, tørket over $MgSO_4$, filtrert og inndampet for å gi 740 mg rå gummi. Denne kromatograferes deretter over "flash"-kiselgel med
 20 heksan:EtOAc (4:1 til 1:2) for å gi en svakt gul gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 595,2 (M^+H , 100).

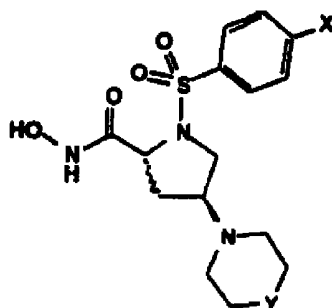
b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-*N*-(1-okso-2*R*-hydroksy-3-fenylpropyl)propylaminopyrrolidin: Utgangseteren **61a** (480 mg; 0,807 mmol) tas opp i 20 ml
 25 metanol med en katalytisk mengde 10% Pd-C og H_2SO_4 , og hydrogeneres i 16 timer ved 3,5 kg/cm² i et Parr-apparat. Materialet filtreres deretter gjennom en celitt-pute, inndampes til tørrhet og kromatograferes over "flash"-kiselgel med EtOAc for å gi en klar gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 505,3 (M^+H , 100), 522,3 (M^+NH_3 , 15).
 30

c. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-*N*-(1-okso-2*R*-hydroksy-3-fenylpropyl)propylaminopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **61b** (307 mg; 0,608 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (1,23 ml; 1,25

M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (3 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi et hvitt skumaktig fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 506,3 ($M^+ + H$, 100), 526,3 ($M^+ + Na$, 12).

EKSEMPLENE 62-63

- 10 I de følgende eksempler betyr W og Z hydrogen, Y betyr OH, n betyr 1, Ar betyr substituert eller usubstituert fenyl, og X og Q viser til substituenten på fenylringen:



Eksempel	X	Y
62	OMe	CH ₂
63	OnBu	CH ₂
64	OMe	O
65	OnBu	O
66	OMe	SO ₂
67	OnBu	SO ₂

EKSEMPEL 62

- 15 a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-1-piperidylpyrrolidin: Utgangsaminet **42b** (1,00 g; 3,19 mmol) løses opp i 10 ml metanol og omrøres i 16 timer i nærvær av glutonsyredialdehyd (961 mg; 50 vekt% i vann; 4,8 mmol),

- natriumcyanoborhydrid (503 mg; 8 mmol), natriumacetat (1 g) og 1 ml eddiksyre. Blandingen inndampes til tørrhet og fordeles deretter mellom fortynnet NaHCO_3 og EtOAc, og det organiske sjikt vaskes 2 ganger med NaHCO_3 og 1 gang med saltvann, tørkes over MgSO_4 , filtreres og inndampes for å gi et klart fargeløst glass, som kromatograferes over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (4:1 til 1:1) for å gi det ønskede produkt i form av et klart glass. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 383 ($M^+ + H$, 100), 211 (38).
- 10 b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-1-piperidylpyrrolidin: Utgangs-metylesteren **62a** (1,00 g; 2,62 mmol) tas opp i 3 ml metanol, behandles med NH_2OK (4 ml; 1,25 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (4 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgel-kolonne, som deretter elueres med EtOAc:MeOH (1:0 til 4:1) for å gi et svakt orange fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 384 ($M^+ + H$, 100), 406 ($M^+ + \text{Na}$, 82), 422 ($M^+ + K$, 65).
- 15
20

EKSEMPEL 63

- a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-1-piperidylpyrrolidin: Utgangsaminet **43c** (1,06 g; 1,88 mmol) tas opp i 10 ml DMF og 1,5 ml NEt_3 , og behandles med 2 ml 2-brometyleter. Den dannede blanding varmes deretter opp til 60°C i 16 timer, og fordeles mellom fortynnet Na_2CO_3 og EtOAc. Det organiske sjikt tørkes deretter over MgSO_4 , filtreres og inndampes. Råresiduet ble kromatografert over "flash"-kiselgel med heksan:EtOAc (1:1 til 0:1) for å gi tittelforbindelsen i form av en klar olje. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 425 ($M^+ + H$).
- 25
30
- b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-1-piperidylpyrrolidin: Utgangs-metylesteren **63a**

(851 mg; 2,01 mmol) tas opp i 1 ml metanol, behandles med NH_2OK (0,381 ml; 0,86 M i metanol; oppløsning fremstilt slik det beskrives i Fieser and Fieser, vol. 1, s. 478) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (2 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (1:0 til 9:1) for å gi 543 mg (64%) av et svakt orange fast stoff. Dette ble omkrystallisert fra heksan: EtOAc for å gi et svakt orange fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 426,1 ($\text{M}^+\text{+H}$).

EKSEMPEL 64

a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-morfolinopyrrolidin: Utgangsaminet **42b** (590 mg; 1,88 mmol) tas opp i 4 ml DMF og 1 ml NEt_3 , og behandles med 1 ml 2-brometylester. Den dannede blanding oppvarmes deretter til 60°C i 3 timer, og fordeles mellom fortynnet NaCO_3 og EtOAc . Det organiske sjikt tørkes deretter over MgSO_4 , filtreres og inndampes. Råresiduet ble kromatografert over "flash"-kiselgel med $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (9:1) for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt fast stoff. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 385,1 ($\text{M}^+\text{+H}$).

b. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-morfolinopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **64a** (310 mg; 0,86 mmol) behandles med NH_2OK (2 ml; 1,25 M i metanol) i 4 ml metanol slik det ble beskrevet for **63b**, for å gi et materiale, som blåses opp til et hvitt fast stoff under vakuum, og ikke omkrystalliseres. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 386,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 565,1 (12), 424,0 (15), 408,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 7), 218,1 (20), 202,1 (13).

EKSEMPEL 65

a. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-morfolinopyrrolidin: Utgangsaminet **43c** (7,2 g; 20,2 mmol)

ble tatt opp i 50 ml DMF og 15 ml Et₃N med 2-brometyleter, og omdannet til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **63a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 427,18 (M⁺+H).

- 5 b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-morfolinopyrrolidin: Utgangs-metylesteren **65a** (6,5 g; 15,2 mmol) behandles med NH₂OK (24 ml; 1,25 M i metanol) i 20 ml metanol slik det ble beskrevet for **63b**, for å gi et materiale, som blåses opp til et hvitt fast
- 10 stoff under vakuum, og ikke omkrystalliseres. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 428,08 (M⁺+H, 100), 450,07 (M⁺+Na, 8), 465,99 (M⁺+K, 15).

EKSEMPEL 66

- a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(4,4-dioksytiomorfolino)pyrrolidin: Utgangsaminet **42b** (560 mg; 1,79 mmol) ble tatt opp i 10 ml DMF og 1 ml N-metylmorfolin med di-2-brometylsulfon (500 mg; 1,79 mmol), og omdannet til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **63a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 433,1
- 20 (M⁺+H).

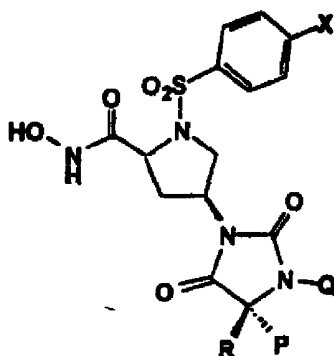
- b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-(4,4-dioksytiomorfolino)pyrrolidin: Utgangs-metylesteren **66a** (420 mg; 976 mmol) ble omdannet til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **63b**.
- 25 Dette materiale ble deretter omkrystallisert fra EtOAc:metanol for å gi et første og et andre utbytte av krystaller. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 434,0 (M⁺+H, 100), 456,0 (M⁺+Na, 32).

EKSEMPEL 67

- 30 a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-(4,4-dioksytiomorfolino)pyrrolidin: Utgangsaminet **43c** (1,00 g; 2,81 mmol) ble tatt opp i 5 ml DMF og 2 ml N-metylmorfo-

lin med di-2-brometylsulfon (750 mg; 2,68 mmol) og omdannet til tittelforbindelsen slik det ble beskrevet for forbindelse **63a**. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 475,0 ($M^+ + H$).

- b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-(4,4-dioksytiomorfolino)pyrrolidin: Utgangsmetylesteren **67a** (1,01 g; 2,83 mmol) behandles med NH_2OK (4 ml; 1,25 M i metanol) i 4 ml metanol slik det ble beskrevet for **63b**, for å gi et materiale, som blåses opp til et hvitt fast stoff under vakuum, og ikke omkrystalliseres. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 476,1 ($M^+ + H$, 100), 498,1 ($M^+ + Na$, 22).



Eksempel	X	Q	R	P
68	OMe	Me	H	H
69	OnBu	Me	H	H
70	OMe	CH ₂ CH=CH ₃	H	H
71	OnBu	H	CH ₃	CH ₃
72	OnBu	H	H	CH ₃
73	O(CH ₂) ₂ OMe	CH ₃	H	H
74	OPh	CH ₃	H	H
75	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H

EKSEMPEL 68

- a. (1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-1*N*-(3*N*-metylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat (1,8 ml; 11,42 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalkoholen **1a** (3,0 g; 9,51 mmol), trifenylfosfen (3,74 g;

9,51 mmol) og 1-metylhydantoin (1,3 g; 11,42 mmol) i 30 ml CH_2Cl_2 , og det hele omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen kromatograferes deretter over "flash"-kiselgel med heksan og deretter heksan:EtOAc (1:1) for å gi et fargeløst glass, som omkrystalliseres fra metanol for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 412,1 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 429,1 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 45).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-1N-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangs-metyl-
 10 esteren **68a** (500 mg; 1,22 mmol) tas opp i 7 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1) og behandles med NH_2OK (2,5 ml; 1,25M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løse-
 midlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på
 15 toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat (9:1) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved lett oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra kald metanol for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z
 20 (rel. intensitet) 413,0 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 430,0 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 55).

EKSEMPEL 69

a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-1-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat
 (1,6 ml; 10,24 mmol) settes til en omrørt oppløsning av
 25 utgangsalkoholen **29a** (3,05 g; 8,53 mmol), trifenylfosfin (3,36 g; 12,80 mmol) og 1-metylhydantoin (1,17 mg; 10,24 mmol) i 60 ml CH_2Cl_2 og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen kromatograferes deretter over kiselgel med heksan etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) og til slutt med
 30 EtOAc, for å gi en fargeløs gummi. Produktet ble omkrystallisert fra EtOAc:heksan for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 454,05 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100), 471,05 ($\text{M}^+\text{+NH}_3$, 30).

- b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-1*N*-(3*N*-metylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangsmetyl-esteren **69a** (500 mg; 1,22 mmol) tas opp i 7 ml metanol/-tetrahydrofuran (1:1), behandles med NH₂OK (2,5 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (9:1) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra kald metanol for å gi et hvitt pulver. ESI MS: *m/z* (rel. intensitet) 455,0 (*M*⁺+H, 100), 472,0 (*M*⁺+NH₃, 50).

EKSEMPEL 70

- 15 a. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karbometoksy-(4*S*)-1*N*-(3*N*-allylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat (1,1 ml; 6,98 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalkoholen **1a** (2,08 g; 5,82 mmol), trifenyfosfin (2,29 g; 8,73 mmol) og 1-allylhydantoin (979 mg; 6,98 mmol) i 40 ml CH₂Cl₂, og omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingens kromatograferes deretter over kiselgel med heksan:EtOAc (8:2) etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) for å gi en fargeløs gummi. ESI MS: *m/z* (rel. intensitet) 480,0 (*M*⁺+H, 100), 497,0 (*M*⁺+NH₃, 20).
- 25 b. (1*N*)-4-*n*-Butoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboks-amido-(4*S*)-1*N*-(3*N*-allylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangs-metyl-esteren **70a** (549 mg; 1,15 mmol) tas opp i 2 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1), behandles med NH₂OK (1,5 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som renses til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet ble omkrystal-

lisert fra kald metanol for å gi et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 481,2 (M^+H , 100), 498,2 (M^+NH_3 , 60).

EKSEMPEL 71

a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-1N-(4-dimetylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat (0,530 ml; 3,36 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalcoholen **29a** (1,00 g; 2,80 mmol), trifenylfosfin (1,10 g; 4,20 mmol) og 5,5-dimetylhydantoin (430 mg; 3,36 mmol) i 20 ml CH_2Cl_2 , og det hele omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen kromatograferes deretter over kiselgel med heksan:EtOAc (8:2) etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) for å gi en fargeløs gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 468,1 (M^+H , 100), 485,1 (M^+NH_3 , 30).

b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-1N-(4-dimetylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangsmetylesteren **71a** (754 mg; 1,61 mmol) tas opp i 2 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1), behandles med NH_2OK (2,0 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løsemidlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med heksan:etylacetat (1:1) etterfulgt av heksan:etylacetat (2:8) og til slutt etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra kald metanol for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 469,0 (M^+H , 100), 486,0 (M^+NH_3 , 10).

EKSEMPEL 72

a. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonfyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-1N-(4S-metylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat (0,530 ml; 3,36 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalcoholen **29a** (1,00 g; 2,80 mmol), trifenylfosfin

(1,10 g; 4,20 mmol) og (L)-5-metylhydantoin (383 mg; 3,36 mmol) i 20 ml CH₂Cl₂, og det hele omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen kromatograferes deretter over kiselgel med heksan:EtOAc (8:2) etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) for å gi en fargeløs gummi. Denne renses deretter igjen over en annen kolonne under eluering først med heksan:EtOAc (1:1) etterfulgt av EtOAc:heksan (8:2). 1H NMR viser at en mitsunobu-urenhet (20%) er igjen etter to kolonne-rensinger, og materialet viderebehandles i det følgende trinn uten ytterligere rensing. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 454,0 (M⁺+H, 100), 471,0 (M⁺+NH₃, 20).

b. (1N)-4-n-Butoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboks-amido-(4S)-1N-(4S-metylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangs-metyl-esteren **72a** (497 mg; 1,10 mmol) tas opp i 2 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1), behandles med NH₂OK (1,5 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løse-midlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (9:1) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra kald metanol for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 455,0 (M⁺+H, 100), 472,0 (M⁺+NH₃, 30).

EKSEMPEL 73

a. (1N)-4-(2-Metoksyetoksy)fenylsulfonyl-(2R)-karbo-metoksy-(4S)-1N-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat (0,546 ml; 3,47 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalkoholen **34b** (1,04 g; 2,89 mmol), trifenylfosfin (1,14 g; 4,34 mmol) og 1-metylhydantoin (396 mg; 3,47 mmol) i 20 ml CH₂Cl₂, og det hele omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen kromatograferes deretter over kiselgel med heksan:EtOAc (1:1) etterfulgt av hek-

san:EtOAc (2:8) for å gi en fargeløs gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 456,14 (M^+H , 100), 473,15 (M^+NH_3 , 10).

b. (1N)-4-(2-Metoksyetoksy)fenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4S)-1N-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin:

- 5 Utgangs-metylesteren **73a** (725 mg; 1,59 mmol) tas opp i 2 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1) og behandles med NH_2OK (2 ml; 1,25 M i metanol) og omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (1,5 ml) til blandingen, og løse-
- 10 midlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet ble omkrystallisert fra kald metanol for å gi tittelforbindel-
- 15 sen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 457,08 (M^+H , 100), 474,09 (M^+NH_3 , 60).

EKSEMPEL 74

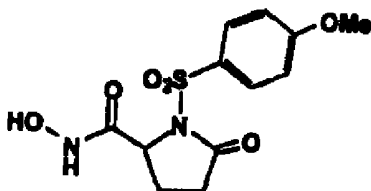
a. (1N)-4-Fenoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-(4S)-1N-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin: Dietylazodikarboksylat

- 20 (0,570 ml; 3,62 mmol) settes til en omrørt oppløsning av utgangsalkoholen **35b** (1,14 g; 3,02 mmol), trifenylfosfin (1,19 g; 4,53 mmol) og 1-metylhydantoin (413 mg; 3,62 mmol) i 20 ml CH_2Cl_2 , og det hele omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Blandingens kromatograferes deretter over kiselgel
- 25 med heksan:EtOAc (8:2) etterfulgt av heksan:EtOAc (1:1) med produkt under eluering med heksan:EtOAc (2:8) for å gi en fargeløs gummi. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 474,03 (M^+H , 100), 491,03 (M^+NH_3 , 20).

b. (1N)-4-Fenoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroksykarboksamido-(4S)-1N-(3N-metylhydantoyl)pyrrolidin: Utgangs-metylesteren (1,50 g; 1,59 mmol) tas opp i 10 ml metanol/tetrahydrofuran (1:1) og behandles med NH_2OK (5 ml; 1,25 M i metanol), og det hele omrøres over natten. Den følgende morgen settes tørr kiselgel (5 ml) til blandingen, og løse-

30

midlet fjernes under vakuum. Den tørre kiselgel helles på toppen av en "flash"-kiselgelkolonne, som deretter elueres med etylacetat:heksan (1:1), deretter etylacetat, etterfulgt av etylacetat:metanol (8:2) for å gi et klart glass, som blåses opp til et skumaktig fast stoff ved svak oppvarming under vakuum. Produktet omkrystalliseres fra varm metanol for å gi tittelforbindelsen i form av et hvitt pulver. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 475,09 ($M^+ + H$, 100), 497,07 ($M^+ + NH_3$, 60).



10

EKSEMPEL 75

a. (±)-(1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-5-pyrrolidinon: 2-Karboksy- β -laktam-utgangsstoffet (10 g; 77,5 mmol) løses opp i 200 ml metanol ved 0°C, etterfulgt av tilsetning av 0,76 M diazometan inntil fargen av reaksjonsblandingen holder seg gul. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i ytterligere 30 minutter. Den inndampes for å fjerne overflødig metanol og diazometan. Utbyttet er kvantitativt, og produktet viderebehandles uten ytterligere rensing.

20 Metylesteren som ble fremstilt ovenfor (11,08 g; 77,5 mmol) løses opp i 500 ml tørt THF ved 0°C, etterfulgt av tilsetning av t-butoksid (9,15 g; 77,5 mmol) i én porsjon, og det hele omrøres i 1 time. Deretter settes 4-metoksybenzen-sulfonylchlorid (19,2 g; 93,0 mmol) til, og det hele omrøres over natten. Reaksjonen stoppes med mettet natriumbikarbonat inntil blandingen er basisk, og denne ekstraheres tre ganger med eter. Etersjiktet vaskes med 1N HCl, natriumbikarbonat og ammoniumklorid, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Kromatografi utføres på kiselgel ved bruk av

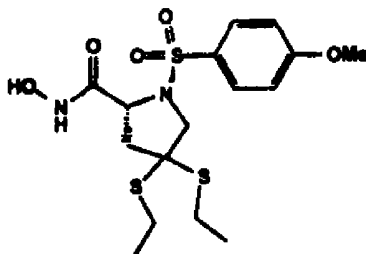
et løsemiddelsystem av etylacetat:heksan (1:1) for å gi tittelforbindelsen. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 314,0 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

b. (±)-(1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-karboksyl-5-pyrrolidinon: Den sulfonerte metylester **75a** (8,5 g; 27,12 mmol) løses opp i 60 ml av en THF- og metanol-blanding (3:1) Litiumhydroksid (2,27 g; 94,9 mmol) settes deretter til i THF og metanol (3:1). Ytterligere 10 ml metanol settes til reaksjonsblandingen for å forbedre løseligheten. Reaksjonsblandingen omrøres i 3 timer. Reaksjonen stoppes med vann, og blandingen inndampes deretter for å fjerne de organiske løsemidler. Vannsjiktet ekstraheres én gang med eter. Vannsjiktet surgjøres deretter til pH 2, ekstraheres tre ganger med etylacetat, vaskes med natriumklorid og tørkes over magnesiumsulfat. Dette inndampes for å gi tittelforbindelsen. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 300,0 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

c. (±)-(1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*O*-benzyl-*N*-hydroksykarboksamido-5-pyrrolidinon: Karboksylsyren **75b** (1,0 g; 3,3 mmol) løses opp i 15 ml DMF ved 0°C, etterfulgt av tilsetningen av trietylamin (1,37 ml; 9,9 mmol), 4-metylmorfolin-*N*-oksid (1,08 g; 9,9 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (1,33 g; 9,9 mmol) og 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimid (0,76 g; 4,01 mmol). Det hele omrøres i 30 minutter, etterfulgt av tilsetningen av benzylamin (0,64 g; 4,01 mmol). Reaksjonsblandingen omrøres over natten. Reaksjonen stoppes med mettet natriumbikarbonat, og blandingen ekstraheres tre ganger med etylacetat, vaskes med 1*N* HCl og natriumklorid, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Kromatografi utføres på kiselgel ved bruk av etylacetat og metylenklorid (5:1) for å gi tittelforbindelsen. CI^+ MS: m/z (rel. intensitet) 404,0 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100).

d. (±)-(1*N*)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2*R*)-*N*-hydroksykarboksamido-5-pyrrolidinon: Det benzyl-beskyttede laktam **75c** (0,42 g; 1,04 mmol) løses opp i 20 ml etylacetat, etter-

fulgt av tilsetningen av palladium på aktivert karbon (vått) (0,042 g [10 vekt%]). Reaksjonskolben avgasses for alt oksygen og settes deretter under hydrogenballong-trykk over natten. Etter at kolben er blitt avgasset for hydrogen, avfiltreres palladiumet gjennom celitt, og etylacetat rotasjons-avdampes. Forbindelsen omkrystalliseres med etylacetat og heksan for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z (rel. intensitet) 314,0 (M^+H , 100).



EKSEMPEL 76

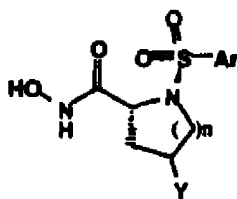
10 a. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-karbometoksy-4,4-dithiolethylpyrrolidin: Ketonet **25a** (1,5 g; 4,79 mmol) løses opp i 30 ml vannfritt diklormetan, og deretter settes etan-
 15 tiol (0,53 ml; 7,18 mmol) og borantrifluorideterat (0,24 ml; 1,91 mmol) til. Den dannede blanding omrøres ved rom-
 temperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen bråkjøles ved
 tilsetning av 1N natriumhydroksid, og ekstraheres deretter
 tre ganger med etylacetat. De organiske sjikt vaskes med
 vann og mettet ammoniumkloridoppløsning, tørkes ($MgSO_4$),
 filtreres og inndampes under redusert trykk for å gi tit-
 20 telforbindelsen. CI^+ MS: m/z 420 (M^+H).

b. (1N)-4-Metoksyfenylsulfonyl-(2R)-N-hydroxycarbonyl-4,4-dithiolethylpyrrolidin: Tioketalen **76a** (0,32 g; 0,89 mmol) settes til en 1,5 M oppløsning av kaliumhydrok-
 sylamin (4,0 ml; fremstilt slik det beskrives i Fieser and
 25 Fieser, vol. 1, s. 478). Reaksjonsblandingen omrøres over
 natten og surgjøres deretter med 1N HCl. Den dannede blan-
 ding ekstraheres deretter 3 ganger med etylacetat, tørkes
 ($MgSO_4$), filtreres og inndampes under redusert trykk. Kro-

matografi ble utført på kiselgel ved bruk av EtOAc:heksan:maursyre (1:1:0,1) som elueringsmiddel for å gi tittelforbindelsen. ESI MS: m/z 421 ($M^+ + H$), 443 ($M^+ + Na$).

EKSEMPLENE 77-180

- 5 De følgende forbindelser fremstilles ved bruk av fremgangsmåten som ble beskrevet og eksemplifisert ovenfor. I disse eksempler betyr R_1 HONH, Z og W betyr hydrogen, og Y- og Ar-substitusjonen samt ringstørrelsen angis i den følgende tabell. Et forenklet diagram av molekylet som bringes som eksempel, er dermed:



	Y	Ar	n
Eksempel 78	-OH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 79	-OH	4- <i>i</i> -BuO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 80	-OH	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 81	-OH	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 82	-OH	4-(4-Cl-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 83	-OH	4-(4-Br-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 84	-OH	4-(4-Me-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 85	-OH	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 86	-OH	4-(4-CN-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 87	-OH	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 88	-OH	4-EtO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 89	-OH	4- <i>i</i> -PrO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 90	-OH	4- <i>n</i> -PrO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 91	-OH	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 92	-OH	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 93	-OH	4-(4-F-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 94	-OH	4-(4-Cl-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 95	-OH	4-(4-Br-C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄ -	1

Eksempel 96	-OH	4-(4-Me ₂ N-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 97	-OH	4-(4-CN-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 98	-OH	4-(4-MeO-C ₆ H ₄)-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 99	-OH	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 100	-OH	4-(3-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 101	-OH	4-(2-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 102	-OH	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	1
Eksempel 103	-OH	C ₆ H ₅ CH ₂ -	1
Eksempel 104	-OH	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Eksempel 105	-OH	(2-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Eksempel 106	-OH	4-(C ₆ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 107	-OH	4-(C ₅ H ₁₁)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 108	-OH	4-(C ₆ H ₁₃)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 109	-OH	4-(CH ₃ OCH ₂ CH ₂)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 110	-OH	5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-	1
Eksempel 111	-OH	5-(3-isoksazolyl)-2-tienyl-	1
Eksempel 112	-OH	5-(2-(metyltio)-pyrimidin-4-yl)-2-tienyl-	1
Eksempel 113	-OH	5-(3-(1-metyl-5-(trifluormetyl)-pyrazolyl)-2-tienyl-	1
Eksempel 114	-NHP(O)(CH ₃)C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 115	-NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 116	-NHCO(2-pyridyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 117	-NHCOCH ₂ NMe ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 118	-NHCO-2-(1-metyl)-imidazyl	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 119	-NHCO ₂ CH ₃	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 120	-NHCOC ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 121	-NMe ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 122	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 123	-NMe ₂	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 124	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 125	-N(CH ₂ CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 126	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 127	-N(CH ₂ CH ₃)SO ₂ CH ₃	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1

Eksempel 128	-N(CH ₂ CH ₃)COCH ₃	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 129	-N(CH ₃)CO(2-pyridyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 130	-N(CH ₃)CO(4-pyridyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 131	-N(CH ₃)COC ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 132	-N(CH ₃)CO-1N-metyl-piperazin	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 133	-N(CH ₃)COH	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 134	-N(CH ₃)COCH ₂ OCH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 135	-N(CH ₃)COCH(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 136	-N(CH ₃)CO(furanyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 137	-N(CH ₃)CO(oksazolinyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 138	-N(CH ₃)COCH ₂ CN	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 139	-N(CH ₃)CO(CH ₂)N(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 140	-N(CH ₃)SO ₂ -3-(1N-metylimidazyl)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 141	-N(CH ₃)SO ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 142	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 143	-CH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₅	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 144	-CH ₂ NHCOC ₆ H ₅	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 145	-CH ₂ NHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 146	-CH ₂ N(CH ₃)COCH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 147	-CH ₂ N(CH ₃)SO ₂ C ₆ H ₅ OMe	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 148	-CH ₂ N(CH ₂ C ₆ H ₅)SO ₂ CH ₃	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 149	-OH	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	2
Eksempel 150	-S-C ₆ H ₅	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	2
Eksempel 151	-(OMe) ₂	CH ₃ OC ₆ H ₄ -	2
Eksempel 152	-OH	BrC ₆ H ₄ -	2
Eksempel 153	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-EtO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 154	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-i-PrO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 155	-3-metyl-1-hydantoyl-	5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-	1
Eksempel 156	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 157	-3-metyl-1-hydantoyl-	2-Me-4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 158	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 159	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 160	-3-metyl-1-hydantoyl-	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Eksempel 161	-3-metyl-1-hydantoyl-	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1

Eksempel 162	-1N-morfolino	4-EtO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 163	-1N-morfolino	4- <i>i</i> -PrO-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 164	-1N-morfolino	5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-	1
Eksempel 165	-1N-morfolino	4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 166	-1N-morfolino	2-Me-4-Br-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 167	-1N-morfolino	4-(C ₆ H ₅)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 168	-1N-morfolino	4-(4-F-C ₆ H ₄)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 169	-1N-morfolino	(4-C ₅ H ₄ N)CH ₂ CH ₂ -	1
Eksempel 170	-1N-morfolino	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 171	-1N-valerolaktamyl-	(4-C ₅ H ₄ N)OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 172	-1N-valerolaktamyl-	4- <i>n</i> -BuOC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 173	-(OMe) ₂	CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 174	-(OMe) ₂	CH ₃ CN ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 175	-(OMe) ₂	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 176	-(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 177	-(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ CN ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 178	-(OCH ₂ CH ₃) ₂	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1
Eksempel 179	-(OCH ₂ CH ₂ OCH ₃)	CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 180	-(OCH ₂ CH ₂ OCH ₃)	CH ₃ CN ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ -	1
Eksempel 181	-(OCH ₂ CH ₂ OCH ₃)	4-(4-C ₅ H ₄ N)O-C ₆ H ₄ -	1

Eksemplene 78-113 fremstilles analogt med eksempel 1, ved bruk av det på egnet måte funksjonaliserte sulfonylchlorid. Sulfonylchloridene som brukes for å fremstille de ovennevnte eksempler, blir enten ervervet fra kilder i handelen, eller fremstilles på kjent måte. F.eks. ble 4-fenoksyfenylsulfonylchloridet som ble brukt for fremstilling av eksempel 17, fremstilt slik det beskrives av R.J. Cremllyn et al. i *Aust. J. Chem.*, 1979, 32, 445.52.

- 10 Eksemplene 114-120 fremstilles ved fremgangsmåtene som beskrives i eksemplene 42-61, ved bruk av det egnede alkyl-, acyl-, sulfonyl-, fosfinyl- eller isocyanat-derivat.

Eksemplene 129-141 fremstilles ved å først mono-metylere det egnede primære amin-derivat slik det beskrives av S. Krishnamurthy et al. i *Tetrahedron Lett.* 1983, 23 (33) 3315, og deretter å sette til det egnede alkyl-, acyl-,
 5 sulfonyl-, fosfinyl- eller isocyanat-derivat slik det ble beskrevet i eksemplene 42-61.

Eksemplene 142-148 fremstilles ved cyanid-tilsetning til mesylatet **15a**, etterfulgt av en reduksjon til det tilsvarende frie amin og behandling med det egnede alkyl-, acyl-,
 10 sulfonyl- eller fosfinyl-derivat.

Eksemplene 149-152 fremstilles ved ketalisering eller reduksjon og/eller nukleofil substitusjon av den på egnet måte funksjonaliserte 4-ketopipekolinsyre som beskrives av J.-P. Obrecht et al. i *Organic Synthesis* 1992, 200.

15 Eksemplene 153-161 fremstilles slik det ble beskrevet i eksempel **68**.

Eksemplene 162-170 fremstilles slik det ble beskrevet i eksempel **65**.

Eksemplene 171-172 fremstilles ved acylering av et primært
 20 amin av typen **43c** med 5-bromvalerylklorid, etterfulgt av en base-fremmet ringlukning og hydroksamsyre-dannelse.

Eksemplene 173-181 fremstilles ved standard ketalisasjonsmetoder av ketoner av typen **25a**.

Disse eksempler gir fagmannen tilstrekkelig veiledning for
 25 å utøve foreliggende oppfinnelse, og skal ikke på noen måte begrense oppfinnelsen.

Sammensetnings- og anvendelseseksempler

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige for å fremstille sammensetninger for behandling av lidelser og lig-

- nende. De følgende sammensetnings- og anvendelseseksempler skal ikke begrense oppfinnelsen, men heller gi fagmannen veiledning ved fremstilling og anvendelse av forbindelser, sammensetninger og fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen. I
- 5 hvert tilfelle kan forbindelser med formel I erstatte eksempel-forbindelsen som vises i det følgende, med lignende resultater.

- Anvendelsene som føres opp i form av eksempler, skal ikke begrense oppfinnelsen, men veilede fagmannen ved anvendelse
- 10 av forbindelsene, sammensetningene og fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen. En fagman vil forstå at eksemplene skal veilede, og kan varieres i samsvar med forstyrrelsen og pasienten.

Eksempel A

- 15 En tablett-sammensetning for oral administrasjon ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde</u>
Forbindelsen fra eksempel 9	15 mg
Melkesukker	120 mg
20 Maisstivelse	70 mg
Talkum	4 mg
Magnesiumstearat	1 mg

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

- 25 En kvinnelig menneskelig pasient som veier 60 kg og lider av reumatoid artritt, behandles i henhold til en fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Nærmere bestemt administreres i 2 år en kur med tre tabletter daglig oralt til pasienten.

Etter avsluttet behandlingsperiode undersøkes pasienten, og viser seg å ha nedsatt betennelse og forbedret bevegelighet uten ledsagende smerter.

Eksempel B

- 5 En kapsel for oral administrasjon ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde</u> <u>(% vekt/vekt)</u>
	Forbindelse fra eksempel 3	15%
10	Polyetylenglykol	85%

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

- Et menneske av hannkjønn som veier 90 kg og lider av osteoartritt, behandles i henhold til en fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse. Nærmere bestemt administreres i 5 år én kapsel som inneholder 70 mg av forbindelsen fra eksempel 3, daglig til pasienten.

- Etter avsluttet behandlingsperiode undersøkes pasienten ved ortoskopi, og det viser seg at erosjonen/fibrillasjonen av leddbrusken ikke har fremskredet ytterligere.

Eksempel C

En saltvann-basert sammensetning for lokal administrasjon ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde</u> <u>% (vekt/vekt)</u>
25	Forbindelse ifølge eksempel 13	5%
	Polyvinylalkohol	15%
	Saltvann	80%

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

En pasient med dyp korneal abrasjon påfører dråpene på hvert øye to ganger daglig. Groingen fremskyndes uten visuelle følgetilstander.

Eksempel D

En topisk sammensetning for lokal administrasjon ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

	<u>Sammensetning</u>
<u>Bestanddel</u>	<u>(% vekt/vol)</u>
Forbindelse fra eksempel 3	0,20
Benzalkoniumklorid	0,02
Timerosal	0,002
d-Sorbitol	5,00
15 Glycin	0,35
Aromatiske stoffer	0,075
Renset vann	<u>q.s.</u>
Tilsammen	100,00

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

En pasient som lider av kjemiske forbrenninger, påfører sammensetningen hver gang han skifter bandasje (b.i.d.). Arrdannelsen reduseres vesentlig.

Eksempel E

25 En inhalasjonsaerosolsammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

		<u>Sammensetning</u>
<u>Bestanddel</u>		<u>(% vekt/vol)</u>
	Forbindelse fra eksempel 2	5,0
	Alkohol	33,0
5	Askorbinsyre	0,1
	Mentol	0,1
	Natriumsakkarin	0,2
	Drivstoff (F12, F114)	<u>q.s.</u>
	Tilsammen	100,0
10	(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)	

En asthma-pasient sprøyter 0,01 ml gjennom en pumpeaktivator og inn i munnen mens han inhalerer. Asthma-symptomene avtar.

15 Eksempel F

En topisk oftalmisk sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles, omfattende:

		<u>Sammensetning</u>
<u>Bestanddel</u>		<u>(% vekt/vol)</u>
20	Forbindelse fra eksempel 5	0,10
	Benzalkoniumklorid	0,01
	EDTA	0,05
	Hydroksyetylcellulose ("NATROSOL" M)	0,50
	Natriummetabisulfitt	0,10
25	Natriumklorid (0,9%)	<u>q.s.</u>
	Tilsammen	100,0

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

30 En menneskelig pasient av hannkjønn som veier 90 kg og lider av korneale ulcerasjoner, behandles i henhold til en fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen. Nærmere bestemt admi-

nistreres i 2 måneder en saltvannoppløsning som inneholder 10 mg av forbindelsen fra eksempel 5, til det rammede øye av pasienten to ganger daglig.

Eksempel G

- 5 En sammensetning for parenteral administrasjon fremstilles, omfattende:

<u>Bestanddel</u>	<u>Mengde</u>
Forbindelsen fra eksempel 4	100 mg/ml bærer

Bærer:

- | | | |
|----|---|-------|
| 10 | Natriumcitratbuffer med
(prosent beregnet på bærerens vekt): | |
| | Lecitin | 0,48% |
| | Karboksymetylcellulose | 0,53 |
| | Povidon | 0,50 |
| 15 | Metylparaben | 0,11 |
| | Propylparaben | 0,011 |

De ovennevnte ingredienser blandes, og det dannes en suspensjon. Ca. 2,0 ml av suspensjonen administreres ved injeksjon til et menneske med en pre-metastatisk svulst.

- 20 Injeksjonsstedet er vis-à-vis svulsten. Denne dosering gjentas to ganger daglig i ca. 30 dager. Etter 30 dager avtar sykdommens symptomer, og doseringen nedsettes gradvis for å vedlikeholde pasientens tilstand.

- (Andre forbindelser som har en struktur i henhold til for-
25 mel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

Eksempel H

Det fremstilles en munnvann-sammensetning:

	<u>Bestanddel</u>	<u>% vekt/vol</u>
	Forbindelse fra eksempel 1	3,00
	SDA40-alkohol	8,00
	Smakstoff	0,08
5	Emulgeringsmiddel	0,08
	Natriumfluorid	0,05
	Glycerin	10,00
	Søtstoff	0,02
	Benzoesyre	0,05
10	Natriumhydroksid	0,20
	Fargestoff	0,04
	Vann	resten ad 100%

En pasient med tannkjøtt-sykdom bruker 1 ml av munnvannet tre ganger daglig for å forebygge ytterligere oral degenerasjon.

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

Eksempel I

En drops-sammensetning fremstilles:

	<u>Bestanddel</u>	<u>% vekt/vol</u>
20	Forbindelsen fra eksempel 3	0,01
	Sorbitol	17,50
	Mannitol	17,50
	Stivelse	13,60
25	Søtstoff	1,20
	Smakstoff	11,70
	Fargestoff	0,10
	Maissyrop	resten ad 100%

En pasienter tar dropsene for å forebygge løsning av et implantat i overkjeven. (Andre forbindelser som har en struktur i henhold til formel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

Eksempel J
Tyggegummi-sammensetning

	<u>Bestanddel</u>	<u>% vekt/vol</u>
	Forbindelsen fra eksempel 1	0,03
5	Sorbitol-krystaller	38,44
	Paloja-T-gummibase*	20,00
	Sorbitol (70% vandig oppløsning)	22,00
	Mannitol	10,00
	Glycerin	7,56
10	Smakstoff	1,00

En pasient tygger tyggegummi for å forebygge at tann-
protesene løsner.

(Andre forbindelser som har en struktur i henhold til for-
mel (I), kan brukes med hovedsaklig lignende resultater.)

15 Eksempel K

	<u>Bestanddel</u>	<u>% vekt/vol</u>
	Forbindelse fra eksempel 25	4,0
	USP-vann	50,656
	Metylparaben	0,05
20	Propylparaben	0,01
	Xantan-gummi	0,12
	Guar-gummi	0,09
	Kalsiumkarbonat	12,38
	Antiskummiddel	1,27
25	Sakkarose	15,0
	Sorbitol	11,0
	Glycerin	5,0
	Benzylalkohol	0,2
	Sitronsyre	0,15
30	Kjølemiddel	0,00888
	Smakstoff	0,0645
	Fargestoff	0,0014

Sammensetningen fremstilles ved å først blande 80 kg glycerin og all benzylalkoholen, og å oppvarme til 65°C, deretter langsomt sette til og blande sammen metylparaben, propylparaben, vann, xantan-gummi og guar-gummi. Bland sammen
5 disse ingredienser i ca. 12 minutter med en "in-line mixer" fra Silverson. Sett deretter langsomt til de følgende ingredienser i den følgende rekkefølge: resten av glycerinet, sorbitol, antiskummiddel C, kalsiumkarbonat, sitronsyre og sakkarose. Slå sammen smakstoffer og kjølemidler
10 adskilt, og sett dem deretter langsomt til de andre ingredienser. Rør om i ca. 40 minutter.

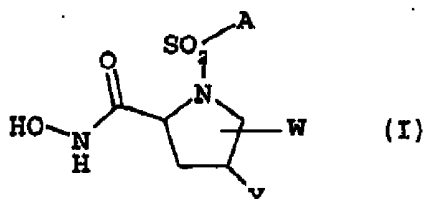
Pasienten tar formuleringen for å forebygge en oppblussing av kolitt.

Alle publikasjoner som ble oppført heri, innlemmes hermed
15 heri ifølge henvisning.

Selv om bestemte utførelser av foreliggende oppfinnelse er blitt beskrevet, vil det være åpenbart for fagmannen at det kan gjøres forskjellige endringer og modifikasjoner av foreliggende oppfinnelse uten å fravike fra idéen og rammen
20 for oppfinnelsen. De vedlagte krav er ment å skulle dekke alle slike modifikasjoner som ligger innen rammen for oppfinnelsen.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med en struktur i henhold til formel (I)



hvor:

A er fenyl eller tienyl eventuelt substitueret med C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkoksy-C₁-C₆-alkoksy, fenoksy, halogen, NO₂, C₁-C₆-alkyl, pyridyl, haloalkoksy, pyridyloksy, halofenoksy, fenyl, halofenyl, fenylamidyl eller sulfonylfenyl;

W er én eller flere C₁-C₆-alkyl eller fenyl;

Y er uafhængig én eller flere af hydroksy, heteroalkyl, heteroaryl, fenyl, SR₁, C₁-C₆-alkoksy, heteroaryloksy inklusive pyridinyloksy, fenyloksy eventuelt substitueret med morfolinyl, aminofenyl eller C₁-C₆-alkoksyfenyl, fenylester, amino hvori amino er af formel NR₃R₄, hvori R₃ og R₄ er uafhængig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl eventuelt substitueret med fenyl eller pyridyl, SO₂R₂, COR₅; og

R₁ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, fenyl eller heteroaryl eventuelt substitueret med halo-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy;

R₂ er C₁-C₆-alkyl, eventuelt med C₁-C₆-alkoksy substitueret fenyl eller eventuelt med C₁-C₆-alkyl substitueret imidazolyl;

R₅ er bifenyl, fenyl-C₁-C₄-alkyl eller C₁-C₈-alkyl som eventuelt er substituert med OH eller benzyloksy i alkylkjeden eller amino;

en optisk isomer, diastereomer eller enantiomer med formel
5 (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor:

heteroalkylenheter er valgt fra piperidinyll, morfolinyll, tiomorfolinyll og eventuelt med C₁-C₆-alkyl, C₂-C₇-alkenyl eller okso substituert imidazolidin;

10 heteroarylenheter er valgt fra eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert imidazolyl, benzotiazolyl, isotiazolidin, furyll, pyrimidinyll, benzthiazolyl, kinolinyll, pyrazinyll.

2. Forbindelse i henhold til krav 1,
hvor A er fenyl eller substituert fenyl og substitusjonen
15 er med hydroksy, C₁-C₆-alkoksy, nitro eller halogen.

3. Forbindelse ifølge ethvert av krav^{ene} 1 eller 2,
hvor Y er uavhengig én eller flere hydroksy, C₁-C₆-alkoksy, amino, hvor amino er av formel NR₃R₄, hvor R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, SO₂R₂, COR₅.

20 4. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3,
hvor Y er uavhengig én eller flere hydroksy, amino, hvor amino er av formel NR₃R₄, hvor R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra hydrogen, C₁-C₆-alkyl, SO₂R₂, COR₅.

5. Forbindelse ethvert foregående krav,
25 hvor forbindelsen er valgt fra:

(1N)-(4-metoksyfenylsulfonyl)-(2R)-N-hydroksykarboksamid-
(4S)-hydroksypyrrolidin;
(1N)-(4-metoksyfenylsulfonyl)-(2R)-N-hydroksykarboksamid-
(4S)-hydroksypyrrolidin;

- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2S) -N-hidroksykarboksamid- (4R) -hidroksypyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2S) -N-hidroksykarboksamid- (4S) -hidroksypyrrolidin;
- 5 (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid (4S) -metoksy-pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - (2-mercapto-benzotiazolyl) pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid (4R) - (2-mercaptobenzo-tiazolyl) pyrrolidin;
- 10 (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - [(1N) -metyl-2-mercaptoimidazyl] -pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4R) - [(1N) -metyl-2-mercaptoimidazyl] -pyrrolidin;
- 15 (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid (4S) -fenoksy-pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - (4-benzyloksy) -fenoksy-pyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl - (2R) -N-hidroksykarboksamid-
- 20 (4S) - (3-N-fenylamino) fenoksy-pyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) -fenoksy-pyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonamido- (2R) -N-hidroksykarboksamid (4S) -mercaptofenyl-pyrrolidin;
- 25 (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - (4-metoksyfenyl-tioloksy) pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - (3-metoksy-mercaptofenyl) pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) - (n-heksylamino) -pyrrolidin;
- 30 (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -hidroksykarboksamid- (4S) -tiopyrrolidin;
- (1N) - (4-metylphenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4S) -hidroksypyrrolidin;
- 35 (1N) - (3,4-dimetoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4R) -hidroksypyrrolidin;
- (1N) - (2-nitro-4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) -N-hidroksykarboksamid- (4R) -hidroksypyrrolidin;

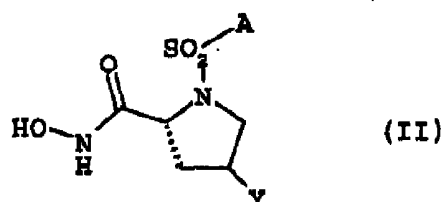
- (1N) - 4-n-butoksyfenylsulfonamido- (2R) - N-hydroksykarboksamid (4R) - hydroksypyrrolidin;
- (1N) - (4-n-butoksyfenylsulfonyl) - (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - hydroksypyrrolidin;
- 5 (1N) - (4-n-butoksyfenylsulfonyl) - (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (2-mercapto-benzotiazolyl) pyrrolidin;
- (1N) - (2-nitro-4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (2-mercapto-benzotiazolyl) - pyrrolidin;
- (1N) - (4-metoksyfenylsulfonyl) - (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (4-metoksyfenyl-tioloksy) pyrrolidin;
- 10 (±) - (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- 5-pyrrolidinon;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksy- karboksamid- (4,4R) - hydroksy-etylpyrrolidin;
- 15 (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (3-pyridyloksy) - pyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (3S) - fenylpyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4,4) - (R) - gem-hydroksyfenylpyrrolidin;
- 20 (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- 3,3-dimetyl- (4R) - hydroksypyrrolidin;
- (1N) - 4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (3-pyridyloksy) - pyrrolidin;
- 25 (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - N,N- (3-pyridylmetyl) - (metansulfonyl) - aminopyrrolidin;
- (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - 1-piperidyl- pyrrolidin;
- (1N) - 4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - 1-piperidyl- pyrrolidin;
- 30 (1N) - 4-n-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - morfolino- pyrrolidin;
- (1N) - 4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - morfolino- pyrrolidin;
- 35 (1N) - 4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (4,4-dioksytiomorfolino- pyrrolidin;
- (1N) - 4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) - N-hydroksykarboksamid- (4S) - (4,4-dioksytiomorfolino- pyrrolidin;

- (1N) -4-metoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (3N-metylhydantoyl) -pyrrolidin;
 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (3N-metylhydantoyl) -pyrrolidin;
 5 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (3N-allyl-hydantoyl) -pyrrolidin;
 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (4-dimetylhydantoyl) -pyrrolidin;
 10 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (4S-metylhydantoyl) -pyrrolidin;
 (1N) -4- (2-metoksyetoksy) -fenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksy-
 karboksamid- (4S) - (1N) - (3N-metylhydantoyl) -pyrrolidin;
 (1N) -4-fenoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamid-
 (4S) -1N- (3N-metylhydantoyl) -pyrrolidin;

- 15 6. Forbindelse ifølge ethvert foregående krav,
 hvori forbindelsen er valgt fra:

- (1N) -4-fenoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamido-
 (4R) -hydroksypyrrolidin;
 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamido-
 20 (4R) -hydroksypyrrolidin;
 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamido-
 (4S) -hydroksypyrrolidin;
 (1N) -4-n-butoksyfenylsulfonyl- (2R) -N-hydroksykarboksamido-
 (4S) -morfolinopyrrolidin.

- 25 7. Forbindelse med følgende formel



hvor:

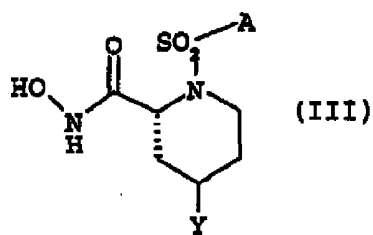
A er $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$; og Y er valgt fra gruppen bestående av
 $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCOC}_6\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{OMe}$,
 og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{SO}_2\text{CH}_3$; eller

5 Y er -3-metyl-1-hydantoyl-; og A er valgt fra gruppen
 bestående av 4-EtO-C₆H₄-, 4-i-PrO-C₆H₄-, 5-(2-pyridinyl)-
 2-tienyl-, 4-Br-C₆H₄-, 2-Me-4-Br-C₆H₄-, 4-(C₆H₅)O-C₆H₄-, 4-
 (4-F-C₆H₄)O-C₆H₄-, (4-C₅H₄N)CH₂CH₂-, 4-(4-C₅H₄N)O-C₆H₄-;
 eller

10 Y er -1N-morfolin; og A er valgt fra gruppen bestående av
 4-EtO-C₆H₄-, 4-i-PrO-C₆H₄-, 5-(2-pyridinyl)-2-tienyl-, 4-
 Br-C₆H₄-, 2-Me-4-Br-C₆H₄-, 4-(C₆H₅)O-C₆H₄-, 4-(4-F-C₆H₄)O-
 C₆H₄-, (4-C₅H₄N)CH₂CH₂-, 4-(4-C₅H₄N)O-C₆H₄-; eller

Y er 1N-valerolactamyl; og A er valgt fra gruppen bestående
 15 av (4-C₅H₄N)OC₆H₄-, 4-n-BuOC₆H₄-.

8. Forbindelse med den følgende formel (III):



hvor:

Y er -OH og A er valgt fra gruppen bestående av $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$
 og BrC_6H_4- .

20 9. Anvendelse av en forbindelse ifølge ethvert av de
 foregående krav for fremstilling av en farmasøytisk sam-
 mensetning.

10. Forbindelse i henhold til ethvert av kravene 1 til 8 eller av den farmasøytiske sammensetning av krav 9 for å motvirke eller behandle en sykdom forbundet med uønsket metalloproteaseaktivitet i en pattedyrpasient.
- 5 11. Forbindelse i henhold til ethvert av krav 1 til 8 eller av den farmasøytiske sammensetning av krav 9 for behandling av muskelskjelettsykdom eller kakeksi.